

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>025/017</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Thalassämien

### S1-Leitlinie der

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

und

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)



Version: 025/017\_V6

# Inhaltsverzeichnis

Herausgebende	4
Was gibt es Neues?	4
Geltungsbereich und Zweck	4
1. Zielsetzung und Fragestellung	4
2. Versorgungsbereich	4
3. Patient*innenzielgruppe	5
4. Adressaten	5
5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	5
Leitlinientext: Hintergrund und Empfehlungen	6
I. Alpha-Thalassämien	6
1. Definition und Basisinformation	6
2. Klinisches Bild	8
2.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor	8
2.2. HbH-Krankheit	8
2.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom	9
3. Diagnostik	9
3.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor	9
3.2. HbH-Krankheit	9
3.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom	10
4. Therapie	10
4.1. Kurative Behandlung	10
4.2. Symptomatische Behandlung	10
4.2.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor	10
4.2.2. HbH-Krankheit	11
4.2.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom	11
II. Beta-Thalassämien	12
1. Definition und Basisinformation	12
2. Klinisches Bild	13
2.1. $\beta$ -Thalassaemia minor	13
2.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia	14
2.3. $\beta$ -Thalassaemia major	14
3. Diagnostik	15
3.1. Initiale Diagnostik	15
3.1.1. $\beta$ -Thalassaemia minor	15
3.1.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia	16
3.1.3. $\beta$ -Thalassaemia major	17
3.2. Verlaufsdiagnostik	19

4. Therapie	19
4.1. Kurative Behandlung	19
4.1.1. Hämatopoetische Stammzelltransplantation	20
4.1.2. Gentherapie	20
4.2. Symptomatische Behandlung	21
4.2.1. $\beta$ -Thalassaemia minor	21
4.2.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia	21
4.2.3. $\beta$ -Thalassaemia major	23
4.3. Therapie von Folgeerkrankungen	25
4.3.1. Komplikationen der sekundären Hämochromatose	25
4.3.2. Osteopenie-Osteoporose-Syndrom	25
4.3.3. Infektionen	26
4.3.4. Splenektomie	26
5. Betreuung von Patientinnen mit Thal. major in der Schwangerschaft	26
6. Psychosoziale Betreuung und Transition	27
7. Flussdiagramm. Diagnostik und Therapie der $\beta$ -Thalassämie	28
 Anhang	 29
 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	 29
1. Leitlinienautoren	29
2. Leitliniensekretariat	29
3. Zusätzliche Autoren der Fassung 2016	29
4. Mitglieder der Expertengruppe 2023	29
5. Patient*innen-Beteiligung	30
 Informationen zu dieser Leitlinie	 30
1. Methodische Grundlagen	30
2. Verfahren der Leitlinienaktualisierung	30
3. Redaktionelle Unabhängigkeit	30
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	31
5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	31
 Literaturverzeichnis	 32

## **Herausgebende**

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

### ***Bitte wie folgt zitieren:***

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

S1-Leitlinie Thalassämien

Aktualisierung 01/2023

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>

Zugriff am (Datum):

## **Was gibt es Neues?**

Die Leitlinie wurde zur besseren Übersichtlichkeit neu strukturiert.

Sämtliche Kapitel der Leitlinie wurden überprüft, gegebenenfalls angepasst und ergänzt.

Die aktuelle Leitlinie enthält einen neuen Abschnitt zur bei erwachsenen Patient\*innen mit Thalassaemia major zugelassenen Therapie mit Luspatercept sowie einen neuen Abschnitt zur Gentherapie bei Thalassaemia major.

Das Kapitel zur Schwangerschaft bei Patientinnen mit beta-Thalassaemia major wurde mit Verweis auf die aktuelle Onkopedia-Leitlinie der DGHO entfernt.

## **Geltungsbereich und Zweck**

### **1. Zielsetzung und Fragestellung**

Die Leitlinie dient der Anleitung und Unterstützung betreuender Ärzt\*innen bei der Behandlung von Patient\*innen mit Thalassämien auf der Basis des aktuellen klinischen und wissenschaftlichen Kenntnisstandes. Darüber hinaus soll sie Grundlagen für rationale und effiziente Diagnostik und Therapie von Thalassämien vermitteln.

