

# 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. Hermann Einsele

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 .....	9
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 .....	10
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>10</b>
5.1 Initiale Labordiagnostik .....	10
5.2 Differenzialdiagnose .....	10
5.3 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Beta-Thalassämie .....	11
<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 .....	14
6.2.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten .....	14
6.2.2 Therapie der Hämochromatose .....	14
6.2.2.1 Chelattherapie - Grundlagen .....	14
6.2.2.2 Chelattherapie - Medikamente .....	15

6.2.2.2.1 Allgemeines .....	15
6.2.2.2.2 Deferoxamin .....	16
6.2.2.2.3 Deferipron .....	16
6.2.2.2.4 Deferasirox .....	16
6.2.2.3 Kombinationstherapie .....	17
6.2.3 Therapie der Folgeerkrankungen .....	18
6.2.3.1 Kardiopulmonale Erkrankungen .....	18
6.2.3.2 Endokrinopathien .....	18
6.2.3.3 Knochenerkrankung (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom) .....	18
6.2.4 Thrombosen / Embolien .....	18
6.2.4.1 Infektionen .....	19
6.2.4.2 Splenomegalie/Hypersplenismus .....	19
6.2.4.3 Extramedulläre Hämatopoese .....	19
6.2.4.4 Cholezystolithiasis .....	20
<b>7 Verlaufskontrollen .....</b>	<b>20</b>
7.1 Verlaufsdiagnostik zur Grunderkrankung bei Thalassaemia major und intermedia ..	20
7.2 Verlaufsdiagnostik hinsichtlich sekundärer Hämochromatose .....	20
<b>8 Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft</b>	<b>21</b>
<b>9 Literatur .....</b>	<b>22</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>25</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>25</b>
<b>16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>26</b>

# Beta Thalassämie

**ICD-10:** D56.1

**Stand:** Mai 2022

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Holger Cario, Oliver Andres, Anette Hoferer, Markus Schmutzger, 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 Patient\*innen 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 Transfusions-abhängiger (*transfusion-dependent thalassemia = TDT*) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassemia = 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 perspektivisch verschiedene Formen der Gentherapie. Neue medikamentöse Ansätze zur HbF-Induktion und Modulation des Eisenstoffwechsels können in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Bereits zugelassen für die Thalassaemia major und - sehr wahrscheinlich - bald auch für die Thalassaemia intermedia ist das Medikament Luspatercept, das zu einer Steigerung der Effektivität der Erythropoese durch Blockade von Liganden der TGF- $\beta$ -Familie führt.

## 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 Patient\*innen 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  $\beta$ -Globinogen (*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]:

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

$B^{+}$ -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  $\alpha$ -Globinogenen.


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 = NTD*) 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**



Phänotyp	$\beta$ -Thal. minor	$\beta$ -Thal. intermedia*		$\beta$ -Thal. major
		moderat	schwer	
Genotyp Klasse	heterozygote $\beta^+$ -Thal. oder heterozygote $\beta^0$ -Thal.	homozygote $\beta^+$ -Thal. oder compound-het. $\beta^+$ -Thal.	compound-het. $\beta^+/\beta^0$ -Thal.	homozygote $\beta^0$ -Thal. oder compound-het. $\beta^0$ -Thal.
Genotyp Formel	$\beta / \beta^+$ oder $\beta / \beta^0$	$\beta^+ / \beta^+$	$\beta^+ / \beta^0$	$\beta^0 / \beta^0$
		zusätzliche HPFH u./o. $\alpha$ -Thalassämie		
Hämatologie	Hb 9-13(♀), 10-15(♂) g/dl MCH (16) - 20 - 25 pg, MCV 55-70 fl Target-Z., Mikrozyt., Hypochr.	Hb 6 - 8 - 10 (-13) g/dl MCH erniedrigt MCV erniedrigt Targetz., Mikrozyt., Hypochr., Poikilozytose		Hb < 7 g/dl MCH <15-20 pg, MCV 50-60 fl Normoblasten, extreme Poikilozyt.
Hb-Analyse	HbA <sub>2</sub> 3,5-7,5(-10) % HbF (0-2-5%)	HbA <sub>2</sub> normal bis vermehrt HbF > 80%		HbA <sub>2</sub> normal bis vermehrt HbF > 80%
Klin. Chemie	Ferritin normal Eisensättigung normal Hämolyseparameter normal	Ferritin erhöht Eisensättigung erhöht Hämolyseparameter positiv		Ferritin erhöht Eisensättigung erhöht Hämolyseparameter positiv

