



# Beta Thalassämie

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Epidemiologie .....	4
2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	4
2.2.1 Homozygote und gemischt-heterozygote $\beta$ -Thalassämie .....	4
2.2.2 Beta-anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer Beta-Thalassämie .....	5
<b>3 Genetische Beratung und Primäre Prävention</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>6</b>
4.1 Beta-Thalassaemia minor .....	6
4.2 Beta-Thalassaemia intermedia .....	6
4.3 Beta-Thalassaemia major .....	7
4.3.1 Grunderkrankung .....	7
4.3.2 Folgeerkrankungen .....	8
4.3.2.1 Kardiopulmonale Erkrankungen .....	8
4.3.2.2 Endokrinopathien .....	8
4.3.2.3 Knochenerkrankung (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom) .....	8
4.3.2.4 Thrombosen / Embolien .....	8
4.3.2.5 Infektionen .....	9
4.3.2.6 Splenomegalie/Hypersplenismus .....	9
4.3.2.7 Extramedulläre Hämatopoese .....	9
4.3.2.8 Cholezystolithiasis .....	9
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>9</b>
5.1 Initiale Labordiagnostik .....	9
5.2 Differenzialdiagnose .....	10
5.3 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf $\beta$ -Thalassämie .....	10
<b>6 Therapie</b> .....	<b>11</b>
6.1 Kausale Therapie .....	12
6.1.1 Allogene Stammzelltransplantation .....	12
6.1.2 Gentherapie .....	12
6.1.3 Hydroxycarbamid .....	13
6.1.4 Luspatercept .....	13
6.2 Symptomatische Therapie .....	13
6.2.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten .....	13
6.2.2 Therapie der Hämochromatose .....	14
6.2.2.1 Chelattherapie - Grundlagen .....	14
6.2.2.2 Chelattherapie - Medikamente .....	15

6.2.2.3 Kombinationstherapie .....	16
6.2.3 Therapie der Folgeerkrankungen .....	17
6.2.3.1 Kardiopulmonale Erkrankungen .....	17
6.2.3.2 Endokrinopathien.....	17
6.2.3.3 Knochenerkrankung (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom) .....	17
6.2.3.4 Thrombosen / Embolien .....	18
6.2.3.5 Infektionen.....	18
6.2.3.6 Splenomegalie/Hypersplenismus .....	18
6.2.3.7 Extramedulläre Hämatopoese .....	19
6.2.3.8 Cholezystolithiasis .....	19
<b>7 Verlaufskontrollen .....</b>	<b>19</b>
7.1 Verlaufsdagnostik zur Grunderkrankung bei Thalassaemia major .. und intermedia	19
7.2 Verlaufsdagnostik hinsichtlich sekundärer Hämochromatose .....	20
<b>8 Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft</b>	<b>21</b>
<b>9 Literatur .....</b>	<b>21</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>24</b>
<b>15 Anschriften der Experten .....</b>	<b>24</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>25</b>

# Beta Thalassämie

**ICD-10:** D56.1

**Stand:** Oktober 2019

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Holger Cario, Anette Hoferer, Markus Schmutz, Christian Sillaber, Bernhard Wörmann

**Vorherige Autoren:** Stefan Eber, Elisabeth Kohne, Andreas E. Kulozik, Hubert Schrezenmeier, Isrid Sturm, André Tichelli

## 1 Zusammenfassung

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie beruhen auf einer Störung der Bildung des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese. Thema dieser Leitlinie sind die  $\beta$ -Thalassämien.

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen  $\beta$ -Thalassaemia minor (Trägerstatus),  $\beta$ -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und  $\beta$ -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Patienten mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusionsabhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia = TDT*) und Nicht-Transfusionsabhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia = NTDT*) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie).

Die Thalassaemia minor erfordert in der Regel keine Intervention. Bei der Thalassaemia intermedia sind regelmäßige und sorgfältige klinische Kontrollen erforderlich, um ggf. frühzeitig die Notwendigkeit einer Therapie analog zu der der Thalassaemia major erkennen zu können. Außerdem wird auch bei Thalassaemia intermedia im Verlauf häufig eine Chelattherapie zur Behandlung der resorptiv bedingten sekundären Eisenüberladung erforderlich. Die konservative Therapie der Thalassaemia major beinhaltet die regelmäßige Transfusionstherapie zur Aufrechterhaltung eines Basis-Hämoglobingehaltes von 9,5-10 g/dl sowie nach spätestens 10-15 Transfusionen eine regelmäßige Chelattherapie. Kurative Therapieansätze umfassen die Stammzelltransplantation sowie, derzeit noch in begrenzter Indikation, die additive Gentherapie. Medikamentöse Ansätze zur HbF-Induktion oder zur Steigerung der Effektivität der Erythropoese durch Blockade von Liganden der TGF- $\beta$ -Familie können perspektivisch an Bedeutung gewinnen.

## 2 Grundlagen

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die  $\beta$ -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz, sie sind Thema dieser Leitlinie.

## 2.1 Epidemiologie

Die  $\beta$ -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [1, 2]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen bereits 2010 mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [3]. In der deutschstämmigen Bevölkerung sind Thalassämie-Syndrome sehr selten, die Prävalenz der heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01% [4].

## 2.2 Ätiologie und Pathogenese

### 2.2.1 Homozygote und gemischt-heterozygote $\beta$ -Thalassämie

Ursächlich liegen den  $\beta$ -Thalassämien Veränderungen im  $\beta$ -Globingen (*HBB*) auf Chromosom 11 zugrunde [1]. Die Mehrzahl der bislang mehr als 260 unterschiedlichen genetischen Varianten einer  $\beta$ -Thalassämie wird durch Punktmutationen hervorgerufen, Deletionen sind seltene Ausnahmen. Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur  $\beta$ -Kette gestört sein. Man unterscheidet [2, 5]:

$\beta^{++}$ -Thalassämie Mutationen (Restaktivität des *HBB*-Gens von ca.  $\geq 10\%$ ),

$\beta^+$ -Thalassämie Mutationen (Restaktivität des *HBB*-Gens ca.  $< 10\%$ ,

bei den häufigen  $\beta^+$ -Mutationen  $< 5\%$ )

$\beta^0$ -Thalassämie Mutationen (*HBB*-Gen ist inaktiviert).

Der Mangel an  $\beta$ -Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem  $\alpha$ -Globinketten-Überschuss, der eine hochgradig ineffektive Erythropoese und geringgradige Hämolyse verursacht.

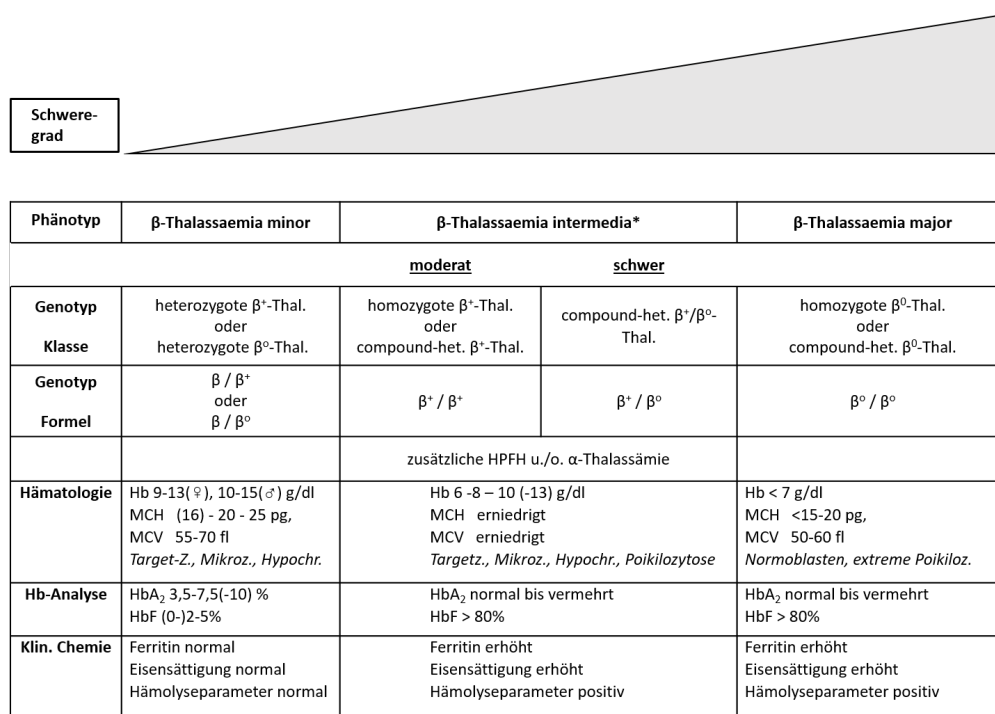
Bei Homozygotie oder bei compound-Heterozygotie (Vorliegen von unterschiedlich mutierten Allelen des gleichen Gens) variiert der klinische Phänotyp in Abhängigkeit von der *HBB*-Restaktivität. Die Symptomatik kann durch weitere Einflussfaktoren modifiziert werden, von denen die Präsenz einer zusätzlichen  $\alpha$ -Thalassämie oder eine hereditäre HbF-Persistenz (HPFH) die größte Bedeutung haben. In sehr seltenen Fällen kann auch eine heterozygote  $\beta$ -Thalassämie zu einer schweren Verlaufsform führen, u.a. bei Ko-Vererbung einer Triplikation oder Quadruplikation von  $\alpha$ -Globingenen.