### **2. Versorgungsbereich**

Die Behandlung erfolgt überwiegend in ambulanter oder teilstationärer Form, bei Kindern und Jugendlichen in der Regel in Kinderkliniken mit Schwerpunktbereich Kinder-Hämatologie und – Onkologie gemäß gBA-Richtlinie Kinderonkologie. Eine ambulante Mitversorgung erfolgt durch niedergelassene Kinderärzt\*innen sowie in Einzelfällen durch niedergelassene Kinder-Hämatolog\*innen.

### 3. Patient\*innenzielgruppe

Kinder- und Jugendliche mit Thalassämien.

### 4. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Kinder-Hämato-/Onkolog\*innen und Kinderärzt\*innen und dient zur Information für Kinder-Kardiolog\*innen und Kinder-Endokrinolog\*innen und Kinder-Radiolog\*innen.

### 5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

*QUERVERWEIS ZU*

*AWMF-LEITLINIE 025/029 DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER SEKUNDÄREN EISENÜBERLADUNG BEI PATIENTEN MIT ANGEBORENEN ANÄMIEN*

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-029.html>

*ONKOPEDIA-LEITLINIE  $\beta$ - THALASSÄMIEN*

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>

# Leitlinientext: Hintergrund und Empfehlungen

## I. Alpha-Thalassämien

**Krankheitsbezeichnung:**  $\alpha$ -Thalassämie (ICD-10 D 56.0)

### 1. Definition und Basisinformation

Thalassämien bilden eine heterogene Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, bei denen die Bildung normalen Hämoglobins auf Grund einer defekten Synthese einer oder mehrerer Globinketten teilweise oder vollständig gestört ist [1, 2]. In Abhängigkeit von den involvierten Globingenen wird die Erkrankung als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämie bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind inzwischen sowohl die  $\alpha$ - als auch die  $\beta$ -Thalassämien gleichermaßen von Bedeutung [3, 4].

Den  $\alpha$ -Thalassämien liegt eine quantitative Störung der Synthese von  $\alpha$ -Globinketten zugrunde [5, 6]. Sie kommen in hoher Frequenz in den subtropischen Malaria-Endemiegebieten vor, d.h. in der Bevölkerung Asiens, des Nahen und Mittleren Ostens und Afrikas, weniger häufig im Mittelmeerraum und anderen Teilen Europas. Bei den in Deutschland lebenden Menschen mit Migrationshintergrund zeigt die Zahl der bislang diagnostizierten Patient\*innen mit  $\alpha$ -Thalassämien einen starken Anstieg.

Molekulare Ursache ist meist eine partielle oder totale Deletion eines oder mehrerer der insgesamt vier auf Chromosom 16 liegenden  $\alpha$ -Globingene (= Deletionsformen), welche die  $\alpha$ -Ketten-Produktion regulieren (normal:  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ , pathologisch:  $-\alpha/\alpha\alpha$  bis  $--/--$ ). Der Schweregrad der hämatologischen und klinischen Krankheitsbilder der verschiedenen  $\alpha$ -Thalassämie-Subtypen korreliert mit der Anzahl der vom Aktivitätsverlust betroffenen Gene [5-7].

Für die Nomenklatur und Klassifizierung werden bevorzugt die Bezeichnungen  $\alpha^+$ - und  $\alpha^0$ -Thalassämie verwendet. Bei der  $\alpha^+$ -Thalassämie ist eines der beiden gekoppelten Gene ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ), bei der  $\alpha^0$ -Thalassämie sind beide Gene inaktiviert ( $--/\alpha\alpha$ ). Es gibt heterozygote, compound-heterozygote (Vorliegen von unterschiedlich mutierten Allelen des gleichen Gens) und homozygote Formen, Kombinations- und Interaktionsformen sowie Hämoglobinstrukturvarianten mit dem klinischen Bild einer  $\alpha$ -Thalassämie.