Legende:

\*zusätzlich genetische Konstellationen (selten):

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

## 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 Hämolyse 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 Patient\*innen sind asymptomatisch bis ins Erwachsenenalter, haben nur eine mäßige Anämie, in der Regel mit Hämoglobinwerten zwischen 8-10 g/dl. Schwerer betroffene Patient\*innen 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 Patient\*innen treten dennoch bereits im Kindesalter klinische Veränderungen infolge der stark gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese oder Symptome einer Anämie auf (Tabelle 1). Patient\*innen 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 Rechtsherzinsuffizienz)</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 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 Hämoglobingehalt 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 Patient\*innen ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose. Neuere Behandlungsoptionen beinhalten u.a. den TGF  $\beta$ -Rezeptor-Liganden-Blocker Luspatercept (siehe Abschnitt 6.1.4.). Ziel der Therapie ist eine Steigerung der Effektivität der Erythropoese mit Anstieg des Hämoglobingehaltes ohne zusätzliche Knochenmarkraum-Erweiterung und extramedulläre Hämatopoese. Vorläufige Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Phase 3-Studie sind vielversprechend, mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes von  $> 1,0$  g/dl bei 77% der Patient\*innen [30].

## **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 Patient\*innen 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>• Thrombosen/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><li>◦ Wachstumsstörungen</li><li>◦ Hypokortizismus</li><li>◦ Knochenerkrankung (Osteopenie-/Osteoporose-Syndrom)</li></ul></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 Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia besteht zudem aufgrund der chronischen Hämolyse sowie der prothrombogen veränderten Erythrozytenmembran ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer pulmonal-arteriellen Hypertension, welches 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 am 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen mit Thalassaemia major, vor allem aber bei Patient\*innen 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 µg/l, eine frühere Splenektomie und ein Alter >20 Jahre.

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

#### **4.3.2.5 Infektionen**

Vor allem Patient\*innen, 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 Patient\*innen.

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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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

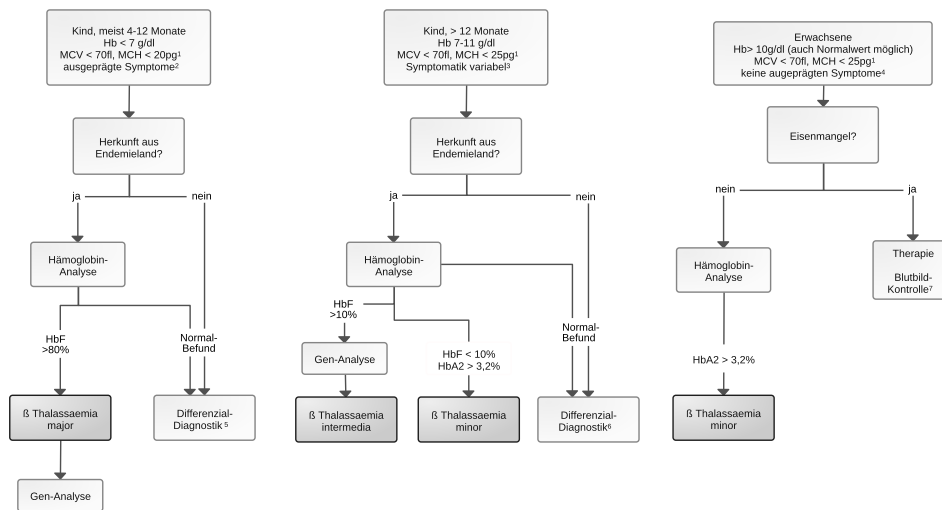
Die klassische  $\beta$ -Thalassaemia minor kann erst dem Alter von 3 bis 6 Lebensmonaten anhand des erhöhten HbA<sub>2</sub>-Wertes mittels einer Hämoglobinanalyse erkannt werden. Die Differentialdiagnose der Thalassaemia minor umfasst alle Hypochromien bzw. leichten hypochromen Anämien, die einerseits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



