

Aus der Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie und Hämatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss von Migration auf die Prävalenz der Thalassämie  
in einer Kohorte von Schwangeren in Berlin:  
eine retrospektive Analyse von Blutbildparametern**

*The impact of migration on the prevalence of thalassemia in a co-  
hort of pregnant women in Berlin:  
a retrospective analysis of blood count parameters*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dani Hakimeh

Datum der Promotion: 03.03.2023



## **Vorwort**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>iii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Einführung in die Thalassämie-Syndrome und Hämoglobin-Anomalien .....	5
1.1.1 Das Hämoglobin: Struktur, Funktion und molekulare Grundlage .....	5
1.1.2 Molekulare Regulation der Hämoglobin-Gene.....	7
1.1.3 Die Hämoglobinopathien .....	9
1.1.4 Die Pathogenese und das klinische Bild der Thalassämie .....	11
1.2 Diagnostik und Therapie .....	17
1.3 Die geographische Verteilung der Thalassämie.....	20
1.3.1 Einfluss der Migration auf die Prävalenz von Hämoglobinopathien .....	22
1.4 Die Thalassämie in Deutschland.....	23
1.5 Das Screening auf Hämoglobinopathien: Erfahrungen aus anderen Ländern ....	24
1.6 Zielsetzung der Arbeit .....	28
<b>2 Methodik</b> .....	<b>29</b>
2.1 Studienaufbau und Datensammlung.....	29
2.2 Die Vergleichskohorte .....	29
2.3 Die prädiktiven Formeln zur Erkennung einer Thalassämie-Trägerschaft.....	31
2.4 Die Prüfkohorte .....	32
2.5 Daten zur Migration, Geburtszahlen und Thalassämie-Trägerschaft in den Herkunftsländern.....	32
2.6 Die Datenverarbeitung und die statistische Auswertung.....	33
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1 Die Vergleichskohorte .....	37
3.1.1 Prüfung der prädiktiven Formeln auf Eignung bei der Vorhersage einer Thalassämie-Trägerschaft.....	38
3.2 Die Prüfkohorte .....	43

3.2.1 Einsatz der ausgewählten prädiktiven Formeln in der Prüfkohorte .....	44
3.2.2 Ergebnisse aus dem Einsatz der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 in der Prüfkohorte .....	48
3.2.3 Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte	49
3.3 Entwicklung der Migration nach Berlin und Deutschland .....	50
3.4 Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft unter Berücksichtigung der Entwicklung der Anträge auf Asylsuche .....	54
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1 Die Vergleichs- und Prüfkohorte .....	59
4.2 Die prädiktiven Formeln .....	61
4.3 Entwicklung der Thalassämie in Deutschland.....	63
4.4 Die Entwicklung der Zuwanderung nach Deutschland: aktueller Stand und Aussichten für die Zukunft.....	65
4.5 Limitation der Arbeit .....	67
4.5.1 Limitationen durch die ausgewählte Methodik .....	67
4.5.2 Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse .....	68
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>72</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>81</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>82</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>83</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>
<b>Bescheinigung des akkreditierten Statistikers .....</b>	<b>85</b>

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Die wichtigsten Hämoglobin-Varianten.....	7
Tab. 2:	Die bekannten Mutationen der Hämoglobin-Gene .....	9
Tab. 3:	Beispiele für Thalassämie-Mutationen nach Typ und betroffener Regulationsebene.....	11
Tab. 4:	Die wichtigsten Organkomplikationen bei der Thalassämie .....	14
Tab. 5:	Phänotypen und Genotypen der Thalassämie .....	16
Tab. 6:	Ergebnisse der Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening auf die Sichelzellkrankheit.....	24
Tab. 7:	Angewandte Methoden zum pränatalen Screening auf Hämoglobinopathien in einigen Ländern .....	25
Tab. 8:	Die Ergebnisse einiger nationaler Hämoglobinopathie-Programme .....	26
Tab. 9:	Charakteristika der Probandinnen in der Vergleichskohorte.....	37
Tab. 10:	Die eingeschlossenen prädiktiven Formeln .....	39
Tab. 11:	Prüfung der prädiktiven Formeln auf ihre Treffgenauigkeit in der Vergleichskohorte und in den Subgruppen, Teil I.....	41
Tab. 12:	Prüfung der prädiktiven Formeln auf ihre Treffgenauigkeit in der Vergleichskohorte und in den Subgruppen, Teil II.....	42
Tab. 13:	Jährliche Anzahl der mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 untersuchten Schwangeren aus der Prüfkohorte .....	45
Tab. 14:	Die Reproduzierbarkeit der prädiktiven Formel .....	47
Tab. 15:	Die Konkordanz der prädiktiven Formel .....	47
Tab. 16:	Geschätzte Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte nach der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4.....	49
Tab. 17:	Entwicklung der weiblichen ausländischen Bevölkerung in Deutschland im Alter von 15 bis 50 Jahren im Zeitraum 2011 – 2020 .....	52
Tab. 18:	Jährlicher Anteil der mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 geprüften Schwangeren an den Gesamtgeburtstzahlen in Berlin.....	58

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und ihre Verschiebungen .....	6
Abb. 2:	Normale Umschaltung der Globingenexpression in der Entwicklung .....	8
Abb. 3:	Die Pathogenese der ineffektiven Erythropoese .....	13
Abb. 4:	Geografische Verteilung von Thalassämie und Malaria in den 1940er Jahren vor der Eradikation der Malaria in Südeuropa .....	20
Abb. 5:	Weltkartendiagramm zur Darstellung der globalen Verteilung von Schwangeren mit Trägerschaft für die $\alpha$ -Thalassämie und relevanten $\beta$ -Hämoglobinopathien.....	22
Abb. 6:	Flussdiagramm des Studienaufbaus und der hämatologischen Charakteristika der Vergleichskohorte.....	38
Abb. 7:	Anzahl der eingeschlossenen Schwangeren pro Jahr nach Prüfzentrum.	43
Abb. 8:	Jährliche Anzahl der eingeschlossenen Schwangeren in der Prüfkohorte sowie ihr Anteil an der jährlichen Gesamtgeburtzahl in Berlin .....	44
Abb. 9:	Anzahl der Blutbildbestimmungen der eingeschlossenen Schwangeren in der Prüfkohorte aus dem St. Joseph Krankenhaus in Relation zum Entbindungstermin.....	44
Abb. 10:	Box-Plot-Diagramm über die Verteilung der Erythrozyten-Indizes der nach prädiktiver Formel positiv getesteten Blutbilder von Schwangeren aus der Prüfkohorte im Vergleich zur Verteilung in der gesamten Prüfkohorte .....	46
Abb. 11:	Box-Plot-Diagramm über die Verteilung der Erythrozyten-Indizes der Blutbilder von Schwangeren aus der Prüfkohorte nach der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 .....	48
Abb. 12:	Entwicklung der unter Einsatz der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte im Beobachtungszeitraum 2013 – 2020 .....	50
Abb. 13:	Weltkartendiagramm zur Darstellung der Anzahl der in der Bundesrepublik lebenden ausländischen Frauen im Alter von 15 bis 50 Jahre nach Staatsangehörigkeit am Stichtag 31.12.2020 und des Entwicklungssaldos der in der Bundesrepublik lebenden ausländischen Frauen im Alter von 15 bis 50 Jahre nach Staatsangehörigkeit zwischen den Jahren 2011 und 2020 .....	51
Abb. 14:	Jährliche Anzahl der Asylbewerber nach dem Herkunftsland sowie die Prävalenz von $\alpha$ -Thalassämie bzw. relevanten $\beta$ -Hämoglobinopathien unter den Schwangeren in der Herkunftsbevölkerung.....	55
Abb. 15:	Jährliche Entwicklung der Anzahl der Asylanträge in Deutschland und in Berlin im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte .....	56
Abb. 16:	Jährliche Entwicklung der Anzahl der Asylanträge und der Anzahl der in Berlin lebenden ausländischen Bevölkerung im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte .....	56

---

Abb. 17:	Jährliche Entwicklung der Asylanträge und der in Berlin lebenden ausländischen Bevölkerung im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte .....	57
Abb. 18:	Jährliche Entwicklung der Anzahl an Asylanträgen in Deutschland seit 1990 .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

2,3-DPG	2,3-Diphosphoglyzerat
Abb.	Abbildung
AUC	„ <i>area under the curve</i> “ = Die Fläche unter der Kurve
CHMP	„ <i>Committee for Medicinal Products for Human</i> “ = Ausschuss für Humanarzneimittel
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
EMA	„ <i>European Medicines Agency</i> “ = Europäische Arzneimittelbehörde
eng.	im Englischen
EU	Europäische Union
gap-PCR	PCR-Variante: sie amplifiziert die gelöschte DNA-Sequenz mit Hilfe von Primern, die die gelöschte Region flankieren
Hb	Das Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A, das adulte Hämoglobin
HbA2	Hämoglobin A2, eine weitere Form des adulten Hämoglobins
HbF	Hämoglobin F, das fetale Hämoglobin
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MLPA	„ <i>multiplex ligationdependent probe amplification</i> “ = Die multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
n.b.	nicht bestimmbar
Nr.	Nummer
o.g.	obengenannt
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PCR	„ <i>polymerase chain reaction</i> “ = Polymerase-Kettenreaktion
RBC	„ <i>red blood cell count</i> “ = Die Anzahl der Erythrozyten
RDW	„ <i>red cell distribution width</i> “ = Erythrozytenverteilungsbreite
RDW-CV	Variationskoeffizient der Erythrozytengröße (in Prozent)
RDW-SD	Standardabweichung der Erythrozytengröße (in Femtoliter)
ROC-Kurve	„ <i>receiver operating characteristic curve</i> “ = Die Kurve der Operationscharakteristik oder die Grenzwertoptimierungskurve
SUSAR	„ <i>Suspected Unexpected Serious Adverse Drug Reaction</i> “ = Verdacht einer schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Arzneimittelreaktion
Tab.	Tabelle
z.B.	zum Beispiel

## Zusammenfassung

Einleitung: Die Thalassämie gehört zu den häufigsten monogenen Erkrankungen weltweit. Laut Schätzung von Angastiniotis und Modell sind ca. 4,5% der gesamten Weltbevölkerung Anlageträger für eine Hämoglobinopathie (= Thalassämie-Syndrome oder anomale Hämoglobinvariante) mit heterogener geographischer Verteilung (1). In Deutschland wird die Trägerschaft von Hämoglobinopathien in der Bevölkerung mit ca. 0,48% als relativ gering eingestuft (2). Aufgrund der angestiegenen Zuwanderung in den letzten Jahren, insbesondere aus Ländern mit höheren Thalassämie-Prävalenzen, ist ein Anstieg der Thalassämie-Prävalenz in der Bevölkerung Deutschlands zu erwarten. Eine Einschätzung der Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaftszahlen kann wichtige Erkenntnisse zur Verbesserung verfügbarer Versorgungsinfrastrukturen, wie z.B. die Einführung eines Screenings auf Hämoglobinopathien im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge, beisteuern.

Methodik: In der vorliegenden Dissertation prüfte ich mit Hilfe einer prädiktiven Formel die Blutbilddaten von 35 717 Schwangeren, die in den Jahren 2013 bis 2020 in Berlin entbunden haben, auf eine mögliche Thalassämie-Trägerschaft. Die Auswahl der eingesetzten prädiktiven Formel erfolgte nach einer Vorprüfung in einer Vergleichskohorte.

Außerdem analysierte ich die Asyl- und die Zuwanderungszahlen, um ihre Entwicklung in den letzten Jahren zu bestimmen und mögliche Zusammenhänge mit der Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft unter den eingeschlossenen Schwangeren zu evaluieren.

Ergebnisse: Unter 47 geprüften prädiktiven Formeln zeigte die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 die besten Eigenschaften zum Screening der Blutbilddaten der Schwangeren auf das Vorliegen einer Thalassämie-Trägerschaft. Die mithilfe dieser Formel geschätzte Thalassämie-Trägerschaft war in allen untersuchten Jahren deutlich höher als die bisher bekannte Prävalenz in der Bevölkerung Deutschlands (Spannbreite: 2,4% - 5,1%). Die Daten verdeutlichten außerdem einen zeitlich versetzten Anstieg in der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft unter den Schwangeren nach dem Anstieg der Asylzahlen in den Jahren 2015 und 2016. Die Aufarbeitung der Zuwanderungsdaten aus dem letzten Jahrzehnt in Zusammenhang mit den Herkunftsländern und deren Prävalenzprofil für die Thalassämie-Syndrome legt eine Trägerschaft-Zunahme in der Bevölkerung Deutschlands nahe.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Dissertation präsentiert die ersten Indizien für eine Zunahme der Thalassämie-Trägerschaft bei schwangeren Frauen in Berlin im Zuge des jüngsten Anstiegs der Einwanderungszahlen. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von prospektiven Studien zur Entwicklung und Prüfung eines pränatalen Screening-Algorithmus auf Hämoglobinopathien-Trägerschaft im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. Hierdurch könnte die bisher empfohlene Bestimmung der Hämoglobinkonzentration (Hb) in der aktuellen Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (3) durch ein frühes und effizientes Stufendiagnostik-Verfahren ersetzt werden.

## Abstract

Introduction: Thalassemia is one of the most common monogenic diseases worldwide. According to an estimate by Angastiniotis and Modell approximately 4.5% of the world's population are carrier for a hemoglobinopathy (= thalassemia-syndrome or abnormal hemoglobin variant) with heterogeneous geographical distribution (1). In Germany, the carrier rate of hemoglobinopathies (0.48%) in the population is relatively low (2). Due to increased immigration in the recent years especially from countries with higher thalassemia prevalence, an increase in thalassemia prevalence in the current population of Germany is expected. An estimation of its development can provide important insights into necessary improvements of available care infrastructures for patients with hemoglobinopathies, such as the introduction of a screening for hemoglobinopathies as part of prenatal care.

Methods: In this doctoral thesis, blood count data of 35,717 pregnant women who gave birth in Berlin between 2013 and 2020 was screened for the presence of a possible thalassemia trait using a predictive formula. The predictive formula used was selected after preliminary testing in a comparison cohort. In a further step, asylum and immigration data was also analyzed to determine their evolution in recent years and to evaluate possible associations with the development of estimated thalassemia carrier rates among included pregnant women.

Results: Among 47 predictive formulas studied, Ravanbakhsh formula No. 4 showed the best characteristics for screening the blood count data of pregnant women. The estimated thalassemia carrier rate using this formula was significantly higher than the previously known prevalence in the German population in all years studied (range: 2.4% - 5.1%). The data also highlighted a temporally offset increase in estimated thalassemia carriers among pregnant women following the increase in asylum numbers in 2015 and 2016.

Reappraisal of immigration data from the past decade in relation to countries of origin and their prevalence profile for thalassemia syndromes also suggests an increase in carrier rates in the German population.

Conclusion: This doctoral thesis presents the first evidence for a possible increase in thalassemia carrier rates among pregnant women in Berlin in the wake of the recent increase in immigration.

These results highlight the need for prospective studies to develop and test a prenatal screening algorithm for hemoglobinopathy carriers in the context of prenatal care. Thus, the currently recommended determination of hemoglobin concentration in the current maternity guidelines of the G-BA (The Federal Joint Committee = *Gemeinsamer Bundesausschuss*) (3) could be replaced with an early and efficient stepwise diagnostic procedure.

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thalassämie-Syndrome und Hämoglobin-Anomalien

Im Folgenden wird eine Übersicht über das Krankheitsbild der Thalassämie gegeben, die zu den wichtigsten Hämoglobinopathien gehört. Hämoglobinopathien stellen eine heterogene Gruppe von Krankheiten dar, die durch quantitative und qualitative Anomalien in der Hämoglobinproduktion gekennzeichnet sind.

### 1.1.1 Das Hämoglobin: Struktur, Funktion und molekulare Grundlage

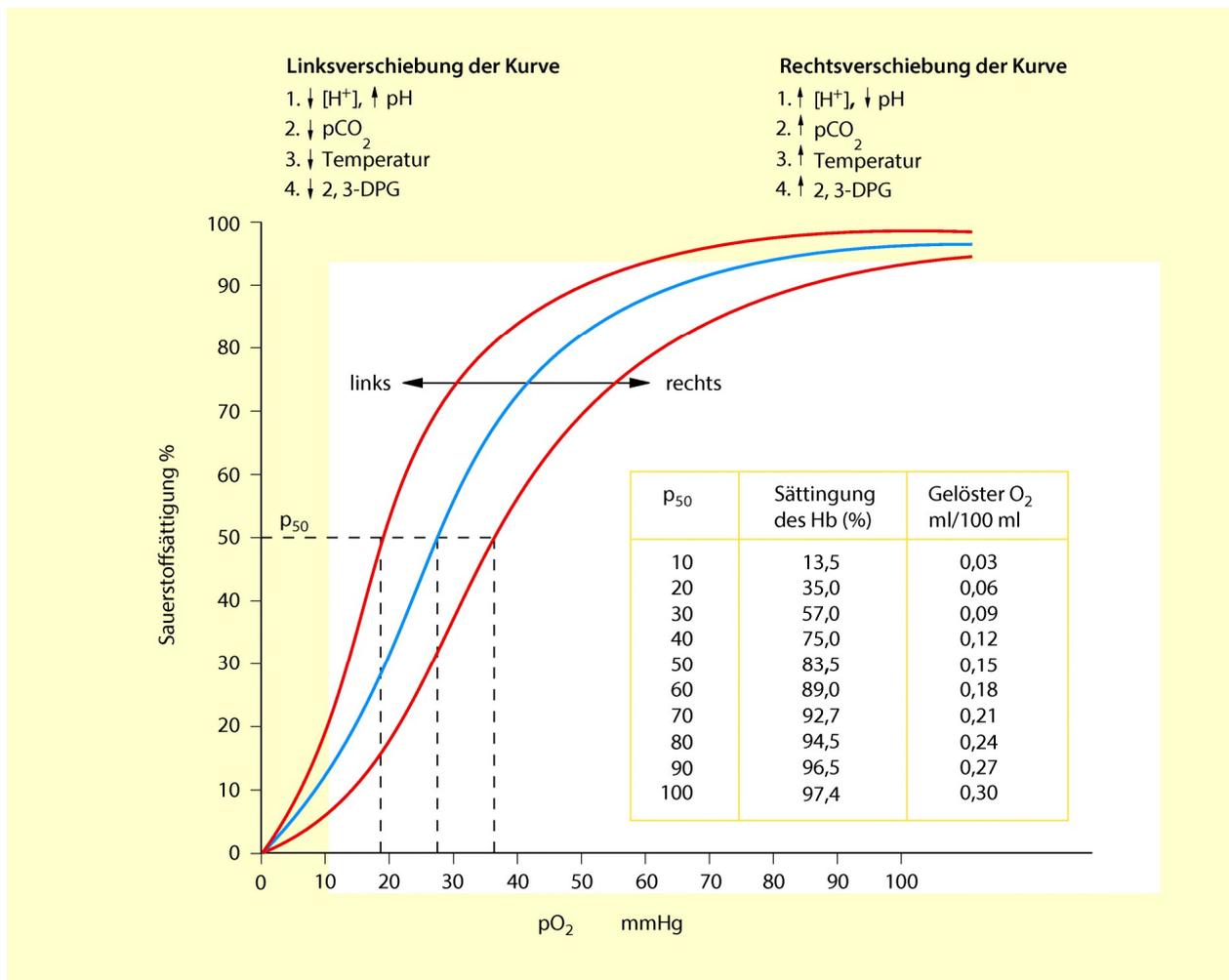
Das Hämoglobin ist ein heterotetrameres Protein, das den Sauerstofftransport über die Erythrozyten ermöglicht. Es besteht aus zwei  $\beta$ -Typ- und zwei  $\alpha$ -Typ-Untereinheiten. Die Untereinheiten bestehen jeweils aus einer Globinkette ( $\alpha$ -Ketten mit 141 Aminosäuren und  $\beta$ -Ketten mit 146 Aminosäuren) und einem Häm-Molekül. Dabei handelt es sich um ein Porphyrin-Molekül mit einem zentralen Eisenatom im reduzierten Zustand (Eisen-II-Ion,  $\text{Fe}^{2+}$ ), das für die Sauerstoffbindung notwendig ist. Vier der insgesamt sechs Koordinationsstellen des Eisen-Ions sind an die Porphyrin-Ringe und eine an das Histidin aus der umgebenden Globinkette gebunden. An die verbleibende freie Koordinationsstelle kann non-kovalent ein Sauerstoffmolekül reversibel gebunden werden. Auf diese Weise können durch ein Hämoglobinmolekül vier Sauerstoffmoleküle geladen, durch den Kreislauf transportiert und an das Zielgewebe abgegeben werden.

Die Globinketten sind variabel und bestimmen in ihrer Zusammensetzung die (resultierende) Hämoglobinvariante. Beim Erwachsenen überwiegt das adulte Hämoglobin A (HbA, auch HbA<sub>0</sub> genannt), welches neben den Häm-Molekülen aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Globinketten besteht ( $\alpha_2\beta_2$ ). Hingegen besteht das fetale Hämoglobin (HbF) aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Globinketten ( $\alpha_2\gamma_2$ ) (4).

Die Hauptfunktion des Hämoglobins besteht im Transport des Sauerstoffes aus der Lunge in das periphere Gewebe. Der Sauerstofftransport wird dabei durch die reversible Bindung von vier Sauerstoffmolekülen an die Häm-Gruppen der vier Untereinheiten des Hämoglobins gewährleistet. Die Reversibilität der Sauerstoffbindung bildet die Grundlage für die Funktion des Hämoglobins als Sauerstoffträger.

Die Sauerstoffbindungskurve reflektiert dabei den dynamischen Prozess der Sauerstoffaffinität, die durch verschiedene Faktoren wie die Temperatur, die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration (2,3-DPG), den pH-Wert oder die  $\text{CO}_2$ -Konzentration im Blut (Bohr-

Effekt) beeinflusst werden kann. Die Bindung von Sauerstoffmolekülen an einzelne Untereinheiten eines Hämoglobinmoleküls steigert die Sauerstoffaffinität der restlichen Untereinheiten und wird als kooperative Bindung des Sauerstoffs bezeichnet. Eine Funktion, die zum sigmoidalen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve führt (4, 5).



**Abb. 1: Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und ihre Verschiebungen** (übernommen aus (5))  
 2,3-DPG: Diphosphoglyzerat, p<sub>50</sub>: Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>), bei dem eine 50%ige O<sub>2</sub>-Sättigung des Hämoglobins erreicht wird

Zudem weisen die verschiedenen Hämoglobinvarianten häufig unterschiedliche physiologische Eigenschaften bei der Bindung von Sauerstoff auf. So besitzt das HbF eine höhere Sauerstoffaffinität und damit die Fähigkeit, den fetomaternalen Sauerstofftransport über die Plazenta zu erleichtern. Dies ist auf die herabgesetzte Bindungsfähigkeit des HbF für 2,3-DPG im Vergleich zum HbA zurückzuführen (4).

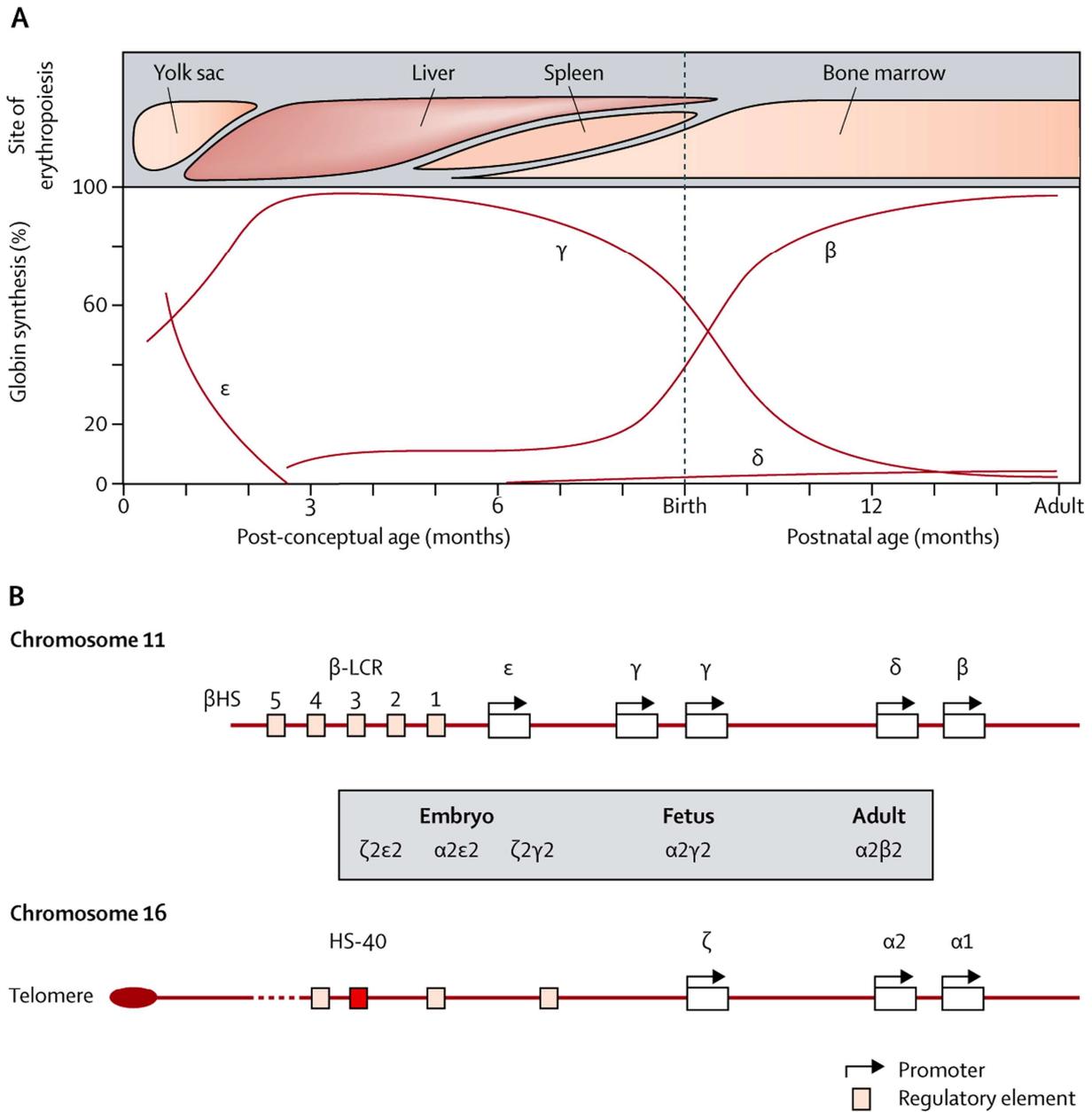
Das als Nebenprodukt der Glykolyse in den Erythrozyten und als Teilschritt des Rapoport-Luebering-Zyklus (6) entstandene 2,3-DPG dient durch seine Bindung an zwei β-

Untereinheiten als Stabilisator des Hämoglobins in seiner desoxygenierten Form bzw. T-Konformation (eng. „*tensed*“) und setzt somit die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins herab (4).

<b>Tab. 1: Die wichtigsten Hämoglobin-Varianten (7)</b>	
<i>Normvarianten</i>	
Adult	HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ): ca. 96-98% des gesamten Hämoglobins
	HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ): ca. 2,5-3,5% des gesamten Hämoglobins
Fetal	HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ): jenseits des ersten Lebensjahrs <1%
Embryonal	Hb Gower I ( $\zeta_2\varepsilon_2$ )
	Hb Gower II ( $\alpha_2\varepsilon_2$ )
	Hb Portland I ( $\zeta_2\gamma_2$ )
	Hb Portland II ( $\zeta_2\beta_2$ )
<i>Pathologische Varianten</i>	
	Hb Barts ( $\gamma_4$ )
	HbH ( $\beta_4$ )

### 1.1.2 Molekulare Regulation der Hämoglobin-Gene

In den letzten Jahrzehnten hat die intensiv untersuchte Hämoglobinsynthese als Modell für das Verständnis allgemeiner Prinzipien der Genregulation bei Säugetieren gedient. Die für die Hämoglobinproduktion regulierenden Gene sind in allen Säugetieren ähnlich und weisen auch eine Analogie zu Hämoglobingenen anderer Wirbeltiere auf (8). So werden bei den meisten untersuchten Arten embryonale Hämoglobine aus Erythroidzellen im Dottersack, fetale Hämoglobine aus Erythroidzellen in der Leber und adulte Hämoglobine aus Erythroidzellen im Knochenmark produziert. Dieses stimmt mit dem Verlauf und der Umstellung der Hämoglobinsynthese bei Menschen überein (siehe Abbildung 2). Im menschlichen Organismus sind für die Regulation des adulten Hämoglobins (HbA), das ausschließlich in den erythroiden Zellen exprimiert wird, die HBA1- und HBA2-Gene für die  $\alpha$ -Untereinheit und das HBB-Gen für die  $\beta$ -Untereinheit zuständig.



**Abb. 2: Normale Umschaltung der Globingenexpression in der Entwicklung** (übernommen aus (7))  
**A.** Dargestellt sind die Stationen der Hämatopoese in verschiedenen Entwicklungsstadien und die Expressionsniveaus der embryonalen, fetalen und adulten Globinketten in verschiedenen Gestationsaltern. **B.** Die Struktur der  $\alpha$ -ähnlichen und  $\beta$ -ähnlichen Globin-Gencluster ist zusammen mit der in jedem Entwicklungsstadium produzierten Hämoglobin-Variante abgebildet. Die Promotoren sind Regionen, die Transkriptionsfaktoren binden, darunter die Polymerase II, die das Gen in RNA (= RNS, Ribonukleinsäure) umschreibt. Enhancer und verwandte regulatorische Elemente binden ebenfalls Transkriptionsfaktoren und interagieren mit Promotoren, um die Menge der transkribierten RNA zu erhöhen. *HS*: "major upstream regulatory element" = vorgelagertes Hauptregulierungselement.  *$\beta$ -LCR*: " $\beta$ -locus control region" =  $\beta$ -Locus-Kontrollregion

Anders zu dem in Herz- und Skelettmuskelzellen produzierten Myoglobin, das von einem einzelnen Myoglobin-Gen (MB-Gen) reguliert wird, ist für die Expression des Hämoglobins eine Gruppe von mehreren verwandten Genen verantwortlich, die als  $\alpha$ -ähnliche-

(Chromosomenposition 16p13.3: 5'- $\zeta$ - $\alpha$ 2- $\alpha$ 1-3') und  $\beta$ -ähnliche-Globin-Gen-cluster (Chromosomenposition 11p15.4: 5'- $\epsilon$ - $\gamma$ - $\gamma$ - $\beta$ - $\delta$ -3') bezeichnet werden.

Die Reihenfolge der Globingene entspricht dabei ihrer Expressionsreihenfolge während der Ontogenese. Die Regulation der Synthese verschiedener Globinketten bedarf einer besonderen Genauigkeit, um das mittlere korpuskuläre Volumen, den Hämoglobingehalt (MCV bzw. MCH) sowie das Verhältnis von  $\alpha$ -ähnlichen zu den  $\beta$ -ähnlichen Globinketten möglichst konstant zu halten.

Dabei spielen regulatorische Regionen, Transkriptionsfaktoren und sonstige regulatorische Elemente eine zentrale Rolle (9), wie z.B.:

- Regulatorische Regionen: MCS-R2 (eng. *multispecies conserved sequence region 2*, auch bekannt als HS-40) sowie MCS-R1,3 und 4 für die  $\alpha$ -Globingene bzw. die  $\beta$ -LCR (eng.  *$\beta$ -globin locus control region*) für die  $\beta$ -Globingene
- Relevante Transkriptionsfaktoren: GATA1, KLF1, SCL, BCL11A und NF-E2
- Chromatinmodifikatoren wie z.B. Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung
- Sonstige *cis*- und *trans*-wirkende regulatorische Elemente

### 1.1.3 Die Hämoglobinopathien

Von den 1844 bisher bekannten Hämoglobinvarianten wurden bereits 854 Varianten mit pathologischen Veränderungen identifiziert (siehe Tabelle 2). Diese Varianten entstehen infolge genetischer Mutationen und können zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des Hämoglobinmoleküls führen. Dabei wird im deutschsprachigen Raum häufig der Überbegriff Hämoglobinopathien für alle Hämoglobinerkrankungen verwandt.

<b>Tab. 2: Die bekannten Mutationen der Hämoglobin-Gene*</b>	
<b>Einträge</b>	<b>Anzahl</b>
Alle eingetragenen Mutationen in der HbVar-Datenbank	1844
Hämoglobinvarianten mit einem Thalassämie-Syndrom	536
Hämoglobinvarianten mit erhöhter Sauerstoffaffinität	102
Hämoglobinvarianten mit erniedrigter Sauerstoffaffinität	48
Instabile Hämoglobinvarianten	155
Hämoglobinvarianten mit erhöhtem Methämoglobin-Anteil	13
* Quelle: HbVar-Datenbank unter <a href="https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter">https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter</a> abgerufen am 29.10.2021	

Die Hämoglobinopathien werden in qualitative (abnorme Hämoglobinvarianten = Hämoglobin-Anomalien) und quantitative Veränderungen (Thalassämie-Syndrome) eingeteilt. Als bekanntestes Beispiel für eine qualitative Veränderung kann die Sichelzell- oder die Hämoglobin S (HbS)-Mutation aufgeführt werden. Diese Punktmutation im HBB-Gen führt zu einem Austausch der hydrophilen Aminosäure Glutaminsäure an Position 6 der  $\beta$ -Globinkette mit der hydrophoben Aminosäure Valin. Folglich verketten sich die Hämoglobinmoleküle im desoxygenierten Zustand zu Hämoglobinpolymeren, die zur pathologischen Sichelzellmorphologie der Erythrozyten führen und somit zur bekannten Pathophysiologie der Sichelzellkrankheit beitragen (10).