In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt. Für die praktische Medizin wird nach wie vor die Klassifizierung in die nachfolgenden drei Grundtypen bevorzugt [2, 5, 6]:

- $\beta$ -Thalassaemia minor (Trägerstatus)
- $\beta$ -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit)
- $\beta$ -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit)

Da einige Patienten mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen (s.u.) doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia = TDT*) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia = NTDT*) unterschieden [1, 7]. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Übersicht über die Genotypen, die genetische Klassifizierung und die Phänotypen der verschiedenen  $\beta$ -Thalassämien**



Legende:

\*zusätzlich genetische Konstellationen (selten):

autosomal dominante  $\beta$ -Thal.; heterozygote  $\beta$ -Thal. plus zusätzliche  $\alpha$ -Gene (z.B. triple- $\alpha = \alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ )

## 2.2.2 Beta-anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer Beta-Thalassämie

Zu dieser Gruppe gehören Hämoglobinvarianten, die entweder durch eine verminderte Produktion oder eine erhöhte Instabilität phänotypisch das Krankheitsbild einer  $\beta$ -Thalassämie verursachen.

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe sind die HbE-Hämoglobinopathien [8]. Hauptverbreitungsgebiete dieser weltweit häufigsten genetischen Ursache einer Thalassämie sind die Länder in Südostasien. Charakteristisches Merkmal ist die quantitativ reduzierte Hämoglobinproduktion und die Instabilität des HbE, so dass unter dem Einfluß oxidativer Substanzen Hämolysen ausgelöst werden können. Die HbE-Heterozygotie entspricht klinisch der  $\beta$ -Thalassaemia minor. Auch bei der HbE-Homozygotie (= HbE-Krankheit) besteht eine nur gering bis mäßig ausgeprägte Anämie mit Mikrozytose, Hypochromie und vielen Targetzellen, zusätzlich das Risiko hämolytischer Krisen. Die in Asien häufige Kombination von HbE mit  $\beta$ -Thalassämien führt vor allem in Abhängigkeit von der  $\beta$ -thalassämischen Mutation zu einer Thalassaemia intermedia oder major.

Ein anderes Beispiel für Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer  $\beta$ -Thalassämie sind die Hb Lepore-Varianten, bei denen anstelle der  $\beta$ -Ketten eine  $\delta\beta$ -Globinkette oder seltener eine  $\beta\delta$ -Kette (= Hb Anti-Lepore) entsteht. Die phänotypischen Erscheinungsbilder

entsprechen bei Heterozygotie der  $\beta$ -Thalassaemia minor, bei Homozygotie der  $\beta$ -Thalassaemia major [9].

### 3 Genetische Beratung und Primäre Prävention

Eine sorgfältige humangenetische Beratung der Betroffenen und der Familie muss sichergestellt werden. Eine Pränataldiagnostik durch eine DNA-Analyse von Chorionzottingewebe oder kultivierten Amnionzellen als Voraussetzung für eine auf diese Information gestützte Beratung von Schwangeren ist möglich. In der Beratungssituation muss berücksichtigt werden, dass es bei den  $\beta$ -Thalassämien keine eindeutige Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp gibt [6].

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Beta-Thalassaemia minor

Träger einer  $\beta$ -Thalassaemia minor sind meistens klinisch unauffällig oder gering symptomatisch. In der einzigen dazu vorliegenden systematischen Studie, die in Sri Lanka durchgeführt wurde, wiesen bis zu 20 Prozent der Betroffenen Symptome vergleichbar denen bei milder Eisenmangelanämie auf [10]. Ein gleichzeitig bestehender Eisenmangel kann zu einer ausgeprägten Anämie führen. Eine solche Situation sieht man nicht selten bei Kindern und häufig bei schwangeren Frauen.

### 4.2 Beta-Thalassaemia intermedia

Thalassaemia intermedia ist die klinische Diagnose für eine meist homozygote oder compound-heterozygote Thalassämie, bei der primär keine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Das klinische Spektrum ist sehr breit [1, 11]. Milde betroffene Patienten sind asymptomatisch bis ins Erwachsenenalter, haben nur eine mäßige Anämie, in der Regel mit Hämoglobinwerten zwischen 8-10 g/dl. Schwerer betroffene Patienten fallen im Allgemeinen im Alter von 2 bis 6 Jahren auf. Wachstum und Entwicklung verlaufen bis dahin meist regulär. Dabei wird in der Regel ein Hämoglobinwert von 7-8 g/dl aufrechterhalten. Bei diesen Patienten treten dennoch bereits im Kindesalter klinische Veränderungen infolge der stark gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese oder Symptome einer Anämie auf (Tabelle 1). Patienten mit milderem Phänotyp werden häufig erst im Erwachsenenalter symptomatisch.

**Tabelle 1: Klinische Symptome und Indikationen für Beginn einer Transfusionstherapie bei  $\beta$ -Thalassaemia intermedia**

<b>Klinische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Beginn über lange Zeit kein Transfusionsbedarf bei Hb <math>\approx</math> 8 g/dl</li> <li>• später Major-Thalassämie ähnliches Bild</li> <li>• resorptiv bedingte sekundäre Hämochromatose mit Folgeerkrankungen</li> </ul>
<b>Indikationen für Beginn einer Transfusionstherapie:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstums- und Entwicklungsstörung</li> <li>• Extramedulläre Blutbildungsherde (z.B. paravertebral mit Kompressionssymptomen)</li> <li>• Endokrine Störungen (Osteopenie, Frakturen, Knochenschmerzen, Infertilität)</li> <li>• Kardiopulmonale Komplikationen (pulmonale Hypertension, Links- und Rechts-herzinsuffizienz)</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse (zusätzliche Risikofaktoren?)</li> <li>• Anämie-Symptome (Belastungsintoleranz)</li> <li>• Psychologische Belastungen (Depressionen, Leistungsschwäche)</li> </ul>

Die besondere Herausforderung bei der Betreuung der Betroffenen liegt darin, rechtzeitig die Notwendigkeit des Beginns einer regelmäßigen Transfusionstherapie analog zur Thalassaemia major zu erkennen (Tabelle 1) [2, 6, 11].



Eine Splenektomie kann bei Thalassaemia intermedia Patienten vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber die durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen, mit zusätzlichem Risiko für Postsplenektomie-Komplikationen [12].

Bei der Indikationsstellung zur Transfusionstherapie ist die klinische Situation und nicht der gemessene Hämoglobinwert entscheidend. Dabei ist je nach klinischer Indikation der Beginn einer lebenslangen Dauertransfusionstherapie, in Einzelfällen auch eine phasenweise regelmäßige Transfusion, kombiniert mit einer Chelattherapie zu erwägen [6, 11]. Auch Patienten ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose.

## 4.3 Beta-Thalassaemia major

### 4.3.1 Grunderkrankung

Die Thalassaemia major ist eine schwere Erkrankung. Sie führt im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [1, 2]. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendeformierungen, die u.a. zu einer charakteristischen sog. Facies thalassaemica führen (Tabelle 2). Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere hypochrome und mikrozytäre Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse (Abbildung 1). Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig. Die regelmäßige Transfusionstherapie erlaubt eine altersentsprechende körperliche und kognitive Entwicklung, führt aber aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), zu der in Abhängigkeit von der Effizienz der Transfusionstherapie zusätzlich die wegen der gesteigerten, ineffektiven Eigenerythropoese erhöhte intestinale Eisenresorption beiträgt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Folgeerkrankungen bei unzureichender Therapie der  $\beta$ -Thalassaemia major**

<b>Grunderkrankung:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leber- und Milzvergrößerung, Hypersplenismus</li> <li>• Wachstumsstörung, Skelettveränderungen</li> <li>• Extramedulläre Blutbildungsherde (z.B. paravertebral mit Kompressionssymptomen)</li> <li>• Knochenerkrankung (Osteopenie-/Osteoporose-Syndrom)</li> <li>• Thromboesen/Embolien</li> <li>• Cholezystolithiasis</li> </ul>
<b>Sekundäre Hämochromatose:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathie (Herzinsuffizienz, Arrhythmien)</li> <li>• Hepatopathie, Fibrose, Zirrhose, HCC</li> <li>• Endokrine Erkrankungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogonadotroper Hypogonadismus</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Primäre Hypothyreose</li> <li>• Hypoparathyreoidismus</li> </ul> </li> <li>• Wachstumsstörungen</li> <li>• Hypokortizismus</li> <li>• Knochenerkrankung (Osteopenie-/Osteoporose-Syndrom)</li> </ul>

## **4.3.2 Folgeerkrankungen**

### **4.3.2.1 Kardiopulmonale Erkrankungen**

Die Hämochromatose-bedingte Kardiomyopathie, häufig beginnend mit diastolischen Funktionsstörungen, ist mit ihren Komplikationen wie Links- und Rechtsherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Perikarditis die Haupttodesursache älterer Thalassämie-Patienten [13- 15]. Bei Patienten mit Thalassaemia intermedia besteht zudem aufgrund der chronischen Hämolyse sowie der prothrombogen veränderten Erythrozytenmembran ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer die pulmonal-arteriellen Hypertension, das durch eine Splenektomie weiter erhöht wird. Die Überwachung der kardialen Funktion und der kardialen Eisenbeladung ist Teil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit sekundärer Hämochromatose, siehe Abschnitt 7.2 [16].