In Abhängigkeit von den variablen molekularen Defekten werden hauptsächlich vier Erscheinungsbilder bzw. Krankheitsformen, die sich sämtlich perinatal manifestieren, voneinander abgegrenzt: Die asymptotische  $\alpha$ -Thalassaemia minima = heterozygote  $\alpha^+$ -Thalassämie ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ), die  $\alpha$ -Thalassaemia minor = heterozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie ( $--/\alpha\alpha$ ) oder homozygote  $\alpha^+$ -Thalassämie ( $-\alpha/-\alpha$ ), die HbH-Krankheit = compound- heterozygote  $\alpha$ -Thalassämie auf der Basis von drei inaktiven Genen ( $--/-\alpha$ ) und das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom = homozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie ( $--/--$ ) [5-7](Tabelle 1).

## Nicht-Deletionsformen der $\alpha$ -Thalassämien

Neben den häufigen Deletionen existieren sogenannte Nicht-Deletionsformen bei denen die betroffenen Gene strukturell vorhanden sind, jedoch kein funktionsfähiges  $\alpha$ -Globin exprimieren [2, 5-7]. Die zugrundeliegenden Punktmutationen der  $\alpha$ -Globingene sind im Vergleich zu den Deletionen selten. Die meisten bekannten Mutationen betreffen, der  $\beta$ -Thalassämie vergleichbar, verschiedene Schritte der Genexpression und finden sich vornehmlich im  $\alpha 2$ -Globingen, dem dominanten der beiden gekoppelten Gene. Inaktivierende Punktmutationen des  $\alpha 2$ -Globingens sind klinisch von besonderer Bedeutung, weil sie zu einem stärkeren Expressionsverlust führen als  $\alpha^+$ -Deletionen, die dem Locus ca. 50% der Aktivität belassen. Für die nicht auf einer Deletion beruhenden Mutationen wird die Schreibweise „T“ verwendet ( $\alpha^T$ ).

Das wichtigste Beispiel einer nicht deletionalen  $\alpha$ -Thalassämie ist das Hb Constant Spring. Bei Heterozygotie sind die Betroffenen klinisch und hämatologisch unauffällig oder haben ein reduziertes Erythrozytenvolumen. Der homozygote Status verursacht deutliche Symptome mit einer leichten hämolytischen Anämie (Hb 9-12 g/dl) und einer Splenomegalie. Bei Neugeborenen mit Homozygotie für Hb Constant Spring findet man bis zu 10% Hb Bart's. Eine schwere HbH-Krankheit entsteht bei Kombination eines Hb Constant Spring mit einer heterozygoten deletionalen  $\alpha^0$ -Thalassämie (Tabelle 2).

**Tabelle 1.** Genotypen, genetische Klassifizierung und klinischer Phänotyp der Deletionsformen der  $\alpha$ -Thalassämien [5, 8]

Genotyp	genetische Klassifizierung	Phänotyp
$-\alpha / \alpha\alpha$	heterozygote $\alpha^+$ -Thalassämie	$\alpha$ -Thalassaemia minima Hb normal; MCV ~74-87 fl
$-\alpha / -\alpha$	homozygote $\alpha^+$ -Thalassämie	$\alpha$ -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt; MCV ~68-76 fl
$--- / \alpha\alpha$	heterozygote $\alpha^0$ -Thalassämie	$\alpha$ -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt; MCV ~65-73 fl
$--- / -\alpha$	compound-heterozygote $\alpha^0/\alpha^+$ -Thalassämien	HbH-Krankheit variable hämolytische Anämie Hb ~7-11 g/dl; MCV ~58-70 fl
$--- / ---$	homozygote $\alpha^0$ -Thalassämie	Hb Bart's Hydrops fetalis – Syndrom schwerste Anämie, Multiorganversagen

**Tabelle 2.** Genotypen und klinischer Phänotyp der nicht-deletionalen  $\alpha$ -Thalassämien und Kombinationsformen (Schweregrad in absteigender Reihenfolge zunehmend) [5, 8]

Genotyp	Phänotyp
$\alpha\alpha^T / \alpha\alpha$	$\alpha$ -Thalassaemia minima Hb normal; MCV ~75-85 fl
$\alpha^T\alpha / \alpha\alpha$ $-\alpha^T / \alpha\alpha$ $\alpha^T\alpha / -\alpha$ ( $\alpha^T\alpha / \alpha^T\alpha$ )	$\alpha$ -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt;  MCV ~70-80 fl MCV ~65-75 fl MCV ~60-70 fl MCV ~55-65 fl
$--- / \alpha\alpha^T$ $\alpha^T\alpha / \alpha^T\alpha$ $--- / \alpha^T\alpha$ ( $--- / -\alpha^T$ )	HbH-Krankheit variable hämolytische Anämie Hb ~7-11 g/dl; MCV ~55-70 fl
( $--- / \alpha^T\alpha$ ) $--- / -\alpha^T$	Hb Bart's Hydrops fetalis – Syndrom schwerste Anämie, Multiorganversagen