Zu den qualitativen Veränderungen gehören weiterhin Erkrankungen wie die Hämoglobin C-, E-, D-, O<sup>Arab</sup>-Krankheit oder andere Hämoglobinvarianten mit erhöhter Sauerstoffaffinität und Erythrozytose wie z.B. das Hämoglobin Ohio sowie Varianten mit erhöhtem Methämoglobinanteil und Zyanose wie z.B. die Hämoglobin M Krankheit (HbM-Boston, HbM-Iwate...etc.).

Die Thalassämie-Syndrome werden nach dem betroffenen Globinketten-Gen benannt. Unterschieden werden dabei unter anderem die  $\alpha$ -Thalassämie bzw. die  $\beta$ - oder  $\beta\delta$ -Thalassämie. Aufgrund der Dysbalance in der Anzahl der produzierten Globinketten bei der Hämoglobinsynthese kommt es zur Bildung instabiler Hämoglobinvarianten und zu einem Überschuss an freien Globinketten, die toxisch auf die Erythrozyten und Erythroblasten wirken und zu deren Untergang und damit zur ineffektiven Erythropoese führen (11). Bei den Thalassämie-Syndromen spielen auch weitere Erkrankungen eine Rolle, denen eine veränderte und instabile Synthese der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Globinketten zugrunde liegt. Durch die beschleunigte Degradation der betroffenen Globinketten ähneln diese phänotypisch einer Thalassämie bzw. können eine bereits bestehende Thalassämie durch eine Compound-Heterozygotie verschlechtern. Die Ausprägung hängt dabei vom Instabilitätsgrad der betroffenen Globinkette ab. Als Beispiel dienen hier die Kombination einer hetero- oder homozygoten Thalassämie-Mutation im  $\alpha$ -Globingen mit der Mutation für die Hämoglobinvariante „Constant Spring“ oder die Hämoglobinvariante „Taybe“. In beiden Fällen ist ein schwerer klinischer Phänotyp zu erwarten.

1.1.4 Die Pathogenese und das klinische Bild der Thalassämie

Genetische Grundlagen der Thalassämie

Obwohl die Thalassämie-Syndrome ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild gemeinsam haben (s.u.), sind deren Ursachen auf molekulargenetischer Ebene sehr vielfältig und können alle bekannten Schritte der Proteinexpression betreffen.

**Tab. 3: Beispiele für Thalassämie-Mutationen nach Typ und betroffener Regulations-ebene (12)**

	Regulationsebene	Betroffene Stelle im Gen	Beispiele und das hämatologische Erscheinungsbild ( $\beta^0/\beta^+/ \beta^{++}$ oder $\alpha^0/\alpha^+$ )
<b>nicht-deletionale Mutationen</b>	DNA-Transkription	Promotorregion 5' UTR	$\beta^+$ : -87 (C>G); -29 (G>A) $\beta^{++}$ : CAP+22 (G>A), $\beta^+$ : CAP+45 (G>C)
	↓		
	RNA-Prozessierung	Splice junction Cryptic splicing Intron Cryptic splicing Exon Consensus splice sites RNA-Abspaltung (Poly A signal)	$\beta^0$ : IVS1-1 (G>A, G>T, G>C), IVS1-2 (T>G, T>C, T>A) $\beta^0$ : IVS1-116 (T>G), $\beta^+$ : IVS1-110 (G>A) // $\alpha^+$ : ( $\alpha$ 1) IVS1-117 (G>A) $\beta^{++}$ : CD19 (A>G), CD24 (T>A) $\beta^0$ : IVS1-5 (G>C) / $\beta^+$ : IVS1-5 (G>T, G>A) $\beta^{++}$ : AATAAA>AATGAA, $\beta^+$ : AA-TAAA>AA-AA // $\alpha^+$ - $\alpha^0$ : ( $\alpha$ 2) PA6 (A>G)
↓			
	RNA-Translation	Startcodon Stopcodon (Nonesense-codon) Frameshift	$\beta^0$ : ATG>GTG // $\alpha^+$ : ATG>A-G $\beta^0$ : CD6 (G>T) // $\alpha^+$ : ( $\alpha$ 2) (T>C) $\beta^0$ : CD1 (-G), CD5 (-CT) // $\alpha^0$ : ( $\alpha$ 1) CD14 (G>A), $\alpha^+$ : ( $\alpha$ 1) CD51-55 (del 13bp)
<b>deletionale Mutationen</b>	Proteincodierende Sequenzen der $\beta$ -Globingen	meistens mit Beteiligung der Promotorregion	meist $\beta^0$ : Asian Indian (619 bp), Turkish, Jordanian, Iranian (290 bp), Croatian (1,61 kb), Thai (3,5 kb), Czech (4,2 kb), Turk (7,6 kb)
	Proteincodierende Sequenzen der $\alpha$ -Globingene		meist $\alpha^0$ : --CAL, --DutchI, --THAI, --MEDII, --KOL, -( $\alpha$ )20.5, --MA, --Brit, --SA, --Med, --SEA
<b>Sonderformen</b>	Mutationen mit Beteiligung von regulatorischen Elementen	Deletionen mit Beteiligung der $\beta$ -LCR i.R. von ( $\epsilon\gamma\delta\beta$ ) $^0$ -Thalassämien	Dutch VI (~175kb), Dutch (IV ~240kb), English IV (439kb), Chilean (150kb), Anglo-saxon (95.9kb)
		Deletionen mit Beteiligung der $\alpha$ -Globin-Regulationselemente Deletionen mit Beteiligung der gesamten $\alpha$ -Globin-Gen-cluster	( $\alpha\alpha$ )RA, ( $\alpha\alpha$ )MB, ( $\alpha\alpha$ )CMO, ( $\alpha\alpha$ )AS  --BR, --HW, --JY, --AB
	Chromosomal	Translokationen Monosomien	ATR-16-Syndrom, ATR-X-Syndrom ATR-16-Syndrom

$\beta$ -LCR: "β-locus control region" = β-Locus-Kontrollregion; ATR-16: "Alpha-Thalassämie-Intellectual disability syndrome" = α-Thalassämie Geistige Retardierung-Syndrom; ATR-X-Syndrom: „alpha-thalassämie X-linked intellectual disability syndrome“ = X-chromosomales α-Thalassämie geistige Retardierung-Syndrom

Tabelle 3 fasst die wichtigsten durch Mutationen betroffenen Regulationsebenen zusammen. Im Allgemeinen ist zu beobachten, dass bei den  $\beta$ -Thalassämien im Gegensatz zu den  $\alpha$ -Thalassämien Punktmutationen und weitere nicht-deletionale Mutationen viel häufiger als deletionale Mutationen als Erkrankungsursache vorzufinden sind (12).

### Die biochemische Pathogenese und das klinische Bild der Thalassämie

Bei der Thalassämie kommt es aufgrund einer genetischen Mutation zur verminderten Synthese von mindestens einer Globinkette des adulten Hämoglobins mit konsekutivem Kettenüberschuss der übrigen Tetramerbausteine. Die freiliegenden und überschüssigen Globinketten bzw. die daraus entstandenen instabilen Hämoglobinvarianten und deren Abbauprodukte wie die Hemichrome (Eisen-III-Ion-haltige Verbindungen) destabilisieren durch ihre Aggregation und Präzipitation die erythrozytäre Membran und das Zytoskelett und wirken somit toxisch auf die erythropoetischen Vorstufen, die schließlich untergehen. Die daraus resultierende Blutarmut führt über das Erythropoetin-System zur reaktiven Hochregulierung und Expansion der Erythropoese. Infolgedessen spitzt sich die Dysbalance zwischen den  $\alpha$ - und  $\beta$ -ähnlichen Globinketten durch den steigenden Überschuss an freien Globinketten aus den nicht betroffenen Allelen immer weiter zu und führt letztendlich zum verstärkten Untergang der erythropoetischen Vorstufen und damit zur Aggravation der Anämie. Damit schließt sich der pathophysiologische *Circulus vitiosus* der ineffektiven Erythropoese, welcher der Thalassämie zugrunde liegt (1, 11, 13).

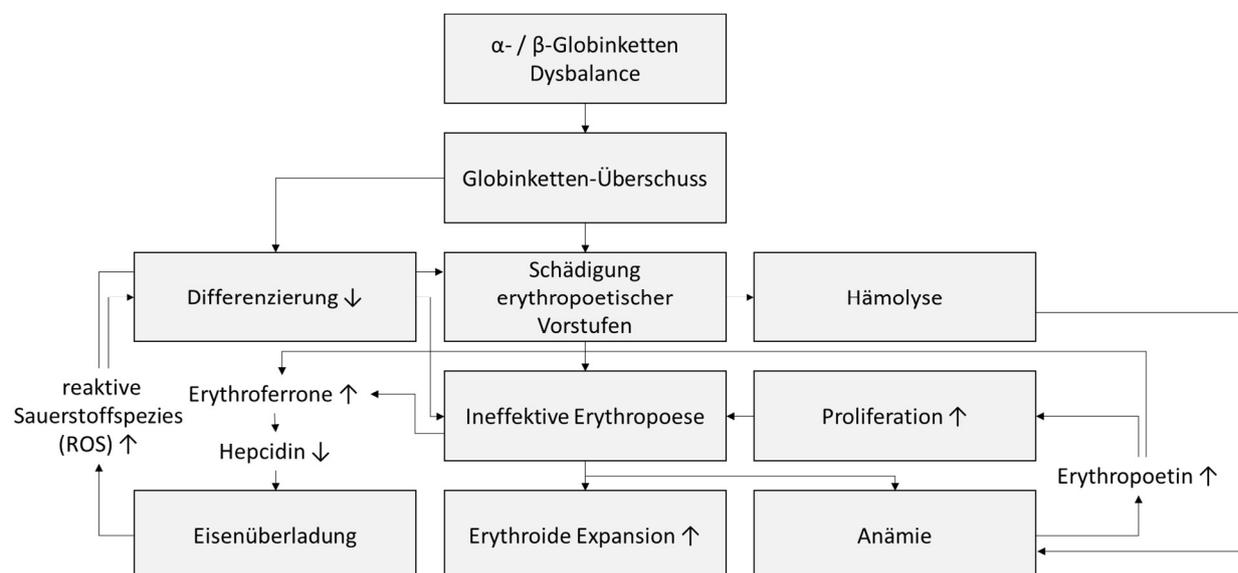
Die weiteren Folgen und Organschäden lassen sich, wenn auch unscharf aufgrund von Überlappungen, in zwei Hauptgruppen unterteilen:

#### *a) Folgen der Anämie und der Eisenüberladung*

Die oben beschriebene erythroide Expansion und die damit verbundene Volumenzunahme des Knochenmarks führt bei insuffizienter Transfusionstherapie zu Knochendeformitäten, verminderter Knochenstabilität und Osteopenie/-porose durch einen gesteigerten Knochenumbau. Aufgrund der Blutarmut versuchen weitere, während der Ontogenese für die Blutbildung relevante Organe, wie die Leber und die Milz, der Anämie durch eine extramedulläre Erythropoese entgegenzuwirken. Dies resultiert in einer (ausgeprägten) Hepatosplenomegalie mit dem typischen klinischen Bild des ausladenden Abdomens bei sonst dystrophen Patienten (14). Andere extramedulläre Lokalisationen wie z.B. paravertebrale Erythropoese-Herde können bei insuffizienter Suppression der Hämatopoese entstehen und durch Kompression von Spinalnervenwurzeln zu

neurologischen Beschwerden und Ausfällen führen (14). Eine weitere Folge der chronischen Hypoxie bei erwachsenen Patienten mit einer Thalassämie ist das Ulcus cruris, eine chronische Hautulzeration im Bereich der Fußknöchel, insbesondere im Bereich des Malleolus medialis, die nur schwierig und langsam narbig abheilt (15).

Ein weiteres klinisches Hauptproblem stellt bei der Thalassämie die Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) dar. In den letzten 20 Jahren gab es weitreichende Entwicklungen im Verständnis der Regulation des Eisenhaushaltes und der Ursachen der Eisenüberladung. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Hypoxie über die *TMPRSS6* (eng. *transmembranäre serine protease 6*) - Hecpudin – Ferroportin- Achse und über das Hormon Erythroferrone eine chronisch erhöhte duodenale Eisenresorption sowie eine erhöhte Eisenmobilisation aus den Reserven in den Makrophagen auslöst (16, 17). Die therapeutisch eingesetzten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten verbessern zwar die Hypoxie und vermindern somit auch die hochregulierte enterale Eisenaufnahme, jedoch tragen sie durch die parenterale Eisenzufuhr gleichzeitig zur weiteren Eisenüberladung bei.



**Abb. 3: Die Pathogenese der ineffektiven Erythropoese, modifiziert nach Olivieri (18) und Taher (19)**

Da der menschliche Organismus zwar über einen enteralen Regulationsmechanismus für die Eisenaufnahme, jedoch über keinen effektiven Mechanismus verfügt, überschüssiges Eisen auszuschleiden, lagert sich dieses in den Organen wie die Leber, die Niere, das Herz sowie in endokrinologisch aktiven Organen wie die Pankreas, den Gonaden,

der Schilddrüse und der Hypophyse ab. Dort kann das Eisen eine toxische Reaktion auslösen und zu chronischen Organschäden führen (20) (siehe Tabelle 4).

<b>Tab. 4: Die wichtigsten Organkomplikationen bei der Thalassämie* (20)</b>	
Leber, Milz und die Gallenwege	Cholelithiasis, Cholezystitis (Hämolyse), Leberzirrhose, Leberzellkarzinom (Eisenüberladung), virale Hepatitis (Transfusionen), Hepatosplenomegalie (chronische Anämie)
Herz und Lunge	Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie (Eisenüberladung), pulmonal-arterieller Hypertonus (Hämolyse)
Kreislauf	Gefäßveränderungen wie das Moya-Moya-Syndrom und thromboembolische Ereignisse (Hämolyse, Vaskulopathie, Hyperkoagulopathie)
Knochen	Erhöhter Knochenumbau, Osteopenie, Osteoporose, Knochendeformitäten, Wachstumsretardierung (medulläre Expansion, Eisenüberladung, Endokrinopathie, chronische Anämie)
ZNS	Kognitive Einschränkungen (chronische Anämie), Schlaganfälle insbesondere bei nicht transfundierten Patienten mit einer Thalassaemia intermedia (Hämolyse, Vaskulopathie, Hyperkoagulopathie)
Immunsystem	Infektanfälligkeit durch gestörte Chemotaxis und Phagozytose von neurophile Granulozyten und Makrophagen (Eisenüberladung), erhöhte T-Zellaktivität, verminderte C3- und C4-Spiegel (Transfusionen), gegebenenfalls weitere Störung der Immunabwehr bei Patienten nach einer Splenektomie (21)
Endokrinen Organe	Pankreas: gestörte Glucose-Toleranz bis zum insulinpflichtigen Diabetes mellitus (Eisenüberladung)
	Gonaden: primärer und sekundärer Hypogonadismus (Eisenüberladung)
	Schilddrüse und Nebenschilddrüse: Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus (Eisenüberladung)
	Hypothalamus und die Hypophyse: Hypopituitarismus vor allem mit verminderter Produktion von Gonadotropinen. Seltener ist die Wachstumshormon-Achse betroffen (Eisenüberladung)
<i>In Klammern () stehen mögliche Hauptursachen für die jeweiligen vorgenannten Organkomplikationen.            * In dieser Einteilung werden der Übersichtlichkeit halber keine Organkomplikationen berücksichtigt, die als Nebenwirkungen der Eisen-Chelattherapie auftreten können.</i>	

### b) Folgen der Hämolyse

Das durch den Untergang der Erythrozyten und ihrer Vorstufen freigesetzte Hb bindet an das Stickstoffmonoxid (NO), welches damit seine biologische Funktion als wichtiger Vasodilatator verliert. Die Bioverfügbarkeit des NO wird zusätzlich durch die hämolysebedingt vermehrte Freisetzung von Erythrozyten-Arginase vermindert. Die Erythrozyten-Arginase wandelt das für die NO-Herstellung wichtige Substrat Arginin in Ornithin um (10). Im chronischen Verlauf begünstigt dieses Stickstoffdefizit nach dem heutigen Wissensstand die Entwicklung eines erhöhten vaskulären Tonus. So kann die chronische Hämolyse zu einem erhöhten pulmonal-arteriellen Druck bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einer Thalassämie führen. Dies ist eine der relevanten

Spätkomplikationen, die zur chronischen Rechtsherzbelastung und gegebenenfalls verminderten Lebenserwartung der betroffenen Patienten führen kann (22).

Eine weitere, durch die gesteigerte Hämolyse und die damit verbundene indirekte Hyperbilirubinämie bedingte Komplikation ist die Entstehung von Gallensteinen. Insbesondere Patienten ohne regelmäßigen Transfusionsbedarf haben ein erhöhtes Risiko, Gallensteine zu entwickeln (14). Weitere begünstigende Faktoren für eine Hyperbilirubinämie wie z.B. eine verminderte UDP-Glucuronyltransferase-Aktivität beim Morbus Gilbert-Meulengracht, können das Risiko von Gallensteinen bei diesen Patienten erhöhen (14, 23).

### Die Schweregrade der Thalassämie

Alle Thalassämie-Syndrome verursachen durch Dysbalance zwischen den  $\alpha$ -ähnlichen und den  $\beta$ -ähnlichen Globinketten eine verminderte Hämoglobinisierung der Erythrozyten, die zu einer Mikrozytose, einer Hypochromie und einer Anisozytose (= unterschiedliche Erythrozyten-Größe) führt. Die Ausprägung dieser Merkmale kann unter dem Einfluss von weiteren Faktoren, wie z.B. einem Eisenmangel, einem Folsäure-Mangel oder einer Infektion variieren. Je nach Restfunktion des betroffenen Allels kommt es zum Bild einer milden, mittelschweren oder einer schweren Anämie ohne bzw. mit verstärkter Hämolyse. Anhand der Symptome unterscheidet man drei klinische Hauptgruppen bzw. Schweregrade (siehe Tabelle 5):

- *Die Thalassaemia minor* entspricht klinisch der mildesten Form einer Thalassämie. Die betroffenen Personen werden als „Anlageträger“ bezeichnet. Hier ist die Produktion der betroffenen Globinkette noch weitgehend erhalten. Bei diesen Patienten steht daher der verminderte Hämoglobingehalt in den Erythrozyten im Vordergrund, ohne Zeichen einer Hämolyse. Bei der  $\alpha$ -Thalassämie spricht man bei fehlender Funktion eines der vier Gene aufgrund der sehr milden klinischen Ausprägung von einer Thalassaemia minima.
- *Die Thalassaemia intermedia*: zu dieser großen Gruppe gehören alle Patienten, die weder in die Gruppe der Thalassaemia minor, noch in die Gruppe der Thalassaemia major zuzuordnen sind und bei denen die zugrundeliegenden Mutationen eine deutlich verminderte Restfunktion der betroffenen Allele verursachen. Gemeinsame Merkmale sind eine ausgeprägtere Mikrozytose, Hypochromie, erhöhte Hämolyse-Parameter und Anämie, allerdings ohne Notwendigkeit zur regelmäßigen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Tab. 5: Phänotypen und Genotypen der Thalassämie (24)			
Phänotyp	Genotyp α-Thalassämie	Genotyp β-Thalassämie	Hämatologische Ausprägung
Thalassaemia minima*	-α/αα oder αα <sup>T</sup> /αα	-	Milde Mikrozytose bei meist noch normaler Hämoglobinkonzentration
Thalassaemia minor*	α <sup>T</sup> α/αα -α <sup>T</sup> /αα α <sup>T</sup> α/-α α <sup>T</sup> α/α <sup>T</sup> α αα/-- -α/-α αα/(αα)	β/β <sup>+</sup> β/β <sup>0</sup> β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>	Mikrozytose und Hypochromie bei leicht erniedrigter Hb
Thalassaemia intermedia*	αα <sup>T</sup> -- α <sup>T</sup> α/-- -α/-- -α <sup>T</sup> -- -α/(αα) -α/-α <sup>T</sup> -α <sup>T</sup> -α <sup>T</sup> α <sup>T</sup> α/α <sup>T</sup> α	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup> β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup>	Ausgeprägte Mikrozytose und Hypochromie, Hämolyse mit erniedrigter Hb. Bei α-Thalassämie: HbH-Krankheit
Thalassaemia major*	α <sup>T</sup> α/-- -α <sup>T</sup> -- --/--	β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup> β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	Ausgeprägte Mikrozytose und Hypochromie, starke Hämolyse und schwere Anämie. Bei α-Thalassämie: Hydrops fetalis Syndrom
<p><i>Manche Genotypen können unterschiedliche klinische Ausprägungen aufweisen und sind deshalb unter unterschiedlichen Phänotypen zu finden. α<sup>T</sup>: nicht deletionale Mutation; (aa): nicht deletionale Mutationen aufgrund von Deletionen in vorgeschalteten regulatorischen Elementen; -: deletionale α<sup>0</sup> Mutation</i></p> <p><i>* Kombinationen aus einer α- und β-Thalassämie kann in einem milderem Phänotyp resultieren. Kombinationen aus einer α-Gen-Triplikation und β-Thalassämie kann in einem schwereren Phänotyp resultieren</i></p>			

- Die *Thalassaemia major* (eng. auch *Cooley's anemia* nach dem Erstbeschreiber, dem amerikanischen Kinderarzt Thomas B. Cooley benannt) ist die schwerste Form einer Thalassämie. Aufgrund von Mutationen, die die Funktion der betroffenen Allele nahezu vollständig ausschalten, kommt es zu einer schweren, lebenslänglich transfusionsbedürftigen Anämie.

Die klinischen Zeichen manifestieren sich im Falle einer β-Thalassaemia major bereits in den ersten Lebensmonaten nach fortgeschrittener Umstellung des fetalen auf das adulte Hämoglobin. Dabei stellen Ikterus, Blässe und Hepatosplenomegalie sowie Wachstumsretardierung die ersten klinischen Zeichen dar. Im weiteren Verlauf kommt es durch die ausgeprägte ineffektive Erythropoese zu Knochen deformitäten und zur krankheitstypischen „Facies thalassaemica“ mit breiter

Stirn, prominenten Jochbein- und Oberkieferknochen und abgeflachter Nasenwurzel. Im Schädel-Röntgen sieht man einen sogenannten „Bürsten-Schädel“, ein typisches Zeichen der erythroiden Expansion im Schädelknochen. Bei der schwersten Form der  $\alpha$ -Thalassämie, dem „Hydrops fetalis Syndrom“, kommt es aufgrund der fehlenden Produktion von  $\alpha$ -Globinketten zu einer schweren fetalen Anämie, die unbehandelt zum intrauterinen Tod des Fetus führt.

In den letzten Jahren fand neben der obengenannten Einteilung eine weitere Klassifizierung der Thalassämie nach der Transfusionsabhängigkeit einen vermehrten Einsatz. Dabei unterscheidet man eine nicht-transfusionsabhängige Thalassämie (NTDT: eng. *non-transfusion dependent thalassemia*) von einer transfusionsabhängigen Thalassämie (TDT: eng. *transfusion dependent thalassemia*) (25)

## 1.2 Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik der Thalassämie umfasst das Blutbild sowie die Parameter des Eisenstatus, wie z.B. Ferritin und die Transferrinsättigung.

Im Blutbild weisen die Erythrozyten eine unterschiedlich ausgeprägte Hypochromie und Mikrozytose auf. Die Hb-Konzentration kann leicht bis stark vermindert sein. Bei der  $\alpha$ -Thalassaemia minima ist die Hb-Konzentration aber meistens noch normal (24). Zudem können die Hämolyseparameter wie die Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH), des gesamten und indirekten (nicht konjugierten) Bilirubin sowie des Haptoglobins bestimmt werden. Diese können das Ausmaß an ineffektiver Erythropoese und der damit verbundenen Hämolyse widerspiegeln.

Gesichert wird die Diagnose durch eine Hämoglobinanalyse mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder einer Kapillarelektrophorese, die die Zuordnung der Thalassämie ermöglicht. Für den Nachweis einer  $\beta$ -Thalassämie reicht in der Regel der erhöhte HbA<sub>2</sub>-Anteil über 3,5% aus (26, 27). Bei den schweren Formen der  $\beta$ -Thalassämie beobachtet man vor allem einen erhöhten HbF-Anteil. Bei Unklarheiten, wie bei grenzwertigen HbA<sub>2</sub>-Werten, bei Verdacht auf eine begleitende  $\alpha$ -Thalassämie, eine compound-heterozygotie oder sonstigen Ursachen wie z.B. einer  $\delta\beta$ -Thalassämie kann eine molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis der vorliegenden Mutation abgeschlossen werden.

Wird das Vorliegen einer  $\alpha$ -Thalassämie verdächtigt, ist es obligat, eine molekulargenetische Diagnostik anzuschließen, da die Hämoglobinanalyse mittels Elektrophorese meistens unauffällig bleibt.

Bei der Molekulardiagnostik wurden aufgrund der großen Anzahl an Mutationen Screening-Algorithmen nach Häufigkeiten der Mutationen etabliert, um eine möglichst effiziente Diagnostik durchzuführen. Inzwischen wird im Allgemeinen die Sanger-Sequenzierung des HBB-Gens aufgrund der überwiegenden Punktmutationen als Ursache für die  $\beta$ -Thalassämie empfohlen. Bei Verdacht auf eine  $\alpha$ -Thalassämie kann die gap-PCR als eine kostengünstige und schnelle Methode zum Nachweis von Deletionen im Bereich der HBA1- und HBA2-Genen angewandt werden. Sollte die Ursache der Thalassämie trotz der genannten diagnostischen Schritte ungeklärt bleiben, kann eine weiterführende Diagnostik mittels einer anschließenden MLPA (eng. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) bzw. bei Verdacht auf eine nicht-deletionale  $\alpha$ -Thalassämie eine Sequenzierung der HBA1- und HBA2-Genloci erfolgen (27).

Nach Sicherung der Diagnose hängt die Therapie und die Betreuung der Betroffenen von dem Schweregrad der Erkrankung ab. So ist bei der Thalassaemia minima und minor keine regelmäßige Betreuung notwendig. Die Betroffenen weisen kaum anämiebedingte Symptome auf und zeigen eine normale Entwicklung, sodass sie als phänotypisch gesunde Merkmalsträger anzusehen sind. Bei dieser milden Form kann bei Nachweis eines zusätzlichen Eisenmangels eine temporäre Eisensubstitution notwendig sein. Ansonsten ist die Eisensubstitution bei Patienten mit einer Thalassämie kontraindiziert (28).

Patienten mit einer Thalassaemia major benötigen ab dem Kleinkindalter regelmäßige Transfusionen und aufgrund der unvermeidlichen Eisenüberladung eine regelmäßige Eisen-Chelattherapie. Weiterhin ist eine engmaschige Betreuung mit klinischen, apparativen und laborchemischen Kontrollen notwendig, um die zahlreichen Komplikationen (siehe Tabelle 4) früh erkennen und behandeln zu können (20, 28)

Patienten mit einer Thalassaemia intermedia weisen abhängig von der Restfunktion der betroffenen Allele unterschiedliche Schweregrade der Anämie und der ineffektiven Erythropoese auf. Bei der  $\beta$ -Thalassämie sieht man einen Anstieg des HbF-Anteils als Zeichen der stark stimulierten und expandierten Erythropoese (29). Bei der  $\alpha$ -Thalassämie sind im Blutaussstrich typischerweise die HbH-Einschlusskörperchen ( $\beta^4$ -Tetramere) in der Brillantkresylblau-Färbung zu sehen.

Eine regelmäßige Betreuung ist sinnvoll und notwendig, da diese Patienten im Laufe ihres Lebens auch Komplikationen wie bei der Thalassaemia major entwickeln können, wie

z.B. Gallensteine oder Eisenüberladung und die damit verbundenen Endokrinopathien. Patienten mit einer schweren Form der Thalassaemia intermedia können in unregelmäßigen Abständen oder bei akuten Ereignissen, wie z.B. schwere Infektionen, Transfusionen benötigen (15, 28).

Die symptomatische Therapie mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sollte bei Patienten mit einer Thalassaemia major in regelmäßigen Abständen von ca. drei bis vier Wochen und mit Blutuntergruppen kompatiblen Konzentraten erfolgen, um die eigene ineffektive Erythropoese zu supprimieren und Komplikationen durch eine Allo-Immunsierung zu vermeiden (20, 28)

Zusätzlich zu den Transfusionen ist bei der Thalassaemia intermedia und major eine Vitaminsubstitution mit Folsäure zur Vermeidung einer weiteren Verschlechterung der Anämie sowie mit Vitamin D zur Vermeidung rachitischer Knochenveränderungen bzw. Verschlechterung einer bereits bestehenden Osteopenie / Osteoporose notwendig.

Eine weitere Maßnahme zur Behandlung von Patienten mit einer begleitenden Splenomegalie und einem Hypersplenie-Syndrom durch die extramedulläre Erythropoese ist die (sub-)totale Splenektomie. Unter Berücksichtigung des hohen Risikos für infektiologische und rheologische Komplikationen sollte die Indikation zur Splenektomie ausschließlich Patienten mit einer Thalassämie mit ausgeprägter Symptomatik vorbehalten bleiben und nicht routinemäßig durchgeführt werden (28). Im Jahr 2020 wurde Luspatercept (Reblozyl®) von der EMA zur Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei einer  $\beta$ -Thalassaemia major und intermedia zugelassen (30). Luspatercept reduziert die Aktivin vermittelte Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen über den *small mother against decapentaplegic (Smad) 2/3* Signalweg und vermindert damit die ineffektive Erythropoese durch eine Verbesserung der erythroiden Reifung (31).

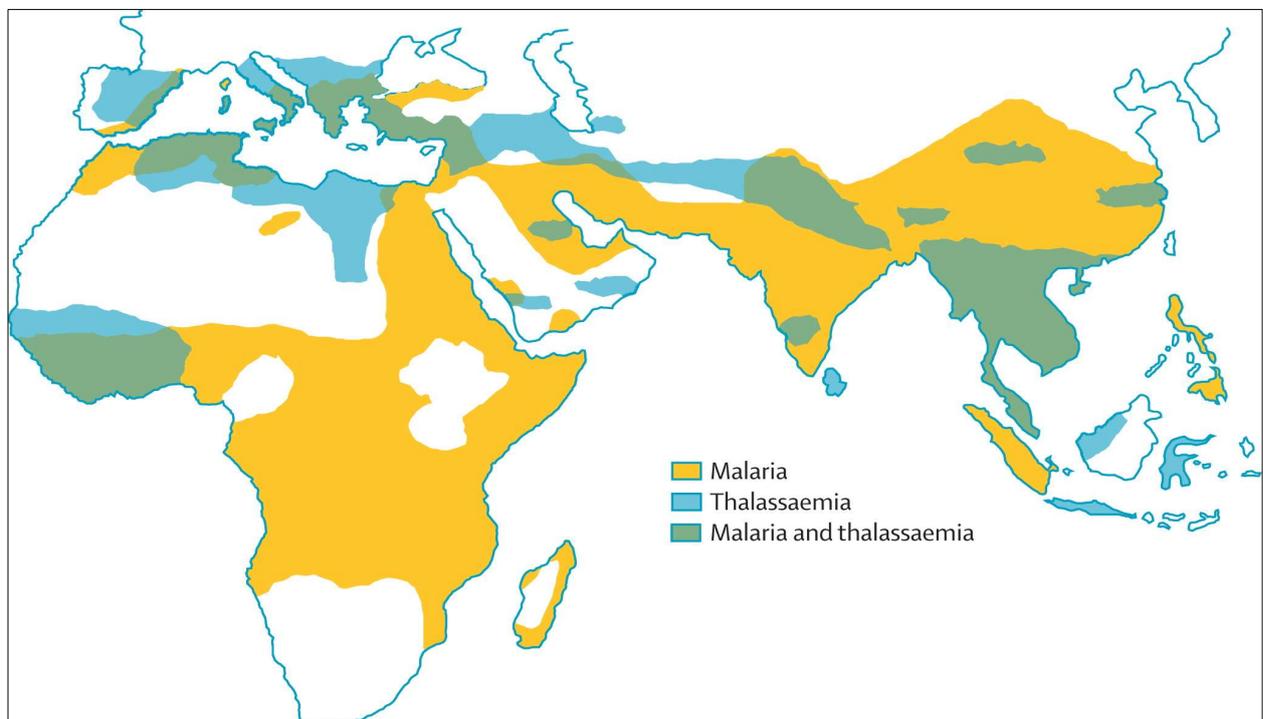
Die kurative Therapie der Thalassämie ist die Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Spendern. Da diese Maßnahme aber eine intensive myeloablative Chemotherapie voraussetzt und die Stammzelltransplantation mit einer substantiellen Mortalität verknüpft ist, ist diese Therapie nur Patienten mit einer Thalassaemia major und einer schweren Thalassaemia intermedia vorbehalten (20).

Auch gentherapeutische Behandlungsansätze sind bereits weit fortgeschritten. Im Jahr 2019 wurde die erste Lentiviral-basierte Therapie für nicht  $\beta^0/\beta^0$ -transfusionsabhängige Thalassämie unter dem Handelsnamen ZYNTGLO™ vom Hersteller Bluebird Bio® zugelassen (32). Anfang 2021 kam es nach zwei SUSAR-Meldungen bei der EMA, ein Fall mit einer akuten myeloischen Leukämie und ein weiterer Fall mit einem

myelodysplastischen Syndrom, für ein Präparat derselben Firma mit dem gleichen viralen Vektor zur Behandlung von Sichelzellerkrankung zum Vertriebsstopp (33). Im Juli 2021 wurde der Verdacht vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) ausgeräumt (34). Weitere gentherapeutische Ansätze wie z.B. CRISPR/Cas-9 Technologie basierte Therapien sind auch noch in der Entwicklungs- bzw. klinischen Prüfungsphase (35).