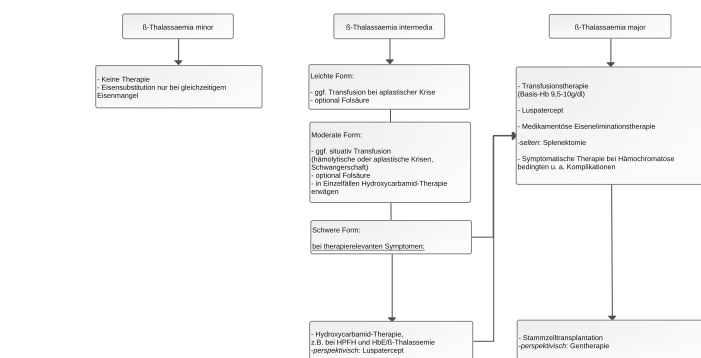
Legende:

- <sup>1</sup> orientierende Grenzwerte zur Einordnung der hypochromen, mikrozytären Anämie bei diesen Patient\*innen
- <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 und der Symptomatik. Ein Algorithmus zur Therapie ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

**Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie bei Thalassämie-Patient\*innen**



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 Patient\*innen 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 Patient\*innen mit  $\beta$ -Thalassaemia major dar [6, 7, 21]. Die Mehrzahl der Patient\*innen wird im Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Patient\*innen 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 Patient\*innen ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziierten 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusions-therapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsoption dar.

### 6.1.2 Gentherapie

Perspektivisch ist eine – zumindest im weitesten Sinne - kurative Behandlung der Thalassaemia major auch durch gentherapeutische Ansätze möglich [25]. Die umfangreichsten Daten liegen zu einer additiven Gentherapie unter Verwendung eines lentiviralen Vektors (Betibeglogene autotemcel (beti-cel)) vor, der ein an einer Stelle mittels eines Aminosäureaustausches modifiziertes  $\beta$ -Globin-Gen ( $\beta^{A-T87Q}$ ) enthält. Erste Daten zu einer größeren Kohorte von Patient\*innen, die erfolgreich mit beti-cel behandelt wurden, wurden 2018 publiziert [25]. Dabei wurde bei der Mehrzahl der Patient\*innen mit mindestens einem  $\beta^+$ -Allel oder mit HbE/ $\beta$ -Thal eine langdauernde Transfusionsfreiheit erzielt. Bei Patient\*innen mit  $\beta^0$ -Thalassämie wurde in den meisten Fällen zwar eine deutliche Reduktion des Transfusionsbedarfes, nicht aber eine Transfusionsfreiheit erreicht. Auf der Basis dieser Daten erfolgte 2019 durch die Europäische Zulassungsbehörde die Zulassung der Therapie mit beti-cel (Zynteglo<sup>®</sup>) für erwachsene Patient\*innen mit mindestens einem  $\beta^+$ -Allel oder mit HbE/ $\beta$ -Thal, für die kein HLA-identischer verwandter Spender für eine Stammzelltransplantation verfügbar ist. In Deutschland als erstem Europäischen Land stand beti-cel (Zynteglo<sup>®</sup>) Anfang 2020 entsprechend der Indikation für die Behandlung von Patient\*innen mit Thalassaemia major zur Verfügung. Leider führten ökonomische Gründe im weiteren Verlauf dazu, dass die Herstellerfirma im April 2021 ihr Produkt zunächst vom deutschen, dann auch vom Europäischen Markt nahm.

Der wichtigste alternative gentherapeutische Ansatz liegt derzeit in der CRISPR/Cas9-basierten oder durch Einbringung einer shRNA verursachten Ausschaltung des BCL11A-Gens in hämatopoetischen Stammzellen [25]. BCL11A ist der wichtigste Suppressor der Synthese von fetalem Hämoglobin (HbF) in der adulten Erythropoese. Erste positive Ergebnisse liegen auch für diese

Form der Gentherapie vor [26]. Langzeituntersuchungen bzgl. der Effizienz der Erythropoese sind von großer Bedeutung, um auszuschließen, dass letztlich nicht der Phänotyp einer Thalassaemia intermedia resultiert.