## 2. Klinisches Bild

### 2.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor

Die Minima-Form der  $\alpha$ -Thalassämie ist klinisch inapparent. Sie ist erkennbar an einer leichten Mikrozytose und Hypochromie der Erythrozyten bei normalen oder minimal erniedrigten Hämoglobin-Werten. In vielen Fällen sind die Erythrozytenindices normal [5-7].

Die  $\alpha$ -Thalassaemia minor weist dagegen in unterschiedlicher Ausprägung eine geringe Erniedrigung des Hb-Wertes sowie eine Hypochromie und Mikrozytose auf (s. Tabelle 1, 2). Das Serumferritin ist bei ausreichender Eisenversorgung normal bis leicht erhöht.

### 2.2. HbH-Krankheit

Die HbH-Krankheit führt bereits im Neugeborenenalter zu einer deutlichen Normabweichung der Blutbildparameter [5-7]. Zur Orientierung können folgende Werte dienen: Hb  $\approx$  12 g/dl, MCV 71 fl, MCH 22-32 pg. Im Blutaussstrich sieht man eine ausgeprägte Aniso-Poikilozytose der Erythrozyten sowie Targetzellen und Tränentropfen-Formen.

Im späteren Kindesalter und bei Erwachsenen ist die HbH-Krankheit durch eine relevante hämolytische Anämie mit einem Hb-Wert meist bei 7-11 g/dl, selten darüber, gekennzeichnet [5-7]. Die Retikulozytenzahl ist auf etwa 50-100 ‰ erhöht. Im Blutaussstrich findet man die oben



beschriebenen Veränderungen. Die klinische Präsentation ist variabel. Während einige Patient\*innen gut an die milde bis moderate Anämie adaptiert sind, weisen andere eine deutliche Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens auf. Insbesondere bei nicht-deletionalen Formen der HbH-Krankheit (Hb Constant Spring, Hb Pakse) kann ein regelmäßiger Transfusionsbedarf resultieren (Tabelle 2).

Die Lebenserwartung ist normal. Leber und Milz sind in 70-80 % der Fälle vergrößert. Eine krisenhafte verstärkte Anämie (hämolytisch und aplastisch bedingt) entsteht durch virale Infekte und oxidative Noxen (Medikamente, Chemikalien) sowie in der Schwangerschaft [9]. Komplikationen, meist jenseits des Kindesalters, sind kardiale Probleme, Gallensteine, Unterschenkelgeschwüre, venöse Thrombosen und ein Folsäuremangel sowie strukturelle Skelettprobleme wie z.B. pathologische Frakturen und bei wiederholten Transfusionen eine Eisenüberladung [5, 10].

### **2.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom**

Das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom ist die sich schon intrauterin mit schweren klinischen Problemen manifestierende Erscheinungsform der homozygoten  $\alpha^0$ -Thalassämie. Die betroffenen Feten haben einen ausgeprägten Hydrops mit Aszites, eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie, nicht selten auch Herz- und Skelettfehlbildungen [5, 11]. Die Kinder sind hochgradig anämisch ( $\text{Hb} \leq 6 \text{ g/dl}$ ). Im Blutbild liegen eine Poikilozytose mit Hypochromie, Targetzellen, verschiedenen, z.T. bizarren erythrozytären Formatypen und eine meist erhebliche Zahl an Normoblasten vor. Unbehandelt sterben die Kinder intrauterin oder wenige Stunden postpartal an Hypoxie und/oder Herzversagen.

## **3. Diagnostik**

### **3.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor**

Die Minima- und Minorformen der  $\alpha$ -Thalassämie sind weder anhand des Blutbilds noch durch eine Hb-Analyse sicher zu diagnostizieren. ➡ Das einzig sichere diagnostische Verfahren ist die DNA-Analyse mit Nachweis einer  $\alpha$ -thalassämischen Deletion, seltener einer Punktmutation [5, 12].