### **4.3.2.2 Endokrinopathien**

Endokrine Organe, darunter insbesondere die Hypophyse, sind hinsichtlich einer Schädigung durch Eisenüberladung besonders empfindlich. Bis zu zwei Drittel der Patienten sind von einem Hypogonadismus mit Pubertas tarda, sekundärer Amenorrhoe und Infertilität betroffen. Ein Diabetes mellitus infolge Insulinresistenz und  $\beta$ -Zell-Schädigung der Pankreas entwickelt sich bei bis zu 15 % der Patienten [13- 15]. Die Vermeidung von endokrinen Störungen durch effiziente Chelattherapie ist von essentieller Bedeutung für die Lebensqualität von Patienten mit Thalassaemia major und intermedia.

Zu anderen endokrinen Funktionsstörungen siehe [Tabelle 1](#).

Die Diagnostik hinsichtlich sekundärer Endokrinopathien ist Bestandteil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, siehe [Tabelle 4](#) [16].

### **4.3.2.3 Knochenerkrankung (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom)**

Knochenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit transfusionspflichtiger  $\beta$ -Thalassämie [11, 17]. Die Osteoporose tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten im Laufe ihres Lebens auf, beginnend ab dem 3. Lebensjahrzehnt. Die Ursachen sind multifaktoriell. Neben der direkten Auswirkung der Knochenmarksexpansion auf die Kompakta bei unzureichender Transfusionstherapie spielen potentiell vor allem die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus, Vitamin D- und Vitamin C-Mangel und ein Hypoparathyreoidismus eine wichtige Rolle. Auch eine inadäquate Chelattherapie oder eine frühe und sehr intensive Chelattherapie vor allem mit Deferoxamin erhöhen das Osteoporose-Risiko.

### **4.3.2.4 Thrombosen / Embolien**

Thrombembolische Komplikationen tragen bei erwachsenen Patienten mit Thalassaemia major, vor allem aber bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in bedeutendem Maße zur Morbidität bei. Die Rate thrombembolischer Komplikationen liegt bei Thalassaemia intermedia etwa 4-mal höher als bei Thalassaemia major (4% vs. 0.9%) [18]. Risikofaktoren sind ein niedriger Hämoglobingehalt (Hb <9 g/dl), konstant vorhandene Ferritin-Werte >1000  $\mu$ g/l, eine frühere Splenektomie und ein Alter >20 Jahre.

Von klinischer Relevanz sind Berichte über klinisch oligo- oder asymptomatische cerebrale Insulte bei erwachsenen Patienten, wiederum insbesondere bei Thalassaemia intermedia [19].

#### **4.3.2.5 Infektionen**

Vor allem Patienten, die in den 1980-er und zu Beginn der 1990-er Jahre transfundiert wurden, haben ein erhöhtes Risiko für Hepatitis B-, Hepatitis C- und HI-Virus-Infektionen. Neben den unmittelbaren klinischen Problemen besteht bei Hepatitis C-Virus-Infektion in Kombination mit einer Lebereisenüberladung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines hepatozellulären Karzinoms [20]. Die gezielte virologische Labordiagnostik ist Bestandteil der regelmäßigen Verlaufskontrollen auch bei asymptomatischen Patienten.

Unter Chelattherapie besteht ein erhöhtes Risiko für bedrohliche Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* und pseudotuberculosis. Bei Fieber, vor allem in Kombination mit Bauchschmerzen oder Enteritis, muss die Chelattherapie daher unterbrochen werden.

#### **4.3.2.6 Splenomegalie/Hypersplenismus**

Die meisten Patienten mit Thalassaemia intermedia oder major entwickeln im Krankheitsverlauf eine Splenomegalie. Diese kann bei Thalassaemia major zu einem zunehmenden Transfusionsbedarf führen. Bei ausgeprägter Splenomegalie ist die Entwicklung eines Hypersplenismus möglich. Zudem können durch die große Milz lokale und abdominelle Symptome unterschiedlichen Ausmaßes entstehen.

Eine Splenektomie kann bei Patienten mit Thalassaemia intermedia vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber das der durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen, mit zusätzlichem Risiko für Postsplenektomie-Komplikationen [12]. Daher ist die Indikation zurückhaltend zu stellen. Sie muss Fällen mit ausgeprägtem Hypersplenismus oder schwerer Lokalsymptomatik vorbehalten bleiben.

#### **4.3.2.7 Extramedulläre Hämatopoese**

Extramedulläre Hämatopoese-Herde werden bei bis zu über 20 % der Patienten mit Thalassaemia intermedia, in geringerem Ausmaß auch bei Thalassaemia major – vor allem bei insuffizienter Dauertransfusionstherapie – beobachtet [11]. Die charakteristische Lokalisation extramedullärer Blutbildungsherde außerhalb von Leber und Milz ist paraspinal. Eine kritische Komplikation ist die Myelonkompression mit akut auftretender neurologischer Symptomatik.

#### **4.3.2.8 Cholezystolithiasis**

Die Cholelithiasis ist eine Folge der chronischen Hämolyse. Sie tritt sowohl bei Thalassaemia major als auch bei Thalassaemia intermedia auf.

## **5 Diagnose**

Die Diagnostik geht von der klinischen Symptomatik und vom automatischen Blutbild aus.

### **5.1 Initiale Labordiagnostik**

Die Diagnostik umfasst obligat die hämatologischen Basisparameter sowie eine Hämoglobin-Analyse (Elektrophorese, HPLC), ergänzt durch eine Untersuchung des Eisenstatus (Ferritin, Eisensättigung). Gesichert wird die Diagnose durch die charakteristische thalassämische Erythrozytenmorphologie und den stark erhöhten HbF-Anteil in der Hämoglobinanalyse [6]. Zum Nachweis der Thalassämie-Mutation folgt eine DNA-Analyse. Bei den ebenfalls zur Thalassaemia major oder intermedia führenden Kombinationsformen (Compound-Heterozygotie) mit

HbE (= HbE- $\beta$ -Thalassämie) oder Hb Lepore (= Hb Lepore- $\beta$ -Thalassämie) sowie bei Homozygotie für Hb Lepore erfolgt die diagnostische Spezifizierung durch den Nachweis der anomalen Hb-Komponente innerhalb der entsprechenden Zusammensetzung des Blutfarbstoffes [6]. Die Befunde der konventionellen Hämoglobinanalyse werden auch dabei durch DNA-Analysen ergänzt.

Molekulargenetische Untersuchungen werden bei folgenden Indikationen veranlasst:

- Diagnostik der sogenannten "stummen"  $\beta$ -Thalassaemia minor (siehe Abschnitt 5.2.)
- Abschätzung des Schweregrades bei der Thalassaemia major ( $\beta^+$  vs.  $\beta^0$ )
- Abklärung einer Thalassaemia intermedia
- Pränataldiagnostik und genetische Beratung

Bezüglich der charakteristischen Parameter des Blutbildes und der Hb-Analyse bei den einzelnen  $\beta$ -Thalassämie Formen siehe [Abbildung 1](#).