### 1.3 Die geographische Verteilung der Thalassämie

Die Thalassämie ist eine der häufigsten vererbten Erkrankungen weltweit mit gehäuftem Auftreten bei Menschen, deren Vorfahren aus dem subsaharischen Afrika, Indien, dem Nahen und Mittleren Osten sowie Südostasien stammen. Die globale Verteilung der Thalassämie-Mutationen ist nach aktuellem Wissenstand auf zwei Hauptfaktoren zurückzuführen: einerseits auf den natürlichen Selektionsdruck mit einem Überlebensvorteil für die Heterozygoten in Bevölkerungen von Malaria-endemischen Regionen durch den Schutz vor schweren Malariaverläufen, insbesondere durch *Plasmodium falciparum* (= balancierter Polymorphismus).



**Abb. 4: Geografische Verteilung von Thalassämie und Malaria in den 1940er Jahren vor der Eradikation der Malaria in Südeuropa** (übernommen aus (21))

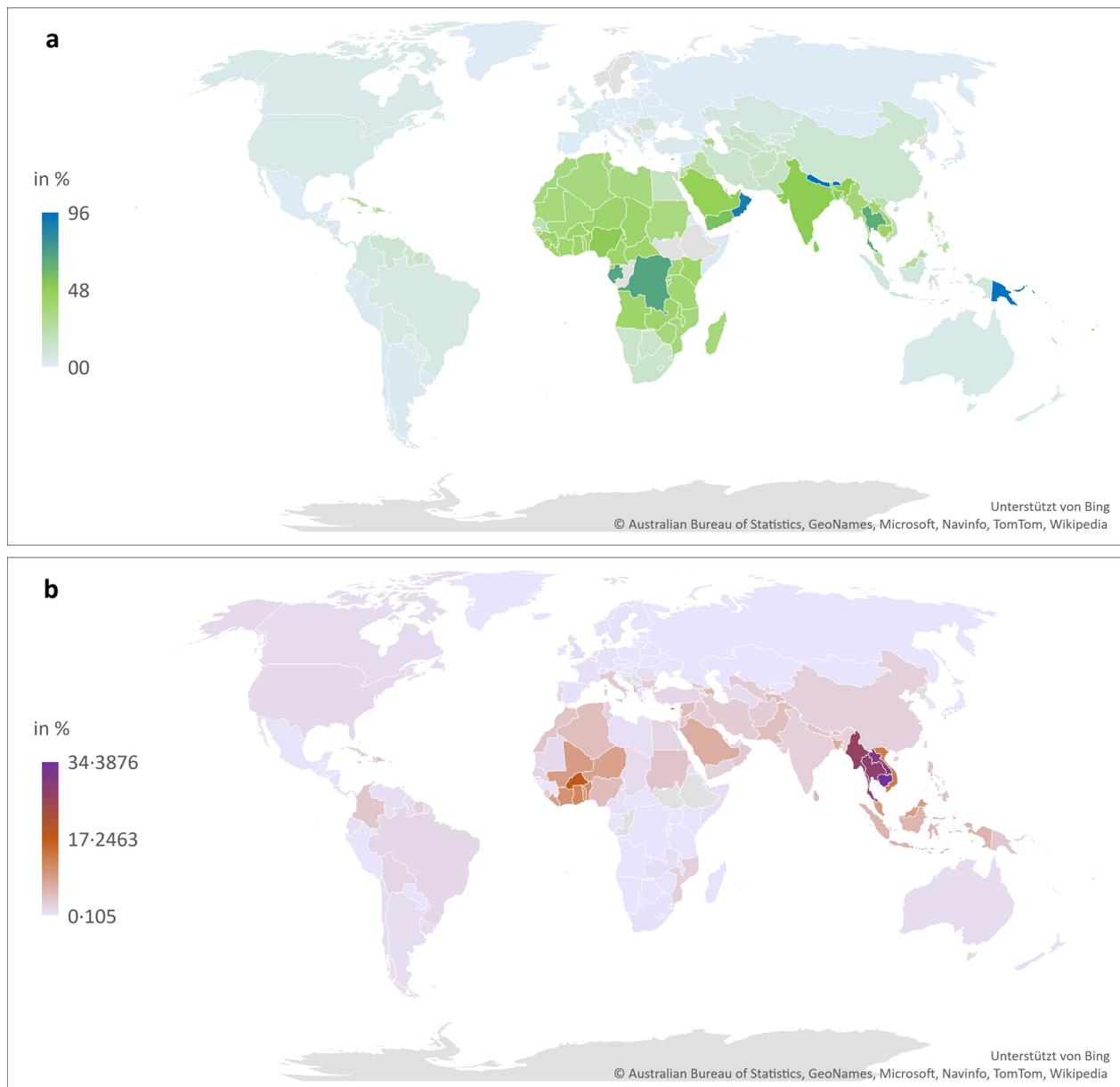
Andererseits führten die Umsiedlungen von Teilen dieser Bevölkerungen durch den Sklavenhandel in der Vergangenheit sowie durch die Migrationsbewegungen zur globalen Verteilung dieser Mutationen auch in Malaria-freien Regionen der Welt (36).

Für die o.g. „Malaria-Hypothese“, die bereits 1949 von Haldane präsentiert wurde, ließ sich für die Thalassämie über Jahrzehnte nur schwer ein klares protektives Korrelat auf biochemischer und zellulärer Ebene gegen die schwere und lebensbedrohliche Infektion mit *Plasmodium falciparum* nachweisen (21). Die Hypothese basierte auf Beobachtungen von geographischen Korrelationen (siehe Abbildung 4) in verschiedenen Studienpopulationen aus Sardinien und später aus Papua-Neuguinea und den pazifischen Inseln in Melanesien und Polynesien aufgrund der besonderen Landschaft mit gleichzeitigem Vorkommen Malaria-endemischer und Malaria-freier Regionen (37).

Erst in den achtziger und neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden die ersten Nachweise für eine erhöhte Antikörperbindung, Elimination und Phagozytose-Aktivität der befallenen Erythrozyten als zelluläre Resistenzmechanismen bei Patienten mit einer Thalassämie publiziert (38-41).

Gemäß den Schätzungen von Modell und Darlison, die im Rahmen eines Bulletins der Weltgesundheitsorganisation (WHO) publiziert wurden, wird die Anzahl von Schwangeren mit einer Hämoglobinopathie-Trägerschaft weltweit auf ca. 9 Millionen Schwangere pro Jahr beziffert (Stand 2006). Die meisten Betroffenen leben in West-, Ost- und Zentralafrika, im karibischen Raum, im östlichen Mittelmeerraum, in Zentral- und Südostasien sowie im westpazifischen Raum (siehe „*Table 2. Indicators of annual service needs for haemoglobin disorders*“, Seite 483 in der Originalpublikation) (42).

Um eine Übersicht über die weltweite Trägerschaft der relevanten Hämoglobin-Erkrankungen unter den Schwangeren je nach Herkunftsland zu geben, wurden die im „*Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac*“ publizierten Daten in zwei Weltkartendiagramme übertragen (abgerufen am 18.09.2021 unter <http://www.modell-almanac.net/>. Einzelne Quellen für die Länderdaten auch auf derselben Webseite veröffentlicht). Dargestellt wurden die  $\alpha$ -Thalassämie und die relevanten  $\beta$ -Globin Erkrankungen wie die  $\beta$ -Thalassämie, die HbE- und HbC-Krankheit unter Ausschluss der Daten über die HbS-Trägerschaft (siehe Abbildung 5a und 5b). Das *Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac* stellt eine der bisher umfassendsten Datenquellen über die Epidemiologie der Hämoglobin-Erkrankungen dar und basiert auf der intensiven Forschungsarbeit von Frank B. Livingstone (43).



**Abb. 5: Weltkartendiagramm zur Darstellung der globalen Verteilung von Schwangeren mit Trägerschaft (in %) für a) die  $\alpha$ -Thalassämie und b) relevanten  $\beta$ -Hämoglobinopathien. Eingeschlossen sind die  $\beta$ -Thalassämie, die Hämoglobin E und die Hämoglobin C Varianten, ausgeschlossen wurde Hämoglobin S Trägerschaft (Daten aus (42) übernommen veröffentlicht unter: *Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac*, abgerufen am 18.09.2021 unter <http://www.modell-almanac.net/>). Das Diagramm wurde mit Hilfe von Microsoft® Office® Excel 2019 erstellt.**

### 1.3.1 Einfluss der Migration auf die Prävalenz von Hämoglobinopathien

Viele Studien haben bereits die zentrale Rolle der Migrationsbewegungen bei der globalen Verteilung von Hämoglobinopathien und deren steigender Prävalenz in bisher niedrigprävalenten Populationen bestätigt.

Piel et al. (44) zeigten in einer umfangreichen Analyse internationaler Migrationszahlen zwischen den Jahren 1960 und 2000 den geschätzten Anstieg von Migranten mit einer

HbS-Trägerschaft in den USA und in Großbritannien. Weitere Studien legten anhand angestiegener Diagnoseschlüsselzahlen in Krankenhausregistern oder über die regionale Zunahme genetischer Diversität unter den festgestellten Mutationen den Effekt der steigenden Migration auf die Prävalenz der Hämoglobinopathien in den Zielländern dar (45, 46).

Aus diesem Anstieg können sich weitreichende Konsequenzen für die Gesundheitssysteme, insbesondere von Ländern mit bisher niedriger Prävalenz und damit fehlender adäquater Infrastruktur zur Erfassung und Betreuung von Menschen mit Hämoglobinopathien ergeben.

Aus diesem Grund gab es in den letzten Jahren viele Publikationen, wie zuletzt seitens der *Thalassemia International Federation*, eines der größten internationalen Interessensvereine für Patienten mit einer Thalassämie, die auf die Bedeutung steigender Migration mit relevantem Anstieg der Zahl an Merkmalsträgern unter der Bevölkerung vieler europäischer Länder hingewiesen haben (47).

#### **1.4 Die Thalassämie in Deutschland**

Die Datenlage zur Thalassämie in Deutschland ist wegen fehlender systematischer Erfassung, wie z.B. im Rahmen eines pränatalen Screenings, lückenhaft. Zusätzlich ist die Wahrnehmung der Thalassämie als seltenes, „importiertes“ Erkrankungsbild bisher vorherrschend.

Dank der Bemühungen weniger Institutionen sind Schätzungen zur Epidemiologie der Thalassämie in Deutschland entwickelt worden. Dabei stellt eine über vier Jahrzehnte reichende retrospektive Auswertung aus dem Hämoglobinlabor des Universitätsklinikums Ulm die Basis für einen der wichtigsten Datensätze dar (2). Basierend auf der Auswertung von über 100 000 Hämoglobinanalysen konnte mittels einer Hochrechnung geschätzt werden, dass ca. 400 000 Menschen in Deutschland potenzielle Träger einer Hämoglobinopathie sind. Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 0,48% unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahlen im Publikationsjahr (2010). In dieser Studie wurden allerdings keine Daten zu den unterschiedlichen regionalen Prävalenzen präsentiert.

Die Infrastrukturen zur Versorgung von Patienten mit einer Thalassämie, der Sichelzellerkrankheit und anderer Hämoglobinopathien sind in Deutschland in die allgemeinen Versorgungsinfrastrukturen integriert. Vergleicht man die Versorgung dieser Erkrankungen mit anderen angeborenen chronischen Erkrankungen mit ähnlicher Schwere, Prävalenz

und Betreuungsintensität wie z.B. der Mukoviszidose, erscheint die aktuelle medizinische Versorgungsstruktur bei fehlenden spezialisierten Zentren insuffizient. Am Beispiel der Mukoviszidose konnte die zentrale Rolle spezialisierter Zentren mit multidisziplinärer Versorgung in Deutschland zur Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität von Patienten mit Mukoviszidose über die letzten vier Jahrzehnte gezeigt werden (48).

Anhand der bisher bekannten Zahlen zur Sichelzellkrankheit (siehe Tabelle 6) und der Schätzungen zur Anzahl von Patienten mit einer Thalassämie und anderen Hämoglobinopathien in Deutschland (2) ist die Prävalenz insbesondere in Ballungsräumen, wie den Stadtstaaten, als relativ hoch einzustufen. Daher erscheint die Etablierung von spezialisierten Versorgungszentren insbesondere in Ballungsräumen sinnvoll, entsprechend der bereits vorhandenen Regelversorgung in vielen anderen EU- und Nicht-EU Ländern. Im letzten Jahrzehnt gab es mit der Initiierung der Registerstudien für die Sichelzellkrankheit und kürzlich auch für seltene Anämien sowie der Aufnahme der Sichelzellkrankheit in das Neugeborenen-Screening relevante Entwicklungen in der Verbesserung der Versorgungsinfrastrukturen für diese Patientengruppe in Deutschland (49).

**Tab. 6: Ergebnisse der Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening auf die Sichelzellkrankheit**

Stadt / Region	Anzahl von Neugeborene	Sichelzellkrank	Inzidenz	HbS-Heterozygot	Inzidenz
Berlin I <sup>(50)</sup>	34 084	14	1:2 435	265	1:129
Hamburg <sup>(51)</sup>	17 018	7	1:2 385	98	1:189
Südwest-Deutschland <sup>(52)</sup>	37 838	3	1:12 613	86	1:440
Berlin II <sup>(53)</sup>	29 079	7	1:4 154	134	1:217

### 1.5 Das Screening auf Hämoglobinopathien: Erfahrungen aus anderen Ländern

Das Screening auf Hämoglobinopathien ist in vielen Ländern der Erde bereits eine Standardmaßnahme. Insbesondere in Entwicklungsländern mit hoher Prävalenz an Merkmalsträgern ist der gesundheitspolitische Umgang mit dieser Erkrankungsgruppe von hoher allgemeiner und wirtschaftlicher Bedeutung (54). Aus diesem Grund empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrer Resolution EB118/R1 (2006) allen Ländern mit einer hohen Prävalenz an Hämoglobinopathien die Entwicklung von Screening-Programmen, Strategien zur Krankheitsbekämpfung sowie Schulung ihres Gesundheitspersonals (55).

Viele Länder haben dabei unterschiedliche Screening-Strategien je nach Prävalenz, verfügbaren Infrastrukturen im Gesundheitssystem, Ressourcenreichtum sowie soziokultureller Akzeptanz verfolgt (siehe Tabelle 7).

**Tab. 7: Angewandte Methoden zum pränatalen Screening auf Hämoglobinopathien in einigen Ländern (nach Chakravorty und Dick) (54)\***

Land	Universell oder regional	Art des Screenings	Primär verwendete Methoden	Kommentar
England	Universell	Pränatal	HP-Gebiete: gBB, HPLC, CE, DNA für $\alpha$ -Thalassämie and FfH. NP-Gebiete: FfH gefolgt von HP-Protokoll bei hohem Risiko	Teil eines kombinierten pränatalen und neonatalen Screeningprogramms, freiwillig
Wales	Universell	Pränatal	Englisches NP-Protokoll	Freiwillig
Schottland	Universell	Pränatal	Englisches NP-Protokoll	Freiwillig
Zypern	Universell	Pränatal, vorehelich und präkonzeptionell	gBB, HE, BA	Verpflichtend
Griechenland	Universell	Vorehelich und pränatal	gBB, HE/HPLC, BA, Sickling-Test	Freiwillig
Italien	Regional	Pränatal, im Schulalter	gBB, HPLC	Freiwillig
Frankreich	Regional	Schüler der Sekundarstufe	gBB, HPLC, IEF, HE	Freiwillig
Portugal	Regional	Vorehelich und pränatal	gBB, HPLC	Freiwillig
Libanon	Universell	Vorehelich	gBB, HE	Verpflichtend
Palästina	Regional	Vorehelich	gBB, HE	Verpflichtend
Türkei	Universell	Vorehelich	gBB, HPLC	Freiwillig
Saudi-Arabien	Universell	Vorehelich	gBB, HPLC	Verpflichtend
Irak	Regional	Vorehelich	gBB, HPLC	Verpflichtend
Iran	Universell	Vorehelich	gBB, HPLC	Verpflichtend
Malediven	Universell	Vorehelich	gBB, HPLC	Verpflichtend
Sri Lanka	Universell	Vorehelich	gBB, HPLC	Freiwillig
Indien	Regional	Vorehelich, präkonzeptionell, pränatal, Population-basierend, in Kaskaden	gBB, OFT, HPLC, HE	Freiwillig
Thailand	Regional	Pränatal	gBB, OFT, HE, HPLC	Freiwillig
Singapur	Universell	Pränatal	gBB, HPLC, HE, HbH-Innenkörper	Freiwillig
Malaysia	Universell	Pränatal, vorehelich, Schulkinder, in Kaskaden	gBB, HPLC, HE	Freiwillig
China	Regional	Pränatal, präkonzeptionell	gBB, HPLC, HbH-Innenkörper, HE, Gentyptisierung	Freiwillig
Kuba	Universell	Pränatal	–	Freiwillig

BA: Blutausstrich; CE: Kapillarelektrophorese; gBB: großes Blutbild; FfH: Fragebogen zur familiären Herkunft; HbH: Hämoglobin H; HE: Hämoglobinelektrophorese; HP: Hoch-Prävalenz; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; IEF: isoelektrische Fokussierung; NP: Niedrig-Prävalenz; OFT: osmotischer Fragilitätstest

Dies ist keine vollständige Liste aller Länder, in denen ein pränatales Screening angeboten wird. Diese sind repräsentative Programme aus verschiedenen Kontinenten.

\*Referenzen der einzelnen Länder sind in der Originalpublikation enthalten.

Die bisherigen Erfahrungen aus den verschiedenen Ländern zeigen aber, dass die gesundheitspolitische Entschlossenheit die entscheidendste Rolle bei der Entwicklung und Etablierung solcher Screening-Maßnahmen spielt (54). Die angewandten Ansätze beim Screening auf Hämoglobinopathien können in ihren Algorithmen geringfügige Mängel aufweisen, indem sie nicht sicher eine Trägerschaft, z.B. bei silenten Mutationen, ausschließen können (56). Dennoch erwiesen sich viele der entwickelten Verfahren als effektiv und trugen zu einer erheblichen Reduktion der betroffenen Geburten in den jeweiligen Ländern bei (siehe Tabelle 8).

**Tab. 8: Die Ergebnisse einiger nationaler Hämoglobinopathie-Programme (nach Chakravorty und Dick) (54)\***

Land oder Region, Art des Screenings, obligatorisch oder freiwillig	Einzelnachweise	Reduktion in betroffenen Geburten (%)	Art der verhinderten Hämoglobinopathie
Türkei, pränatal, freiwillig	Südtürkei, betroffene Geburten/Jahr: 272 (in 2002) auf 25 (in 2013)	90	Sichelzellkrankheit, $\beta$ - und $\alpha$ -Thalassämie
Nordzypern, vorehelich, obligatorisch	betroffene Geburten/Jahr: 18–20 (1981) auf 0 (2005)	100	$\beta$ -Thalassämie
Zypern, pränatal, obligatorisch	betroffene Geburten/Jahr: 52 (1974) auf 0–1 (1996)	95-100	$\beta$ - und $\alpha$ -Thalassämie
Sardinien, pränatal, freiwillig	betroffene Geburten/Jahr: 110 (1974) auf 10 (2010)	90	$\beta$ -Thalassämie
Iran, vorehelich, obligatorisch	betroffene Geburten/Jahr: 480 (1998) auf 78 (2002)	83	$\beta$ -Thalassämie
Malediven, obligatorische Bevölkerungsuntersuchung und freiwillige Schwangerschaftsvorsorge	betroffene Geburten/Jahr: 1222 (1993) auf 20 (2001)	80	$\beta$ -Thalassämie, Sichelzellkrankheit
Singapur, pränatal, freiwillig	betroffene Geburten/Jahr: 15–20 (1997) auf 1 (2003)	90	$\beta$ -Thalassämie

*\*Referenzen der einzelnen Länder sind in der Originalpublikation enthalten.*

Ein Vorreiter bei der Entwicklung und Implementierung eines pränatalen und Neugeborenen-Screenings für die Thalassämie und die Sichelzellkrankheit in Europa ist seit 1974 Großbritannien. Ein wichtiger Grundsatz bei der Entwicklung und dem Einsatz des pränatalen Screenings ist dabei die „freiwillige, informierte Entscheidungsfindung“ der Schwangeren. Diese setzt die Bereitstellung verständlicher Informationen zur Früherkennung der Erkrankung, Methodenvorteile und -nachteile sowie Vermittlung von Wissen über das potenzielles Reproduktionsrisiko des Paares voraus.

Dabei soll möglichst bis Ende der 12. Schwangerschaftswoche die pränatale Diagnostik und Beratung abgeschlossen sein, damit den Eltern ausreichend Zeit zur Entscheidung über die Fortführung der Schwangerschaft bleibt.

In einem Audit zur Screening-Leistung aus den ersten 20 Jahren (1974 – 1994) wurde deutlich, dass die Inanspruchnahme des Screenings (insgesamt bei 20%) und der etablierten Beratungsangebote sowohl regional als auch nach Herkunft der Paare stark variieren kann. Dennoch war die gelungene Identifikation von 2068 Schwangerschaften mit 531 betroffenen Geburten eine klare Bestätigung des Nutzens des Screeningverfahrens (57).

Inzwischen zeigen aktuellere Daten nach fast 37 Jahren seit Beginn des Screenings, dass durch intensive Aufklärungsarbeit eine deutlich bessere Akzeptanz des Screenings mit einer Ablehnungsrate zur Teilnahme von weniger als 0,5% aller Schwangeren in allen Regionen besteht. Dort zeigte sich außerdem eine sinkende Rate an erkrankten Säuglingen in den Jahren 2005 – 2019 (58).

Im letzten Jahrzehnt kam es in Deutschland zu einem Anstieg der Einwanderungszahlen, insbesondere aus Ländern, in denen die Trägerschaft für Hämoglobinopathien und darunter der Thalassämie-Syndrome hoch ist. Daher ist anzunehmen, dass in den kommenden Jahren Erkrankungen aus der Gruppe der Thalassämie-Syndrome in Deutschland deutlich an Bedeutung gewinnen werden.

Mit der Aufnahme der Sichelzellkrankheit in das Neugeborenen-Screening ist bereits ein großer Meilenstein in der Sekundärprävention von Hämoglobinopathien erreicht worden. Gleichzeitig ermöglicht die Integration der Sichelzellkrankheit in das Neugeborenen-Screening erstmals die epidemiologische Erfassung einer Hämoglobinopathie in Deutschland.

Vor dem Hintergrund des zu erwartenden Prävalenzanstiegs ist es von hoher Relevanz, dass Schwangere und Paare ausführlich über die Hämoglobinopathien informiert und über ihr mögliches reproduktives Risiko aufgeklärt werden. Dies trägt zur besseren Wahrnehmung dieser Erkrankungsgruppe unter den Schwangeren und in der Gesellschaft bei. Hinsichtlich der Thalassämie-Syndrome liegen keine verlässlichen und aktuellen epidemiologischen Erhebungen zur Trägerschaft in der Bevölkerung in Deutschland vor. Daher sind erste Erhebungen dringend notwendig, um erstens adäquate Screeningstrategien nach regionaler Prävalenz zu entwickeln und zweitens Strukturen zur Aufklärung und zur besseren Integration von Migrantinnen und Migranten mit erhöhtem Trägerschaftsrisiko in die gesundheitliche Versorgung zu etablieren. Durch die Teilnahme an einem

freiwilligen pränatalen Screening auf Hämoglobinopathien kann die Trägerschaft für eine Thalassämie oder Hämoglobinopathien, wie bereits in vielen Ländern geprüft und nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8), mit großer Verlässlichkeit festgestellt bzw. ausgeschlossen werden. Das Screening kann dabei auf einfachen diagnostischen Schritten wie z.B. auf einer Blutbildbestimmung im ersten Trimester, anstelle der aktuell in den Mutterschutzrichtlinien vorgeschriebenen Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, kombiniert mit der Frage nach der Herkunft und gegebenenfalls auch einer Hämoglobin-Elektrophorese basieren.

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine erste Einschätzung über die Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft bei schwangeren Frauen in Berlin basierend auf umfassende Untersuchung der Blutbildparameter von Schwangeren aus der Charité Universitätsmedizin Berlin und dem St. Joseph Krankenhaus Berlin zu bekommen und mit Literaturdaten von Kohne et al. sowie Modell et al. zu diskutieren. Des Weiteren soll sie den Zusammenhang dieser Entwicklung mit den steigenden Einwanderungszahlen in Deutschland genauer untersuchen. Darauf aufbauend soll diese Dissertation eine Grundlage für die Diskussion über die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit eines pränatalen Screenings auf Hämoglobinopathien in Berlin und ferner in Deutschland bieten.

## 2 Methodik

### 2.1 Studienaufbau und Datensammlung

Um die Zielsetzung dieser Arbeit erfüllen zu können, erfolgte die Datensammlung in zwei verschiedenen Kohorten, der Vergleichskohorte und der Prüfkohorte.

In der Vergleichskohorte erfolgte zuerst die Prüfung von verschiedenen, bereits in der Literatur beschriebenen prädiktiven Formeln auf ihre Eignung zur Detektion einer Thalassämie-Trägerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter mit bereits abgeschlossener Thalassämie-Diagnostik (siehe Abschnitt 3.1.1, Tabelle 10). Die Notwendigkeit zur Prüfung der Formeln ergibt sich aus den unterschiedlichen Literaturangaben über ihre Eignung in verschiedenen Patientenkohorten aus unterschiedlichen Regionen der Welt.

Außerdem wurden einige der angewandten Formeln zur Diskriminierung zwischen einer Eisenmangel-Anämie und einer Thalassämie teilweise ohne Rücksicht auf das Geschlecht und/oder das Alter angewandt. Deshalb schien es unabdingbar, in einer Vorprüfung die Leistung dieser prädiktiven Formeln unter den vordefinierten Kriterien (Frauen im gebärfähigen Alter) zu evaluieren. Folglich wurden jene fünf Formeln ausgewählt, die in der Vorprüfphase sich als die geeignetsten Formeln erwiesen haben.

Alle Daten wurden von Seite der Labore der kooperierenden Kliniken in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt und in pseudonymisierter Form verarbeitet. Zur Kennzeichnung der Patientinnen erfolgte die Miterhebung der klinikinternen Patienten-Identifikationsnummer (Patienten-ID).

### 2.2 Die Vergleichskohorte

Bei der Vergleichskohorte wurden über das Hämoglobinopathie Labor des Labors Berlin - Charité Vivantes GmbH (Sylter Straße 2, 13353, Berlin) retrospektiv die Daten aller Patientinnen im gebärfähigen Alter eingeschlossen, die zwischen den Jahren 2013 und 2020 eine Klärung einer Anämie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielten. Dabei wurde das Alter zwischen dem 14. und 50. Lebensjahr als gebärfähiges Alter definiert. Diese Definition erfolgte in Anlehnung an die Definition des statistischen Bundesamtes (Destatis) vom 15. bis zum 49. Lebensjahr mit einer Erweiterung um ein Jahr an beiden Enden (59). Als Einschlusskriterium wurde vorausgesetzt, dass im Rahmen der Anämie-Diagnostik mindestens folgende Parameter bestimmt worden sind: die Hämoglobinkonzentration (Hb), die Anzahl der Erythrozyten (RBC), der Hämatokrit, der

Variationskoeffizient der Erythrozytengröße (RDW-CV), der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH), das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), das Ferritin als Marker für den Eisenhaushalt und eine Hämoglobinelektrophorese. Weitere Parameter wie das C-reaktive Protein (CRP), Transferrin-Sättigung, Ergebnisse aus der durchgeführten HbA1-, HbA2- und HbF-Gendiagnostik wurden je nach Verfügbarkeit miterhoben.

Anschließend wurde auf Grundlage von publizierten bzw. vom Labor vorgegebenen Grenzwerten die unten genannten Kategorien festgelegt und die Diagnosen „Thalassämie“, „Eisenmangel“ und „Anämie“ überprüft:

#### Eisenmangel (60):

- „liegt vor“ bei einem Ferritin-Wert  $< 13 \mu\text{g/l}$ .
- „liegt nicht vor“ bei einem Ferritin-Wert  $\geq 13 \mu\text{g/l}$  und einem CRP-Wert  $< 5 \text{ mg/l}$ .
- „liegt nicht vor“ bei einem Ferritin-Wert  $\geq 13 \mu\text{g/l}$  und einer Transferrin-Sättigung  $\geq 16\%$ , unabhängig vom CRP-Wert.
- „nicht beurteilbar“ bei einem Ferritin-Wert  $\geq 13 \mu\text{g/l}$  und einem CRP-Wert  $\geq 5 \text{ mg/l}$  oder wenn nicht ermittelt und gleichzeitig einer Transferrin-Sättigung  $< 16\%$  oder wenn nicht ermittelt.

#### Thalassämie (27):

- „liegt vor“ bei einem mittleren korpuskulären Volumen (MCV)  $\leq 78 \text{ fl}$ , einem mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt (MCH)  $\leq 27 \text{ pg}$  und einem HbA2-Anteil  $\geq 3,5\%$ .
- „liegt vor“ bei einem MCV  $\leq 78 \text{ fl}$ , einem MCH  $\leq 27 \text{ pg}$  und einem HbF-Anteil  $> 1\%$ , solange kein HbS in der Hämoglobinelektrophorese nachgewiesen ist.
- „liegt vor“, wenn durch die Gendiagnostik bestätigt wurde.
- "wird verdächtigt" bei einem MCH  $\leq 27 \text{ pg}$  und fehlendem Eisenmangel.
- "liegt nicht vor" bei einem MCV  $> 78 \text{ fl}$  und einem MCH  $> 27 \text{ pg}$ .
- "liegt nicht vor" wenn per Gendiagnostik ausgeschlossen wurde.
- "nicht beurteilbar" für alle restlichen Patientinnen.

#### Anämie (61):

- „liegt vor“ bei einer Hb  $< 12 \text{ g/dl}$

Anschließend wurden aus der Konstellation der obengenannten Diagnosen die folgenden vier Gruppen definiert:

1. Thalassämie-Trägerschaft ist bestätigt
2. Thalassämie-Trägerschaft wird verdächtigt
3. Thalassämie-Trägerschaft ist ausgeschlossen
4. Thalassämie-Trägerschaft ist nicht beurteilbar

### **2.3 Die prädiktiven Formeln zur Erkennung einer Thalassämie-Trägerschaft**

Unter Anwendung der Selektionskriterien „*thalassemia AND discrimination AND formula*“ wurden im elektronischen Literatursuchportal *PubMed*® der *National Library of Medicine* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, abgerufen am 09.07.2021) verschiedene Formeln bzw. Parameter zur Prädiktion einer Thalassämie bzw. zur Diskriminierung zwischen einer Thalassämie und einer Eisenmangel-Anämie gefunden. Manche der Formeln beinhalten mathematische Gleichungen bestehend aus Basisangaben des Blutbildes oder Grenzwerte von bestimmten Erythrozyten-Indizes. Andere nutzen spezielle Angaben, die nicht zu den regulären Blutbildparametern gehören und nur durch bestimmte Messgeräte ermittelt werden können, wie z.B. der prozentuale Anteil an mikrozytären und hypochromen Erythrozyten im peripheren Blut.

Die verfügbaren Daten berücksichtigend und im Hinblick auf die Zielsetzung dieser Arbeit wurde die Prüfung prädiktiver Formeln auf diejenigen beschränkt, die zur Berechnung nur allgemein verfügbare Basisangaben des kleinen Blutbildes benötigen. Außerdem wurden die Formeln ausgeschlossen, die eine reine Kombination aus verschiedenen weiteren Gleichungen darstellten, z.B. wie der „Index 26“, eine Kombination aus 26 verschiedenen Formeln (62). Um die Verlässlichkeit der Diskriminierungskraft jeder Formel in verschiedenen klinisch relevanten Szenarien zu prüfen, wurde neben der Analyse in der gesamten Vergleichskohorte eine Subgruppen-Analyse nach folgender Gruppierung durchgeführt:

- a) Anämie liegt vor
- b) Anämie liegt nicht vor
- c) Eisenmangel liegt vor
- d) Eisenmangel liegt nicht vor

Es wurden diejenigen fünf Formeln ausgewählt, die in der gesamten Vergleichskohorte und in der Subgruppen-Analyse die beste Diskriminierungskraft aufwiesen, um in der Prüfkohorte eingesetzt zu werden.

## **2.4 Die Prüfkohorte**

In der Prüfkohorte wurden retrospektiv die Blutbildparameter aller Schwangeren ausgewertet, die zwischen den Jahren 2013 und 2020 am Campus Charité Mitte (Charitéplatz 1, 10117 Berlin), Campus Virchow Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin) und im St. Joseph Krankenhaus (Wüsthoffstraße 15, 12101 Berlin) entbunden haben. Hierbei wurden die Daten aus beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin für den Zeitraum 01.01.2015 – 31.10.2020 und aus dem St. Joseph Krankenhaus für den Zeitraum 01.01.2013 – 31.12.2018 erhoben.

Voraussetzung für den Einschluss in die Prüfkohorte waren die Verfügbarkeit von mindestens einem kleinen Blutbild vor, während oder nach der Schwangerschaft. Weitere Laborparameter wie das CRP, Ferritin oder die Transferrin-Sättigung wurden, falls vorliegend, ebenfalls miterhoben.

Bei den Schwangeren aus beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden nur die Blutbilddaten erhoben, die während des Entbindungsaufenthaltes bestimmt wurden. Bei den Schwangeren aus dem St. Joseph Krankenhaus wurden hingegen alle Blutbilddaten einer Schwangeren erhoben, auch wenn die Blutbilder außerhalb einer Schwangerschaft bestimmt wurden. Daher wurde bei diesen Schwangeren das Entbindungsdatum miterhoben.