Für alle derzeit untersuchten gentherapeutischen 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 [27].

### 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 Patient\*innen 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 [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 Luspatercept handelt es sich um ein rekombinantes Fusionsprotein aus der modifizierten extrazellulären Domäne eines Activin-Rezeptors und dem humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 Fc-Domäne [30, 31]. Luspatercept bindet damit Liganden der TGFβ-Familie und verhindert so die Aktivierung des SMAD2/3-Signalweges, der über Activin-Rezeptoren stimuliert wird und zu einer Proliferation und fehlenden Differenzierung früher erythroider Vorstufen führt. Dadurch gelingt eine Steigerung der Effektivität der Erythropoese, deren Störung die Schlüsselrolle in der Pathogenese der schweren β-Thalassämien einnimmt.

Luspatercept ist seit 2020 zur Behandlung erwachsener Patient\*innen mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT) zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Ergebnisse der sogenannten BELIEVE-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, an der 336 erwachsene TDT-Patienten teilnahmen. Die Patient\*innen erhielten alle drei Wochen über einen Zeitraum von  $\geq 48$  Wochen Luspatercept (1,0 mg/kg s.c., Titration bis zu 1,25 mg/kg) oder Placebo [31]. Ein signifikant höherer Prozentsatz der Patient\*innen, die Luspatercept erhielten, erreichte den primären Endpunkt einer  $\geq 33\%$ igen oder gar  $50\%$ igen Verringerung der Transfusionslast gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. Insgesamt ist bei etwa einem Drittel der mit Luspatercept behandelten Patient\*innen ein langfristiges Ansprechen mit einer Reduktion der Transfusionslast um  $>33\%$  zu sehen. Das Ansprechen wurde in allen untersuchten Patientengruppen beobachtet, die nach Alter, Geschlecht, Region und Transfusionslast stratifiziert wurden. Obwohl die Ansprechraten bei Patient\*innen mit einem  $\beta^0/\beta^0$ - Genotyp etwas niedriger waren, wurde bei allen Genotypen eine klinisch relevante Reduktion der Transfusionslast beobachtet [31].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Luspatercept waren Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Arthralgien. Davon betroffen waren knapp 20% der behandelten Patient\*innen [31]. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehörten thromboembolische Ereignisse in Form von tiefen Venenthrombosen, Pfortaderthrombosen, ischämischem Schlag-



anfall und Lungenembolien. Sie traten bei 3,6% der mit Luspatercept behandelten  $\beta$ -Thalassämie-Patient\*innen (0,9% unter Placebo) auf [31]. Alle Ereignisse wurden bei Patient\*innen berichtet, die splenektomiert waren und die mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Daher ist vor Anwendung des Medikaments vor allem bei splenektomierten Patient\*innen eine ausführliche Anamneseerhebung bezüglich hämostaseologischer Grunderkrankungen und gegebenenfalls ein Thrombophilie-Screening zum Ausschluss weiterer Risikofaktoren dringend anzuraten.

Inzwischen wurden auch erste, vorläufige Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Phase 3-Studie bei Patient\*innen mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie berichtet. Dabei zeigt sich ein Anstieg des Hämoglobingehaltes von  $> 1,0$  g/dl im Vergleich zum Ausgangswert bei 77% der Patient\*innen [30].

## **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 Erythropoese. Bei Patient\*innen mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf [6, 7].

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 Erythrozytenkonzentrate 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 Gesamtkörpereisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Hämochromatose besteht und zugleich Nebenwirkungen der Chelattherapie vermieden werden [16]. Das Gesamtkörpereisen 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  $3,2 \text{ mg/g}$  (Biopsie) bzw.  $4,5 \text{ mg/g}$  (MRT, FerriScan®) Lebertrockengewicht (Grenzwert methodenabhängig)
- bisherige Transfusionsmenge ca. 10-15 Transfusionen (ca.  $120 \text{ g Erythrozyten/kg KG} = \text{ca. } 200 \text{ ml Ery-Konzentrat/kg KG}$ ).