## 5.2 Differenzialdiagnose

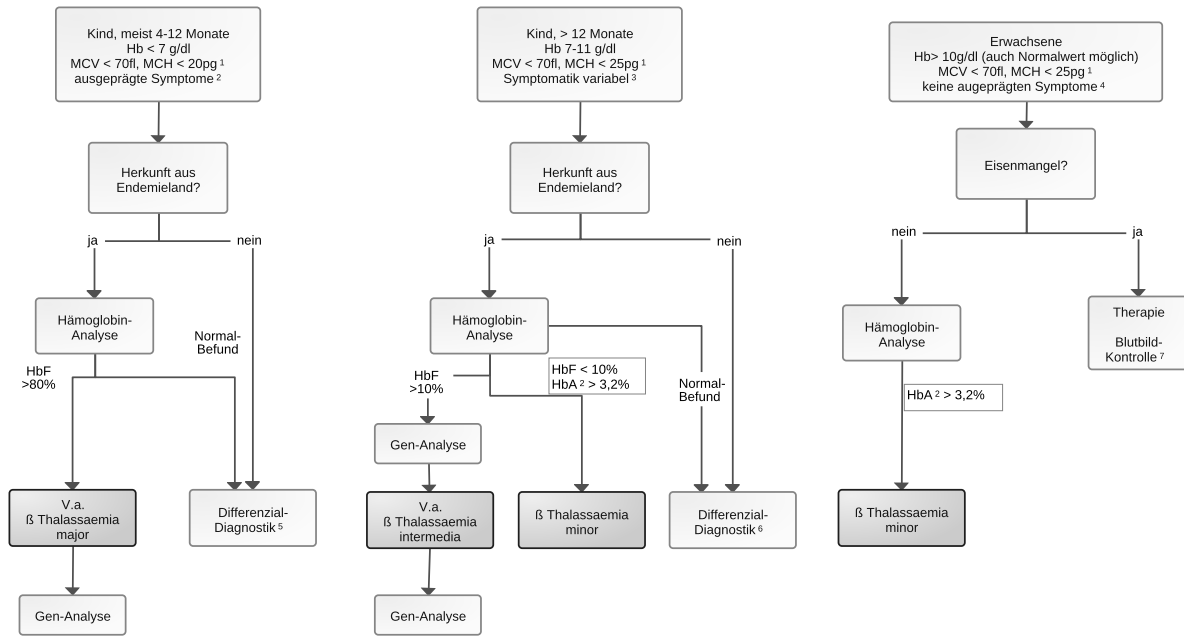
Die klassische  $\beta$ -Thalassaemia minor kann erst dem Alter von 3 bis 6 Lebensmonaten anhand des erhöhten HbA<sub>2</sub>-Wertes mittels einer Hämoglobinanalyse erkannt werden. Die Differentialdiagnose der Thalassaemia minor umfasst alle Hypochromien bzw. leichten hypochromen Anämien, die einerseits die anderen Thalassämieformen, andererseits aber auch den Eisenmangel und die sideroblastischen Anämien beinhalten.

Andere heterozygote Thalassämieformen werden abgegrenzt mit Hilfe der DNA- und Hämoglobin-Analyse (HbA<sub>2</sub>- und HbF-Werte, Hämoglobinmuster) [6]. Für die heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien mit normalem HbA<sub>2</sub> („stumme“ Varianten) kann die differentialdiagnostische Klärung zur heterozygoten  $\alpha$ -Thalassämie über die DNA-Analyse erfolgen. Die Eisenmangelanämie ist charakterisiert durch die klinisch-chemischen Parameter des Eisenmangels und das normale HbA<sub>2</sub>. Da gelegentlich der HbA<sub>2</sub>-Wert beim Eisenmangel erniedrigt sein kann, muss bei persistierender **Blutbildhypochromie** nach Ausgleich des Eisenmangels der HbA<sub>2</sub>-Wert kontrolliert oder eine DNA-Diagnostik durchgeführt werden. Die sehr seltenen sideroblastischen Anämien werden durch charakteristische Knochenmarkveränderungen von den heterozygoten Thalassämien abgegrenzt.

## 5.3 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf $\beta$ -Thalassämie

Ein Algorithmus zur Diagnostik ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf  $\beta$ -Thalassämie**



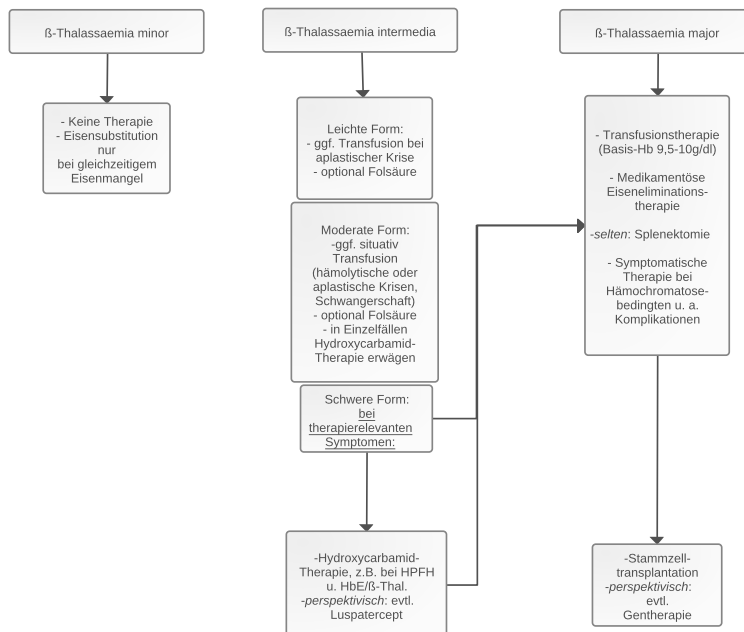
Legende:

- <sup>1</sup> orientierende Grenzwerte zur Einordnung der hypochromen, mikrozytären Anämie bei diesen Patienten
- <sup>2</sup> Blässe, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Gedeihstörung
- <sup>3</sup> breites Symptomspektrum zwischen Thalassaemia intermedia und minor
- <sup>4</sup> asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Gedeihstörung; Anämie-Symptomatik bei gleichzeitigem Eisenmangel
- <sup>5</sup> andere hämatologische Erkrankung mit Anämie und Organomegalie;
- <sup>6</sup> andere hypochrome, mikrozytäre Anämie;
- <sup>7</sup> weitere Abklärung bei Persistenz von Mikrozytose oder Hypochromie +/- Anämie (siehe auch [Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie](#))

## 6 Therapie

Die Therapie erfolgt entsprechend der klinischen Klassifikation ([Abbildung 1](#)) und der Symptomatik. Ein Algorithmus zur Therapie ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

**Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie bei Thalassämie-Patienten**



Träger einer Thalassaemia minor benötigen keine spezifische Therapie. Ein laborchemisch verifizierter Eisenmangel wird durch orale Eisensubstitution behandelt. Ein sehr seltener zusätzlicher Mangel an Folat und Pyridoxalphosphat ist ggf. auszugleichen. Bei Schwangeren mit einer Thalassaemia minor ist eine sorgfältige Überwachung des fetalen Wachstums sowie der Schwangeren selbst notwendig, um bei stärkerer Anämie, insbesondere wenn diese trotz ausgeglichener Eisenspeicher vorliegt, ggf. die Notwendigkeit zur Transfusion erkennen zu können.

Patienten mit Thalassaemia major oder intermedia sollten spätestens nach Diagnosestellung zur Beratung und Festlegung des therapeutischen Vorgehens bei in der Betreuung von Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie erfahrenen Hämatologen vorgestellt werden.

## 6.1 Kausale Therapie

### 6.1.1 Allogene Stammzelltransplantation

Trotz der Fortschritte im Bereich der konservativen Therapie stellt die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-identischen Familienspenders derzeit in der Regel die Therapie der Wahl bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassaemia major dar [6, 7, 21]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Patienten liegen oft schon relevante Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität höher liegt.

Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziiierter Komplikationen eine stringente Spenderauswahl erfolgen sollte [6, 22, 23]). Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich [24], aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT, insbesondere von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Patienten mit Thalassaemia major hinsichtlich der Langzeit-Morbidität und -Mortalität berücksichtigt werden. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten HLA-identischen Spender, ggf. auch die von einem HLA-haploidentischen Spender für die Behandlung z.B. von Patienten mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsoption dar.

### 6.1.2 Genterapie

Nachdem 2010 erstmalig über eine kausale Therapie bei  $\beta$ -Thalassaemia major durch additive Genterapie berichtet wurde [25], liegen inzwischen Daten zu einer größeren Kohorte von Patienten vor, die erfolgreich mittels Genterapie unter Verwendung eines lentiviralen Vektors (Lentiglobin<sup>®</sup>) behandelt wurden [26]. Dabei wurde bei der Mehrzahl der Patienten mit mindestens einem  $\beta^+$ -Allel oder HbE/ $\beta$ -Thal eine langdauernde Transfusionsfreiheit erzielt. Bei Patienten mit  $\beta^0$ -Thalassämie wurde in den meisten Fällen zwar eine deutliche Reduktion des Transfusionsbedarfes, nicht aber eine Transfusionsfreiheit erreicht. Unter den Patienten mit  $\beta^0$ -Thalassämie, die als transfusionsfrei berichtet wurden, war bei mindestens einem dieser Patienten die Ineffektivität der Erythropoese nicht vollständig überwunden. In derzeit laufenden Folgestudien wird angestrebt, die Effizienz der Therapie durch Modifikation des Herstellungsprozesses zu erhöhen. Erste positive Kongressberichte liegen vor. Für alle derzeit untersuchten genterapeutischen Ansätze ist eine Konditionierung des Patienten, derzeit Busulfan-basiert, erforderlich. Diese bedingt auch das entsprechende Nebenwirkungsprofil, einschließlich des Auftretens einer *venoocclusive disease* der Leber bei einzelnen Patienten. **Die zeitnahe Zulassung der**

**Therapie mit Lentiglobin® wird erwartet.** Im Vordergrund für den Einsatz dieser therapeutischen Option werden sicher zunächst Patienten stehen, für die kein HLA-identischer Spender für eine Stammzelltransplantation identifiziert werden kann.