## **2.5 Daten zur Migration, Geburtszahlen und Thalassämie-Trägerschaft in den Herkunftsländern**

Die Daten über Migrations- und Asylzahlen in Deutschland und Berlin wurden aus der Datenbank (GENESIS-ONLINE) des Statistischen Bundesamtes (Destatis, abgerufen am 05.08.2021 unter: [www-genesis.destatis.de/genesis/online](http://www-genesis.destatis.de/genesis/online), Tabellen-Code: 12411-0009, Tabellenbezeichnung: „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen, Staatsangehörigkeit“ ) und aus Publikationen des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge ("Das Bundesamt in Zahlen 2020", abgerufen am 24.06.2021 unter [www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/BundesamtinZahlen/bundesamt-in-zahlen-2020.html](http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/BundesamtinZahlen/bundesamt-in-zahlen-2020.html)) zusammengestellt. Fehlende Daten wurden über die offizielle

Webseite des hohen Flüchtlingskommissars der Vereinten Nationen *UNHCR* (abgerufen am 24.06.2021 unter [www.unhcr.org/refugee-statistics](http://www.unhcr.org/refugee-statistics)), ergänzt. Daten zur Entwicklung der ausländischen Bevölkerung in Berlin wurden über das statistische Informationssystem Berlin-Brandenburg (StatIS-BBB) des Amtes für Statistik Berlin-Brandenburg abgerufen (am 04.09.2021 unter: [statis.statistik-berlin-brandenburg.de/webapi/jsf/tableView/tableView.xhtml](http://statis.statistik-berlin-brandenburg.de/webapi/jsf/tableView/tableView.xhtml), unter folgenden Angaben: Region „Berlin“, Alter in 5-Jahresschritten „15-50“, nach Stichtag „31.12.2010 - 31.12.2020“, nach „Deutsche/Ausländer“ und „Geschlecht“).

Die Geburtszahlen in Berlin wurden auch aus der Datenbank (GENESIS-ONLINE) des Statistischen Bundesamtes (Destatis, abgerufen am 17.07.2021 unter: [www-genesis.destatis.de/genesis/online](http://www-genesis.destatis.de/genesis/online), Tabellen-Code: 12612-0100, Tabellenbezeichnung: „Lebendgeborene: Bundesländer, Jahre, Geschlecht“) abgerufen.

Schätzungen zur Prävalenz der Hämoglobinopathie-Trägerschaft unter den Schwangeren in den Herkunftsländern wurden aus dem „*Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac*“ gewonnen (abgerufen am 18.09.2021 unter <http://www.modell-almanac.net/>)<sup>1</sup>. Hier wurden nur die Daten zur Trägerschaft von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämie sowie von wichtigsten  $\beta$ -Globin-Anomalien inklusive Hämoglobin C und Hämoglobin E Varianten berücksichtigt. Die Daten zur Hämoglobin S Trägerschaft wurden ausgeschlossen.

In der Literatur sind keine einheitlichen Angaben zu finden, ab wann ein Land oder eine Region als Hochprävalenz- bzw. als Niedrigprävalenz-Region hinsichtlich der Thalassämie-Trägerschaft definiert wird. Um einen rationalen Vergleich heranzuziehen, wurden für diese Arbeit die bereits etablierten Grenzwerte aus dem fortgeschrittenen Hämoglobinopathie-Screening-Programm in Großbritannien verwendet. Dort werden Regionen als „Hochprävalenz-Regionen“ gekennzeichnet, wenn mehr als 2% aller Schwangeren positiv für die Trägerschaft einer Hämoglobinopathie gescreent wurden (63).

## 2.6 Die Datenverarbeitung und die statistische Auswertung

Alle Daten für die Vergleich- und Prüfkohorte wurden in „Microsoft® Office® Excel 2019“ Format zusammengestellt und bearbeitet. Für die deskriptive Statistik wurde neben den absoluten und prozentualen Zahlen für einige Merkmale der Mittelwert, das Minimum,

---

<sup>1</sup> Die Auswertung sowie die Aufnahme der Daten aus „*Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac*“ in der vorliegenden Arbeit erfolgte nach freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Matthew W. Darlison.

das Maximum und die Standardabweichung ausgerechnet. Bei nicht normalverteilten Ergebnissen wurden alternativ der Median und die Varianz angegeben.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe von Q-Q-Diagrammen, Histogrammen, Schiefe und Kurtosis berechnet mit „IBM® SPSS® Statistics 26“.

Die Eignung der prädiktiven Formeln wurde in der Vergleichskohorte geprüft, indem die Diskriminierungskraft jeder Formel zu einem in der Literatur vordefinierten Grenzwert bzw. Schwellenwert bei der Diagnose einer Thalassämie-Trägerschaft ermittelt wurde.

Bei der Auswertung wurden die Gruppen Nummer 1 „Thalassämie bestätigt“ und Nummer 3 „Thalassämie ist ausgeschlossen“ miteinander verglichen.

Folgende Kriterien wurden bei der Beurteilung der Diskriminierungskraft berechnet und berücksichtigt:

- die Sensitivität: Anzahl der durch die Formel richtig als Trägerin diagnostizierten Frauen / Anzahl aller Trägerinnen (richtig positive + falsch negative)
- die Spezifität: Anzahl der durch die Formel richtig als gesund diagnostizierten Frauen / Anzahl aller gesunden Frauen (richtig negative + falsch positive)
- die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve: berechnet durch das Auftragen der Angaben aus der Sensitivität und der Spezifität in einem Koordinatendiagramm sowie derer 95%-ige Konfidenzintervall
- der positive prädiktive Wert: Anzahl der durch die Formel richtig als Trägerin diagnostizierten Frauen / Anzahl aller durch die Formel als Trägerin diagnostizierten Frauen (richtig positive + falsch positive)
- der negative prädiktive Wert: Anzahl der durch die Formel richtig als gesund diagnostizierten Frauen / Anzahl aller durch die Formel als gesund diagnostizierten Frauen (richtig negative + falsch negative)
- die falsch-negativ-Rate:  $(1 - \text{Sensitivität})$
- die falsch-positiv-Rate:  $(1 - \text{Spezifität})$
- der Youden-Index:  $\text{Spezifität} + \text{Sensitivität} - 1$
- die Genauigkeit:  $(\text{Anzahl der durch die Formel richtig als Trägerin diagnostizierten Frauen} + \text{Anzahl der durch die Formel richtig als gesund diagnostizierten Frauen}) / (\text{Anzahl aller durch die Formel als Trägerin diagnostizierten Frauen} + \text{Anzahl aller durch die Formel als gesund diagnostizierten Frauen})$ . Dies entspricht:  $(\text{richtig positive} + \text{richtig negative}) / (\text{richtig positive} + \text{falsch positive} + \text{richtig negative} + \text{falsch negative})$ .

Die Unabhängigkeit von zwei nominal verteilten Merkmalen (Thalassämie: ja/nein, Formel-Ergebnis: positiv/negativ) wurde bei ausreichend großer Anzahl an erwarteten Beobachtungen mit dem Chi-Quadrat-Vierfelder-Test nach Pearson geprüft. Bei einer erwarteten Anzahl an weniger als fünf Beobachtungen in mindestens einem der Vierfelder wurde stattdessen der exakte Fischer-Test angewandt. Als Signifikanzniveau wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  ausgewählt. Die Durchführung der o.g. statistischen Tests erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms „IBM® SPSS® Statistics 26“.

Schließlich wurden die Blutbilddaten aller Frauen der Prüfkohorte mit Hilfe der fünf prädiktiven Formeln mit der besten Diskriminierungskraft auf Thalassämie-Trägerschaft gescreent.

Im nächsten Schritt wurden zwei weitere Gütekriterien anhand der Ergebnisse der Prüfkohorte zur Eignung einer prädiktiven Formel zum Screening auf Thalassämie-Trägerschaft definiert und evaluiert:

- 1) Die Konkordanz definiert das Übereinstimmen eines Ergebnisses aus einer Formel mit den Ergebnissen der anderen Formeln. Das heißt, wenn ein Blutbild einer Schwangeren aus der Prüfkohorte nach Anwendung einer der prädiktiven Formeln als positiv bzw. verdächtig für eine Thalassämie-Trägerschaft bewertet wurde, sollte es bei guter positiver Konkordanz auch durch die Anwendung der weiteren ausgewählten Formeln als positiv bzw. verdächtig bewertet werden.

Hier unterscheiden wir zwischen der positiven und negativen Konkordanz. Dabei ermitteln wir den prozentualen Anteil an konkordanten Ergebnissen im Falle eines positiven oder negativen Ergebnisses einer Formel.

- 2) Die Reproduzierbarkeit definiert das Übereinstimmen der Ergebnisse derselben Schwangeren aus der Prüfkohorte unter Anwendung einer Formel an den Blutbildparametern zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Das heißt, wenn bei einer Schwangeren ein Blutbild durch die Anwendung einer Formel als positiv bzw. verdächtig für eine Thalassämie-Trägerschaft bewertet wurde, dann sollten bei guter Reproduzierbarkeit weitere zu späteren (oder früheren) Zeitpunkten bestimmten Blutbilder derselben Schwangeren durch dieselbe Formel ebenfalls als positiv bzw. verdächtig ausfallen.

Die Formel mit dem geringsten prozentualen Anteil an nicht konkordanten und nicht reproduzierbaren Ergebnissen wurde dann als die geeignetste Formel zur retrospektiven Beurteilung der Veränderung der Thalassämie-Trägerschaft unter den Schwangeren im

o.g. Zeitraum ausgewählt und angewandt. Zuletzt wurden die Erythrozyten-Indizes der Schwangeren nach dem Ergebnis der ausgewählten Formel miteinander verglichen.

### 3 Ergebnisse

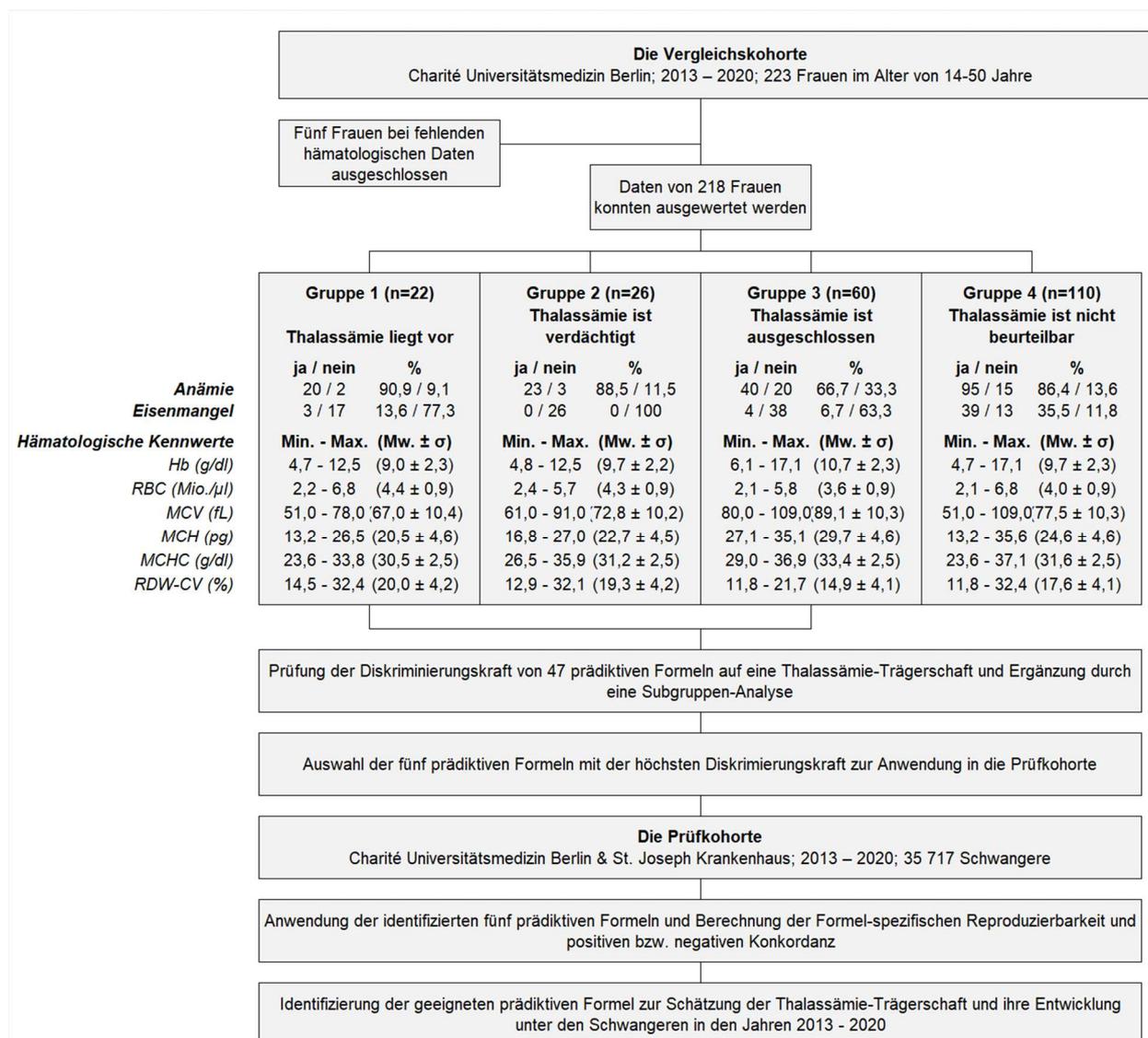
Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Eignung der prädiktiven Formeln zur Identifikation einer Thalassämie-Trägerschaft in der Vergleichskohorte untersucht. Im zweiten Teil wurden die fünf am besten geeigneten Formeln in der Prüfkohorte auf ihre Konkordanz und Reproduzierbarkeit getestet. Mithilfe der am Ende ausgewählten Formel wurde schließlich die Entwicklung der jährlichen Thalassämie-Trägerschaft unter den eingeschlossenen Schwangeren geschätzt.

#### 3.1 Die Vergleichskohorte

Insgesamt wurden die Daten von 223 Frauen im gebärfähigen Alter geprüft.

<b>Tab. 9: Charakteristika der Probandinnen in der Vergleichskohorte</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Altersspannbreite: 18,1 - 49,7 Jahre (Mw. 32,5 Jahre)	218	100
Probandinnen mit einer Anämie	178	81,7*
- mit einem Eisenmangel	42	19,3
- ohne Eisenmangel	76	34,9
Probandinnen mit einem Eisenmangel	46	21,1
Probandinnen mit einem nicht beurteilbaren Eisenstatus	78	35,8
Probandinnen ohne Eisenmangel	94	43,1
Probandinnen mit einer Thalassämie	22	10,1
Probandinnen mit Verdacht auf eine Thalassämie	26	11,9
Probandinnen mit ausgeschlossener Thalassämie	60	27,5
Probandinnen mit nicht beurteilbaren Laborergebnissen:	110**	50,5
- aufgrund Koexistenz von weiteren Hämoglobinopathien***	21	9,6
- aufgrund fehlender Daten zur Hämoglobinelektrophorese und Genetik	18	8,3
- aufgrund Koexistenz eines Eisenmangels oder bei nicht beurteilbarem Eisenstatus****	70	32,1
Probandinnen mit einer HbS-Heterozygotie oder einer Sichelzellkrankheit	26	11,9
Probandinnen mit einer HbC-Heterozygotie	1	0,5
<i>Mw.: Mittelwert</i> <i>*Obwohl „Klärung einer Anämie“ ein Einschlusskriterium und Grund der Diagnostik war, hatten einige Probandinnen zum Zeitpunkt der Diagnostik keine Anämie mehr, da eine Behandlung wie z.B. eine orale Eisensubstitution begonnen wurde</i> <i>** eine Probandin konnte in keine der unten genannten Gruppen eingeteilt werden.</i> <i>*** z.B. bei HbS-Heterozygotie, diese kann zu einer leichten HbF- und HbA2-Erhöhung führen und somit die Interpretation der Hämoglobinelektrophorese hinsichtlich einer Thalassämie erschweren.</i> <i>**** Bei einem schweren Eisenmangel kann neben der Mikrozytose auch eine Reduktion des HbA2-Anteils auftreten und somit die Diagnose einer <math>\beta</math>-Thalassämie anhand der Hämoglobinelektrophorese erschweren.</i>		

Fünf Frauen wurden wegen fehlender hämatologischer Daten (Blutbild, Hämoglobinelektrophorese) ausgeschlossen. Insgesamt konnten 218 Frauen im Zeitraum von 2013 bis 2020 in die Vergleichskohorte eingeschlossen werden. Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der eingeschlossenen Frauen. Die erhobenen laborchemischen Parameter sind in der Abbildung 6 zusammengefasst.



**Abb. 6: Flussdiagramm des Studienaufbaus und der hämatologischen Charakteristika der Vergleichskohorte.** Mw.: Mittelwert; σ: Standardabweichung

### 3.1.1 Prüfung der prädiktiven Formeln auf Eignung bei der Vorhersage einer Thalassämie-Trägerschaft

In der Literaturrecherche wurden insgesamt 52 prädiktive Formeln identifiziert. Fünf Formeln wurden aufgrund ihres Aufbaus (Zusammensetzung aus mehreren Formeln) oder

ihrer fehlenden Eignung hinsichtlich der erforderlichen Angaben ausgeschlossen. Die restlichen 47 eingeschlossenen Formeln (siehe Tabelle 10) wurden bezüglich ihrer Diskriminierungskraft bei der Diagnose einer Thalassämie-Trägerschaft in der Vergleichskohorte untersucht.

<b>Tab. 10: Die eingeschlossenen prädiktiven Formeln</b>		
<b>Prädiktive Formel</b>	<b>Berechnung*</b>	<b>Thalassämie verdächtig</b>
Alparslan <sup>(64)</sup>	$\text{Log}_{10} (\text{MCH} \times \text{MCHC} \times \text{RDW} / \text{RBC})$	< 3,34
Bordbar <sup>(65)</sup>	$  80 - \text{MCV}   \times   27 - \text{MCH}  $	> 44,76
Cruise <sup>(62)</sup>	$\text{MCHC} + (0,603 \times \text{RBC}) + (0,523 \times \text{RDW})$	$\geq 42,63$
Das Gupta <sup>(66)</sup>	$(1,89 \times \text{RBC}) - (0,33 \times \text{RDW}) - 3,28$	> 0
Ehsani <sup>(67)</sup>	$\text{MCV} - (10 \times \text{RBC})$	< 15
England and Fraser <sup>(68)</sup>	$\text{MCV} - \text{RBC} - (5 \times \text{Hb}) - 3,4$	< 0
Green and King <sup>(69)</sup>	$(\text{MCV}^2 \times \text{RDW}) / (100 \times \text{Hb})$	< 65
Hameed <sup>(70)</sup>	$(\text{MCH} \times \text{HCT} \times \text{RDW}) / (\text{RBC} \times \text{Hb})^2$	< 220
Hisham <sup>(70)</sup>	$(\text{MCH} \times \text{RDW}) / \text{RBC}$	< 67
Huber-Herklotz <sup>(71)+</sup>	$(\text{MCH} \times \text{RDW} / 10 \times \text{RBC}) + \text{RDW}$	< 20
Jayabose (RDWI) <sup>(72)</sup>	$(\text{MCV} \times \text{RDW}) / \text{RBC}$	< 220
Kandhro1 <sup>(73)</sup>	$(\text{RBC} / \text{HCT}) + (0,5 \times \text{RDW})$	< 8,2
Kandhro2 <sup>(73)</sup>	$(\text{RDW} \times 5) / \text{RBC}$	< 16,8
Keikhaei <sup>(74)</sup>	$(\text{Hb} \times \text{RDW} \times 100) / (\text{RBC}^2 \times \text{MCHC})$	< 21
Kerman I <sup>(75)</sup>	$(\text{MCV} \times \text{MCH}) / \text{RBC}$	< 300
Kerman II <sup>(75)</sup>	$(\text{MCV} \times \text{MCH} \times 10) / (\text{RBC} \times \text{MCHC})$	< 85
Matos and Carvalho <sup>(76)</sup>	$(1,91 \times \text{RBC}) + (0,44 \times \text{MCHC})$	> 23,85
Mentzer <sup>(77)</sup>	$\text{MCV} / \text{RBC}$	< 13
Merdin-1 <sup>(64)</sup>	$\text{RDW} \times \text{RBC} / \text{MCV}$	> 1,27
Merdin-2 <sup>(64)</sup>	$\text{RDW} \times \text{RBC} \times \text{Hb} / \text{MCV}$	> 14,7
Nishad <sup>(78)</sup>	$(0,615 \times \text{MCV}) + (0,518 \times \text{MCH}) + (0,446 \times \text{RDW})$	< 59
Ravanbakhsh-F1 <sup>(79)</sup>	$\text{MCV} / \text{HCT}$	< 2
Ravanbakhsh-F2 <sup>(79)</sup>	$\text{RDW} - (3 \times \text{RBC})$	< 1,5
Ravanbakhsh-F3 <sup>(79)</sup>	$(\text{MCV} \times \text{RDW}) - (100 \times \text{RBC})$	< 600
Ravanbakhsh-F4 <sup>(79)</sup>	$(\text{MCV} \times \text{Hb}) / (\text{RDW} \times \text{RBC})$	< 10
Ricerca <sup>(80)</sup>	$\text{RDW} / \text{RBC}$	< 4,4
Roth (SVM) <sup>(81)</sup>	$[1,45 \times (\text{MCV} - 82,8) / 10,28] + [0,66 \times (\text{MCH} - 27,0) / 3,9] + 0,98$	< 0
Sargolzaie <sup>(82)</sup>	$125,6 + (44,3 \times \text{RBC}) - (20,9 \times \text{Hb}) - (2,5 \times \text{MCV}) + (20,3 \times \text{MCH}) - (12,18 \times \text{MCHC})$	< 0,5
Sehgal <sup>(83)</sup>	$\text{MCV}^2 / \text{RBC}$	< 972
Shine and Lal <sup>(84)</sup>	$\text{MCV}^2 \times \text{MCH}$	< 1530
Sirachainan <sup>(85)</sup>	$(1,5 \times \text{Hb}) - (0,05 \times \text{MCV})$	> 14
Sirdah <sup>(86)</sup>	$\text{MCV} - \text{RBC} - (3 \times \text{Hb})$	< 27
Srivastava <sup>(87)</sup>	$\text{MCH} / \text{RBC}$	< 3,8
Telmissani-MCHD <sup>(88)</sup>	$\text{MCH} / \text{MCV}$	< 0,34
Telmissani-MDHL <sup>(88)</sup>	$(\text{MCH} \times \text{RBC}) / \text{MCV}$	> 1,5

Wongprachum <sup>(89)</sup>	$(MCV \times RDW / RBC) - (10 \times Hb)$	< 104
Zaghloul-1 <sup>(90)</sup>	Hb + HCT + RBC	> 52,5
Zaghloul-2 <sup>(90)</sup>	Hb + HCT + RBC - RDW	> 37,1
<i>Formeln aus nur einem Erythrozyten-Kennwert</i>		
Bessman <sup>(91)</sup>	RDW	< 14
MCH $\leq 26^{**}$	MCH	$\leq 26$
MCH $\leq 27^{**}$	MCH	$\leq 27$
MCH $\leq 28^{**}$	MCH	$\leq 28$
MCHC < 29 <sup>**</sup>	MCHC	< 29
MCHC < 30 <sup>**</sup>	MCHC	< 30
Pornprasert <sup>(92)</sup>	MCHC	< 31
MCHC < 32 <sup>**</sup>	MCHC	< 32
RBC <sup>(93)</sup>	RBC	> 5
<p><i>Hb: Hämoglobin-Konzentration in g/dl; MCV: mittleres korpuskuläres Volumen in fl; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin-Gehalt in pg, MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration in g/dl; RDW: Erythrozytenverteilungsbreite in %; RBC: Anzahl von Erythrozyten in Mio./<math>\mu</math>l</i></p> <p><i>* Bei der Berechnung wird unter „RDW“ immer der prozentuale Wert RDW-CV angegeben und nicht das RDW-SD vorausgesetzt MCH&lt;27pg</i></p> <p><i>** Die Schwellenwerte für bestimmte Erythrozyten-Indizes (MCH, MCHC) wurden in Anlehnung an frühere Publikationen definiert, sie stellen aber keine eigenständigen Formeln dar (92, 94)</i></p>		

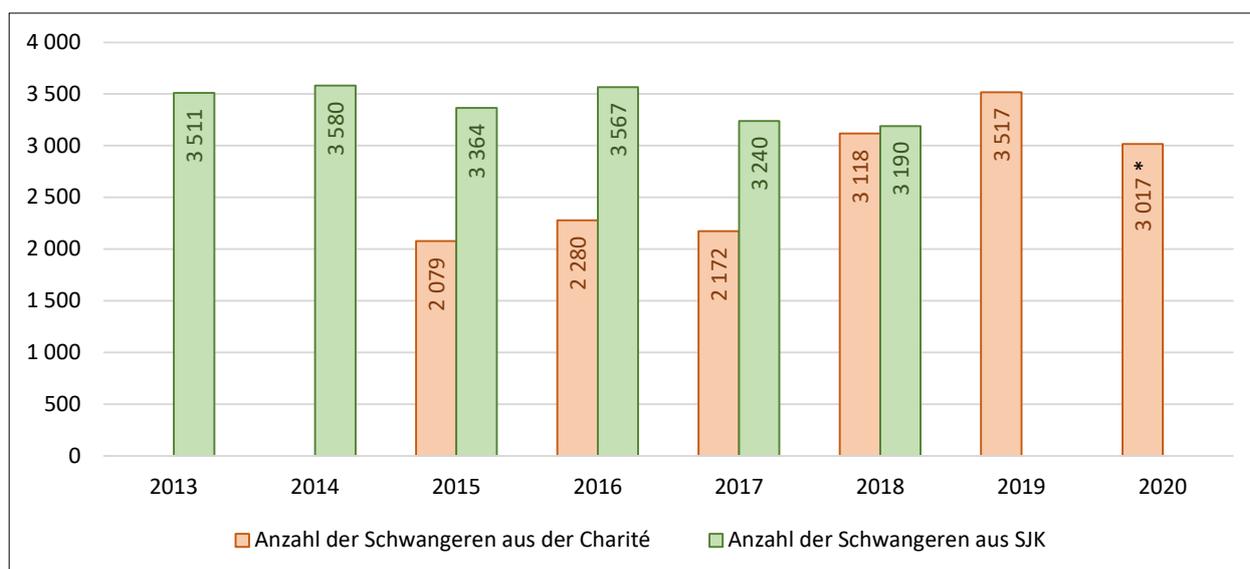
Im Rahmen der Untersuchung der eingeschlossenen Formeln auf ihre Eignung mit dem Ziel des späteren Einsatzes in der Prüfkohorte wurden die Charakteristika jeder Formel sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Subgruppen der Vergleichskohorte berechnet (siehe Tabelle 11 und 12). Für die statistische Auswertung konnte in den meisten Fällen der Chi-Quadrat-Vierfelder-Test nach Pearson angewandt werden. Lediglich bei der Auswertung der Subgruppe der Frauen mit Eisenmangel wurde aufgrund der geringen Anzahl der zu erwartenden Beobachtungen der exakte Fisher-Test angewandt. Schließlich konnten fünf Formeln mit Hilfe des Youden-Index und der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) identifiziert werden, die sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Subgruppenanalyse die beste Diskriminierungskraft für eine Thalassämie-Trägerschaft aufwiesen. Diese sind: 1) MCH  $\leq 27$ ; 2) MCH  $\leq 26$ ; 3) die Shine and Lal-Formel; 4) die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4; 5) die Roth-Formel.

FORMEL	Gesamt (n=82)											mit Eisenmangel (n=7)											ohne Eisenmangel (n=55)												
	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p*	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p		
MCH≤27	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,029	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,005
MCH≤26	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,029	0,94	1,00	0,06	0,00	1,00	0,97	0,94	0,98	0,97	0,90	1,00	0,002
Shine and Lal	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,029	0,94	1,00	0,06	0,00	1,00	0,97	0,94	0,98	0,97	0,90	1,00	0,002
Ravanbakhsh-F4	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,029	0,94	1,00	0,06	0,00	1,00	0,97	0,94	0,98	0,97	0,90	1,00	0,002
Roth	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,029	0,94	1,00	0,06	0,00	1,00	0,97	0,94	0,98	0,97	0,90	1,00	0,002
MCH≤28	1,00	0,83	0,00	0,17	0,69	1,00	0,83	0,88	0,92	0,86	0,047	1,00	0,50	0,00	0,50	0,60	1,00	0,50	0,71	0,75	0,37	1,00	0,429	1,00	0,89	0,00	0,11	0,81	1,00	0,89	0,93	0,95	0,89	1,00	0,080
Bordbar	0,73	0,82	0,27	0,18	0,59	0,89	0,54	0,79	0,77	0,65	0,002	0,67	1,00	0,33	0,00	1,00	0,80	0,67	0,86	0,83	0,47	1,00	0,143	0,71	0,79	0,29	0,21	0,60	0,86	0,50	0,76	0,75	0,60	1,00	0,043
Kerman I	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,85	0,50	0,87	0,75	0,61	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,53	1,00	0,47	0,00	1,00	0,83	0,53	0,85	0,76	0,61	1,00	<0,001
Sehgal	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,85	0,50	0,87	0,75	0,61	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,59	1,00	0,41	0,00	1,00	0,84	0,59	0,87	0,79	0,64	1,00	<0,001
MCHC≤32	0,68	0,82	0,32	0,18	0,58	0,88	0,50	0,78	0,75	0,63	<0,001	1,00	0,50	0,00	0,50	0,60	1,00	0,50	0,71	0,75	0,37	1,00	0,429	0,59	0,82	0,41	0,18	0,59	0,82	0,40	0,75	0,70	0,54	1,00	0,005
MCHC≤31 (Pomprasert)	0,55	0,95	0,45	0,05	0,80	0,85	0,50	0,84	0,75	0,62	<0,001	0,67	0,75	0,33	0,25	0,67	0,75	0,42	0,71	0,71	0,29	1,00	0,486	0,47	0,95	0,53	0,05	0,80	0,80	0,42	0,80	0,71	0,54	1,00	<0,001
Merdin-1	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,83	0,45	0,85	0,73	0,59	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,79	0,41	0,82	0,71	0,54	1,00	<0,001
Alparslan	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,83	0,45	0,85	0,73	0,59	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,53	1,00	0,47	0,00	1,00	0,83	0,53	0,85	0,76	0,61	1,00	<0,001
Mentzer	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,47	1,00	0,53	0,00	1,00	0,81	0,47	0,84	0,74	0,57	1,00	<0,001
Ehsani	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,47	1,00	0,53	0,00	1,00	0,81	0,47	0,84	0,74	0,57	1,00	<0,001
Kerman II	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,47	1,00	0,53	0,00	1,00	0,81	0,47	0,84	0,74	0,57	1,00	<0,001
Nishad	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,47	1,00	0,53	0,00	1,00	0,81	0,47	0,84	0,74	0,57	1,00	<0,001
Telmissani-MCHD	1,00	0,40	0,00	0,60	0,38	1,00	0,40	0,56	0,70	0,59	<0,001	1,00	0,25	0,00	0,75	0,50	1,00	0,25	0,57	0,63	0,19	1,00	1,000	1,00	0,37	0,00	0,63	0,41	1,00	0,37	0,56	0,68	0,55	1,00	<0,001
Ravanbakhsh-F1	0,41	0,97	0,59	0,03	0,82	0,82	0,38	0,82	0,69	0,55	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,53	0,97	0,47	0,03	0,90	0,82	0,50	0,84	0,75	0,59	1,00	<0,001
Ravanbakhsh-F3	0,41	0,95	0,59	0,05	0,75	0,81	0,36	0,80	0,68	0,54	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,53	0,95	0,47	0,05	0,82	0,82	0,48	0,82	0,74	0,58	1,00	<0,001
RDWI	0,36	0,97	0,64	0,03	0,80	0,81	0,33	0,80	0,67	0,52	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,47	0,95	0,53	0,05	0,80	0,80	0,42	0,80	0,71	0,54	1,00	<0,001
Hisham	0,32	1,00	0,68	0,00	1,00	0,80	0,32	0,82	0,66	0,52	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,79	0,41	0,82	0,71	0,54	1,00	<0,001
MCHC≤30	0,32	0,98	0,68	0,02	0,88	0,80	0,30	0,80	0,65	0,51	<0,001	0,67	0,75	0,33	0,25	0,67	0,75	0,42	0,71	0,71	0,29	1,00	0,486	0,24	1,00	0,76	0,00	1,00	0,75	0,24	0,76	0,62	0,44	1,00	<0,001
Keikhaei	0,32	0,98	0,68	0,02	0,88	0,80	0,30	0,80	0,65	0,51	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,41	0,97	0,59	0,03	0,88	0,79	0,39	0,80	0,69	0,52	1,00	<0,001
Green and King	0,32	0,97	0,68	0,03	0,78	0,79	0,28	0,79	0,64	0,50	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,41	0,95	0,59	0,05	0,78	0,78	0,36	0,78	0,68	0,51	1,00	<0,001
RBC	0,32	0,97	0,68	0,03	0,78	0,79	0,28	0,79	0,64	0,50	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,41	0,97	0,59	0,03	0,88	0,79	0,39	0,80	0,69	0,52	1,00	<0,001
Sirdah	0,27	1,00	0,73	0,00	1,00	0,79	0,27	0,80	0,64	0,49	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,29	1,00	0,71	0,00	1,00	0,76	0,29	0,78	0,65	0,47	1,00	<0,001
Telmissani-MDHL	0,45	0,82	0,55	0,18	0,48	0,80	0,27	0,72	0,64	0,50	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,59	0,82	0,41	0,18	0,59	0,82	0,40	0,75	0,70	0,54	1,00	0,005
Merdin-2	0,27	0,97	0,73	0,03	0,75	0,78	0,24	0,78	0,62	0,48	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,29	0,97	0,71	0,03	0,83	0,76	0,27	0,76	0,63	0,46	1,00	<0,001
Wongprachum	0,32	0,92	0,68	0,08	0,58	0,79	0,23	0,76	0,62	0,48	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,41	0,95	0,59	0,05	0,78	0,78	0,36	0,78	0,68	0,51	1,00	<0,001
Srivastava	0,23	1,00	0,77	0,00	1,00	0,78	0,23	0,79	0,61	0,47	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,24	1,00	0,76	0,00	1,00	0,75	0,24	0,76	0,62	0,44	1,00	<0,001
MCHC≤29	0,14	1,00	0,86	0,00	1,00	0,76	0,14	0,77	0,57	0,43	<0,001	0,33	1,00	0,67	0,00	1,00	0,67	0,33	0,71	0,67	0,22	1,00	0,429	0,06	1,00	0,94	0,00	1,00	0,70	0,06	0,71	0,53	0,36	1,00	<0,001
Matos and Carvalho	0,23	0,90	0,77	0,10	0,45	0,76	0,13	0,72	0,56	0,42	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,29	0,89	0,71	0,11	0,56	0,74	0,19	0,71	0,59	0,42	1,00	<0,001
England and Fraser	0,14	0,98	0,86	0,02	0,75	0,76	0,12	0,76	0,56	0,42	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,18	1,00	0,82	0,00	1,00	0,73	0,18	0,75	0,59	0,42	1,00	<0,001
Sargolzaie	0,14	0,97	0,86	0,03	0,60	0,75	0,10	0,74	0,55	0,41	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,43	0,57	0,00	0,50	0,50	0,04	1,00	n.b.	0,18	0,97	0,82	0,03	0,75	0,73	0,15	0,73	0,58	0,40	1,00	<0,001
Hameed	1,00	0,03	0,00	0,97	0,28	1,00	0,03																												