### **3.2. HbH-Krankheit**

Bei der HbH-Krankheit und beim Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom wird das Krankheitsgeschehen ebenso wie bei den  $\beta$ -Thalassämien durch Überschusshämoglobine bestimmt. Diese bilden auch ➡ die entscheidenden diagnostischen Parameter und lassen sich als Homotetramere  $\beta_4 = \text{HbH}$  und  $\gamma_4 = \text{Hb Bart's}$  nachweisen [5, 12]. Wegen der Instabilität von HbH sollte dieses in einer möglichst frischen Blutprobe untersucht werden.

Hinweisendes Symptom bei der HbH-Krankheit ist die stark hypochrome, unterschiedlich schwere hämolytische Anämie. Die Hämoglobinalyse ergibt bei Neugeborenen 20-30 % Hb Bart's, das im Verlauf des ersten Lebenshalbjahres durch HbH ( $\beta_4$ ) ersetzt wird. Jenseits des

Säuglingsalters basiert die Diagnose auf dem Nachweis von HbH (meist 5-15 %) in der Hb-Analyse [8]. Bei der HbH-Krankheit kann die Diagnose auch durch den Nachweis von HbH-Zellen nach Inkubation der Erythrozyten mit Brilliantkresylblau und Anfertigung von Ausstrichpräparaten erfolgen (Einschlusskörperchen). ➡ Die Diagnose wird durch den molekulargenetischen Nachweis der zugrundeliegenden Deletion bzw. Punktmutation gesichert. Die molekulargenetische Diagnose erlaubt eine prognostische Aussage bezüglich des Schweregrads und ist für die humangenetische Beratung von Bedeutung.

### **3.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom**

Die Diagnostik des Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndroms kann aus einer pränatal beim Kind entnommenen Blutprobe oder direkt nach der Geburt (z.B. aus Nabelschnurblut) erfolgen. Die Hämoglobinanalyse zur Abgrenzung gegenüber anderen Hydropsformen zeigt überwiegend Hb Bart's (je nach Genotyp > 80 %), des Weiteren sind geringe Mengen von HbH und Hb Portland (embryonales Hb,  $\zeta\zeta/\gamma\gamma$ ) vorhanden.

Zur Definition der molekularen Defekte wird ➡ eine DNA-Analyse durchgeführt [5, 12].

## **4. Therapie**

Die Therapie der  $\alpha$ -Thalassämien erfolgt durch erfahrene pädiatrische Hämatolog\*innen in dafür ausgewiesenen Zentren und Praxen. Sie erfordert je nach Manifestationsform unterschiedliche Maßnahmen.

### **4.1. Kurative Behandlung**

Einzigster kurativer Ansatz ist ➡ bei den schweren Formen der Erkrankung die allogene Stammzelltransplantation, die mit insgesamt guten Ergebnissen bei einer bisher noch geringen Zahl von Patient\*innen durchgeführt wurde [13, 14]. Derzeit wird in einer klinischen Studie untersucht, ob eine parallel zur intrauterinen Transfusionsbehandlung vorgenommene Transplantation einer hohen Zahl mütterlicher Stammzellen eine Immuntoleranz erzielen kann. In Verbindung mit einem frühen postnatalen Boost könnte dies zu einem stabilen Chimärismus mit Korrektur des Phänotyps führen, so dass nicht die Risiken einer klassischen allogenen Stammzelltransplantation eingegangen werden müssen [15].

### **4.2. Symptomatische Behandlung**

#### **4.2.1. $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor**

Die Minima- und Minorformen der  $\alpha$ -Thalassämien bedürfen keiner Therapie. ➡ Eine Eisensubstitution ist nur bei gleichzeitig bestehendem Eisenmangel indiziert. Eine genetische Beratung sollte erwogen werden.