Alternativ zum additiven Gentransfer werden derzeit Ansätze in klinischen Studien untersucht, bei denen durch CRISPR/Cas9 oder analoge Verfahren Regulatoren der HbF-Synthese verändert werden, z.B. die Inaktivierung von *BCL11A* [27]. Damit soll eine persistierend hohe HbF-Synthese zur Kompensation des  $\beta$ -Globinketten-Mangels erreicht werden. Derzeit ist es zu früh, deren Potential zu bewerten.

### 6.1.3 Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff) ist ein oral verabreichbares Zytostatikum, das zusätzlich die Bildung von HbF und die Erhöhung des Anteils primär HbF produzierender Zellen induziert. Es war bislang das einzige Medikament, das bei einem signifikanten Anteil von Patienten mit Thalassaemia intermedia zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes führte [28]. Dabei wurden - verglichen mit dem Einsatz von Hydroxycarbamid zur Zytoreduktion - eher niedrige Dosierungen von 12-15 mg/kg KG/Tag eingesetzt, maximal 20 mg/kg KG/Tag (siehe [Anlage Therapieprotokolle](#)).

Da randomisierte Studien zu Hydroxycarbamid fehlen, muss der Einsatz im Einzelfall sehr sorgfältig abgewogen werden.

Andere Medikamente zur HbF-Induktion, die in kleineren Studien untersucht wurden, stellen derzeit rein experimentelle Therapieansätze dar [29].

### 6.1.4 Luspatercept

Bei den Medikamenten Luspatercept und Sotacercept handelt es sich um rekombinante Fusionsproteine aus der modifizierten extrazellulären Domäne eines Activin-Rezeptors und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 FC)-Domäne [30, 31]. Sie binden damit Liganden der TGF $\beta$ -Familie und verhindern so die Aktivierung des SMAD2/3-Signalweges, der über Activin-Rezeptoren stimuliert wird und zu einer Proliferation und fehlenden Differenzierung früher erythroider Vorstufen führt. Durch Luspatercept und Sotacercept gelingt eine Steigerung der Effektivität der Erythropoese, deren Störung die Schlüsselrolle in der Pathogenese der schweren  $\beta$ -Thalassämien einnimmt. Es liegen für beide Medikamente publizierte Daten aus Phase II-Studien vor, die eine Reduktion des Transfusionsbedarfes um mehr als 33% bei bis zu 70% der Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf und einen signifikanten Anstieg des Steady state-Hämoglobingehaltes bei Patienten mit einer Thalassaemia intermedia ergaben [30, 31]. Für Luspatercept (1mg/kg KG sc., drei-wöchentlich) wurden inzwischen in Abstractform zusätzlich Daten einer Phase III-Studie (BELIEVE) präsentiert, die den Effekt bei regelmäßig transfundierten Patienten mit einer  $\beta$ -Thalassämie bestätigen. Die Zulassung von Luspatercept wird für die nächsten Jahre erwartet. Die Verträglichkeit scheint gut, im Vordergrund des Nebenwirkungsprofils stehen Knochenschmerzen bei einigen der behandelten Patienten.

## 6.2 Symptomatische Therapie

### 6.2.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Die Transfusionstherapie bei Thalassaemia major oder intermedia verfolgt das Ziel der Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythro-



poese. Bei Patienten mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf [7, 16].

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia major sind

- wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert  $<8$  g/dl
- Hämoglobinwert  $>8$  g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Gedeihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie

Für die Indikation zur Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia intermedia siehe Abschnitt 4.2.

Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind

- Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)
- posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)

Empfehlungen für die Transfusionstherapie sind

- Transfusionsintervall 3 Wochen (max. 4 Wochen) mit einer Transfusionsmenge von 12-15 ml/kg KG (Hämatokrit der Erythrozytenkonzentration 60%), oder
- Transfusionsintervall 2 Wochen mit einer niedrigeren Transfusionsmenge
- wesentlich längere Transfusionsintervalle sind zu vermeiden
- Verwendung möglichst frischer Erythrozytenkonzentrate

## 6.2.2 Therapie der Hämochromatose

### 6.2.2.1 Chelattherapie - Grundlagen

Die Chelattherapie dient der Eisenelimination. Ziel ist eine Reduktion des Gesamtkörper Eisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Hämochromatose besteht und zugleich Nebenwirkungen der Chelattherapie vermieden werden [16]. Das Gesamtkörper Eisen soll in diesem Zielbereich stabil gehalten werden. Angestrebt wird ein Lebereisengehalt  $<5$  mg/g (MRT-basiert). Bei niedrigem Lebereisengehalt ( $<3$  mg/g, MRT-basiert) und korrespondierenden Serumferritinwerten  $<500$   $\mu\text{g/l}$  ist eine Dosisreduktion vorzunehmen. Eine vollständige Unterbrechung der Chelattherapie sollte vermieden werden.

Der Beginn der Eiseneliminationstherapie bei Thalassaemia major ist indiziert, wenn eine oder mehrere der folgenden Bedingungen vorliegen [16]:

- Serumferritin  $>1\ 000$   $\mu\text{g/l}$  in wiederholten Bestimmungen im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen, wenn andere Ursachen einer Erhöhung des Serumferritins wie eine akute oder chronische Entzündung weitestgehend ausgeschlossen sind.
- Lebereisengehalt 3,2 mg/g (Biopsie) bzw. 4,5 mg/g (MRT, FerriScan<sup>®</sup>) Lebertrockengewicht (Grenzwert methodenabhängig)
- bisherige Transfusionsmenge ca. 10-15 Transfusionen (ca. 120 g Erythrozyten/kg KG = ca. 200 ml Ery-Konzentrat/kg KG).

Bei Thalassaemia intermedia, sollten ab Serumferritinwerten  $>500$   $\mu\text{g/l}$  regelmäßige Messungen der Lebereisenkonzentration erfolgen, aus denen sich dann bei Erreichen des o.g. Schwellenwertes die Indikation zur Chelattherapie ergibt.



## 6.2.2.2 Chelattherapie - Medikamente

### Allgemeines

Für die Primärtherapie von Patienten mit Thalassaemia major sind das subkutan zu applizierende Deferoxamin und der orale Chelatbildner Deferasirox zugelassen. Für die Sekundärtherapie steht außerdem der orale Chelatbildner Deferipron zur Verfügung.

Für die Chelattherapie bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten mit Thalassaemia intermedia können Deferoxamin und Deferasirox eingesetzt werden (Dosierung etc. [siehe Anlage Therapieprotokolle](#)).

Deferoxamin, Deferasirox und Deferipron zeigen in Studien prinzipiell eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung einer vermehrten Eisenbeladung und auch hinsichtlich der Reduktion der Gesamt-Eisenüberladung des Körpers. In der klinischen Praxis scheint die Effektivität von Deferipron bei der Reduktion einer vorbestehenden erheblichen Eisenüberladung eingeschränkt.

Unterschiede gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit der verschiedenen Chelatbildner bei der Reduktion der Eisenüberladung bestimmter Organe, insbesondere des Herzens und der Leber. Entscheidend für die Wahl der Medikamente sind das Ausmaß der Eisenüberladung, die Verteilung des Eisens auf bestimmte Organe, das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Chelatbildner, deren Verträglichkeit und der Applikationsmodus. Letzterer kann erhebliche Auswirkungen auf die im Rahmen der Chelattherapie unabdingbare, gute, lebenslange Compliance haben.

Wegen des Risikos bedrohlicher Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* und pseudotuberculosis unter Chelattherapie sollte diese bei Fieber, vor allem in Kombination mit Bauchschmerzen oder Enteritis, sicherheitshalber unterbrochen werden.

Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Chelatbildnern, Besonderheiten der Dosierung, Überwachung sowie Nebenwirkungen sind in der interdisziplinären S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien“ zusammengefasst [16].

### Deferoxamin

Die subkutane Behandlung mit Deferoxamin war über lange Zeit die Standardtherapie zur Eisenelimination bei Thalassaemia major [32].

Deferoxamin muss aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften (HWZ 20-30 Minuten) parenteral verabreicht werden. Bei den meisten Patienten wird Deferoxamin nächtlich über 10-12 Stunden subkutan appliziert. Intravenöse Dauerinfusionen z.B. über einen Port-a-cath sind alternativ möglich. Die Exkretion des Chelatkomplexes erfolgt überwiegend renal, in geringem Masse auch faecal.

Hauptnebenwirkungen sind lokale Reaktionen (bei subkutaner Applikation), Seh- und Hörstörungen sowie – bei sehr jungen Patienten - Wachstumsverzögerung und Skelettschäden. Die Nebenwirkungen sind Dosis-abhängig. Seltene kritische Nebenwirkungen bei sehr hohen Dosierungen von Deferoxamin sind Nephrotoxizität, interstitielle Pneumonie und Neurotoxizität.