FORMEL	Gesamt (n=82)											mit Anämie (n=60)											ohne Anämie (n=22)													
	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p	S.	Sp.	FNR	FPR	PPV	NPV	YI	Acc.	AUC	95%-KI	p			
MCHs27	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001		
MCHs26	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,98	0,98	0,92	1,00	0,005	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001		
Shine and Lal	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,98	0,98	0,92	1,00	0,005	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001		
Ravanbakhsh-F4	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,98	0,98	0,92	1,00	0,005	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001		
Roth	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,99	0,98	0,93	<0,001	0,95	1,00	0,05	0,00	1,00	0,98	0,95	0,98	0,98	0,92	1,00	0,005	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001		
MCHs28	1,00	0,83	0,00	0,17	0,69	1,00	0,83	0,88	0,92	0,86	0,98	0,047	1,00	0,78	0,00	0,23	0,69	1,00	0,78	0,85	0,89	0,80	0,97	0,796	1,00	0,95	0,00	0,05	0,67	1,00	0,95	0,95	0,98	0,91	<0,001	
Bordbar	0,73	0,82	0,27	0,18	0,59	0,89	0,54	0,79	0,77	0,65	0,90	0,002	0,70	0,80	0,30	0,20	0,64	0,84	0,50	0,77	0,75	0,61	0,89	0,039	1,00	0,85	0,00	0,15	0,40	1,00	0,85	0,86	0,93	0,81	0,011	
Kerman I	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,85	0,50	0,87	0,75	0,61	0,90	<0,001	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,78	0,45	0,82	0,73	0,57	0,88	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Sehgal	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,85	0,50	0,87	0,75	0,61	0,90	<0,001	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,78	0,45	0,82	0,73	0,57	0,88	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
MCHCs32	0,68	0,82	0,32	0,18	0,58	0,88	0,50	0,78	0,75	0,63	0,88	<0,001	0,70	0,78	0,30	0,23	0,61	0,84	0,48	0,75	0,74	0,60	0,88	0,071	0,50	0,90	0,50	0,10	0,33	0,95	0,40	0,86	0,70	0,25	<0,001	
MCHCs31 (Pomprasert)	0,55	0,95	0,45	0,05	0,80	0,85	0,50	0,84	0,75	0,62	0,89	<0,001	0,55	0,93	0,45	0,08	0,79	0,80	0,48	0,80	0,74	0,59	0,88	<0,001	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,95	0,50	0,95	0,75	0,29	<0,001	
Merdin-1	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,83	0,45	0,85	0,73	0,59	0,88	<0,001	0,40	1,00	0,60	0,00	1,00	0,77	0,40	0,80	0,70	0,54	0,86	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Alparslan	0,45	1,00	0,55	0,00	1,00	0,83	0,45	0,85	0,73	0,59	0,88	<0,001	0,40	1,00	0,60	0,00	1,00	0,77	0,40	0,80	0,70	0,54	0,86	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Mentzer	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	0,86	<0,001	0,35	1,00	0,65	0,00	1,00	0,75	0,35	0,78	0,68	0,52	0,83	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Ehsani	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	0,86	<0,001	0,35	1,00	0,65	0,00	1,00	0,75	0,35	0,78	0,68	0,52	0,83	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Kerman II	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	0,86	<0,001	0,35	1,00	0,65	0,00	1,00	0,75	0,35	0,78	0,68	0,52	0,83	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Nishad	0,41	1,00	0,59	0,00	1,00	0,82	0,41	0,84	0,70	0,56	0,86	<0,001	0,40	1,00	0,60	0,00	1,00	0,77	0,40	0,80	0,70	0,54	0,86	<0,001	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,95	0,50	0,95	0,75	0,29	<0,001	
Telmissani-MCHD	1,00	0,40	0,00	0,60	0,38	1,00	0,40	0,56	0,70	0,59	0,82	<0,001	1,00	0,33	0,00	0,68	0,43	1,00	0,33	0,55	0,66	0,53	0,80	<0,001	1,00	0,55	0,00	0,45	0,18	1,00	0,55	0,59	0,78	0,54	1,00	1,000
Ravanbakhsh-F1	0,41	0,97	0,59	0,03	0,82	0,82	0,38	0,82	0,69	0,55	0,84	<0,001	0,35	1,00	0,65	0,00	1,00	0,75	0,35	0,78	0,68	0,52	0,83	<0,001	1,00	0,90	0,00	0,10	0,50	1,00	0,90	0,91	0,95	0,85	1,00	0,003
Ravanbakhsh-F3	0,41	0,95	0,59	0,05	0,75	0,81	0,36	0,80	0,68	0,54	0,83	<0,001	0,35	1,00	0,65	0,00	1,00	0,75	0,35	0,78	0,68	0,52	0,83	<0,001	1,00	0,85	0,00	0,15	0,40	1,00	0,85	0,86	0,93	0,81	1,00	0,011
RDWI	0,36	0,97	0,64	0,03	0,80	0,81	0,33	0,80	0,67	0,52	0,82	<0,001	0,30	1,00	0,70	0,00	1,00	0,74	0,30	0,77	0,65	0,49	0,81	<0,001	1,00	0,90	0,00	0,10	0,50	1,00	0,90	0,91	0,95	0,85	1,00	0,003
Hisham	0,32	1,00	0,68	0,00	1,00	0,80	0,32	0,82	0,66	0,52	0,81	<0,001	0,25	1,00	0,75	0,00	1,00	0,73	0,25	0,75	0,63	0,46	0,79	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
MCHCs30	0,32	0,98	0,68	0,02	0,88	0,80	0,30	0,80	0,65	0,51	0,80	<0,001	0,35	0,98	0,65	0,03	0,88	0,75	0,33	0,77	0,66	0,50	0,82	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,09	0,91	0,00	0,50	0,50	0,07	0,93	n.b.
Keikhaei	0,32	0,98	0,68	0,02	0,88	0,80	0,30	0,80	0,65	0,51	0,80	<0,001	0,25	1,00	0,75	0,00	1,00	0,73	0,25	0,75	0,63	0,46	0,79	<0,001	1,00	0,95	0,00	0,05	0,67	1,00	0,95	0,95	0,98	0,91	1,00	<0,001
Green and King	0,32	0,97	0,68	0,03	0,78	0,79	0,28	0,79	0,64	0,50	0,80	<0,001	0,25	1,00	0,75	0,00	1,00	0,73	0,25	0,75	0,63	0,46	0,79	<0,001	1,00	0,90	0,00	0,10	0,50	1,00	0,90	0,91	0,95	0,85	1,00	0,003
RBC	0,32	0,97	0,68	0,03	0,78	0,79	0,28	0,79	0,64	0,50	0,80	<0,001	0,25	1,00	0,75	0,00	1,00	0,73	0,25	0,75	0,63	0,46	0,79	<0,001	1,00	0,90	0,00	0,10	0,50	1,00	0,90	0,91	0,95	0,85	1,00	0,003
Sirdah	0,27	1,00	0,73	0,00	1,00	0,79	0,27	0,80	0,64	0,49	0,79	<0,001	0,20	1,00	0,80	0,00	1,00	0,71	0,20	0,73	0,60	0,44	0,76	<0,001	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	<0,001	
Telmissani-MDHL	0,45	0,82	0,55	0,18	0,48	0,80	0,27	0,72	0,64	0,50	0,78	<0,001	0,40	1,00	0,60	0,00	1,00	0,77	0,40	0,80	0,70	0,54	0,86	<0,001	1,00	0,45	0,00	0,55	0,15	1,00	0,45	0,50	0,73	0,45	1,00	0,394
Merdin-2	0,27	0,97	0,73	0,03	0,75	0,78	0,24	0,78	0,62	0,48	0,77	<0,001	0,20	1,00	0,80	0,00	1,00	0,71	0,20	0,73	0,60	0,44	0,76	<0,001	1,00	0,90	0,00	0,10	0,50	1,00	0,90	0,91	0,95	0,85	1,00	0,003
Wongprachum	0,32	0,92	0,68	0,08	0,58	0,79	0,23	0,76	0,62	0,48	0,77	<0,001	0,25	1,00	0,75	0,00	1,00	0,73	0,25	0,75	0,63	0,46	0,79	<0,001	1,00	0,75	0,00	0,25	0,29	1,00	0,75	0,77	0,88	0,71	1,00	0,088
Srivastava	0,23	1,00	0,77	0,00	1,00	0,78	0,23	0,79	0,61	0,47	0,77	<0,001	0,20	1,00	0,80	0,00	1,00	0,71	0,20	0,73	0,60	0,44	0,76	<0,001	0,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,95	0,50	0,95	0,75	0,29	1,00	<0,001
MCHCs29	0,14	1,00	0,86	0,00	1,00	0,76	0,14	0,77	0,57	0,43	0,72	<0,001	0,15	1,00	0,85	0,00	1,00	0,70	0,15	0,72	0,58	0,41	0,74	<0,001	0,50	0,50	0,50	0,50	0,09	0,91	0,00	0,50	0,50	0,07	0,93	n.b.
Matos and Carvalho	0,23	0,90	0,77	0,10	0,45	0,76	0,13	0,72	0,56	0,42	0,71	<0,001	0,15	1,00	0,85	0,00	1,00	0,70	0,15	0,72	0,58	0,41	0,74	<0,001	1,00	0,70	0,00	0,30	0,25	1,00	0,70	0,73	0,85	0,67	1,00	0,201
England and Fraser	0,14	0,98	0,86	0,02	0,75	0,76	0,10	0,76	0,56	0,42	0,71	<0,001	0,05	1,00	0,95	0,00	1,00	0,68	0,05	0,68	0,53	0,37	0,68	<0,001	1,00	0,95	0,00	0,05	0,67	1,00	0,95	0,95	0,98	0,91	1,00	<0,001
Sargolzaie	0,14	0,97	0,86	0,03	0,60	0,75	0,10	0,74	0,55	0,41	0,70	<0,001	0,10	1,00	0,90	0,00	1,00	0,69	0,10	0,70	0,55	0,39	0,71	<0,001	0,50	0,90	0,50	0,10	0,33							

### 3.2 Die Prüfkohorte

Insgesamt wurden die Blutbilddaten von 35 717 Schwangeren aus den eingeschlossenen Prüfcentren in den Jahren von 2013 bis 2020 ausgewertet: 15 267 Schwangere aus beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin und 20 450 Schwangere aus dem St. Joseph Krankenhaus. Abbildung 7 und 8 zeigen die Verteilung der jährlich über die Prüfcentren eingeschlossenen Schwangeren sowie deren Anteil an den jährlichen Geburtszahlen in Berlin.

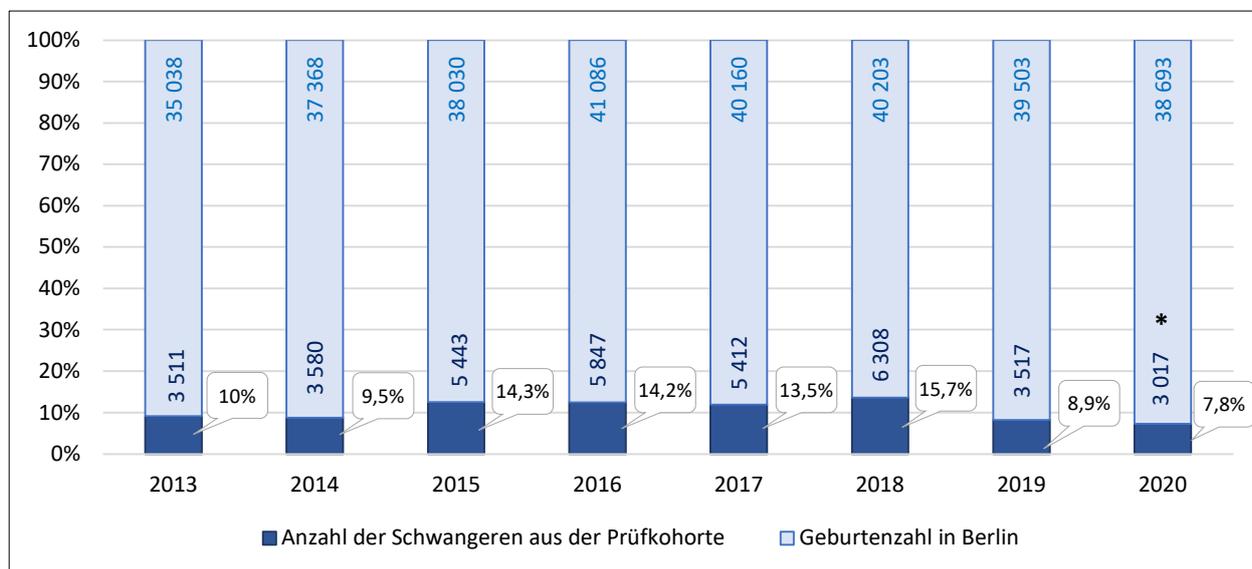


**Abb. 7: Anzahl der eingeschlossenen Schwangeren pro Jahr nach Prüfcentrum** (\* im Jahr 2020 wurden die Daten bis zum 31.10.2020 eingeschlossen; SJK= St. Joseph Krankenhaus Berlin)

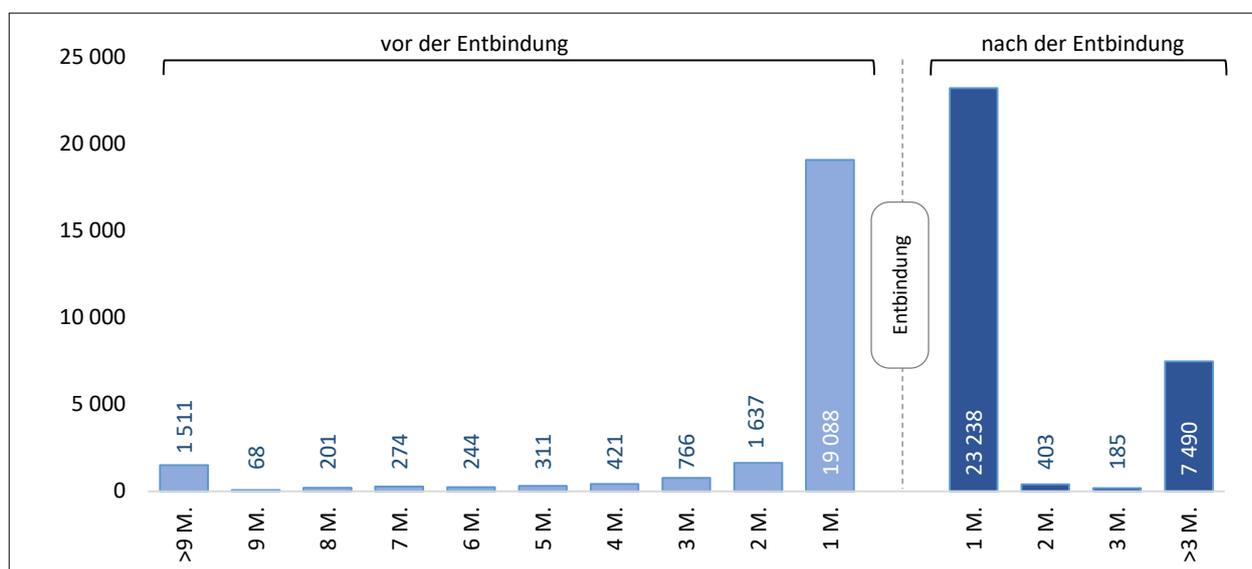
Die Blutbilder der Schwangeren aus beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden ausschließlich bei der Aufnahme zur Entbindung bestimmt. 4 890 Schwangere (32%) hatten während der Beobachtungszeit mehr als eine Blutbildbestimmung. Die Blutbilder der Schwangeren aus dem St. Joseph Krankenhaus wurden in den überwiegenden Fällen zur Entbindung bzw. während der Schwangerschaft bestimmt (9 Monate vor bis ein Monat nach der Entbindung: 82,8%) (siehe Abbildung 9). Bei 12 565 Schwangeren (61,4%) erfolgte während der Beobachtungszeit mehr als eine Blutbildbestimmung.

Bei 23 Schwangeren (0,1%) wurden die Blutbilder ausschließlich vor der Schwangerschaft, berechnet mit 40 Wochen vor dem angegebenen Entbindungsdatum, bestimmt. Bei 140 Schwangeren (0,7%) wurde das erste Blutbild erst ab der vierten postpartalen Woche bestimmt (Spannbreite: 4 Wochen bis 5,75 Jahre).

In diesen Fällen ist aus den Daten nicht nachzuvollziehen, ob es sich dabei um eine Blutbildbestimmung im Rahmen einer Nachbehandlung oder einer Folgeschwangerschaft handelt.



**Abb. 8: Jährliche Anzahl der eingeschlossenen Schwangeren in der Prüfkohorte sowie ihr Anteil an der jährlichen Gesamtgeburtenzahl in Berlin (\* im Jahr 2020 wurden die Daten in der Prüfkohorte bis zum 31.10.2020 eingeschlossen)**



**Abb. 9: Anzahl der Blutbildbestimmungen der eingeschlossenen Schwangeren in der Prüfkohorte aus dem St. Joseph Krankenhaus in Relation zum Entbindungstermin (M.= Monat)**

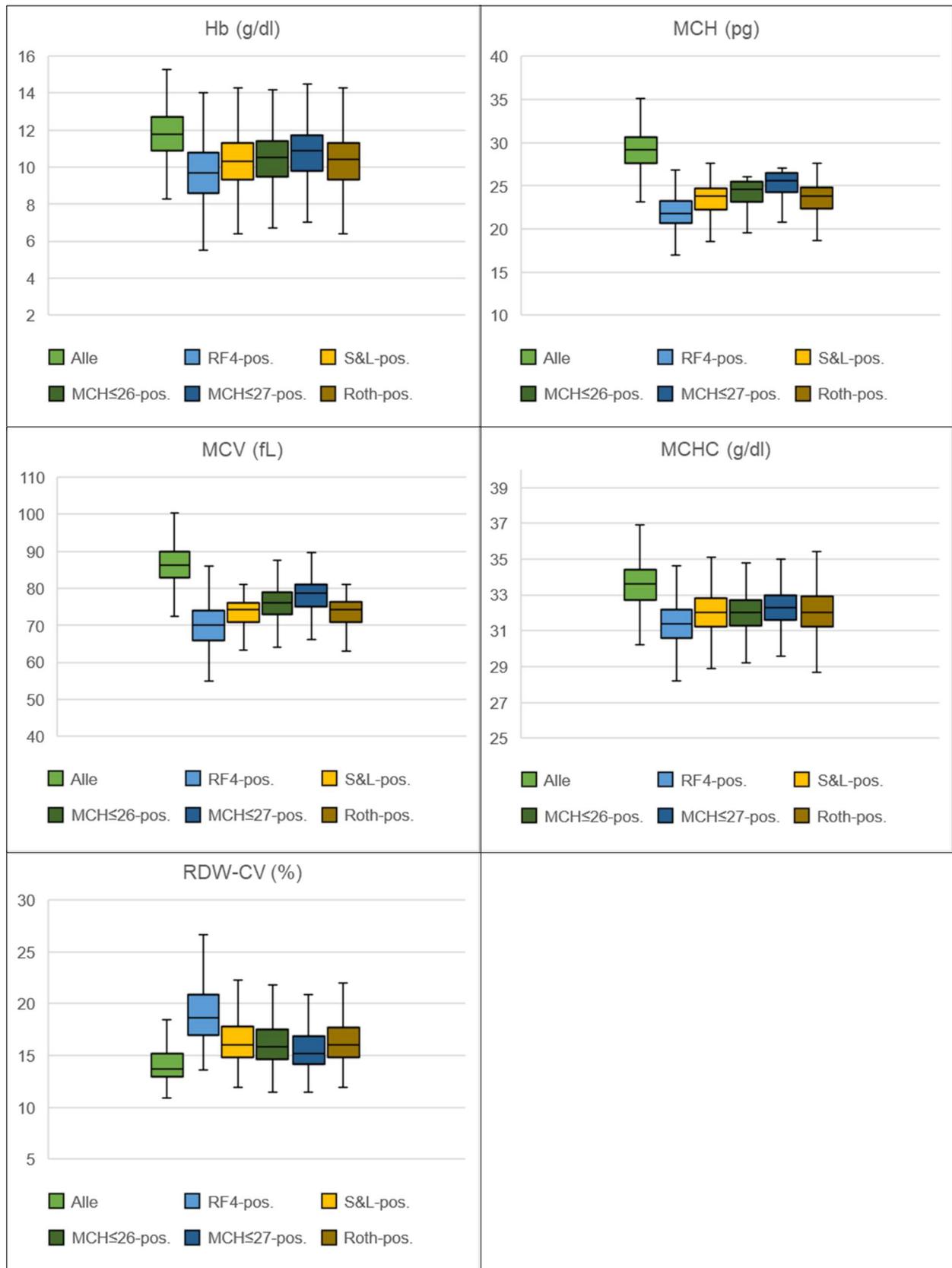
### 3.2.1 Einsatz der ausgewählten prädiktiven Formeln in der Prüfkohorte

Die im ersten Teil dieser Arbeit identifizierten fünf prädiktiven Formeln wurden zur Prüfung ihrer Konkordanz und Reproduzierbarkeit in der Prüfkohorte eingesetzt.

Die Verteilung der Erythrozyten-Indizes in den Blutbildern der Schwangeren aus der Prüfkohorte, die nach der Prüfung mit den prädiktiven Formeln positiv (= Thalassämie-Trägerschaft wird verdächtigt) ausgefallen sind, ist in Abbildung 9 wiedergegeben. Zum Vergleich ist die Verteilung der Erythrozyten-Indizes aller Blutbilder in der Prüfkohorte mitaufgezeichnet. Die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 konnte nur für einen Teil der Schwangerendaten der Prüfkohorte berechnet werden, da die Erythrozyten-Verteilungsbreite „RDW-CV“ in den Blutbilddaten aus dem St. Joseph Krankenhaus nur in den Jahren 2017 und 2018 enthalten sind (siehe Tabelle 13). Für Schwangere, die in den Jahren 2013 bis 2016 im St. Joseph Krankenhaus entbunden haben, konnte die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 aufgrund der guten Reproduzierbarkeit (siehe Tabelle 14) ausschließlich dann rückwirkend berechnet werden, wenn sie in den Jahren 2017 bis 2018 eine erneute Blutbildbestimmung hatten.

**Tab. 13: Jährliche Anzahl der mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 (RF4) untersuchten Schwangeren aus der Prüfkohorte**

Jahr	Anzahl der zur Prüfung mit RF4 qualifizierten Schwangeren	Anzahl aller eingeschlossenen Schwangeren in der Prüfkohorte	Anteil (in %)
2013	352	3 511	10,0
2014	443	3 580	12,4
2015	2 621	5 443	48,2
2016	2 709	5 847	46,3
2017	4 489	5 412	82,9
2018	6 275	6 308	99,5
2019	3 471	3 517	98,7
2020	2 957	3 017	98,0



**Abb. 10: Box-Plot-Diagramm über die Verteilung der Erythrozyten-Indizes der nach prädiktiver Formel positiv getesteten Blutbilder von Schwangeren aus der Prüfkohorte im Vergleich zur Verteilung in der gesamten Prüfkohorte.  $n^{\circ}$  BB: Anzahl der positiv getesteten Blutbilder; S&L: Shine and Lal-Formel; RF4: Ravanbakhsh-Formel Nr. 4; pos.: positiv**

**Tab. 14: Die Reproduzierbarkeit der prädiktiven Formeln**

Formel	Anzahl der zur Prüfung qualifizierten Schwangeren*	Anzahl Schwangeren mit reproduzierbaren Ergebnissen	Anzahl Schwangeren mit nicht reproduzierbaren Ergebnissen	Reproduzierbarkeit (in %)
MCH $\leq$ 27	17 311	15 398	1 913	88,9
MCH $\leq$ 26	17 311	16 018	1 293	92,5
Roth	17 311	16 421	890	94,9
Shine & Lal	17 311	16 436	875	94,9
Ravanbakhsh-F4	8 708	8 553	155	98,2

*Dargestellt ist die Reproduzierbarkeit der fünf geeignetsten prädiktiven Formeln.  
\*Eine Schwangere hat sich zur Prüfung ihrer Blutbilder auf die Reproduzierbarkeit qualifiziert, wenn bei derselben Schwangeren mindestens zwei Blutbilder bestimmt worden sind.*

**Tab. 15: Die Konkordanz der prädiktiven Formel**

Formel	Anzahl der zur Prüfung qualifizierten Blutbilder*	Ergebnisse		Konkordanz (in %)	
		Anzahl der Blutbilder	davon konkordant		
MCH $\leq$ 27	39 663	positiv	7 441	1 289	17,3
		negativ	32 222	32 209	99,9
MCH $\leq$ 26	39 663	positiv	4 613	1 289	27,9
		negativ	35 050	32 209	91,9
Roth	39 663	positiv	3 480	1 289	37,0
		negativ	36 183	32 209	89,0
Shine & Lal	39 663	positiv	3 410	1 289	37,8
		negativ	36 253	32 209	88,9
Ravanbakhsh-F4	39 663	positiv	1 407	1 289	91,6
		negativ	38 265	32 209	84,2

*Dargestellt ist die Reproduzierbarkeit der fünf geeignetsten prädiktiven Formeln.  
\*Ein Blutbild hat sich zur Prüfung auf Konkordanz qualifiziert, wenn bei demselben Blutbild gleichzeitig alle fünf prädiktiven Formeln anwendbar sind.*

Bei der Prüfung auf die Reproduzierbarkeit zeigten die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4, die Roth- und die Shine and Lal-Formel mit 98,2% bzw. 94,9% die besten Ergebnisse (siehe Tabelle 14). Die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 zeigt hinsichtlich der positiven Konkordanz mit 91,6% das beste Ergebnis. Bezüglich der negativen Konkordanz zeigte die Formel MCH  $\leq$  27 das beste Ergebnis mit 99,9% (siehe Tabelle 15).

Zusammenfassend bestätigten die bisher durchgeführten Untersuchungen, dass die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 die am besten geeignete Formel zur Prüfung der Schwangeren aus der Prüfkohorte auf eine mögliche Thalassämie-Trägerschaft darstellt.

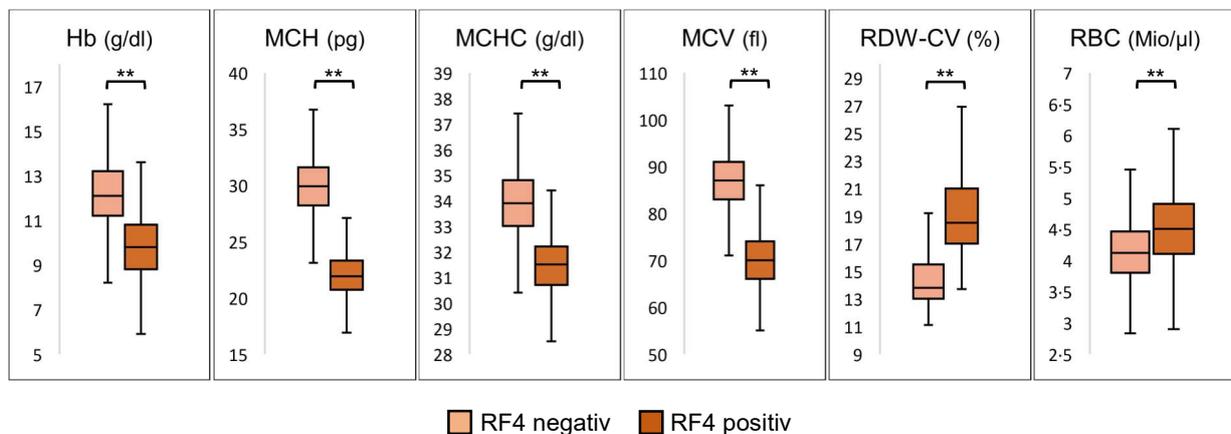
### 3.2.2 Ergebnisse aus dem Einsatz der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 in der Prüfkohorte

Um die Verteilung der Erythrozyten-Indizes nach Anwendung dieser Formel in der Prüfkohorte zu analysieren, wurden die Gruppen „positiv“ (= Thalassämie-Trägerschaft wird vermutet) und „negativ“ (= Thalassämie-Trägerschaft wird nicht verdächtigt) miteinander verglichen.

Mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 wird bei einem Blutbild der Verdacht auf eine Thalassämie-Trägerschaft gestellt, wenn das Ergebnis der Formel:

$$(\text{MCV} \cdot \text{Hb}) / (\text{RDW} \cdot \text{RBC})$$

kleiner als „10“ ist (für Quellenangabe und Abkürzungserklärung siehe Tabelle 10).



	RF4 negativ, N= 19 617				RF4 positiv, N= 687			
	Median	Varianz	Spannweite	Interquartilbereich	Median	Varianz	Spannweite	Interquartilbereich
Hb	12,1	5,6	22,8	2,0	9,8	2,2	10,5	2,0
MCH	29,9	10,6	29,9	3,4	21,9	4,6	14,9	2,6
MCHC	33,9	2,0	18,2	1,8	31,5	1,7	9,1	1,5
MCV	87,0	119,8	98,0	8,0	70,0	30,5	34,0	8,0
RDW-CV	13,8	4,4	24,3	2,5	18,5	9,4	18,2	4,0
RBC	4,1	0,3	6,7	0,7	4,5	0,4	4,9	0,8

**Abb. 11: Box-Plot-Diagramm über die Verteilung der Erythrozyten-Indizes der Blutbilder von Schwangeren aus der Prüfkohorte nach der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 mit tabellarischer Darstellung der Daten. \*\*: p < 0,001 berechnet mit Mann-Whitney-U-Test. RF4: Ravanbakhsh-Formel Nr. 4**

Da die Anzahl der bestimmten Blutbilder pro Schwangere stark variiert (Spannbreite: 1 - 142 Blutbilder, 90% aller Schwangeren in der Prüfkohorte hatten vier Blutbildbestimmungen oder weniger), sollte pro Schwangere nur Daten aus einem Blutbild evaluiert werden. Denn es ist zu erwarten, dass Schwangere mit einer hohen Anzahl an Blutbildern wahrscheinlich einen längeren stationären Aufenthalt aufgrund von Komplikationen hatten. Manche Komplikationen wie z.B. Blutungen oder schwere Infektionen können wiederum zu starken Schwankungen in den Blutbildparametern führen. Den Mittelwert oder den

Median aus den Blutbildern einer Schwangeren zu bestimmen, kann unter diesen Umständen ungenau sein und zu starken Verzerrungen der Ergebnisse beitragen.

Darüber hinaus besitzt die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 eine Reproduzierbarkeit von 98,2%. Das heißt, es ist davon auszugehen, dass die Gruppenzugehörigkeit einer Schwangeren bezüglich des Formel-Ergebnisses (positiv versus negativ) auch ohne Berücksichtigung aller Blutbilder höchstwahrscheinlich unverändert bleibt.

Um bei der Auswahl der Blutbilder keinen Selektionsbias zu riskieren, wurde pro Schwangere nur das ersterhobene qualifizierte Blutbild berücksichtigt. Zur Qualifikation wurde die Mitbestimmung der RDW-CV vorausgesetzt, da die prozentuale Erythrozytenverteilungsbreite ein Bestandteil der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 ist.