#### 4.2.2. HbH-Krankheit

Die Therapie der HbH-Krankheit ➡ richtet sich nach dem klinischen Schweregrad des sehr variablen Krankheitsbildes. Transfusionen sind selten indiziert (siehe Kapitel 2.2.). Sie können bei krisenhaft verstärkter Anämie (hämolytische und/oder aplastische Krisen), aber auch z.B. während einer Schwangerschaft oder bei Gedeihstörung im jungen Kindesalter notwendig werden. Eine regelmäßige Substitution mit Folsäure (z.B. 5 mg/Woche) kann den erhöhten Folsäurebedarf bei chronischer Hämolyse decken und damit zur Steigerung des Hb-Gehaltes beitragen. Eine Eisensubstitution ist (mit Ausnahme eines gleichzeitig bestehenden Eisenmangels) kontraindiziert.

Eine Splenektomie kann bei ausgeprägter Splenomegalie, Hypersplenismus und Zunahme der Transfusionsfrequenz notwendig werden (Cave: Risiken der Splenektomie) [6].

#### 4.2.3. Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom

Beim Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom sind die betroffenen Feten und Neugeborenen extrem gefährdet. Die Anämie muss frühestmöglich intrauterin erkannt werden. ➡ Bereits vor der Geburt sind Transfusionen erforderlich, die postnatal weitergeführt werden [6, 11, 15]. Auch bei intrauterin begonnener Therapie gestaltet sich der postnatale Verlauf oft kompliziert; skelettale und urogenitale Fehlbildungen sind nicht selten. ➡ Im Verlauf wird derzeit analog zu dem Dauertransfusionsregime bei der  $\beta$ -Thalassaemia major, einschließlich späterer Eiseneliminationstherapie, vorgegangen. Es gibt Hinweise darauf, dass eventuell eine noch intensivere Transfusionstherapie sinnvoll sein könnte, um klinische Probleme wie schwere Hämolyse, Splenomegalie und silente Infarkte, die trotz regulärer Transfusionstherapie mit einem Basis-Hb von 10 g/dl auftreten können, zu vermeiden [16].

Eine Schwangerschaft bei Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom gefährdet auch die Mutter durch schwere Eklampsien, Anämie, Diabetes, Blutungen und Harnwegsinfektionen. ➡ Eine Aufklärung über diese Risiken sollte ebenso wie die über die Komplikationen des Fetus und Neugeborenen Inhalt einer sorgfältigen genetischen Beratung sein.

## II. Beta-Thalassämien

**Krankheitsbezeichnung:**  $\beta$ -Thalassämie (ICD-10 D 56.1)

### 1. Definition und Basisinformation

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. Syrien, Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [1, 7, 17]. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patient\*innen und Anlageträger\*innen in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen [3]. In der deutschstämmigen Bevölkerung sind Thalassämie-Syndrome sehr selten, die Prävalenz der heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01% [18].

Ursächlich liegen den  $\beta$ -Thalassämien Veränderungen im  $\beta$ -Globinogen (*HBB*) auf Chromosom 11 zugrunde [1]. Die Mehrzahl der 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 [7, 17]:

$\beta^+$ -Thalassämie-Mutationen (mit unterschiedlich ausgeprägter Restaktivität des *HBB*-Gens)

$\beta^0$ -Thalassämie-Mutationen (mit vollständiger Inaktivierung des *HBB*-Gens)

Sogenannte „silente“ oder „stumme“  $\beta$ -Thalassämien beruhen auf Mutationen mit erheblicher Restaktivität des *HBB*-Gens.

Der Mangel an  $\beta$ -Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem  $\alpha$ -Globinketten-Überschuss, der über eine Präzipitation der überschüssigen Ketten und nachfolgende Hemichrom-Bildung eine pathogenetische Kaskade auslöst, die eine hochgradig ineffektive Erythropoese und zusätzlich eine geringgradige Hämolyse verursacht [19].

Bei Homozygotie oder bei compound-Heterozygotie 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 [17]. Auch extrem seltene dominant-vererbte Formen der  $\beta$ -Thalassämie sind bekannt [20].

Darüber hinaus gibt es spezifische, strukturelle  $\beta$ -Globinogen-Varianten 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 [21]. Hauptverbreitungsgebiete dieser weltweit häufigsten genetischen Ursache einer Thalassämie sind die Länder Südostasiens. Ein anderes Beispiel 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 [22].