### Deferipron

Deferipron war der erste oral verabreichbare Eisenchelator und ist seit 2001 in Europa zur Sekundärtherapie bei Thalassaemia major zugelassen [33]. Es hat eine kurze Halbwertszeit (3-4 Stunden), muss deswegen in drei Einzeldosen verabreicht werden ([siehe Anlage Therapieprotokolle](#)). Die Exkretion des Chelatkomplexes erfolgt ausschließlich renal.

Besonders wirksam ist Deferipron bei der Behandlung einer manifesten, kritischen Herzeisenüberladung, aber auch bei gestörter Glukosetoleranz, in Kombination mit Deferoxamin oder Deferasirox. Für Patienten mit Herzeisenbelastung trotz niedriger Gesamtkörpereisenbelastung (= niedriger Lebereisengehalt), z.B. aufgrund einer intensiven Chelierung, bietet sich eine Monotherapie mit Deferipron in besonderem Maße an [16].

Kritische Nebenwirkung von Deferipron ist eine schwere Neutropenie (Gesamtneutrophilenzahl <500/ $\mu$ l), die mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 2% beobachtet wurde. Unter einer Therapie mit Deferipron werden daher wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen empfohlen. Weitere, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Arthralgien und ein schwankender Anstieg der Lebertransaminasen.

### **Deferasirox**

Deferasirox steht seit 2006 als oraler Eisenchelator zur Verfügung. Aufgrund seiner Halbwertszeit von 12-16 Stunden ist die Verabreichung in einer ED/Tag möglich. Die Exkretion erfolgt faecal.

In umfangreichen, auch randomisierten Studien zeigte Deferasirox eine vergleichbare Wirksamkeit wie Deferoxamin bei der Senkung des Lebereisengehaltes und des Serumferritins [34]. Prospektive Daten weisen auch auf eine direkte Reduktion des Herzeisens hin, jedoch in geringerem Maße als dies für Deferipron gezeigt wurde. Eine gute Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung der Eisenüberladung ist auch bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten mit Thalassaemia intermedia belegt [35]. Häufigste Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden, Exantheme unterschiedlicher Ausprägung mit und ohne Pruritus, ein meist leichter, klinisch nicht relevanter Anstieg des Serumkreatinins und Transaminasenerhöhungen. Einzelne Fälle schwererer Nierenschäden, einschließlich schwerer Tubulopathien, und schwererer Hepatopathien sind beschrieben. Eine bessere Verträglichkeit in Verbindung mit einer etwas besseren Effektivität scheint entsprechend einzelner Fallserien bei Aufteilung der Tagesdosis in zwei Einzeldosen erreichbar.

### **6.2.2.3 Kombinationstherapie**

Einige Patienten entwickeln trotz der Chelattherapie, meist aufgrund einer mangelnden Compliance, eine schwere Eisenüberladung. Zur raschen und anhaltenden Reduktion der Eisenüberladung ist bei diesen Patienten eine intensivierete Eiseneliminationsbehandlung notwendig.

Insbesondere bei kardialen Problemen hat sich in vielen Studien eine Kombination von kontinuierlicher subkutaner oder intravenöser Deferoxamintherapie mit einer oralen Deferiprontherapie als wirksam erwiesen, wobei neben der organspezifischen besonderen Wirksamkeit der einzelnen Medikamente die durch die Kombination erzielbaren additiven und synergistischen Effekte zum Tragen kommen [16, 36, 37]. Ähnliche Synergieeffekte lassen sich auch mit der Kombination von Deferasirox und Deferoxamin erzielen [38]. Auch die Sicherheit und Effektivität einer oralen Kombinationstherapie mit Deferasirox und Deferipron ist belegt [39]. In einer randomisierten Studie erwies sich diese Kombination im Vergleich zu der Kombination von Deferoxamin und Deferipron als effektiver bezüglich der Myokardsiderose bei vergleichbarer Effektivität bezüglich des Lebereisens. Wesentliche Nebenwirkungen waren nicht häufiger als unter den jeweiligen Monotherapien zu sehen. Daher scheint diese Kombination eine geeignete Option für eine intensivierete Eiseneliminationstherapie insbesondere für Patienten mit Kontraindikation zur Implantation eines zentralen Katheters, aber auch bei zu erwartender Non-Compliance bezüglich einer kontinuierlichen DFO-Therapie darzustellen. Deferipron ist inzwischen für Kombinationsbehandlungen zugelassen.

Eine weitere Möglichkeit einer intensiven Eiseneliminationstherapie ist die kontinuierliche (24-stündige) intravenöse Infusionstherapie mit Deferoxamin über einen permanenten zentralvenösen Katheter, die insbesondere für Patienten mit Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Deferipron zum Einsatz kommt [40].

Eine intensivierete Eiseneliminationstherapie ist bei folgenden Befunden indiziert [16]:

Absolute Indikationen

- T2\*-Relaxationszeit im Kardio-MRT <10 ms
- neu auftretende Herzrhythmusstörungen o. Herzinsuffizienz

Relative Indikationen

- Lebereisenkonzentration >15 bzw. 20 mg/g Lebertrockengewicht (methodenabhängig)
- gestörte Glukosetoleranz, neu diagnostizierter Diabetes mellitus

Bei Bestehen einer relativen Indikation sollte vor Beginn einer intensivierten Eisen-eliminations-therapie erwogen werden, die bisherige Eiseneliminationstherapie z.B. durch Anpassung der Dosis oder Erzielung einer besseren Compliance zu optimieren.

Eine alternierende Therapie mit verschiedenen Chelatbildnern kann in einzelnen Fällen helfen, bei gleicher Gesamtwirksamkeit toxische Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. zu reduzieren.

## **6.2.3 Therapie der Folgeerkrankungen**

### **6.2.3.1 Kardiopulmonale Erkrankungen**

Eine intensive Eiseneliminationstherapie kann bei Patienten mit schwerer myokardialer Eisenüberladung im MRT (T2\*-Zeit <10ms) das Risiko für kardiale Komplikationen reduzieren. Auch eine bestehende Herzinsuffizienz ist durch eine intensivierete Chelattherapie meist zumindest teilweise reversibel.

Die Dauertherapie bei kardiopulmonalen Erkrankungen ist nicht Thalassämie-spezifisch. Sie orientiert sich am medizinischen Standard für die jeweilige Komplikation.

### **6.2.3.2 Endokrinopathien**

Die Therapie eines Hormonmangels bei Hypogonadismus, Hypothyreose oder Hypoparathyreoidismus erfolgt durch frühzeitige Substitution. Eine neu auftretende Störung der Glukosetoleranz ist bei einigen Patienten durch intensivierete Chelattherapie häufig reversibel. Bei manifestem Diabetes mellitus ohne Ansprechen auf eine intensivierete Chelattherapie erfolgt die Therapie in Abhängigkeit von der endokrinen Pankreasrestfunktion. Gleichzeitig ist eine umfangreiche Information von Patient, Eltern und Angehörigen über erforderliche Anpassung des Lebensstils erforderlich.

### **6.2.3.3 Knochenerkrankung (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom)**

Therapie und Prophylaxe bestehen aus verschiedenen Komponenten, ausgehend von der multifaktoriellen Genese:

- regelmäßiges Transfusionsprogramm mit adäquatem Basis-Hämoglobingehalt
- adäquate Eisenchelatherapie

- Behandlung prädisponierender Erkrankungen, meist infolge der Eisenüberladung
  - Substitution bei Hypogonadismus
  - Substitution bei Hypoparathyreoidismus
  - Substitution von Vitamin C und Vitamin D bei nachgewiesenem Mangel
- körperliche Aktivität
- Sonnenexposition
- Kalzium-reiche Ernährung
- Bisphosphonate

Bezüglich der Bisphosphonat-Therapie gibt es Daten aus randomisierten Studien an Patienten mit Thalassaemia major mit Alendronat p.o. wöchentlich, Pamidronat i.v. (monatlich) und Zoledronat i.v. (3-6-monatlich), jeweils in Kombination mit Substitution von Kalzium- und Vitamin D [17, 41]. Erste positive Daten gibt es auch zur Behandlung mit Denusomab [41, 42]. Eine klare Empfehlung für eines dieser Medikamente, die Dauer und die Dosierung gibt es bislang aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch noch nicht.

#### **6.2.3.4 Thrombosen / Embolien**

Für Patienten mit Thalassaemia intermedia und Thrombozytose nach Splenektomie werden von einzelnen Autoren ab dem 20. Lebensjahr regelmäßige MRT-Untersuchungen des Schädels empfohlen, um bei Anhalt für silente Infarkte ggf. eine prophylaktische Behandlung z.B. mit Aggregationshemmern einleiten zu können [43]. Systematische, prospektive Studien zur medikamentösen Thrombose- und Embolie-Prophylaxe bei Risikopatienten fehlen. Insbesondere bei Patienten nach Splenektomie mit sehr hohen Thrombozytenwerten muss neben der Infektionsprophylaxe eine aggregationshemmende Therapie mit Azetylsalizylsäure (100-150 mg/d oder 3-5 mg/kg/d) erwogen werden [7], siehe [Onkopedia Leitlinie Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie](#).