### 3.2.3 Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte

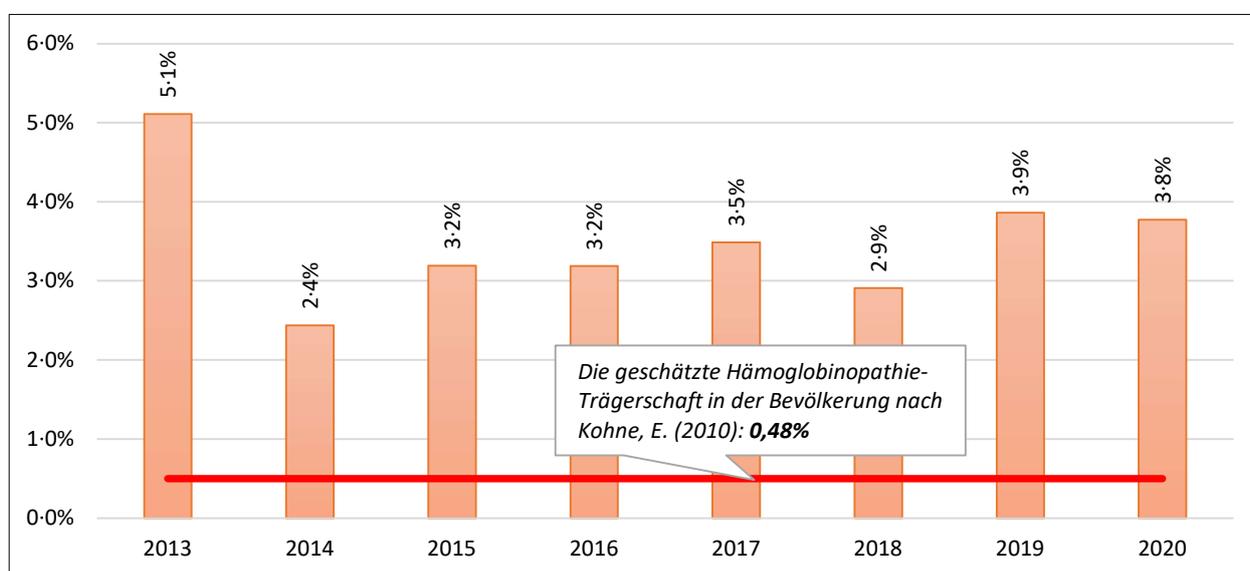
Zur möglichst genauen Schätzung der Thalassämie-Trägerschaft mithilfe einer prädiktiven Formel war es aus meiner Sicht notwendig, eine Korrektur entsprechend der Leistung der angewandten Formel hinsichtlich der errechneten Reproduzierbarkeit und Konkordanz durchzuführen. Hintergrund dieser Korrektur ist meine Annahme, dass reproduzierbare und positiv konkordante Ergebnisse unter den fünf besten prädiktiven Formeln mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Thalassämie-Trägerschaft widerspiegeln. Demzufolge führten wir eine Multiplikation der geschätzten Prävalenz mit den prozentualen Ergebnissen der Reproduzierbarkeit und der positiven Konkordanz der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 durch (siehe Tabelle 14, 15 und 16).

**Tab. 16: Geschätzte Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte nach der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4**

Jahr	Anzahl der geprüften Schwangeren	Anzahl der positiv geprüften Schwangeren	Die geschätzte Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft (in %)	Die korrigierte geschätzte Prävalenz* (in %)
2013	352	20	5,7	5,1
2014	443	12	2,7	2,4
2015	2 621	93	3,5	3,2
2016	2 709	96	3,5	3,2
2017	4 489	174	3,9	3,5
2018	6 275	203	3,2	2,9
2019	3 471	149	4,3	3,9
2020	2 957	124	4,2	3,8

\*Die korrigierte Prävalenz wird durch die Multiplikation der geschätzten Prävalenz mit der Reproduzierbarkeit und der positiven Konkordanz (beide in %) der angewandten Formel berechnet.

Die korrigierte geschätzte Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte zeigte in allen Beobachtungsjahren einen deutlich höheren Wert als die in der Literatur angegebene Prävalenz für die Bevölkerung Deutschlands mit ca. 0,48% (siehe Abbildung 12) (2). Des Weiteren ist bis auf einen Abfall zwischen den Jahren 2013 und 2014 eine nahezu stetig steigende Tendenz in der geschätzten Prävalenz zu beobachten. Die höchste Prävalenz konnte dabei im Jahr 2013 (5,1%) und 2019 (3,9%) beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist, dass in den Jahren 2013 und 2014 eine deutlich geringere Anzahl an qualifizierten Blutbilddaten zur Prüfung mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 zur Verfügung stand.

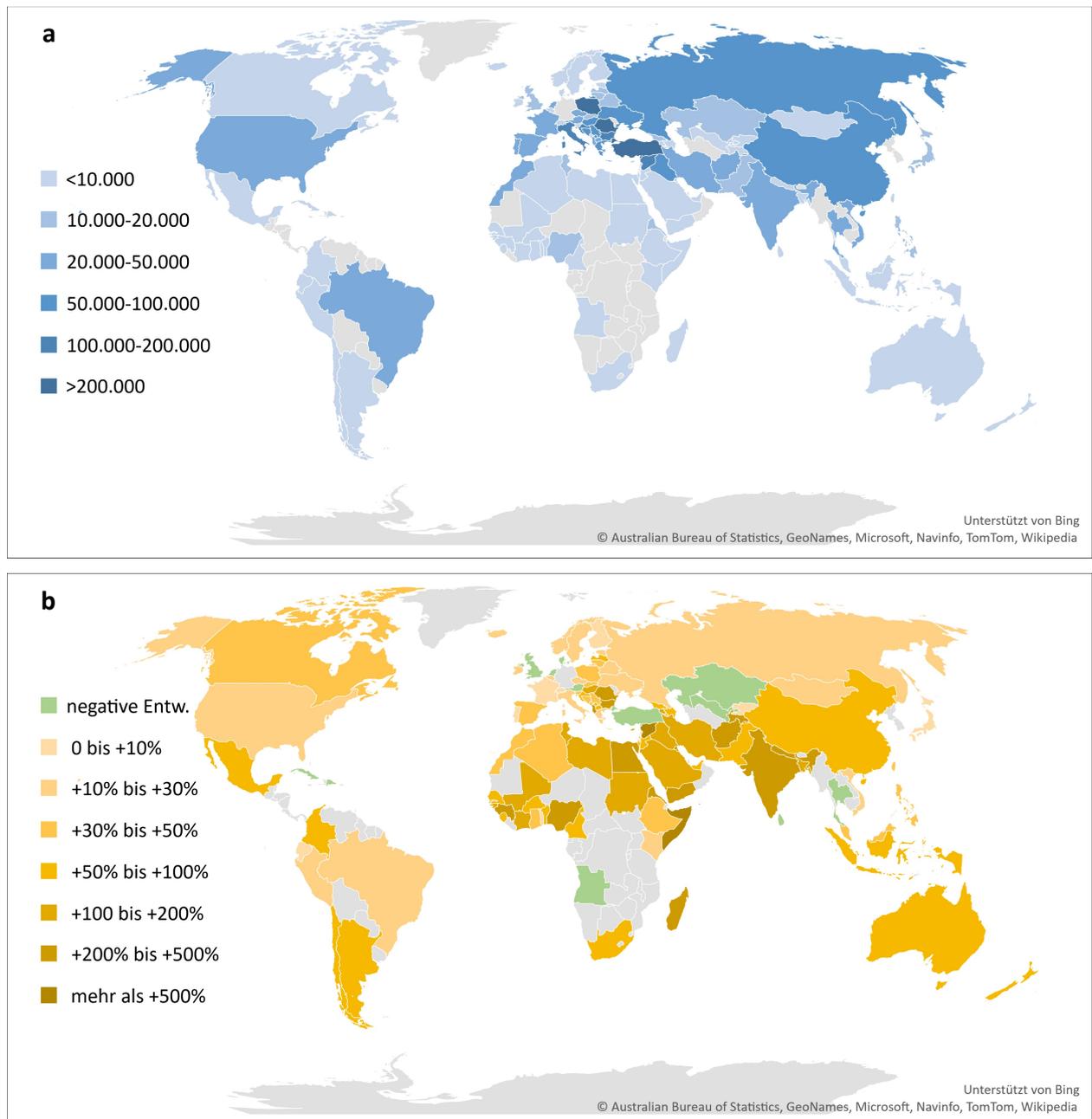


**Abb. 12: Entwicklung der unter Einsatz der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 geschätzten Thalassämie-Trägerschaft (in %) in der Prüfkohorte im Beobachtungszeitraum 2013 – 2020:** zum Vergleich ist die geschätzte Prävalenz von Hämoglobinopathien in der Bevölkerung der Bundesrepublik nach Kohne, E. (2010) abgebildet (2).

### 3.3 Entwicklung der Migration nach Berlin und Deutschland

Zur Auswertung eines möglichen Einflusses der letzten Migrationswelle in den Jahren 2015 und 2016 auf die geschätzte Thalassämie-Trägerschaft unter den Schwangeren wurde der Stand sowie die Dynamik der Bevölkerungszusammensetzung mit Rücksicht auf die Herkunftsländer der aufenthalts- und asylsuchenden Frauen im gebärfähigen Alter<sup>2</sup> in der Bundesrepublik untersucht.

<sup>2</sup> Hier zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr definiert, aufgrund der Altersgruppenaufteilung mit 5-Jahresschritten in der Datenquelle.



**Abb. 13: Weltkartendiagramm zur Darstellung: a) der Anzahl der in der Bundesrepublik lebenden ausländischen Frauen im Alter von 15 bis 50 Jahren nach Staatsangehörigkeit am Stichtag 31.12.2020 und b) des Entwicklungssaldos (in %) der in der Bundesrepublik lebenden ausländischen Frauen im Alter von 15 bis 50 Jahren nach Staatsangehörigkeit zwischen den Jahren 2011 und 2020 (Quelle der Daten: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021, abgerufen am 05.08.2021 unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, für weitere Informationen siehe auch Tabelle 17). Das Diagramm wurde mit Hilfe von Microsoft® Office® Excel 2019 erstellt. In Grau sind Regionen ohne Daten dargestellt.**

Die Abbildungen 13a und 13b sowie die Tabelle 17 zeigen die Anzahl der in der Bundesrepublik lebenden ausländischen Frauen nach Staatsangehörigkeit am Stichtag 31.12.2020 sowie die Dynamik der Zahlenentwicklung über das letzte Jahrzehnt, ausgedrückt in einem prozentualen Entwicklungssaldo.

Besonders hervorzuheben ist die aus dem Weltkartendiagramm erkennbare starke prozentuale Entwicklung der Migration aus Weltregionen, in denen die Thalassämie-Syndrome endemisch sind, wie z.B. aus dem Nahen Osten, aus den Nord- und Westafrikanischen Ländern sowie aus Süd- und Zentralasien (siehe Abbildung 4 in der Einleitung, Abschnitt 1.3).

**Tab. 17: Entwicklung der weiblichen ausländischen Bevölkerung in Deutschland im Alter von 15 bis 50 Jahren im Zeitraum 2011 – 2020**

Herkunftsland	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Entwicklungs- saldo 2011-2020 in %
Ägypten	2749	3042	3677	4214	4726	5527	6243	7082	8278	8294	202%
Algerien	2772	2870	3007	3100	3330	3378	3506	3652	3813	3876	40%
Angola	1651	1612	1577	1500	1441	1375	1369	1333	1360	1337	-19%
Argentinien	1575	1605	1712	1765	1811	1890	2220	2488	2894	3021	92%
Armenien	3619	3911	4375	5054	5957	6938	7456	7606	7464	7286	101%
Aserbajdschan	4045	4192	4458	4803	5454	6184	6763	7165	7601	7697	90%
Äthiopien	3650	3780	3925	4117	4748	5088	5166	5246	5271	5209	43%
Australien	2646	2884	3137	3381	3734	3939	4165	4356	4479	4044	53%
Bangladesch	1515	1599	1714	1893	2013	2169	2459	2881	3405	3610	138%
Belgien	5312	5502	5639	5735	5838	5885	5948	5982	5994	5914	11%
Benin	366	384	407	448	491	511	558	575	612	651	78%
Burkina Faso	277	281	290	296	327	354	398	436	466	492	78%
Chile	1949	1992	2004	2061	2266	2396	2641	2925	3190	3231	66%
Cote d'Ivoire	776	807	883	914	1064	1251	1462	1617	1706	1758	127%
Dänemark	4477	4705	4854	4833	4705	4595	4489	4427	4261	4144	-7%
Dominikanische Rep.	3236	3244	3282	3212	3100	3023	2926	2841	2781	2689	-17%
Ecuador	2128	2190	2163	2122	2127	2124	2229	2281	2384	2319	9%
Estland	2510	2733	2894	2946	2973	2956	2970	2981	2946	2908	16%
Finnland	3691	3839	3992	4075	4154	4226	4242	4235	3995	3796	3%
Gambia	697	752	811	900	1014	1145	1299	1399	1532	1624	133%
Ghana	7282	7315	7398	7667	7993	8285	8652	8936	9456	9753	34%
Guinea	732	816	937	1114	1236	1396	1701	2283	2711	2949	303%
Guinea-Bissau	120	136	158	184	221	260	282	307	338	348	190%
Indonesien	5279	5748	6319	6772	7169	7613	7997	8559	9121	9353	77%
Irland	2782	2901	3039	3159	3280	3274	3394	3523	3519	3513	26%
Island	454	478	477	512	544	564	584	565	561	560	23%
Israel	2265	2505	2753	3057	3358	3531	3738	3898	3988	3843	70%
Jemen	484	529	594	694	840	985	1172	1502	1730	1791	270%
Jordanien	2106	2207	2308	2453	2604	2816	3065	3218	3492	3548	68%
Kamerun	4982	5232	5581	5934	6445	6825	7069	7903	8807	8806	77%
Kanada	4076	4397	4651	4936	5225	5357	5632	5909	6127	5845	43%
Kenia	5520	5651	5679	5669	5777	5828	5944	6091	6209	6095	10%
Kirgisistan	3568	3494	3446	3385	3296	3255	3348	3507	3629	3614	1%
Kolumbien	5233	5646	5960	6196	6506	6855	7616	8479	9602	9669	85%
Korea, Demokrati- sche Volksrep.	706	716	726	733	798	806	795	799	812	765	8%
Kuba	4317	4212	4117	4000	3924	3721	3565	3490	3344	3151	-27%
Kuwait	77	80	119	251	436	407	364	379	259	237	208%
Libanon	9131	9090	9069	9012	9395	9536	9586	9528	9519	9408	3%
Libyen	816	1037	1555	1952	2036	2087	2150	2212	2332	2239	174%
Luxemburg	3812	3969	4224	4437	4772	5174	5527	5828	6091	6537	71%
Madagaskar	506	586	667	776	983	1240	1583	1938	2209	2337	362%
Malaysia	1379	1415	1449	1484	1541	1670	1814	1937	2019	2006	45%
Mali	160	177	200	207	227	262	290	308	317	331	107%
Malta	163	179	183	185	195	191	201	208	218	226	39%
Mexiko	4408	4789	5098	5603	5865	6189	6791	7418	8079	7903	79%

Mongolei	2136	2161	2181	2282	2467	2474	2598	2633	2749	2701	26%
Montenegro	3143	3306	3376	3798	4674	4089	4104	4193	4377	4526	44%
Nepal	1014	1168	1397	1732	2025	2442	2833	3094	3343	3445	240%
Neuseeland	590	687	746	765	852	917	1005	1054	1100	1014	72%
Norwegen	1646	1735	1804	1865	1901	2017	2031	2040	2133	2110	28%
Palästinensische Gebiete	-	-	397	550	859	1103	1247	1382	1467	1541	288%*
Peru	4372	4375	4384	4360	4356	4432	4582	4733	4944	4894	12%
Saudi-Arabien	390	511	688	923	1198	1111	1031	994	1035	918	135%
Schweden	4898	5140	5384	5545	5563	5517	5639	5724	5689	5705	16%
Schweiz	9179	9336	9435	9438	9527	9551	9532	9569	9638	9460	3%
Senegal	641	683	737	795	902	989	1020	1086	1193	1265	97%
Sierra Leone	502	499	516	539	586	659	776	827	836	863	72%
Singapur	654	711	751	828	898	920	965	1062	1112	1101	68%
Slowenien	4720	4955	5384	5857	6279	6372	6455	6487	6387	6314	34%
Somalia	1400	1602	2310	3442	5205	6563	7812	8761	9439	9944	610%
Sri Lanka	7777	7543	7356	7160	7040	6828	6639	6449	6328	6104	-22%
Staatenlos	2072	1837	1591	1442	1497	1497	1495	1364	1242	1155	-44%
Südafrika	1557	1646	1702	1758	1834	1956	2134	2357	2591	2631	69%
Sudan	539	559	604	683	883	993	1092	1237	1421	1538	185%
Tadschikistan	266	285	339	451	598	843	1093	1238	1471	1587	497%
Taiwan	2972	3132	3061	3336	3504	3634	3950	4285	4530	4220	42%
Togo	3201	3226	3242	3303	3315	3307	3378	3486	3621	3481	9%
Übriges Amerika	4204	4374	4495	4702	4941	5120	5353	5770	6271	6320	50%
Übriges Asien	2368	2523	2316	2533	2668	2718	2780	2954	3125	3055	29%
Übriges Ozeanien	106	124	125	121	116	124	124	122	125	123	16%
Usbekistan	3094	2999	2901	2787	2731	2711	2718	2764	2875	2879	-7%
Venezuela, Bolivari-sche Rep.	1597	1681	1768	1907	2029	2191	2457	2796	3139	3249	103%
Vereinigte Arabische Emirate	166	200	295	441	682	819	675	448	362	330	99%
Zypern	395	526	671	785	889	960	1001	1036	1039	996	152%
Polen	15911 8	17565 7	19314 0	20958 5	22537 9	23021 1	23510 6	23666 9	23379 1	23183 0	46%
Rumänien	62046	76423	92397	11691 0	14472 6	16225 1	18173 9	19843 6	20955 6	21950 8	254%
Türkei	45950 3	45480 9	44931 3	44164 8	42519 2	40958 2	39901 3	38647 8	37278 3	35673 8	-22%
Eritrea	2581	2631	3258	5496	8842	11320	12869	13958	14361	14460	460%
Georgien	6750	7125	7627	8219	9167	9505	9897	10642	11023	11059	64%
Japan	11236	11881	12200	12358	12622	12688	12978	13190	13423	11886	6%
Kasachstan	18530	17647	16807	16158	15510	15153	14815	14438	14233	13629	-26%
Korea, Rep.	8953	9448	9925	10668	11496	12275	13459	14167	14934	13524	51%
Lettland	7948	9039	9984	10586	11001	11261	11777	12078	12251	12235	54%
Litauen	13716	15120	16044	16643	17448	17904	18744	19446	19569	19280	41%
Moldau, Rep.	3984	3986	4018	4344	5112	6058	6617	7994	9734	11174	180%
Nigeria	5194	5496	6169	7395	9545	11364	13530	16424	18323	18307	252%
Pakistan	8458	8803	9384	10329	11340	12161	13226	14204	15103	15639	85%
Philippinen	10417	10397	10410	10473	10582	10822	11274	11923	13165	14272	37%
Slowakei	13561	15189	16743	17963	19098	19385	19746	19953	19970	19751	46%
Tunesien	5293	5587	5994	6552	7138	7777	8541	9237	10102	10638	101%
Übriges Afrika	7393	7442	7594	7688	7875	8141	8683	9255	9968	10124	37%
Vereinigtes Königreich	18433	19080	19629	19634	19595	19331	18825	18148	16027	-	-13%**
Weißrussland	9717	9925	10117	10320	10638	10903	11121	11325	11453	11518	19%
Bulgarien	35954	43064	49555	60466	73196	81718	90763	97759	10326 0	10984 3	206%
Italien	12165 7	12505 4	13031 6	13575 1	14009 8	14108 8	14178 4	14276 4	14147 0	13831 6	14%
Kroatien	55884	55814	58351	64199	73188	81500	88967	95236	99041	10039 1	80%
Syrien	9042	10552	13817	26093	78651	11608 5	13836 8	15285 9	16566 3	17357 0	1820%

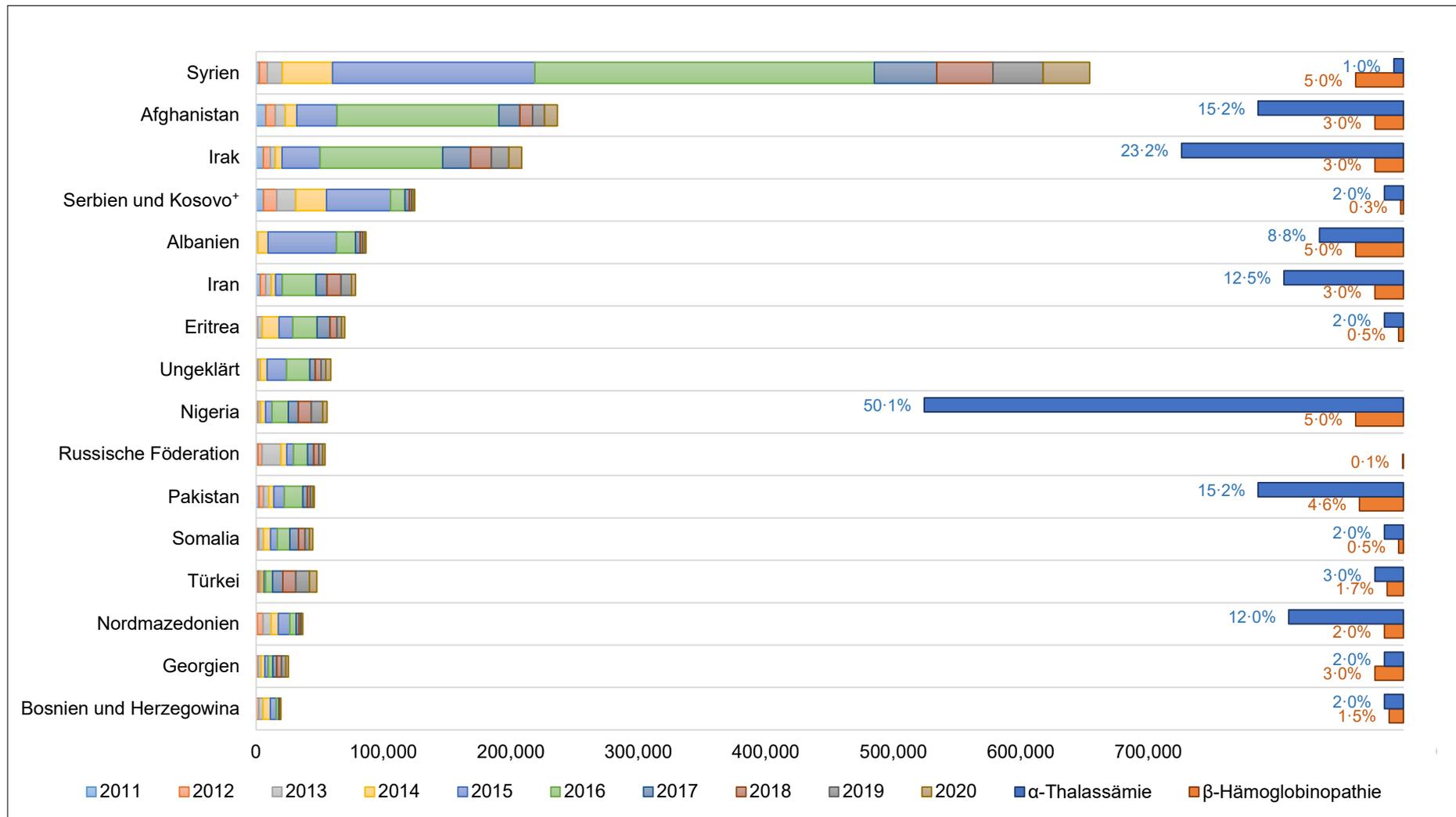
Afghanistan	13598	14230	14606	15865	27209	37586	39358	41455	43670	45910	238%
Albanien	4076	4531	5440	8745	20944	15039	15355	17899	21400	24370	498%
Brasilien	17797	18034	18166	18678	18622	18946	20232	21513	22730	22591	27%
Frankreich	32759	34413	35888	36619	36759	37015	37140	37501	36492	35757	9%
Indien	13165	15052	16883	19148	21985	25159	29304	34523	41436	43978	234%
Iran, Islamische Rep.	13295	14426	15619	16433	18939	22353	25010	29230	32176	32812	147%
Marokko	18547	18851	19461	20297	21347	22061	22731	23781	24922	25360	37%
Niederlande	24497	24506	24723	24721	24792	24606	24279	23867	23418	22739	-7%
Nordmazedonien	18900	20623	22539	24759	28552	27767	29316	31223	33695	35579	88%
Österreich	36892	36985	36961	36614	36607	36369	35986	35587	34914	34661	-6%
Portugal	30118	31437	33038	33727	33777	33381	32834	32190	31111	30168	0%
Spanien	32514	37172	42506	45120	46217	46410	46248	46274	45398	45545	40%
Thailand	35575	35312	34720	33709	32563	31378	30244	29201	28161	26793	-25%
Tschechien	18515	19567	20541	21062	21731	21699	21914	22018	21706	21385	16%
Ungeklärt / Ohne Angabe	7634	7493	7538	7978	21544	36387	38105	38930	39801	40316	428%
Vereinigte Staaten	22203	23527	24366	24959	25792	26000	27418	28278	29096	27268	23%
Vietnam	29254	28638	28332	28457	29270	30040	30911	31935	32731	33723	15%
Bosnien und Herzegowina	40197	40475	41063	42801	44257	45301	48070	51152	54332	56526	41%
China	34342	37568	41178	45217	50049	54281	58390	61663	64263	60674	77%
Griechenland	68272	72883	77225	79659	81095	81450	81536	81003	79537	77966	14%
Irak	18837	19551	19929	20846	30758	42685	47825	51631	54185	55766	196%
Kosovo	29899	31549	33475	37434	42704	40652	41943	44298	47851	51220	71%
Russische Föderation	79463	81982	86376	88047	90827	93209	94822	96360	98180	97609	23%
Serbien	39737	41113	43167	47557	49958	47642	49390	51501	53856	55705	40%
Übriges Europa	42770	42649	42549	42458	42238	41636	41042	40336	39639	54964	29%
Ukraine	44473	44996	44873	47251	49668	50735	52003	53540	54246	54567	23%
Ungarn	22829	30506	38462	44620	51328	54750	57339	58929	58296	57807	153%

Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021, abgerufen am 05.08.2021 unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, Tabelle: Code: 12411-0009, „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen, Staatsangehörigkeit“. Rep.: Republik  
\* Bei fehlenden Daten aus den Jahren 2011 und 2012 wurde das Entwicklungssaldo zwischen den Jahren 2013 und 2020 berechnet  
\*\* Bei fehlenden Daten aus dem Jahr 2020 wurde das Entwicklungssaldo zwischen den Jahren 2011 und 2019 berechnet

### 3.4 Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft unter Berücksichtigung der Entwicklung der Anträge auf Asylsuche

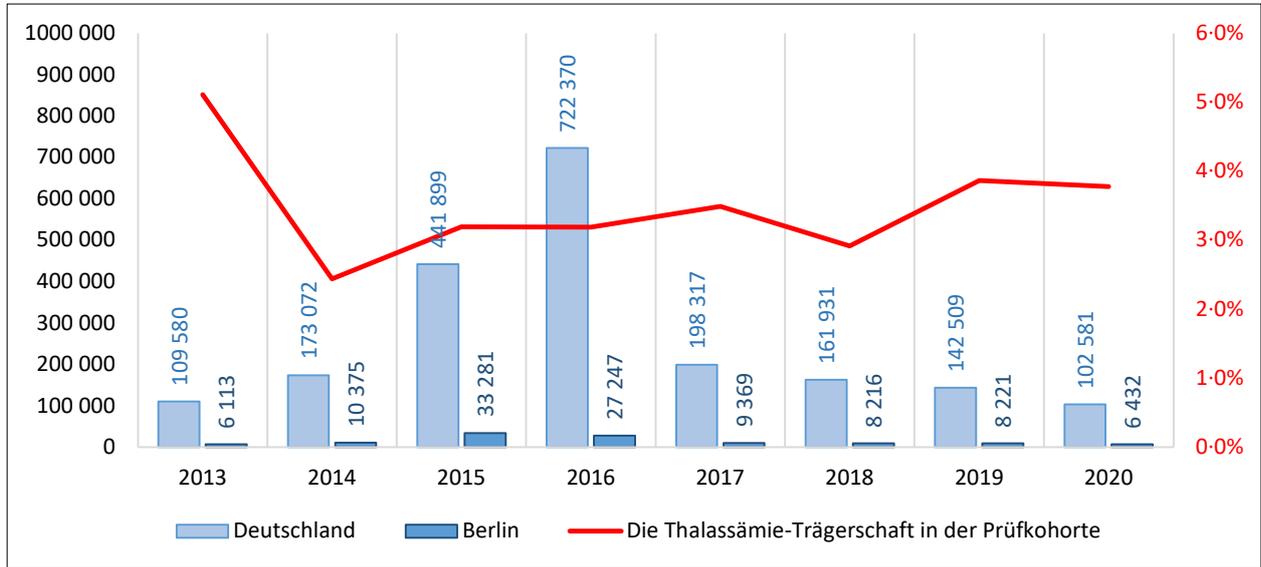
Bei der Auswertung der Asylzahlen wurde die jährliche Anzahl an Erstanträgen der zehn zugangsstärksten Staatsangehörigkeiten jeweils in den Jahren 2011 bis 2020 gemäß den Angaben aus den Publikationen des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge berücksichtigt (95). In dem betrachteten Zeitraum konnten insgesamt 15 zugangsstärkste Herkunftsländer ermittelt werden (siehe Abbildung 14).

Die anschließende Suche im „Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac“ (abgerufen am 18.09.2021 unter <http://www.modell-almanac.net/>) ergab in 9 der 15 dieser Herkunftsländer eine Prävalenz von  $\beta$ -Globin-Anomalien ( $\beta$ -Thalassämie, Hämoglobin-E-Varianten und Hämoglobin-C-Varianten) unter den Schwangeren von mindestens 2% (siehe Abbildung 14). Für die  $\alpha$ -Thalassämie hingegen wurden in 13 von 15 Ländern eine Prävalenz von mindestens 2% angegeben. Dabei ist hervorzuheben, dass es sich bei den drei zugangsstärksten Herkunftsländern um Hochprävalenz-Regionen handelt (Syrien, Afghanistan und Irak).

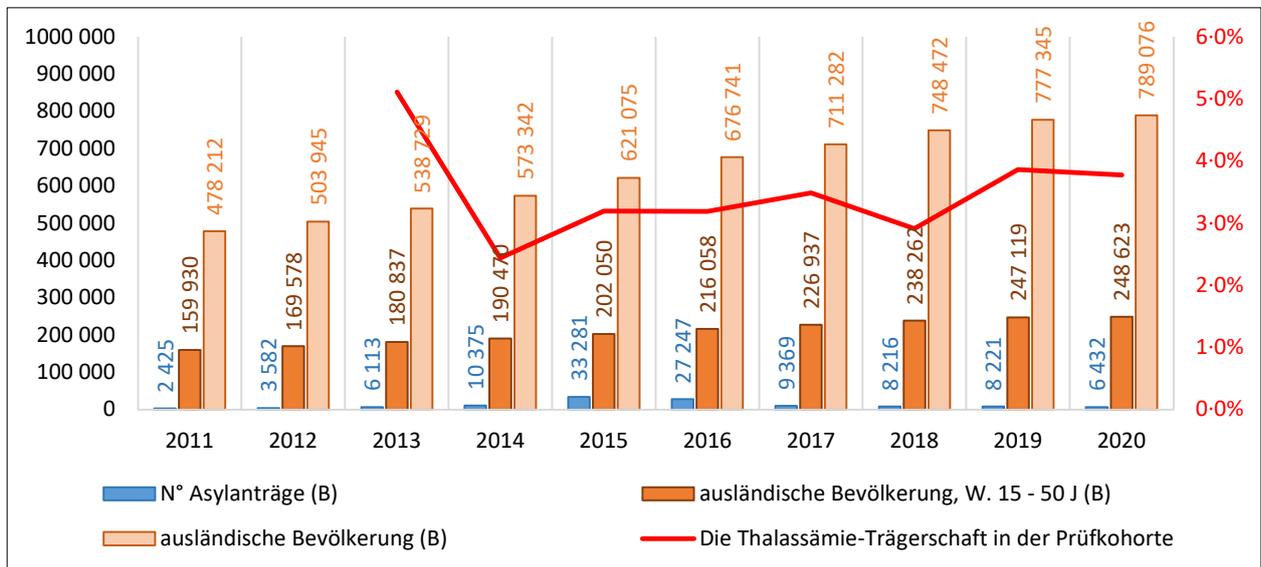


**Abb. 14: Jährliche Anzahl der Asylbewerber nach dem Herkunftsland (links) sowie die Prävalenz (in %) von α-Thalassämie bzw. relevanten β-Hämoglobinopathien (β-Thalassämie, Hämoglobin C, Hämoglobin E) unter den Schwangeren in der Herkunftsbevölkerung (rechts): Dargestellt sind nur die zugangsstärksten 10 Herkunftsländer in den Jahren 2011 bis 2020. Quelle: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge 2021, "Das Bundesamt in Zahlen 2020", fehlende Daten wurden über die offizielle Webseite der UNHCR: [www.unhcr.org/refugee-statistics](http://www.unhcr.org/refugee-statistics) ergänzt. abgerufen am 24.06.2021, Trägerschaft daten für die Hämoglobinopathien aus „Modell's Haemoglobinopathologist's Almanac“ abgerufen am 18.09.2021 unter: [www.modell-almanac.net](http://www.modell-almanac.net) \* vollständige Daten nur unter "Serbien und Kosovo" abrufbar**

Der Höchstwert an Asylerstanträgen von 722 370 Anträgen bundesweit wurde im Jahr 2016 erreicht. In Berlin wurde der Höchstwert an Asylerstanträgen von 33 281 bereits 2015 erreicht (siehe Abbildung 15).