In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt [1, 7, 17]. Die klassische klinische Einteilung erfolgt in die nachfolgenden drei Grundtypen (Tabelle 3):

- $\beta$ -Thalassaemia minor (heterozygote  $\beta$ -Thalassämie, Trägerstatus)
- $\beta$ -Thalassaemia intermedia (moderate bis schwere Thalassämie ohne obligate, regelmäßige Transfusionsnotwendigkeit)
- $\beta$ -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit obligater, 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 [1, 23]. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit häufiger oder regelmäßiger Transfusionstherapie;  $\geq 8$  Transfusionen / Jahr).

**Tabelle 3.** Genotypen und klinische Einteilung der  $\beta$ -Thalassämien

Genotyp	genetische Klassifizierung	Phänotyp
$\beta / \beta^+$	heterozygote $\beta^+$ -Thalassämie	milde bis stumme $\beta$ -Thalassaemia minor
$\beta / \beta^0$	heterozygote $\beta^0$ -Thalassämie	$\beta$ -Thalassaemia minor
$\beta^+ / \beta^+$	homozygote oder compound-heterozygote $\beta^+$ -Thalassämie	variabel schwere $\beta$ -Thalassämie, oft T. intermedia, seltener T. major
$\beta^+ / \beta^0$	compound-heterozygote $\beta^+/\beta^0$ -Thalassämien	variabel schwere $\beta$ -Thalassämie, meist T. major, seltener T. intermedia
$\beta^0 / \beta^0$	homozygote oder compound-heterozygote $\beta^0$ -Thalassämie	$\beta$ -Thalassaemia major

## 2. Klinisches Bild

### 2.1. $\beta$ -Thalassaemia minor

Menschen mit einer Thalassaemia minor haben in der Regel bei altersentsprechend nur gering erniedrigtem oder normalwertigem Hämoglobingehalt keine Symptome. Selten kann es zu

milden klinischen Symptomen, vergleichbar denen von Patient\*innen mit milder Anämie anderer Ursache, kommen [24]. Häufig finden sich bei solchen Patient\*innen aber zusätzliche Ursachen wie etwa ein Eisenmangel (bei etwa 10% der Kinder mit heterozygoter  $\beta$ -Thalassämie, die primär wegen einer ungeklärten hypochromen Anämie untersucht werden, sowie häufig bei Schwangeren). Wichtig sind bei Patient\*innen mit Thalassaemia minor das Angebot einer Familien- bzw. Partnerdiagnostik sowie die genetische Beratung von Familienangehörigen.

## 2.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia

Patient\*innen mit einer Thalassaemia intermedia entwickeln unbehandelt über einen längeren Zeitraum klinische Symptome, die den früher typischerweise bei Thalassaemia major beobachteten ähneln (Knochenveränderungen, zunehmende Anämiesymptome, Splenomegalie, Komplikationen der Eisenüberladung, siehe Kapitel 2.3.) sowie zusätzliche spezifische Komplikationen (u.a. Thrombosen, ZNS-Infarkte, Tumore durch extramedulläre Blutbildung, Ulcera cruris, Cholezystolithiasis, pulmonale Hypertension). Das Spektrum der phänotypischen Ausprägung ist dabei sehr breit. Milde betroffene Patient\*innen sind asymptomatisch bis ins Erwachsenenalter, haben eine nur mäßige Anämie, in der Regel mit Hämoglobinwerten zwischen 8-10 g/dl. In einigen Fällen liegen normale Hämoglobinwerte vor. Schwerer betroffene Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia fallen im Allgemeinen im Alter von 2-6 Jahren auf. Wachstum und Entwicklung verlaufen bis dahin meist ungestört. Dabei wird in der Regel durch die eigene Hämatopoese ein Hämoglobinwert von 7-8 g/dl aufrechterhalten. Bei diesen Patient\*innen treten dennoch bereits im Kindesalter, bei Patient\*innen mit milderem Phänotyp erst später im Erwachsenenalter klinische Veränderungen und Symptome infolge der stark gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese und der Anämie auf, bei Kindern und Jugendlichen vor allem Wachstums- und Entwicklungsstörungen [25, 26].

Auch Patient\*innen ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige Eisenüberladung.

## 2.3. $\beta$ -Thalassaemia major

Die Thalassaemia major führt meist bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [2, 17]. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendeformierungen, die u.a. zu einer charakteristischen sog. *Facies thalassaemica* (hohe Stirn, Verbreiterung der Diploe, Prominenz von Jochbein und Oberkiefer) führen, sowie zur Entwicklung einer schweren Kardiomyopathie. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere, mikrozytär-hypochrome Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patient\*innen sind lebenslang transfusionsbedürftig; unbehandelt sterben sie in der frühen Kindheit.