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

### 6.2.2.2.1 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 Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia können Deferoxamin und Deferasirox eingesetzt werden (Dosierung etc. siehe [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 Patient\*innen mit angeborenen Anämien“ zusammengefasst [16].

#### **6.2.2.2 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 Patient\*innen 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.

#### **6.2.2.3 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 [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 Patient\*innen mit Herzeisenbeladung trotz niedriger Gesamtkörpereisenbeladung (= 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.

#### **6.2.2.4 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen entwickeln trotz der Chelattherapie, meist aufgrund einer mangelnden Compliance, eine schwere Eisenüberladung. Zur raschen und anhaltenden Reduktion der Eisenüberladung ist bei diesen Patient\*innen 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 die Kombination von Deferasirox und Deferipron eine geeignete Option für eine intensivierete Eiseneliminationstherapie insbesondere für Patient\*innen mit Kontraindikation zur Implantation eines zentralen Katheters, aber auch bei zu erwartender Non-Compliance bezüglich einer kontinuierlichen Deferoxamintherapie darzustellen. Deferipron ist inzwischen für Kombinationsbehandlungen zugelassen.

Eine weitere Möglichkeit, einer intensivierten Eiseneliminationstherapie ist die kontinuierliche (24-stündige) intravenöse Infusionstherapie mit Deferoxamin über einen permanenten zentralvenösen Katheter, die insbesondere für Patient\*innen 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
- Vorbehandlung vor SZT oder Gentherapie bei starker Eisenüberladung

Bei Bestehen einer relativen Indikation sollte vor Beginn einer intensivierten Eiseneliminationstherapie 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 Eiseneleminationstherapie kann bei Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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.

## 6.2.4 Thrombosen / Embolien

Für Patient\*innen 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 Risikopatient\*innen fehlen. Insbesondere bei Patient\*innen 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](#).

#### **6.2.4.1 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.

#### **6.2.4.2 Splenomegalie/Hypersplenismus**

Eine Splenektomie kann bei Patient\*innen 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 Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia. Bei Thalassämie-Patient\*innen 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.

#### **6.2.4.3 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 (siehe Abschnitt 6.1.3).

#### 6.2.4.4 Cholezystolithiasis

Die Cholelithiasis ist eine Folge der chronischen Hämolyse. Bei symptomatischer Cholezystolithiasis 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 Transfusionstherapie bei Thalassaemia major sowie Empfehlungen für verschiedene apparative Untersuchungen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patient\*innen mit Thalassaemia major und intermedia wichtig sind. Darüber hinaus sind regelmäßige Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenbeladung und ihrer möglichen Folgen notwendig (Abschnitt 7.2.).

**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
<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 Patient\*innen 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 Verlaufsdagnostik bei sekundärer Hämochromatose (16)**