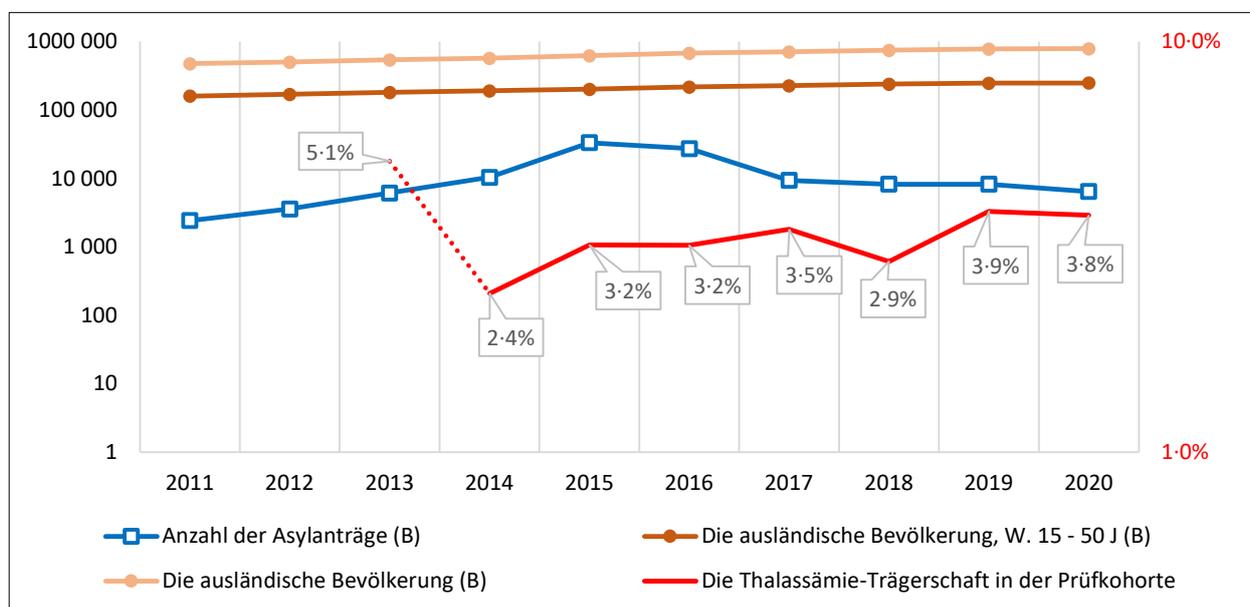
**Abb. 15: Jährliche Entwicklung der Anzahl der Asylanträge (Erstanträge) in Deutschland und in Berlin im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft (in %) in der Prüfkohorte** (Stichtag ist der 31. Dezember des jeweiligen Jahres. *Quelle: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge 2021, "Das Bundesamt in Zahlen 2020", am 04.09.2021 abgefragt*)



**Abb. 16: Jährliche Entwicklung der Anzahl der Asylanträge (Erstanträge, Berlin) und der Anzahl der in Berlin lebenden ausländischen Bevölkerung (gesamte Bevölkerung bzw. nur Frauen im gebärfähigen Alter zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr) im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft (in %) in der Prüfkohorte** (Stichtag ist der 31. Dezember des jeweiligen Jahres. *Quelle: © Amt für Statistik Berlin-Brandenburg 2020, Einwohnerregisterstatistik Berlin: erhältlich aus dem Statistischen Informationssystem Berlin-Brandenburg „StatIS-BBB“, abgefragt unter <https://statistik-berlin-brandenburg.de>, am 04.09.2021*). (B): Berlin; W. 15 – 50 J: Frauen im gebärfähigen Alter zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr; N°: Anzahl.

Betrachtet man die Entwicklung der Asylanträge und der in Berlin lebenden ausländischen Bevölkerung gemeinsam mit der Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in der Prüfkohorte, gewinnt man den Eindruck, dass der schnelle Anstieg der Asylantragszahlen in den Jahren 2015 und 2016 von einem zeitversetzten Anstieg der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in den Jahren 2019 und 2020 von ca. 35% im Vergleich zum Jahr 2018 begleitet wird (siehe Abbildung 16).

Vergleicht man den Anstieg mit einem Mittelwert aus den Jahren 2015 bis 2018 (3,2%), ist weiterhin ein Anstieg von ca. 20% zu verzeichnen.



**Abb. 17: Jährliche Entwicklung der Asylanträge (Erstanträge) und der in Berlin lebenden ausländischen Bevölkerung im Vergleich zur Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft (in %) in der Prüfkohorte, beide in logarithmischer Skalierung:** Die Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft mit gestrichelter Linie als Hinweis auf die unsichere Schätzung aus dem Jahr 2013 (Stichtag ist der 31. Dezember des jeweiligen Jahres. Quelle: © Amt für Statistik Berlin-Brandenburg 2020, Einwohnerregisterstatistik Berlin: erhältlich aus dem Statistischen Informationssystem Berlin-Brandenburg „StatIS-BBB“, abgefragt unter <https://statis.statistik-berlin-brandenburg.de>, am 04.09.2021). (B): Berlin; W. 15 – 50 J: Frauen im gebärfähigen Alter von 15. – 50. Lebensjahr.

Auf einer weiteren Ebene ist es relevant, bei der Beurteilung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft unter den Schwangeren in Berlin auch die Entwicklung der ausländischen Bevölkerung und den Anteil an Frauen im gebärfähigen Alter<sup>3</sup> neben der Entwicklung der Asylanträge zu berücksichtigen (siehe Abbildung 16). In einer dekadisch-logarithmischen Skalierung kann man feststellen, dass trotz eines linearen

<sup>3</sup> Hier als zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr definiert, aufgrund der Altersgruppenaufteilung mit 5-Jahresschritten in der Datenquelle

Wachstumsverlaufes der ausländischen Bevölkerung in Berlin ein Anstieg der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft zeitversetzt zu der gestiegenen Anzahl an Asylanträgen zu beobachten ist (siehe Abbildung 17). Dieser Einfluss erscheint aber nicht nachvollziehbar, wenn man sich die Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in den Jahren 2013 und 2014 anschaut.

Hier ist allerdings die Anzahl der geprüften Schwangeren im Vergleich zu der Geburtenzahl in Berlin (= die Stichprobengröße, siehe Tabelle 18) im Jahr 2013 eher zu klein und damit die geschätzte Thalassämie-Trägerschaft als unsicher zu betrachten (siehe Diskussion: Limitationen der Arbeit).

**Tab. 18: Jährlicher Anteil der mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 geprüften Schwangeren an den Gesamtgeburtsszahlen in Berlin**

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl der geprüften Schwangeren</b>	<b>Geburtenzahl pro Jahr (Berlin)</b>	<b>Anteil der geprüften Schwangeren zu den gesamten Geburtenzahlen (%)</b>
<b>2013</b>	352	35 038	1,0
<b>2014</b>	443	37 368	1,2
<b>2015</b>	2 621	38 030	6,9
<b>2016</b>	2 709	41 086	6,6
<b>2017</b>	4 489	40 160	11,2
<b>2018</b>	6 275	40 203	15,6
<b>2019</b>	3 471	39 503	8,8
<b>2020</b>	2 957	38 693	7,6

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Blutbilddaten von 35 717 Schwangeren untersucht, die in den Jahren 2013 bis 2020 in Berlin entbunden haben. Ziel der Dissertation war es, anhand einer prädiktiven Formel die Entwicklung der Thalassämie-Trägerschaft unter den Schwangeren über diesen Beobachtungszeitraum abzuschätzen. Als ein relevanter Einflussfaktor wurde die stark angestiegene Migration nach Deutschland und Berlin im letzten Jahrzehnt berücksichtigt und genauer untersucht.

Die Notwendigkeit zu dieser Analyse ergab sich aus dem Mangel an epidemiologischen Daten zur Trägerschaft der Thalassämie-Syndrome in Deutschland, da in der Vergangenheit nur wenige Studien zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Die Langzeitstudie aus dem Ulmer Hämoglobinlabor im Jahr 2010 präsentierte erstmalig eine realistische Abschätzung zur allgemeinen Prävalenz und zum Spektrum von Hämoglobinopathien in der heutigen Bevölkerung Deutschlands (2).

Weiterhin bleibt die Erhebung verlässlicher regionaler Daten zur Trägerschaft von Hämoglobinopathien und zur Dynamik ihrer Entwicklung unerlässlich, um gesundheitspolitische Strategien regional und national, insbesondere in einem Einwanderungsland wie Deutschland, festzulegen.

### 4.1 Die Vergleichs- und Prüfkohorte

Die Auswahl der Daten für die beiden Kohorten (Vergleichs- und Prüfkohorte) erfolgte retrospektiv aus den klinischen und hämatologischen Daten.

In der Analyse wurde darauf geachtet, dass die Altersgrenzen in beiden Kohorten identisch bleiben, da sie bekanntermaßen einen Einfluss auf die Erythrozyten-Indizes sowie auf die Hb-Konzentration haben (61). Bei Letzterer spielt das Geschlecht ebenfalls eine Rolle, weshalb in beiden Kohorten ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden.

Die eingeschlossenen Daten der Vergleichskohorte enthielten alle notwendigen klinischen und laborchemischen Daten, um eine klinisch relevante Hämoglobinopathie entsprechend der Standards der „*Thalassemia International Federation*“ zu diagnostizieren bzw. auszuschließen (96) (siehe auch Methodik, Abschnitt 2.2).

In dieser Kohorte wurden insgesamt 218 Frauen im gebärfähigen Alter eingeschlossen.

Anhand der verfügbaren Daten wurden sie in vier Gruppen eingeteilt: 136 Frauen wurden in die Gruppen „Thalassämie wird verdächtigt“ (n= 26) bzw. „Thalassämie nicht beurteilbar“ (n= 110) eingeteilt.

Insgesamt konnten die Daten von 82 von 218 Frauen in die zwei Gruppen „Thalassämie liegt vor“ und „Thalassämie ist ausgeschlossen“ eingeschlossen werden und standen zur statistischen Prüfung auf Unabhängigkeit der verwendeten prädiktiven Formeln zur Verfügung.

In die Prüfkohorte wurden insgesamt 35 717 Schwangere eingeschlossen, die in den zwei größten Perinatalzentren Berlins in den Jahren 2013 bis 2020 entbunden haben: in beiden Campi, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie im St. Joseph Krankenhaus Berlin.

Bei der Datenerhebung aus beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden die Blutbildparameter der Schwangeren ausschließlich während des peripartalen Krankenhausaufenthalts erhoben. Eine genaue Zuordnung der Laborbefunde als prä- oder postpartaler Befund war jedoch bei unbekanntem Zeitpunkt der Entbindung nicht möglich. Hingegen wurden bei der Datenerhebung im St. Joseph Krankenhaus alle durchgeführten Blutbilddaten einer Schwangeren erhoben und bei bekanntem Entbindungsdatum als prä- oder postpartal zugeordnet.

Mit einem Anteil von 82,8% wurden die meisten Blutbilddaten aus dem St. Joseph Krankenhaus während der Schwangerschaft bzw. bis vier Wochen nach der Entbindung erhoben (siehe Abbildung 9). Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen der klinischen Routine. Diese beinhaltete eine Blutbildbestimmung z.B. im Rahmen der Aufnahme, der Vorbereitung einer Periduralanästhesie oder Diagnostik bei Verdacht auf eine Schwangerschaftskomplikation, wie z.B. einer Infektion oder einer Blutung.

Die Daten aus den beiden Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden erst ab dem Jahr 2015 erhoben, da in den vorherigen Jahren aus technischen Gründen keine Unterscheidung der Probenherkunft zwischen geburtshilflichen und gynäkologischen Patientinnen innerhalb der Frauenklinik möglich war. Die Blutentnahmen erfolgten auch hier im Rahmen der klinischen Routine.

Der Anteil an eingeschlossenen Schwangeren an den jährlichen Geburtenzahlen in Berlin war im Jahr 2018 mit 15,2% am höchsten und im Jahr 2020 mit 7,1% am geringsten. Im Jahr 2020 wurden nur die Daten bis zum 31. Oktober eingeschlossen.

## 4.2 Die prädiktiven Formeln

Die Anwendung von prädiktiven Formeln zur Diagnose einer Thalassämie hat einen „richtungsweisenden“, aber keinen „beweisenden“ Charakter, da sich die Angaben zur Treffgenauigkeit jeder Formel bei der Erkennung bzw. Ausschluss einer Thalassämie in vielen Studien unterscheiden (56). Als mögliche Ursache dieser Abweichung kann aufgeführt werden, dass die unterschiedlichen Mutationen der Thalassämie-Syndrome einen unterschiedlichen Einfluss auf die Synthese der betroffenen Globinkette und damit die Hämoglobinisierung der einzelnen Erythrozyten haben können (siehe Tabelle 3). Deshalb können die Daten aus unterschiedlichen Studienpopulationen mit verschiedenen geographischen Lokalisationen und somit mit abwechselndem Spektrum der zugrundeliegenden Mutationen zu divergenten Angaben in der Treffgenauigkeit jeder prädiktiven Formel führen.

Ein weiterer limitierender Aspekt ist, dass in einigen Studien keine Vereinheitlichung der untersuchten Population nach Geschlecht und Alter erfolgt ist (61). Durch den Einfluss dieser Faktoren auf die Hb-Konzentration und die Erythrozyten-Indizes ist ebenfalls ein Einfluss auf die Treffgenauigkeit der Formeln zu erwarten.

Aus diesen Gründen wurden in der vorliegenden Studie die Leistungen der ausgewählten prädiktiven Formeln zuerst in einer Berliner Vergleichskohorte mit ausschließlich Frauen im gebärfähigen Alter untersucht, um den Einfluss der o.g. Faktoren zu minimieren bzw. zu eliminieren.

Die aus der Literatur identifizierten prädiktiven Formeln (n= 47) wurden zuerst ohne weitere Eingrenzung und anschließend in einer Subgruppenanalyse in vier klinischen Szenarien auf ihrer Treffgenauigkeit geprüft: in An- und Abwesenheit einer Anämie oder eines Eisenmangels.

Die Auswahl einer prädiktiven Formel mit einer hohen Treffgenauigkeit in jeweils An- und Abwesenheit einer Anämie oder eines Eisenmangels war in der späteren Auswertung der Blutbildparameter der Schwangeren in der Prüfkohorte von zentraler Rolle. In der Schwangerschaft kommt es dilutionsbedingt zur Verminderung der Hb-Konzentration (= Schwangerschaftshydrämie), die bei der Unterschreitung einer Konzentration von 11 g/dl im 1. und 3. Trimenon und von 10,5 g/dl im 2. Trimenon als Anämie definiert wird (61, 97). Diese Anämie kann durch den peripartalen Blutverlust verstärkt werden. Ein Blutverlust von bis zu 500 ml bei einem Spontanpartus sowie bis zu 1000 ml bei einer Sectio caesarea werden als „normal“ angesehen und nicht als peripartale Blutung definiert (98).

Zudem haben Schwangere aufgrund der gesteigerten Erythropoese sowie des fetalen und plazentaren Eisenverbrauches einen erhöhten Eisenbedarf (99). Folglich kann sich ein Eisenmangel beim Ausbleiben einer adäquaten oralen Zufuhr zügig manifestieren (99). Daher soll die Treffgenauigkeit einer guten prädiktiven Formel, trotz einer Anämie oder eines Eisenmangels, weiterhin zuverlässig bleiben.

Aus den geprüften Formeln ließen sich fünf Formeln mit dem höchsten Youden-Index-Ergebnis (siehe Definition in Methodik) identifizieren, die sowohl in der Hauptgruppen- als auch in der Subgruppenanalyse ähnliche Leistungen in der Treffgenauigkeit aufwiesen (siehe Tabelle 11 und 12). Diese waren:

- 1)  $MCH \leq 27$
- 2)  $MCH \leq 26$
- 3) Die Shine and Lal-Formel
- 4) Die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4
- 5) Die Roth-Formel

Alle Formeln zeigten eine 100%-ige Spezifität, eine Sensitivität  $\geq 95\%$  und eine falsch-positive Rate von 0%. Diese Leistungen sind nur in einer vorselektierten Kohorte wie der Vergleichskohorte erreichbar und nicht allgemein gültig oder übertragbar (siehe Limitation der Arbeit).

Deshalb war es zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft entscheidend, weitere Prüfkriterien zur Beurteilung der Formelleistungen zu definieren. Deshalb wurden für diese fünf Formeln die „Reproduzierbarkeit“ und die „positive bzw. negative Konkordanz“ in der Prüfkohorte berechnet (siehe Methodik). Zwar sind die „Reproduzierbarkeit“ und die „Konkordanz“ für die Eignung und Treffsicherheit einer Formel nicht beweisend, es ist aber naheliegend, dass reproduzierbare und positiv konkordante Ergebnisse am wahrscheinlichsten eine Thalassämie-Trägerschaft widerspiegeln bzw. bei negativer Konkordanz eine Thalassämie-Trägerschaft ausschließen.

Da es sich bei der Thalassämie um eine genetische Veränderung in der Hämoglobinsynthese handelt, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse einer guten prädiktiven Formel unabhängig vom Zeitpunkt der Abnahme reproduzierbar sind. In der Vergleichskohorte erbrachten die fünf Formeln auch eine ähnliche Leistung, sodass die Ergebnisse einer Formel auch idealerweise mit den Ergebnissen der anderen vier prädiktiven Formeln konkordant sein sollten. Dies gilt auch unter Berücksichtigung bzw. Ausschluss von

relevanten Störfaktoren der Blutbildergebnisse wie z.B. eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Bei der Anwendung zeigte die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 mit 98,2% die höchste Reproduzierbarkeit und mit 91,6% die höchste positive Konkordanz (siehe Tabelle 14 und 15). Das bedeutet, dass das Ergebnis dieser Formel, berechnet aus unterschiedlichen Blutbildern der gleichen Schwangeren, in über 98% der Fälle identisch blieb. Außerdem bedeutet es, dass die Ergebnisse dieser Formel in über 91% der Fälle mit den Ergebnissen aus allen anderen vier prädiktiven Formeln übereinstimmten. Entsprechend meiner Analyse eignet sich unter den fünf präselektierten prädiktiven Formeln die Ravanbakhsh Formel Nr. 4 somit am besten zur Detektion einer Thalassämie-Trägerschaft.

In der Prüfung auf negative Konkordanz zeigte die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 mit 84,2% die niedrigste negative Konkordanz im Vergleich zu den restlichen vier Formeln (siehe Tabelle 15). Hingegen zeigte die Formel  $MCH \leq 27$  mit 99,9% das beste Ergebnis und eignet sich nach den in dieser Arbeit definierten Kriterien besser für den Ausschluss einer Thalassämie-Trägerschaft. In der Literatur ist bereits beschrieben worden, dass der Schwellenwert  $MCH > 27$  pg als ein Ausschluss-Kriterium für eine Thalassämie-Trägerschaft geeignet ist (27, 96).

Im Vergleich der Erythrozyten-Indizes der nach Einsatz der fünf prädiktiven Formeln positiv und negativ getesteten Blutbilder der Prüfkohorte wurde festgestellt, dass sich in der Gruppe der positiv getesteten Blutbilder häufiger Thalassämie-typische Veränderungen mit einer Mikrozytose, Hypochromie sowie einer höheren Anzahl an Erythrozyten zeigten. Weiterhin auffällig war die relativ hohe RDW-CV-Werte in den positiv getesteten Blutbildern als Zeichen für eine stärkere Anisozytose. Hohe RDW-CV-Werte in einem Blutbild sprechen in der Regel eher für einen Eisenmangel und weniger für eine Thalassämie (27). Da es sich aber bei der Auswertung der Prüfkohorte um Blutbilddaten von Schwangeren handelt, ist zu erwarten, dass die Eisenreserven im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen physiologischer Weise stärker beansprucht werden (99). Daher könnte bei den positiv ausgefallenen Blutbildern auch ein begleitender Eisenmangel ursächlich für die relativ hohe RDW-CV-Werte sein.

### **4.3 Entwicklung der Thalassämie in Deutschland**

In der Literatur sind zur Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft in der Bevölkerung Deutschlands nur wenige Studien vorhanden. Neben der Ulmer Studie (2) schätzte die

Studie von Modell et al. zur Epidemiologie von Hämoglobinopathien in Europa aus dem Jahr 2007 die Hämoglobinopathie-Prävalenz unter den Schwangeren in Deutschland auf 0,54% (100). Diese Schätzung basierte auf einer Hochrechnung der zu erwartenden Hämoglobinopathie-Prävalenz unter den Schwangeren aus einzelnen Bevölkerungsgruppen, eingeteilt nach ihrer Herkunft. Dabei wurde die Prävalenz in der einheimischen sowie in der nicht-einheimischen Bevölkerung berücksichtigt. In der nicht-einheimischen Bevölkerung wurden für die einzelnen Untergruppen je nach Herkunftsregion (z.B. aus dem Nahen-Osten, aus dem subsaharischen Afrika, Südost-Asien etc.) eine regionspezifische Allel-Häufigkeit der wichtigsten Hämoglobinopathien (Hämoglobin S, C, D, E,  $\beta$ - und  $\alpha$ -Thalassämie) unter den Schwangeren berücksichtigt.

Außerdem präsentierten die beiden o.g. Studien keine Daten zu den regionalen Unterschieden innerhalb der Bundesrepublik hinsichtlich der Hämoglobinopathie-Prävalenz. In der Ulmer Studie wurde lediglich eine geografische Verteilung der Wohnorte von Patienten mit Hämoglobinopathien in Deutschland grafisch dargestellt, allerdings ohne klare Angaben zu regionalen Prävalenzen.

Ein weiterer limitierender Aspekt, der bei der Interpretation der Ulmer Studie zu beachten wäre, ist, dass bei der Datenerhebung eine Vorselektion der Proben durch die Untersucher bzw. Einweiser stattgefunden haben könnte. Es ist davon auszugehen, dass Patientenproben nur bei Verdacht auf eine bisher ungeklärte Anämie bzw. Hämoglobinopathie zur Klärung ins Hämoglobinlabor des Universitätsklinikums Ulm verschickt wurden. Da aber die Merkmalsträger einer Hämoglobinopathie meistens kaum bis keine Symptome aufweisen (101), ist es denkbar, dass eine Dunkelziffer von relevanter Größenordnung an klinisch unauffälligen Merkmalsträgern vorliegt.

Die Ermittlung der regionalen Prävalenz der Thalassämie bleibt aus meiner Sicht unentbehrlich, um gezielte gesundheitspolitische Strategien auf regionaler Ebene zu etablieren. Meiner Ansicht nach sind die aus den Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening der Sichelzellkrankheit bereits bekannten regionalen Unterschiede in der Inzidenz (siehe Tabelle 6, Abschnitt 1.4) ein ausreichend wichtiger Anlass zur Annahme, dass regionale Unterschiede auch bei der Inzidenz und Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft ein vergleichbares Bild zeigen können. Dies ist auf zwei Faktoren zurückzuführen: Einerseits kommt die Sichelzellkrankheit in Deutschland, wie die meisten Thalassämie-Syndrome, ausschließlich in der Bevölkerung mit einem Migrationshintergrund bzw. in der ausländischen Bevölkerung vor (2, 102). Andererseits liegen weltweit die Regionen mit hohen Prävalenzen der Sichelzellkrankheit geographisch nah und teilweise überlappend mit den

Regionen, die eine hohe Prävalenz an den wichtigsten Thalassämie-Syndromen zeigen (36). Die Inzidenz der Sichelzellkrankheit steht, verglichen mit den anderen Zielerkrankungen des Neugeborenen-Screenings, in deutschen Ballungsräumen wie z.B. den Stadtstaaten Berlin und Hamburg bereits an zweiter Stelle nach den angeborenen Hörstörungen (51, 53).

Die Daten der Arbeit ergeben anhand der prädiktiven Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 eine vielfach höhere geschätzte Prävalenz der Thalassämie in Berlin als bisher für Deutschland in der Literatur beschrieben wurde: In allen untersuchten Jahren, bis auf das Jahr 2014, zeigte sich eine geschätzte Prävalenz von mindestens 3% aller untersuchten Schwangeren in Berlin. Außerdem ist die Tendenz ab dem Jahr 2014 nahezu stetig steigend mit höchster geschätzter Prävalenz im Jahr 2019 bei 3,9%.

Deshalb ist anzunehmen, dass die Thalassämie-Syndrome, analog zur Entwicklung bei der Sichelzellkrankheit, mit steigender Prävalenz eine gesundheitspolitisch relevante Erkrankung in der Bevölkerung Deutschlands darstellen werden.

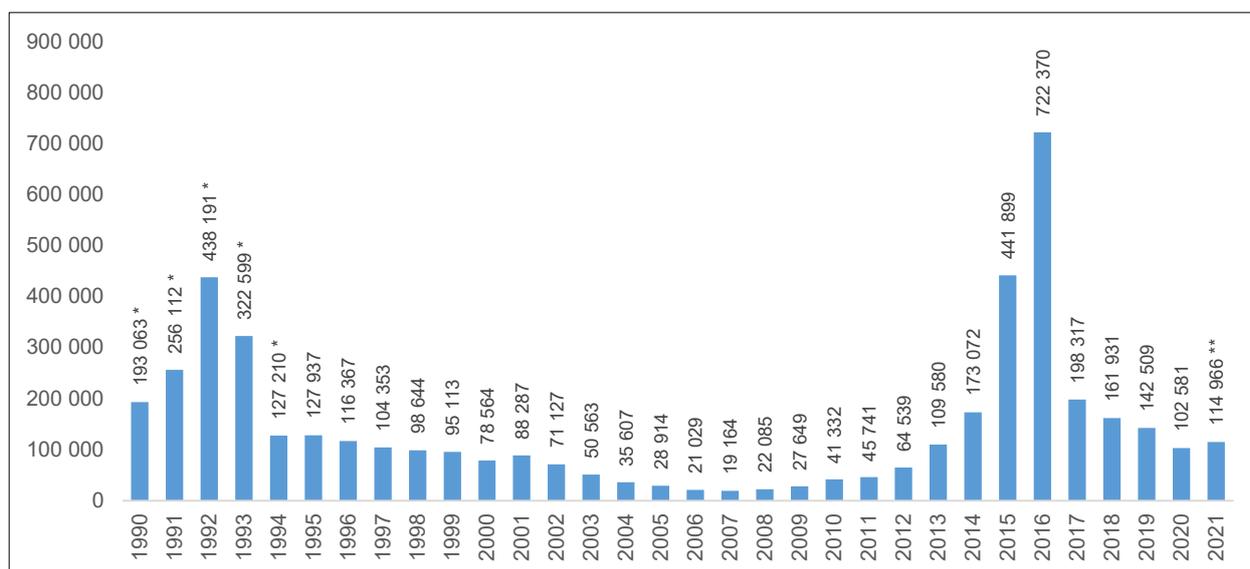
#### **4.4 Die Entwicklung der Zuwanderung nach Deutschland: aktueller Stand und Aussichten für die Zukunft**

In den letzten 10 Jahren stammte die Mehrheit aller Asylsuchenden aus Hochprävalenz-Regionen (siehe Definition in Methodik, Abschnitt 2.5) für die Thalassämie-Syndrome, was die Relevanz dieser Arbeit verdeutlicht.

Laut Angaben des Bundesamts für Migration und Flüchtlinge betrug die Anzahl der Asylsuchenden in die Bundesrepublik seit 1953 und bis Oktober 2021 ca. 6,2 Millionen. Zu beachten ist, dass ca. 84,9% (rund 5,3 Millionen Asylsuchende) in den Jahren zwischen 1990 und 2021 nach Deutschland kamen (siehe Abbildung 18). Die Ursachen für diese Entwicklung sind vielfältig und hängen hauptsächlich mit politischen Einflussfaktoren in den Herkunftsländern zusammen. Allerdings spielen weitere Faktoren wie Veränderungen in der Migration- und Asylpolitik und der Aufnahmebereitschaft in den Ländern eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Migrationszielländer (103). Sie werden hier aufgrund der Komplexität der Thematik nicht näher erläutert. Dennoch ist es zum besseren Verständnis der Bedeutung der Zuwanderung für die vorliegende Arbeit wichtig, einen kurzen Ausblick über die zukünftige Entwicklung der Zuwanderung nach Deutschland als wichtigen Einflussfaktor auf die Entwicklung der Thalassämie-Prävalenz zu geben.

Es ist zwar nicht möglich, eine sichere Prognose über die Entwicklung der Migrations- und Asylpolitik in Deutschland und in der EU sowie der Fluchtursachen in den Herkunftsländern abzugeben, dennoch ist es möglich, eine Einschätzung der Entwicklung des Zuwanderungsbedarfs der Bundesrepublik zu formulieren.

Ein Kerngebiet bei der Berechnung des Zuwanderungsbedarfes nach Deutschland ist die Entwicklung der Anzahl an Erwerbstätigen auf dem Arbeitsmarkt. Laut dem Institut für Arbeitsmarkt und Berufsforschung spiegelt das „Erwerbspersonenpotenzial“, die Summe aus Erwerbstätigen, Erwerbslosen und stiller Reserve, das Arbeitskräfteangebot wider und ist ein relevanter Maßstab bei der Berechnung der verfügbaren Anzahl an Individuen in der Bevölkerung, die in erster Linie zur Abdeckung der Kosten für die sozialen Sicherungssysteme und sonstigen staatlichen Ausgaben beitragen (104).



**Abb. 18: Jährliche Entwicklung der Anzahl an Asylanträgen (Erstanträge) in Deutschland seit 1990**  
Quelle: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge 2021, „Aktuelle Zahlen“ Ausgabe: Oktober 2021, abgerufen am 21.11.2021 unter: <https://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/AsylinZahlen/aktuelle-zahlen-oktober-2021.html>). \*Die Zahlen der Asylanträge bis zum Jahr 1995 ohne Unterscheidung zwischen Erst- und Folgeanträge. \*\*Die Zahlen aus dem Jahr 2021 nur bis einschließlich Oktober 2021.

In einer Studie aus dem Jahr 2016 zeigten Fuchs und Kubis in einer Simulation der aktuellen Lage für die Entwicklung des Erwerbspersonenpotenzials bis zum Jahr 2050, dass unter Berücksichtigung des demographischen Wandels und Entwicklung der Erwerbsquote mindestens eine Nettozuwanderung von +400 000 Personen pro Jahr notwendig sein wird, um das Erwerbspersonenpotenzial zum Jahr der Publikation (2016) stabil zu halten. Verglichen mit dem aktuellen durchschnittlichen Einwanderungssaldo von +200 000 Personen pro Jahr (1991 – 2016) wäre dies nicht ausreichend, um den Rückgang

des Erwerbspersonenpotenzials zu stoppen (105). Um diesem Trend entgegenzuwirken, ist eher mit einer Lockerung der Migrationspolitik und folglich mit einer Steigerung der Zuwanderung zu rechnen.

Obwohl die Zuzüge aus anderen EU-Staaten in den letzten Jahren stark angestiegen sind, sind die zugrundeliegenden Ursachen wie z.B. Verschlechterung der Wirtschaft als Folge der Finanzkrise als temporär einzustufen. Es ist zu erwarten, dass die Zuwanderung aus anderen EU-Staaten bis 2050 deutlich abnehmen und einen viel geringeren Beitrag zur Nettozuwanderung im Vergleich zu Nicht-EU-Staaten leisten wird (104).

Betrachtet man den bisherigen Entwicklungssaldo der in Deutschland lebenden ausländischen Frauen (siehe Abbildung 13b) in den letzten 10 Jahren und berücksichtigt man weitere aktuell gültige rechtliche Aspekte, wie z.B. Familiennachzug von anerkannten Asylbewerbern bzw. Schutzbedürftigen, ist es naheliegend, mit einer weiteren Steigerung der Zuwanderung aus Hochprävalenz-Ländern für die Thalassämie-Syndrome nach Deutschland zu rechnen. Zuletzt ist zu betonen, dass bei dieser Auslegung der aktuellen Situation unvorhersehbare Veränderungen wie z.B. politische Unruhen mit konsekutiven Flüchtlingsströmen nach Europa und Deutschland nicht berücksichtigt wurden.

## **4.5 Limitation der Arbeit**

### **4.5.1 Limitationen durch die ausgewählte Methodik**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Beobachtungsanalyse. Eine retrospektive Beobachtungsstudie eignet sich im Allgemeinen gut für die Darstellung von ersten wissenschaftlichen Zusammenhängen. Allerdings hat sie durch ihre höhere Anfälligkeit für Verzerrungen auf verschiedenen Ebenen keinen beweisenden Charakter (106). Hierfür sind in der Regel anschließende konfirmatorische, prospektive Studien notwendig.

Die niedrige Rate an molekulargenetischer Bestätigungsdiagnostik in der Vergleichskohorte (nur bei 7 von 218 Frauen) führte dazu, dass ein großer Teil der eingeschlossenen Daten hinsichtlich einer Thalassämie nicht endgültig und auch nicht sicher abgeklärt werden konnte (siehe Abbildung 6: Gruppe 2 und 4). Damit war die Unterscheidung zwischen einer milderer Form der Thalassämie wie z.B. einer  $\alpha$ -Thalassaemia minor und einem Eisenmangel oder einer Kombination aus beiden bei fehlender molekulargenetischer Untersuchung nicht möglich, da die Hämoglobinelektrophorese in solchen Fällen nicht beweisend ist.

In der vorliegenden Dissertation führte die fehlende Bestätigungsdiagnostik dazu, dass bei der Subgruppenanalyse nur wenige Patienten mit einem Eisenmangel und vollständiger Thalassämie-Diagnostik zur Verfügung standen. Das spiegelte sich wiederum in der statistischen Auswertung zur Diskriminierungskraft der prädiktiven Formeln wider. Deshalb war aus meiner Sicht bei Patienten mit einem Eisenmangel nur der exakte Fisher-Test anstelle des Chi-Quadrat-Tests anzuwenden.