#### **6.2.3.5 Infektionen**

Die Therapie viraler Infektionen einschließlich der Virushepatitiden sowie von HIV ist nicht Thalassämie-spezifisch. Sie orientiert sich am medizinischen Standard für die jeweilige Infektionskrankheit. Die Thalassämie als hämatologische Grunderkrankung ist per se keine Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie.

Wegen der Gefahr bedrohlicher Verläufe von Yersinien-Infektionen unter Chelattherapie ist letztere bei entsprechendem Verdacht zu unterbrechen und eine gezielte intravenöse antibiotische Therapie einzuleiten.

#### **6.2.3.6 Splenomegalie/Hypersplenismus**

Eine Splenektomie kann bei Patienten mit Thalassaemia intermedia vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber das der durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen, mit zusätzlichem Risiko für Postsplenektomie-Komplikationen [12]. Daher ist die Indikation zurückhaltend zu stellen. Sie muss Fällen mit ausgeprägtem Hypersplenismus oder schwerer Lokalsymptomatik vorbehalten bleiben.

Indikationen für eine Splenektomie bei Thalassaemia major sind

- Zunahme des Transfusionsbedarfs auf >200 g Erythrozyten/kg KG/Jahr, entsprechend ~330 ml Erythrozytenkonzentrat (mit Hkt 60%) pro kg KG/Jahr

- Neutropenie und / oder Thrombozytopenie (Hypersplenismus)
- schwere Lokalsymptomatik infolge der Milzgröße [6, 7].

Die Risiken der Splenektomie liegen in der Operation selbst, der lebenslang erhöhten Rate schwerer Infektionen, dem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie insbesondere bei Patienten mit Thalassaemia intermedia. Bei Thalassämie-Patienten fehlen Studien zum Stellenwert der subtotalen Splenektomie, mit der diese Komplikationen eventuell vermeidbar wären. Im Zusammenhang mit der Splenektomie müssen die Empfehlungen zur Impfung, Antibiotikaprophylaxe und Thromboseprophylaxe beachtet werden, siehe [Onkopedia Leitlinie Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie](#) und [7].

Zur medikamentösen Reduktion der Milzgröße bei Hypersplenismus liegen erste Daten zu erfolgreichen Behandlungen mit dem JAK2 Inhibitor Ruxolitinib vor, welche aber im Rahmen von größeren Studien validiert werden müssen.

### 6.2.3.7 Extramedulläre Hämatopoese

Eine Myelonkompression bei extramedullärer Hämatopoese ist eine Notfallsituation. Kurzfristig wirksamste Maßnahme ist eine Laminektomie [44]. Mittelfristig wirksam ist die lokale Radiatio. Langfristig ist eine Dauertransfusionstherapie erforderlich. Eine Alternative zu letzterer kann die Behandlung mit Hydroxycarbamid sein.

### 6.2.3.8 Cholezystolithiasis

Die Cholelithiasis ist eine Folge der chronischen Hämolyse. Bei symptomatischer Cholezytolithiasis ist die Cholezystektomie indiziert.

## 7 Verlaufskontrollen

### 7.1 Verlaufsdiagnostik zur Grunderkrankung bei Thalassaemia major und intermedia

[Tabelle 3](#) enthält Empfehlungen zur Begleitdiagnostik im Zusammenhang mit der Transfusions-therapie bei Thalassaemia major sowie Empfehlungen für verschiedene apparative Untersuchungen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wichtig sind. Darüber hinaus sind regelmäßige Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenbeladung und ihrer möglichen Folgen notwendig ([Tabelle 4](#)).

**Tabelle 3: Verlaufsdiagnostik bei Thalassaemia major und intermedia [6]**

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
<b>Transfusion</b>	• Blutgruppen, Untergruppen	bei Erstdiagnose	
	• Antikörpersuchtest		vierteljährlich
	• Serologie: HBV, HCV, HEV, HIV		jährlich
<b>Wachstum und Entwicklung</b>	• Wachstumsstadien	bis zum Ende der Pubertät	vierteljährlich
	• Pubertätsstadien	ab 10 Jahre, bis Ende Pubertät	jährlich
	• Knochenalter	ab 10 Jahre, bis Ende Pubertät	nach Indikation

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
<b>Kardiale Belastung</b>	• Echokardiographie	ab 10 Jahre	jährlich
	• EKG	ab 10 Jahre	jährlich
<b>Extramedulläre Hämatopoese</b>	• Sonographie • Röntgen Thorax • MRT		nach Indikation

## 7.2 Verlaufsdiagnostik hinsichtlich sekundärer Hämochromatose

Obligat für die Steuerung der Chelattherapie sind die regelmäßige, mindestens jährlich durchzuführende quantitative Lebereisenbestimmung, die heute vorzugsweise nicht-invasiv mittels MRT erfolgt, sowie die ebenfalls jährlich ab dem Alter von ca. 10 Jahren vorzunehmende Untersuchung des Herzeisengehaltes, ebenfalls mittels MRT (Bestimmung der T2\*-Relaxationszeit) [16]. Letztere ist von enormer Bedeutung, da bei einigen Patienten keine Korrelation zwischen Herz- und Lebereisen vorliegt, so dass angesichts der Bedeutung der Myokardsiderose für die Morbidität und Mortalität der Patienten deren direkte Beurteilung essentiell ist. Die Quantifizierung der Herzeisenbeladung erlaubt eine prognostische Einschätzung bezüglich des Risikos für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen [45].

Zusätzlich sind regelmäßige Laboruntersuchungen zur Erfassung anderer möglicher Komplikationen der sekundären Hämochromatose erforderlich (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Zusätzliche Verlaufsdiagnostik bei sekundärer Hämochromatose [16]**

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
<b>Eisenstoffwechsel</b>	• Ferritin • Transferrinsättigung		monatlich evtl. ergänzend
	• Lebereisengehalt: MRT		jährlich
	• Herzeisengehalt: MRT (T2*-Zeit)	ab 10 Jahre	jährlich
<b>endokrin</b>	• Knochendichtemessung	ab 10 Jahre bei Pubertas tarda ab 16 Jahre	nach Indikation alle 2-3 Jahre, und bei Bedarf
	• Labordiagnostik • Wachstumshormone • Kalziumstoffwechsel • Schilddrüse • Nebenschilddrüse • Glukose (OGTT) • Sexualhormone, Gonadotropine	ab 10 Jahre ab 10 Jahre ab 10 Jahre ab 10 Jahre ab 13 Jahre (w) ab 15 Jahre (m)	jährlich vierteljährlich jährlich jährlich jährlich
<b>kardial</b>	• Langzeit-EKG	ab 16 Jahre	jährlich
	• Kardio-MRT (funktionell)	ab 16 Jahre	jährlich
<b>hepatisch</b>	• Sonographie		jährlich
	• Labordiagnostik • ALT, AST, $\gamma$ GT, AP, Bilirubin • ChE, Quick, Albumin		monatlich jährlich
<b>Zusätzliche Untersuchungen zu Chelator-Toxizität</b>			

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
<b>Deferasirox</b>	• Kreatinin, Cystatin C, anorg. Phosphat i.S.		monatlich
	• Urin z.A. Proteinurie		monatlich
	• Kreatinin-Clearance		bei Bedarf
<b>Deferasirox / Deferoxamin</b>	• Ophthalmol. Untersuchung		jährlich
	• Audiometrie		jährlich
<b>Deferipron</b>	• Differenzialblutbild		wöchentlich*
	• Zink i.S.		jährlich

Legende:

\*Empfehlung des Herstellers

## 8 Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft

Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit Thalassaemia major nach wie vor selten [46, 47]. Daher können hier nur unverbindliche Empfehlungen gegeben werden. Die Transfusionstherapie wird während der Schwangerschaft in der Regel in gleichen Abständen bei allerdings steigendem Transfusionsbedarf fortgeführt. In der Richtlinie der Thalassaemia International Federation wird empfohlen, den Hb-Gehalt nicht unter 10 g/dl sinken zu lassen [7].

Von besonderer Bedeutung bei der Betreuung schwangerer Thalassämie-Patientinnen ist die Berücksichtigung Siderose-bedingter Organschäden, vor allem der Herzinsuffizienz und der Glukosetoleranzstörung. Engmaschige echokardiographische und endokrinologische Kontrollen, vor allem im zweiten und dritten Trimenon, sind notwendig.