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
<b>Eisenstoffwechsel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferritin</li> <li>Transferrinsättigung</li> </ul>		monatlich evtl. ergänzend
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebereisengehalt: MRT</li> </ul>		jährlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzeisengehalt: MRT (T2*-Zeit)</li> </ul>	ab 10 Jahre	jährlich
<b>endokrin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Knochendichtemessung</li> </ul>	ab 10 Jahre ab 16 Jahre	bei Pubertas tarda bei Indikation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Labordiagnostik <ul style="list-style-type: none"> <li>Wachstumshormone</li> <li>Kalziumstoffwechsel</li> <li>Schilddrüse</li> <li>Nebenschilddrüse</li> <li>Glukose (OGTT)</li> <li>Sexualhormone, Gonadotropine</li> </ul> </li> </ul>	ab 10 Jahre 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 jährlich
<b>kardial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langzeit-EKG</li> </ul>	ab 16 Jahre	jährlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kardio-MRT (funktionell)</li> </ul>	ab 16 Jahre	jährlich
<b>hepatisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonographie</li> </ul>		jährlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Labordiagnostik <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST, <math>\gamma</math>GT, AP, Bili</li> <li>ChE, Quick, Albumin</li> </ul> </li> </ul>		monatlich jährlich
<b>Zusätzliche Untersuchungen zu Chelator-Toxizität</b>			
<b>Deferasirox</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatinin, Cystatin C, anorg. Phosphat i.S.</li> </ul>		monatlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urin z.A. Proteinurie</li> </ul>		monatlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatinin-Clearance</li> </ul>		bei Bedarf
<b>Deferasirox / Deferoxamin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ophthalmol. Untersuchung</li> </ul>		jährlich
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Audiometrie</li> </ul>		jährlich
<b>Deferipron</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Differenzial-Blutbild</li> </ul>		wöchentlich*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zink i.S.</li> </ul>		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 Leitlinie zur sekundären Eisenüberladung verwiesen [16]. In der Stillzeit erscheint eine Therapie mit Deferoxamin, nicht mit Deferipron oder Deferasirox, möglich, 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
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
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
6. Cario H, Kohne E. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. 2016; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>. Abruf: 01.04.2022
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
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
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 thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol* 79:7-12, 2000. [PMID:10663615](#)
14. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia 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-thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 95:724-729, 2010. [DOI: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: 01.04.2022
17. Terpos E, Voskaridou E: Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1202:237-243, 2010. [DOI: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-thalassemia: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:212-217. [DOI:10.1097/MBC.0b013e3283502975](#)
20. Mancuso A: Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol* 2:171-174, 2010. [DOI: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 thalassemia. *Blood* 123:3089-3094, 2014. [DOI: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. Kunz JB, Kulozik AE. Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. *HemaSphere* 2020; 4: e479. [DOI:10.1097/hs9.0000000000000479](#)
26. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384: 252-260. [DOI:10.1056/NEJMoa2031054](#)
27. 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
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. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD et al. 2021 update on clinical trials in  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 2021; 96: 1518-1531. [DOI:10.1002/ajh.26316](#)

31. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1219-1231. DOI:[10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219566/)
37. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al.: Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 36:21-25, 2006. PMID:[16386928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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  $\beta$ -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 Verfasser

### **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)

### **PD Dr. med. Oliver Andres**

Universitätsklinikum Würzburg  
Kinderklinik und Poliklinik  
Erythrozytenlabor  
Josef-Schneider-Straße 2  
97080 Würzburg  
[andres\\_o@ukw.de](mailto:andres_o@ukw.de)

### **Dr. Anette Hoferer**

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

### **PD Dr. Markus Schmugge Liner**

Universitäts-Kinderklinik Zürich  
Pädiatrische Hämatologie FMH, FAMH  
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 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Andres, Oliver	Kinderklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg	<b>Ja</b> Advisory Board Member zur Krankheitslast, zur Diagnostik und zur multimodalen Behandlung des Pyruvatkinasemangels, Agios Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, USA	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wörmann, Bernhard	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Charité Universitätsmedizin Berlin	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Schmugge Liner, Markus	Kinderspital Zürich	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Sillaber, Christian	Medizinische Universität Wien - AKH Wien	<b>Ja</b> Fa. Takeda - Advisory Board Brentuximab Fa. Celgene - Advisory Board Luspatercept	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Fa. Novartis - Vorträge Thalassämie Fa. Chiesi - Vortrag Thalassämie	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Cario, Holger	Universitätsklinikum Ulm	<b>Ja</b> Bluebird-Bio, Novartis, BMS/ Celgene, Vertex	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novartis, BMS/Celgene, Chiesi	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hoferer, Anette	Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart	<b>Ja</b> 11/21 Advisory Board Beta-Thal - Bristol	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> 12/21 ASH-today - Vortrag 10/21 Hämatologie Summit - Vortrag neue Therapien 06/21 Hematology today - Vortrag	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

**Legende:**

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory

*Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

<sup>3</sup> - *Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft*

<sup>4</sup> - *Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

<sup>5</sup> - *Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

<sup>6</sup> - *Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

<sup>7</sup> - *Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

<sup>8</sup> - *Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*