Die Diskriminierung zwischen einem Eisenmangel und einer Thalassämie-Trägerschaft, insbesondere im Falle einer milden Form, wie z.B. im Falle einer  $\alpha$ -Thalassaemia minima (heterozygote  $\alpha^+$ -Thalassämie) mit häufig nur diskreten Blutbildveränderungen, stellt für alle prädiktive Formeln eine Herausforderung dar (siehe Tabelle 5, Abschnitt 1.1.4). Hier stellt sich allerdings die Frage nach der Relevanz einer Diagnosestellung bei solchen sehr milden und klinisch inapparenten Formen der Thalassämie.

Im pränatalen Screening auf Hämoglobinopathien in Großbritannien ist die heterozygote  $\alpha^+$ -Thalassämie unter anderen milden Formen der Thalassämie keine Zielerkrankung des Screenings und wird eventuell durch das Screening gar nicht erkannt (63).

Bei der Identifikation der Frauen wurde zur Vermeidung einer doppelten Zählung bei wiederholten Aufnahmen die klinikinterne Patienten-Identifikationsnummer (Patienten-ID) angewandt, die bei jeder Vorstellung in einer Klinik gleich bleibt. Die Vorstellung derselben Schwangeren in beiden Prüfzentren und eine somit entstehende doppelte Zählung aus den erhobenen pseudonymisierten Daten kann hiermit jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

#### 4.5.2 Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse

Wie bereits im Abschnitt 4.2 diskutiert, sind die erbrachten Leistungen der prädiktiven Formeln in der Vergleichskohorte nicht allgemein übertragbar, da sie in einer vorselektierten Kohorte geprüft wurden und damit einem sogenannten Selektionsbias unterliegen. Der Selektionsbias bedeutet eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer ungleichen Zusammensetzung der Vergleichsgruppen.

Die Ergebnisse der Formeln, die sich nur nach dem MCH richten, bieten ein gutes Beispiel zur Verdeutlichung des Selektionsbias.

Die bisher bekannte Hämoglobinopathie-Trägerschaftsrate in Deutschland beträgt nach Schätzungen aus der Literatur ca. 0,48%. So haben Frauen aus Deutschland mit einer mikrozytären, hypochromen Anämie viel wahrscheinlicher einen Eisenmangel als Ursache für den verminderten Hämoglobingehalt in den Erythrozyten als eine

Hämoglobinopathie. Erwartungsgemäß sollten deshalb Formeln, die sich nur nach dem MCH richten, über eine hohe Sensitivität aber niedrige Spezifität verfügen. Entgegen meiner Erwartung zeigten aber Formeln wie die  $MCH \leq 27$  und die  $MCH \leq 26$  eine Spezifität von 100%. Dies bestätigt den Selektionsbias in dieser Kohorte und ist dadurch zustande gekommen, dass in die Vergleichskohorte lediglich Frauen eingeschlossen wurden, die eine Hämoglobinopathie-Diagnostik erhielten und damit durch die betreuenden Ärzte vorselektiert wurden.

Dieser Selektionsbias kann letztendlich dazu führen, dass die Leistungen aller prädiktiven Formeln nicht vollständig abgebildet wurden. Denn es ist gut vorstellbar, dass weitere mögliche Komplikationen während einer Schwangerschaft wie schwere Infektionen, akute Blutungen, ein (schwerer) Eisen- oder Folsäure-Mangel und die damit verbundene Belastung der Hämatopoese auch einen relevanten Einfluss auf die Genauigkeit dieser Formeln haben könnten.

Die Anwendung von prädiktiven Formeln bei der klinischen Einschätzung über eine Thalassämie-Trägerschaft bleibt dennoch ein weit verbreitetes diagnostisches Instrument. Denn gerade in Entwicklungsländern mit hoher Prävalenz an Thalassämie-Syndromen fehlen häufig die Ressourcen zur Bestätigungsdiagnostik mittels einer Hämoglobinelektrophorese oder einer molekulargenetischen Untersuchung (107).

Betrachtet man die Entwicklung der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft in den Jahren 2013 und 2014, zeigt sich ein nennenswerter Abfall in der geschätzten Thalassämie-Trägerschaft unter den untersuchten Schwangeren um mehr als 50% (von 5,1% auf 2,4%). Inwieweit die niedrigere Anzahl an geprüften Schwangeren mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 in diesen Jahren verglichen mit den anderen Jahren die Qualität der Ergebnisse beeinflusst und eine mögliche Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse darstellt, bleibt schwierig zu beantworten (siehe Tabelle 18). Anders zu allen anderen betrachteten Jahren, kann es sich bei der Stichprobengröße der untersuchten Schwangeren mit der Ravanbakhsh-Formel Nr.4 ( $n= 352$ ) im Verhältnis zur Gesamtgeburtenszahl im Jahr 2013 ( $n= 35\,038$ ) um eine kleine und nicht repräsentative Stichprobe handeln. Die notwendige Stichprobengröße ( $n$ ) lässt sich mit der folgenden Formeln berechnen (108):

- 1) mit der Standardformel:

$$n = \frac{Nz^2p(1-p)}{d^2(N-1)+z^2p(1-p)}$$

- 2) oder mit einer vereinfachten Formel, die bei einer großen Population ( $n/N \leq 0,05$ ) wie in diesem Fall anwendbar ist:

$$n = \frac{[z^2p(1-p)]}{d^2}$$

$n$  = die notwendige Stichprobengröße

$N$  = Populationsgröße (Gesamtgeburtzahl 2013) = 35 038

$z$  = Z-Wert = 1,96 bei einem 95%-Konfidenzniveau

$d$  = Fehlermarge = 0,05

$p$  = Proportion = 0,5

Bei beiden Formeln ergibt sich eine notwendige Stichprobengröße von  $n = 380$  bzw. 384 mit der vereinfachten Formel. Bei einer Anzahl von 352 getesteten Schwangeren ist von einer kleinen und nicht repräsentativen Stichprobengröße im Jahr 2013 auszugehen. Hingegen waren die Stichprobengrößen in den folgenden Jahren mit einer Spannweite von 443 bis 6 275 getesteten Schwangeren ausreichend groß und gelten entsprechend meiner Analyse als repräsentativ.

Auch bei der Interpretation der Anzahl an Asylanträgen sind aus meiner Sicht einige Punkte als weitere Limitationen hervorzuheben:

- a) Ein Teil der Antragssteller wird mit ungeklärter Staatsangehörigkeit angegeben (Platz 8 der 15 zugangsstärksten Staatsangehörigkeiten), weshalb die Thalassämie-Prävalenz in der Herkunftsbevölkerung für diese Gruppe nicht berücksichtigt werden konnte.
- b) Die Entscheidungen über die Asylanträge der angegebenen Staatsangehörigkeiten variieren stark, sodass die Antragszugänge, wie von uns angegeben, nicht zwangsläufig einen darauffolgenden Aufenthalt in der Bundesrepublik bedeuten. Beispielerweise lag die Ablehnungsquote bei den Asylanträgen syrischer Staatsangehöriger im Jahr 2020 bei 0,1%. Dagegen lag sie bei Asylanträgen iranischer bzw. georgischer Staatsangehöriger bei 58,7% bzw. 63,8% (95)

- c) In der Analyse zur Einschätzung des Einflusses der letzten Migrationswelle auf die Thalassämie-Trägerschaft unter den Berliner Schwangeren gehen wir davon aus, dass die Verteilung der Asylsuchenden nach Herkunftsland möglichst gleichmäßig unter den Bundesländern erfolgte.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Blutbilddaten von 35 717 Schwangeren, die in den Jahren 2013 bis 2020 in den zwei größten Perinatalzentren Berlins entbunden haben, mit Hilfe einer vorher geprüften prädiktiven Formel auf eine mögliche Thalassämie-Trägerschaft untersucht.

Die für diesen Zweck eingesetzte prädiktive Formel, die Ravanbakhsh-Formel Nr. 4, wurde nach einer Vorprüfung der prädiktiven Leistung aus insgesamt 47 Formeln aus der Literatur identifiziert. Die Vorprüfung erfolgte mit Hilfe von Daten einer Vergleichskohorte bestehend aus 218 Frauen im gebärfähigen Alter, die im obengenannten Zeitraum eine Diagnostik zur Klärung einer Anämie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielten.

Es konnte festgestellt werden, dass die mit der Ravanbakhsh-Formel Nr. 4 geschätzte Thalassämie-Trägerschaft unter den Berliner Schwangeren weit über der bisher geschätzten Prävalenz in der Bevölkerung Deutschlands (ca. 0,48%) liegt und eine relevant steigende Tendenz über die untersuchten Jahre aufweist.

Mit einer ausführlichen Analyse der Einwanderung und der Herkunftsländer der in Deutschland Asylsuchenden während des untersuchten Zeitraums konnte gezeigt werden, dass die letzte Migrationswelle in den Jahren 2015 bis 2016 wahrscheinlich maßgeblich zu diesem Anstieg der Thalassämie-Trägerschaft unter den Berliner Schwangeren beigetragen hat.

Aus bisher gewonnenen Erkenntnissen aus anderen entwickelten Gesundheitssystemen wie in Großbritannien würde das Land Berlin als Hochprävalenz-Region gelten, sollte sich diese hohe Prävalenz einer Thalassämie-Trägerschaft bei schwangeren Frauen in prospektiven Studien bestätigen.

Darüber hinaus ist unter Berücksichtigung der zu erwartenden Entwicklung der Immigration in die Bundesrepublik, vor allem des Zuwanderungsbedarfs für den Arbeitsmarkt und des notwendigen „Erwerbspersonenpotenzials“ davon auszugehen, dass die Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft bei Schwangeren in Berlin - und vermutlich auch in weiteren Großstädten Deutschlands - mit steigender Zuwanderung in der Zukunft sich stabil halten bzw. weiter zunehmen wird.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die dringende Notwendigkeit, dass zumindest auf regionaler Ebene prospektive Studien zum pränatalen Screening auf Thalassämie- bzw. Hämoglobinopathie-Trägerschaft im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in

Deutschland erfolgen sollten. Die alleinige Bestimmung der Hb-Konzentration gemäß der aktuellen Mutterschafts-Richtlinien des G-BA sind hierfür nicht ausreichend. Auch die Angabe des Zeitpunktes der Untersuchung mit „im Regelfall ab 6. Monat“ ist für die Klärung einer Hämoglobinopathie und für die Beratung der Schwangeren oder des Paares hinsichtlich eines eventuellen Reproduktionsrisikos ein sehr später Zeitpunkt (3). Ein Screening vor der 10. Schwangerschaftswoche ähnlich den Empfehlungen in Großbritannien wäre als Zeitpunkt sinnvoller für den Fall, dass eine Aufklärung der Eltern für eine „informierte Entscheidung“ und eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden müssen (63).

Aufgrund der zu erwartenden regionalen Heterogenität bei der Prävalenz der Thalassämie-Trägerschaft wird es künftig möglicherweise sinnvoll sein, zur Kosteneffektivität einen Screening-Algorithmus sowohl für Hochprävalenz- als auch für Niedrigprävalenz-Regionen in Deutschland ähnlich zum britischen Algorithmus zu untersuchen und zu etablieren.

Ein pränatales Screening auf eine Thalassämie- bzw. Hämoglobinopathie-Trägerschaft hätte einen direkten Nutzen für die Schwangeren bei der Klärung einer bestehenden Anämie und Vermeidung von unnötigen Behandlungen wie z.B. einer nicht indizierten oralen oder intravenösen Eisensubstitutionstherapie. Des Weiteren könnten die Schwangeren über ihren Trägerschaftsstatus aufgeklärt und bei Bedarf eine Untersuchung des Partners veranlasst werden, um das Paar über ihr Reproduktionsrisiko und die Bedeutung für ihr Nachkommen aufzuklären.

Die Schwangeren könnten außerdem bei einer Risikokonstellation an ein spezialisiertes perinatales Zentrum angebunden werden, um eine adäquate Betreuung für sich während der Schwangerschaft und für ihr Neugeborenes nach der Geburt zu sichern.

Indirekt kann die Einführung eines Screenings zur Steigerung des Bewusstseins für die Hämoglobinopathien unter den Schwangeren, dem medizinischen Personal und in der Gesellschaft beitragen und damit zur Verbesserung der Versorgungsqualität einer zunehmend relevanten Erkrankungsgruppe beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:251-69.
2. Kohne E, Kleihauer E. Hämoglobinopathien—eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(5):65-71.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). in der Fassung vom 10. Dezember 1985 zuletzt geändert am 16. September 2021. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/> (Zugriff am 03.01.2022)
4. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Hämoglobin: Porträt eines Proteins in Aktion. *Stryer Biochemie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 196-218.
5. Larsen R. Physiologie der Atmung. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege.* 2016:696-708.
6. Rapoport S, Luebering J. The formation of 2,3-diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes: the existence of a diphosphoglycerate mutase. *Journal of Biological Chemistry.* 1950;183:507-16.
7. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet.* 2012;379(9813):373-83.
8. Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a011627.
9. Higgs DR, Garrick D, Anguita E, De Gobbi M, Hughes J, Muers M, Vernimmen D, Lower K, Law M, Argentaro A, Deville MA, Gibbons R. Understanding alpha-globin gene regulation: Aiming to improve the management of thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:92-102.
10. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:263-92.
11. Ferru E, Pantaleo A, Carta F, Mannu F, Khadjavi A, Gallo V, Ronzoni L, Graziadei G, Cappellini MD, Turrini F. Thalassemic erythrocytes release microparticles loaded with hemichromes by redox activation of p72Syk kinase. *Haematologica.* 2014;99(3):570-8.
12. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management: Cambridge University Press; 2009.
13. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Current Opinion in Hematology.* 2002;9(2):123-6.
14. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
15. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J.  $\beta$ -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *International Journal of Hematology.* 2018;108(1):5-21.
16. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrews NC. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by *Tmprss6* is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood.* 2010;115(18):3817-26.
17. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of  $\beta$ -thalassemia. *Blood.* 2015;126(17):2031-7.
18. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med.* 1999;341(2):99-109.

19. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67.
20. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT): Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus; 2014.
21. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(4):226-33.
22. Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:205-13.
23. Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, Chakrok R, Micciolo R, Perseu L, Galanello R. Thalassaemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica*. 2003;88(10):1106-9.
24. Loukopoulos D. Thalassaemia: genotypes and phenotypes. *Ann Hematol*. 1991;62(4):85-94.
25. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation © 2008 Thalassaemia International Federation.
26. Old J, Harteveld CL, Traeger-Synodinos J, Petrou M, Angastiniotis M, Galanello R. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 2: Laboratory Protocols. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation © 2012 Thalassaemia International Federation.
27. Brancaloni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassaemia. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:32-40.
28. Cario H, Kohne E. Für die AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien (Version vom 14.07.2016). Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html> (Zugriff am 23.09.2021)
29. Blau CA, Constantoulakis P, al-Khatti A, Spadaccino E, Goldwasser E, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G. Fetal hemoglobin in acute and chronic states of erythroid expansion. *Blood*. 1993;81(1):227-33.
30. European Medicines Agency. Reblozyl. Verfügbar: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>. (Zugriff: 23.02.2022).
31. Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspaterecept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Advances*. 2021;5(5):1565-75.
32. European Medicines Agency. Zynteglo, betibeglogene autotemcel European Medicines Agency 2019. Verfügbar: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>. (Zugriff: 23.01.2022)
31. European Medicines Agency. Review of thalassaemia medicine Zynteglo started: European Medicines Agency; 2021. Verfügbar: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zynteglo-article-20-referral-review-thalassaemia-medicine-zynteglo-started\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zynteglo-article-20-referral-review-thalassaemia-medicine-zynteglo-started_en.pdf). (Zugriff: 23.01.2022).
32. European Medicines Agency. CHMP endorses review finding no link between viral vector in Zynteglo and blood cancer European Medicines Agency 2021. Verfügbar: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/zynteglo>. (Zugriff: 23.01.2022).
35. Ikawa Y, Miccio A, Magrin E, Kwiatkowski JL, Rivella S, Cavazzana M. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(R1):R24-R30.
36. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(9):a011692.

37. Weatherall D. Thalassaemia and malaria, revisited. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1997;91(7):885-90.
38. Yuthavong Y, Butthep P, Bunyaratvej A, Fucharoen S, Khusmith S. Impaired parasite growth and increased susceptibility to phagocytosis of *Plasmodium falciparum* infected alpha-thalassaemia or hemoglobin Constant Spring red blood cells. *American journal of clinical pathology*. 1988;89(4):521-5.
39. Yuthavong Y, Bunyaratvej A, Kamchonwongpaisan S. Increased susceptibility of malaria-infected variant erythrocytes to the mononuclear phagocyte system. *Blood Cells*. 1990;16(2-3):591-7.
40. Luzzi G, Merry A, Newbold C, Marsh K, Pasvol G, Weatherall D. Surface antigen expression on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassaemia. *The Journal of experimental medicine*. 1991;173(4):785-91.
41. Luzzi G, Merry A, Newbold C, Marsh K, Pasvol G. Protection by  $\alpha$ -thalassaemia against *Plasmodium falciparum* malaria: modified surface antigen expression rather than impaired growth or cytoadherence. *Immunology letters*. 1991;30(2):233-40.
42. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480-7.
43. Livingstone F. Frequencies of hemoglobin variants. Thalassaemia, G6PD variants and ovalocytosis in human populations: New York: Oxford University Press; 1985.
44. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e80-e9.
45. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Thalassaemia and sickle cell anemia in Swedish immigrants: Genetic diseases have become global. *SAGE Open Medicine*. 2015;3:2050312115613097.
46. Henderson S, Timbs A, McCarthy J, Gallienne A, Van Mourik M, Masters G, May A, Khalil MS, Schuh A, Old J. Incidence of haemoglobinopathies in various populations - the impact of immigration. *Clin Biochem*. 2009;42(18):1745-56.
47. Angastiniotis M, Cannon L, Antoniou E, Brunetta AL, Constantinou G, Knoll EM, Loukopoulos D, Skafi A, Eleftheriou A. Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing unmet needs and challenges by the Thalassaemia International Federation. *Thalassaemia Reports*. 2021;11(1).
48. Mall M, Sommerburg O. Mukoviszidose. In: Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D, editors. *Seltene Lungenerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 303-12.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen vom 20. November 2020. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4560/> (Zugriff am 03.01.2022)
50. Lobitz S, Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(8):1051-3.
51. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, Timmann C, Noack B. The prevalence of sickle cell disease and its implication for newborn screening in Germany (Hamburg metropolitan area). *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):168-70.
52. Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G, Okun JG, Hoffmann GF, Bruckner T, Muckenthaler MU. Significant prevalence of sickle cell disease in

- Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Annals of hematology*. 2016;95(3):397-402.
53. Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frömmel C. Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Annals of hematology*. 2019;98(1):47-53.
54. Chakravorty S, Dick MC. Antenatal screening for haemoglobinopathies: current status, barriers and ethics. *British Journal of Haematology*. 2019;187(4):431-40.
55. World Health Organization. WHO Executive Board 118<sup>th</sup> Session. Resolutions and Decisions: WHO Resolution EB118/R1; Thalassemia and other Haemoglobinopathies. World Health Organisation, Geneva; 2006. Verfügbar: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/122418> (Zugriff am 03.01.2022).
56. Lo TK. The pitfall of antenatal thalassaemia screening. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(1):109-10.
57. Modell B, Petrou M, Layton M, Slater C, Ward R, Rodeck C, Varnavides L, Nicolaidis K, Gibbons S, Fitches A. Audit of prenatal diagnosis for haemoglobin disorders in the United Kingdom: the first 20 years. *BMJ*. 1997;315(7111):779-84.
58. Public Health England. Sickle cell and thalassaemia screening: data report 2018 to 2019. Verfügbar: <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-data-report-2018-to-2019/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-data-report-2018-to-2019>. (Zugriff am 29.11.2021)
59. Statistisches Bundesamt (Destatis). "Gebärfähiges Alter". Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebraerfaehiges-alter.html>. (Zugriff am 30.10.2021).
60. Thomas L. Eisenstoffwechsel und Störungen. In: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. : Frankfurt/Main: TH-Books-Verlag-Ges.; 2012. Seiten: 426-467
61. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). World Health Organization, Geneva 2011. Verfügbar: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system> (Zugriff am 03.01.2022)
62. Jahangiri M, Rahim F, Malehi AS. Diagnostic performance of hematological discrimination indices to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia and using cluster analysis: Introducing two new indices tested in Iranian population. *Sci Rep*. 2019;9(1):18610.
63. England PH. NHS sickle cell and thalassaemia screening programme. Handbook for antenatal laboratories. 2017.
64. Merdin A. Suggestion of new formulae to be used in distinguishing beta thalassemia trait from iron deficiency anemia. *Acta Med Mediter*. 2018;34:393-5.
65. Bordbar E, Taghipour M, Zucconi BE. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between  $\beta$ -Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015022.
66. Gupta AD, Hegde C, Mistri R. Red cell distribution width as a measure of severity of iron deficiency in iron deficiency anaemia. *The Indian journal of medical research*. 1994;100:177-83.
67. Ehsani M, Shahgholi E, Rahiminejad M, Seighali F, Rashidi A. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2009;12(5):473-5.

68. England JM, Bain BJ, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;1(7818):1514.
69. Green R, King R. A new red cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor. *Blood cells*. 1989;15(3):481-91; discussion 92.
70. Hoffmann JJ, Urrechaga E. Verification of 20 mathematical formulas for discriminating between iron deficiency anemia and thalassemia trait in microcytic anemia. *Laboratory Medicine*. 2020;51(6):628-34.
71. Hubera AR, Ottigera C, Rischb L, Regenass S, Hergersberga M, Herklotza R, editors. *Thalassämie-syndrome: klinik und diagnose*. Schweiz Med Forum; 2004;4:947-952
72. Jayabose S, Giamelli J, LevondogluTugal O, Sandoval C, Ozkaynak F, Visintainer P. # 262 Differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor by using an RDW-based index. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1999;21(4):314.
73. Hafeez Kandhro A, Shoombuatong W, Prachayasittikul V, Nuchnoi P. New Bioinformatics-Based Discrimination Formulas for Differentiation of Thalassemia Traits From Iron Deficiency Anemia. *Laboratory Medicine*. 2017;48(3):230-7.
74. Keikhaei B. A new valid formula in differentiating iron deficiency anemia from  $\beta$ -thalassaemia trait. *Pakist J Med Sci*. 2010;26:368-73.
75. Cohan N, Ramzi M. Evaluation of sensitivity and specificity of Kerman index I and II in screening beta thalassemia minor. *The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization*. 2008;4(4):297-302.
76. Matos JF, Dusse L, Borges KB, de Castro RL, Coura-Vital W, Carvalho MdG. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2016;38:214-9.
77. Mentzer WC, Jr. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;1(7808):882.
78. Nishad AAN, Pathmeswaran A, Wickramasinghe AR, Premawardhena A. The Thal-index with the BTT prediction. exe to discriminate  $\beta$ -thalassaemia traits from other microcytic anaemias. *Thalassemia Reports*. 2012;2(1):e1-e.
79. Ravanbakhsh M, Mousavi SA. Diagnostic reliability check of red cell indices in differentiating iron deficiency anemia (IDA) from beta thalassemia minor (BTT). *Hormozgan Medical Journal*. 2016;20(3):151-7.
80. Ricerca BM, Storti S, d'Onofrio G, Mancini S, Vittori M, Campisi S, Mango G, Bizzi B. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait: a new approach. *Haematologica*. 1987;72(5):409-13.
81. Roth IL, Lachover B, Koren G, Levin C, Zalman L, Koren A. Detection of  $\beta$ -thalassaemia carriers by red cell parameters obtained from automatic counters using mathematical formulas. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2018;10(1).
82. Sargolzaie N, Miri-Moghaddam E. A local equation for differential diagnosis of  $\beta$ -thalassaemia trait and iron deficiency anemia by logistic regression analysis in Southeast Iran. *Hemoglobin*. 2014;38(5):355-8.
83. Sehgal K, Mansukhani P, Dadu T, Irani M, Khodajji S. Sehgal index: A new index and its comparison with other complete blood count-based indices for screening of beta thalassemia trait in a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58(3):310-5.
84. Shine I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassaemia minor. *Lancet*. 1977;1(8013):692-4.

85. Sirachainan N, Iamsirirak P, Charoenkwan P, Kadegasem P, Wongwerawattanakoon P, Sasanakul W, Chansatitporn N, Chuansumrit A. New mathematical formula for differentiating thalassemia trait and iron deficiency anemia in thalassemia prevalent area: a study in healthy school-age children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(1):174-82.
86. Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the  $\beta$ -thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2008;30(4):324-30.
87. Srivastava PC. Differentiation of thalassaemia minor from iron deficiency. *Lancet*. 1973;2(7821):154-5.
88. Telmissani OA, Khalil S, Roberts GT. Mean density of hemoglobin per liter of blood: a new hematologic parameter with an inherent discriminant function. *Laboratory Hematology*. 1999;5:149-52.
89. Wongprachum K, Sanchaisuriya K, Sanchaisuriya P, Siridamrongvattana S, Manpeun S, Schlep FP. Proxy indicators for identifying iron deficiency among anemic vegetarians in an area prevalent for thalassemia and hemoglobinopathies. *Acta haematologica*. 2012;127(4):250-5.
90. Zaghoul A, Al-Bukhari T, Bajuaifer N, Shalaby M, Al-Pakistani H, Halawani SH, Teama SH, Wassif GA. Introduction of new formulas and evaluation of the previous red blood cell indices and formulas in the differentiation between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia in the Makkah region. *Hematology*. 2016;21(6):351-8.
91. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. 1979;53(2):288-93
92. Pornprasert S, Panya A, Punyamung M, Yanola J, Kongpan C. Red cell indices and formulas used in differentiation of  $\beta$ -thalassemia trait from iron deficiency in Thai school children. *Hemoglobin*. 2014;38(4):258-61.
93. Klee GG, Fairbanks VF, Pierre RV, O'Sullivan MB. Routine erythrocyte measurements in diagnosis of iron-deficiency anemia and thalassemia minor. *Am J Clin Pathol*. 1976;66(5):870-7.
94. Bencaiova G, Dapoto K, Zimmermann R, Krafft A. Red blood cell parameters in antenatal nonsickling hemoglobinopathy screening. *International journal of women's health*. 2015;7:379.
95. Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BAMF). Das Bundesamt in Zahlen 2020: Asyl. BAMF, Nürnberg; 2021. Verfügbar: <https://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/BundesamtinZahlen/bundesamt-in-zahlen-2020.html>. (Zugriff am 08.08.2021)
96. Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, Hartevelde C, Petrou M, Traeger-Synodinos J, Giordano P, Jauniaux E, Modell B, Serour G. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles. 2014.
97. Rath W, Friese K. Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft / schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen (II). In: Geburtshilfe und Perinatalmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010. 2. Auflage. Seite: 317-319
98. Schlembach D. Für die AWMF S2k-Leitlinie: "Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie". (Version vom 01.04.2016) Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-063.html> (Zugriff: 01.02.2022)
99. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):516-24.
100. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, Gulbis B, Hopmeier P, Lena-Russo D, Romao L, Theodorsson E. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(1):39-69.

101. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(31-32):532.
102. Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
103. Oltmer J. Fluchtursachen, Fluchtwege und die neue Rolle Deutschlands. *Neue Ges Frankf Hefte*. 2015;12:19-21.
104. Fuchs J, Kubis A, Mayer MM, Schneider L. Zuwanderungsbedarf aus Drittstaaten in Deutschland bis 2050: Szenarien für ein konstantes Erwerbspersonenpotenzial-unter Berücksichtigung der zukünftigen inländischen Erwerbsbeteiligung und der EU-Binnenmobilität: Bertelsmann Stiftung; 2015. Verfügbar: <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/publikationen/publikation/did/zuwanderungsbedarf-aus-drittstaaten-in-deutschland-bis-2050> (Zugriff: 18.12.2021)
105. Fuchs J, Kubis A. Zuwanderungsbedarf und Arbeitskräfteangebot bis 2050. Wie viele Zuwanderer benötigt Deutschland für ein konstantes Erwerbspersonenpotenzial? Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden; 2016. Verfügbar: [https://www.destatis.de/DE/Methoden/WISTA-Wirtschaft-und-Statistik/2016/07\\_Sonderheft/zuwanderungsbedarf-bis-2050-072016.html](https://www.destatis.de/DE/Methoden/WISTA-Wirtschaft-und-Statistik/2016/07_Sonderheft/zuwanderungsbedarf-bis-2050-072016.html) (Zugriff: 18.12.2021)
106. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clinical Practice*. 2009;113(3):c214-c7.
107. Weatherall DJ. Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:11-7.
108. Daniel WW, Cross C. Determination of sample size for estimating proportions. *Biostatistics A foundation for analysis in the health sciences*. 1999;8:189-90.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dani Hakimeh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Migration auf die Prävalenz der Thalassämie in einer Kohorte von Schwangeren in Berlin: eine retrospektive Analyse von Blutbildparametern“, „*The impact of migration on the prevalence of thalassemia in a cohort of pregnant women in Berlin: a retrospective analysis of blood count parameters*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

1. **Hakimeh D**, Tripodi S. Recent advances on diagnosis and management of childhood asthma and food allergies. *Ital J Pediatr.* 2013 Dec 27;39:80.
2. Hatzler L, Panetta V, Illi S, Hofmaier S, Rohrbach A, **Hakimeh D**, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Stock P, Wahn U, Keil T, Lau S, Matricardi PM. Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Jun;25(4):366-73.
3. Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, Panetta V, **Hakimeh D**, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Stock P, Wahn U, Keil T, Lau S, Matricardi PM. "Default" versus "pre-atopic" IgG responses to foodborne and airborne pathogenesis-related group 10 protein molecules in birch-sensitized and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 May;135(5):1367-74.
4. Oevermann L, Schulte JH, Hundsdörfer P, **Hakimeh D**, Kogel F, Lang P, Corbacioglu S, Eggert A, Sodani P. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hemoglobinopathies: current practice and new approaches. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Aug;54(Suppl 2):743-748.
5. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, **Hakimeh D**, Jarisch A, Cario H, Beier R, Schenk D, Schneider D, Groß-Wieltsch U, Prokop A, Heine S, Khurana C, Erlacher M, Dürken M, Linke C, Frühwald M, Corbacioglu S, Claviez A, Metzler M, Ebinger M, Full H, Wiesel T, Eberl W, Reinhard H, Tagliaferri L, Allard P, Karapanagiotou-Schenkel I, Rother LM, Beck D, Le Cornet L, Kulozik AE; German Sickle Cell Disease Registry. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Apr;67(4).
6. Lobitz S, Kunz JB, Cario H, **Hakimeh D**, Jarisch A, Kulozik AE, Oevermann L, Grosse R. Introduction of Universal Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Germany-A Brief Narrative Review. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Jan 28;7(1):7.
7. Kogel F, **Hakimeh D**, Sodani P, Lang P, Köhl JS, Hundsdörfer P, Künkele A, Eggert A, Oevermann L, Schulte JH. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from sibling and unrelated donors in pediatric patients with sickle cell disease-A single center experience. *Pediatr Transplant.* 2021 Mar;25(2).
8. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R, Cario H, Oevermann L, **Hakimeh D**, Tagliaferri L, Kulozik AE. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Sep 30;10(19):4543.
9. Allard P, Alhaj N, Lobitz S, Cario H, Jarisch A, Grosse R, Oevermann L, **Hakimeh D**, Tagliaferri L, Kohne E, Kopp-Schneider A, Kulozik AE, Kunz JB. Genetic modifiers of fetal hemoglobin affect the course of sickle cell disease in patients treated with hydroxyurea. *Haematologica.* 2021 Oct 28.

## Danksagung

Für die Themenübernahme, das Vertrauen und den wertvollen Beitrag während der Bearbeitung meiner Dissertation bedanke ich mich herzlich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Lena Oevermann.

Des Weiteren gebührt Frau Prof. Dr. med. Angelika Eggert, Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Seeger und Herrn Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm) mein herzlicher Dank für ihre motivierenden Worte und für ihre wertvollen Hinweise während der Bearbeitung meiner Dissertation.

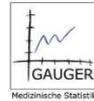
Ein besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. rer. medic. Cornelia Eckert und Herrn Dr. Jaspal Kaeda für ihre Unterstützung und die vielen bereichernden Diskussionen zur methodischen Planung meiner Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. Michael Abou-Dakn (St. Joseph Krankenhaus Berlin), Herrn Dr. med. Larry Hinkson sowie Frau Dr. rer. nat. Alexandra Sittka-Stark (Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH) für das Vertrauen, den konstruktiven Austausch und die Ermöglichung der Datenerhebung.

Meiner Familie danke ich für die unermüdliche emotionale Unterstützung während dieser intensiven Zeit meines Lebens.

Letztlich möchte ich für all die Geduld, die Inspiration und die unzähligen Stunden bei der Korrektur meiner Arbeit meiner Frau Derya Balci-Hakimeh danken.

## Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



Dr. Ulrich Gauger  
Buchholzer Straße 18 • 10437 Berlin  
Fon 030/4459882 • Mobil 0160/97936812  
ulrich.gauger@gmail.com

Dr. Ulrich Gauger • Buchholzer Straße 18 • 10437 Berlin

**statistikhilfe.de**  
**medizin-statistik.de**

24. März 2022

### **Bestätigung für Dani Hakimeh**

Hiermit bestätige ich, dass die verwendeten statistischen Verfahren in der mir vorgelegten Dissertation (in der Fassung vom 07. März 2022) mit dem Titel:

### **Der Einfluss von Migration auf die Prävalenz der Thalassämie in einer Kohorte von Schwangeren in Berlin: eine retrospektive Analyse von Blutbildparametern**

korrekt angewendet wurden.



Dr. Ulrich Gauger