Patientinnen mit einer bereits bestehenden Myokardsiderose sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden, da eine Myokardsiderose mit einem hohen Risiko für ein Versterben der Mutter und des Kindes unter der Schwangerschaft assoziiert ist. Vor Beginn einer Schwangerschaft sollte die Herzeisenbeladung und -funktion mittels Kardio-MRT untersucht und gegebenenfalls eine intensive Chelattherapie eingeleitet werden. Erst bei unauffälligen Herzeisen- und Herzleistungsparametern sowie gut eingestellter Gesamtkörpereisenbeladung (Lebereisengehalt) sollte eine Schwangerschaft geplant werden.

Zur Chelattherapie in der Schwangerschaft wird auf die S2k-Leitlinie zur sekundären Eisenüberladung verwiesen [16]. In der Stillzeit erscheint eine Therapie mit Deferoxamin möglich, nicht mit Deferipron oder Deferasirox, da davon auszugehen ist, dass Deferoxamin zwar über die Muttermilch übertragen, aber nicht intestinal resorbiert werden kann.

## 9 Literatur

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD: Thalassaemia. Lancet 391:155-167, 2018. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
2. Cario H, Lobitz S. Hämoglobinopathien als Herausforderung der Migrantenmedizin. Monatsschr Kinderheilkd. 166:968-976, 2018.
3. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)



4. Vetter B, Schwarz C, Kohne E, Kulozik AE. Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. *Br J Haematol* 97:266-272, 1997. PMID:9163586
5. Rund D, Rachmilewitz E: Beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 353:1135-46, 2005. DOI: [10.1056/NEJMra050436](https://doi.org/10.1056/NEJMra050436)
6. Cario H, Kohne E. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. 2016; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>. Abruf: 01.05.2019
7. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, eds. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. Nicosia (CY): (c) Thalassaemia International Federation, 2014.
8. Vichinsky E: Hemoglobin E syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 79-83, 2007. PMID:18024613
9. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, et al.: Molecular and clinical analysis of haemoglobin Lepore in Campania, a region of Southern Italy. *Hematology* 22:437-443, 2017. DOI: [10.1080/10245332.2017.1289304](https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1289304)
10. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ: Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol* 141:407-410, 2008. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2008.07071.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07071.x)
11. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 152:512-523, 2011. PMID:21250971
12. Taher A, Vichinsky E, Musallam KM, et al. in: Taher, A, Vichinsky, E, Musallam, KA, Cappellini, MD, Viprakasit,V (ed): *Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia* Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus p19-26. 2013.
13. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E: Epidemiological situation and treatment of patients with thalassaemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassaemia study. *Ann Hematol* 79:7-12, 2000. PMID:10663615
14. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood* 104:34-39, 2004. PMID:14988152
15. Thuret I, Pondarre C, Loundou A, et al.: Complications and treatment of patients with beta-thalassaemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 95:724-729, 2010. DOI:[10.3324/haematol.2009.018051](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018051)
16. Cario H, Grosse R, Hainmann I, et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF online. 2015; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>. Abruf: 01.05.2019
17. Terpos E, Voskaridou E: Treatment options for thalassaemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1202:237-243, 2010. DOI:[10.1111/j.1749-6632.2010.05542.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05542.x)
18. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al.: Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 96:488-491, 2006. PMID:17003927
19. Haghpanah S, Karimi M: Cerebral thrombosis in patients with beta-thalassaemia: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:212-217, 2012. DOI:[10.1097/MBC.0b013e3283502975](https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283502975)
20. Mancuso A: Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: A critical review. *World J Hepatol* 2:171-174, 2010. DOI:[10.4254/wjh.v2.i5.171](https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i5.171)
21. King A, Shenoy S: Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassaemia. *Blood* 123:3089-3094, 2014. DOI:[10.1182/blood-2013-01-435776](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-435776)



22. La Nasa G, Argiolu F, Giardini C, et al.: Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 1054:186-195, 2005. [PMID:16339665](#)
23. Li C, Wu X, Feng X, He Y, et al.: A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 120:3875-3881,2012. [DOI:10.1182/blood-2012-03-417998](#)
24. Sodani P, Isgro A, Gaziev J, et al.: Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood* 115:1296-1302, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-05-218982](#)
25. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al.: Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. *Nature* 467:318-322, 2010. [DOI:10.1038/nature09328](#)
26. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 378:1479-1493, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1705342](#)
27. Wienert B, Martyn GE, Funnell APW, Quinlan KGR, Crossley M: Wake-up Sleepy Gene: Reactivating Fetal Globin for beta-Hemoglobinopathies. *Trends Genet* 34:927-940, 2018. [DOI:10.1016/j.tig.2018.09.004](#)
28. Karimi M: Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 33 Suppl 1:S177-182, 2009. [PMID:20001623](#)
29. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG: Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood* 121:2199-2212, 2013. [DOI:10.1182/blood-2012-10-408021](#)
30. Cappellini MD, Porter J, Origa R, et al.: Sotatercept, a novel transforming growth factor beta ligand trap, improves anemia in beta-thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Haematologica* 104:477-484. 2019. [DOI:10.3324/haematol.2018.198887](#)
31. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al.: Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2019;133(12):1279-89. [DOI:10.1182/blood-2018-10-879247](#)
32. Roberts DJ, Rees D, Howard J, Hyde C, Alderson P, Brunskill S: Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD004450, 2005. [PMID:16235363](#)
33. Roberts DJ, Brunskill S, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde C: Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD004839, 2007. [PMID:17636775](#)
34. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, et al.: Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD007476, 2012. [PMID:22336831](#)
35. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al.: Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 120:970-977, 2012. [DOI:10.1182/blood-2012-02-412692](#)
36. Origa R, Bina P, Agus A, et al.: Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 90:1309-1314, 2005. [PMID:16219566](#)
37. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al.: Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 36:21-25, 2006. [PMID:16386928](#)

38. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ: Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica* 98:129-135, 2013. [DOI:10.3324/haematol.2012.070607](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.070607)
39. Elalfy, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy Y: Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron-overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 95:411-420, 2015. [DOI:10.1111/ejh.12507](https://doi.org/10.1111/ejh.12507)
40. Davis BA, Porter JB: Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta -thalassemia. *Blood* 95:1229-1236, 2000. [PMID:10666195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10666195/)
41. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A: Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1368:73-81, 2016. [DOI:10.1111/nyas.13041](https://doi.org/10.1111/nyas.13041)
42. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M: Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denusomab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 18:546-551, 2014. [DOI:10.4103/2230-8210.137516](https://doi.org/10.4103/2230-8210.137516)
43. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, Rachmilewitz EA: Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Thromb Haemost* 103:989-993, 2010. [DOI:10.1160/TH09-09-0661](https://doi.org/10.1160/TH09-09-0661)
44. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT: Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 19:871-878, 2010. [DOI:10.1007/s00586-010-1357-2](https://doi.org/10.1007/s00586-010-1357-2)
45. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al.: Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 120:1961-1968, 2009. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487)
46. Origa R, Piga A, Quarta G, et al.: Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 95:376-381, 2010. [DOI:10.3324/haematol.2009.012393](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.012393)
47. Tuck SM: Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1054:300-307, 2005. [PMID:16339678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339678/)

## 11 Therapieprotokolle

- [Beta Thalassämie - Therapieprotokolle](#)

## 15 Anschriften der Experten

### **Prof. Dr. med. Holger Cario**

Universitätsklinikum Ulm  
 Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin  
 Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie  
 Eythstr. 24  
 89075 Ulm  
[holger.cario@uniklinik-ulm.de](mailto:holger.cario@uniklinik-ulm.de)

### **Dr. Anette Hoferer**

Robert-Bosch-Krankenhaus  
 Auerbachstr. 110  
 70376 Stuttgart  
[anette.hoferer@rbk.de](mailto:anette.hoferer@rbk.de)

**PD Dr. Markus Schmugge**

Universitäts-Kinderklinik Zürich  
 Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
 Steinwiesstr. 75  
 CH-8032 Zürich  
[markus.schmugge@kispi.uzh.ch](mailto:markus.schmugge@kispi.uzh.ch)

**Univ.-Prof. Dr. Christian Sillaber**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
 Klinik für Innere Medizin I  
 Klinische Abt. für Hämatologie  
 und Hämostaseologie  
 Währinger Gürtel 18-20  
 A-1090 Wien  
[christian.sillaber@meduniwien.ac.at](mailto:christian.sillaber@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
 Campus Virchow-Klinikum  
 Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
 Augustenburger Platz 1  
 13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

**16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung	Beratung/ Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
<b>Cario</b>	Universitätsklinikum Ulm	Bluebird, Novartis, Celgene	-	-	Novartis, Apopharma	-	-	Novartis, Celgene (Reisekostenerstattungen)
<b>Hoferer</b>	Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart	Celgene	-	-	Novartis	-	-	-
<b>Schmugge Liner</b>	Kinderspital Zürich	-	-	-	Novartis	-	-	-
<b>Sillaber</b>	Medizinische Universität Wien	-	-	-	Honorare für Vorträge bei verschiedenen Gelegenheiten	-	-	-
<b>Wörmann</b>	Charite Berlin	-	-	-	-	-	-	-

Legende:

<sup>1</sup> COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt

<sup>2</sup> - kein Interessenkonflikt