Die regelmäßige Transfusionstherapie führt im Laufe der Erkrankung aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (*syn.* sekundäre Hämochromatose, sekundäre Hämosiderose), zu der in Abhängigkeit von der Intensität und Effizienz der Transfusionstherapie zusätzlich die wegen der gesteigerten, ineffektiven Eigenerthropoese erhöhte intestinale Eisenresorption beiträgt.

### 3. Diagnostik

#### 3.1. Initiale Diagnostik

##### 3.1.1. $\beta$ -Thalassaemia minor

Frühestens im Alter von drei Monaten, jedoch mit Sicherheit ab dem 6. Lebensmonat kann die klassische heterozygote  $\beta$ -Thalassämie = Thalassaemia minor anhand der ➡ Kombination niedriger Erythrozytenindices und des erhöhten HbA<sub>2</sub>-Wertes erkannt werden.

Bezügliche der Laborbefunde der  $\beta$ -Thalassaemia minor siehe Tabelle 4:

**Tabelle 4:** Klinische Symptome und ➡ Laborparameter bei der  $\beta$ -Thalassaemia minor [8]

<b>Klinische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• meist keine relevanten Krankheitszeichen</li><li>• selten milde Anämiesymptome (oft in Kombination mit anderen Ursachen wie Eisenmangel oder Schwangerschaft)</li></ul>	
<b>Hämatologie</b>	Hb	9-13 g/dl (Frauen), 10-15 g/dl (Männer)
	Erythrozytenzahl	deutlich erhöht in Relation zu Hb (> 5 Mio./ $\mu$ l)
	MCH	(16) - 20 - 25 pg,
	MCV	55-70 fl
	RDW	normal
	MCHC	normal bis gering erniedrigt
	Mikrozytose, Hypochromie, Targetzellen	
<b>Klinische Chemie</b>	Ferritin	meist normal (bis erhöht)
	Transferrinsättigung	meist normal (bis erhöht)
	Hämolyse-Parameter	meist normal
<b>Hämoglobinanalyse</b>	HbA <sub>2</sub>	3,5-7,5(-10) %
	HbF	bei $\geq 50\%$ der Patient*innen erhöht auf 2-5 % (oder höher)
<b>Molekulargenetik</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• indiziert zur genetischen Beratung, sofern der Partner des Indexpatienten ebenso Anlageträger ist</li><li>• bei besonderen diagnostischen Fragestellungen, z.B. Verdacht auf „silent carrier“ Status</li><li>• (evtl. bei gleichzeitigem Eisenmangel)</li></ul>	
<b>Eltern</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus bei beiden Eltern</li></ul>	
<b>Hinweis</b>	keine sicheren diagnostischen Merkmale vor dem 5.-6. Lebensmonat	

Eine Diagnostik ➡ im Neugeborenen- oder frühen Säuglingsalter würde eine DNA-Analyse erfordern.

Da strukturelle  $\beta$ -Globingen-Varianten phänotypisch das Bild einer heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie kopieren können, ist bei der Diagnostik auch daran zu denken. Das gilt in besonderem Maße für das HbE, das in der Bevölkerung Südostasiens mit hoher Frequenz vorkommt.

#### Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose der  $\beta$ -Thalassaemia minor umfasst alle Hypochromien bzw. leichte hypochrome Anämien, die einerseits die anderen Thalassämieformen, andererseits aber auch den Eisenmangel und die sideroblastischen Anämien beinhalten [27]

Andere heterozygote Thalassämien werden mittels DNA- und Hämoglobin-Analyse untersucht. Für die heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien mit normalem HbA<sub>2</sub>-Anteil („silente“ oder „stumme“  $\beta$ -Thalassämien) kann die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur heterozygoten  $\alpha$ -Thalassämie über die DNA-Analyse erfolgen.

Die Eisenmangelanämie ist charakterisiert durch die klinisch-chemischen Parameter des Eisenmangels und den normalen HbA<sub>2</sub>-Anteil. Da der HbA<sub>2</sub>-Anteil 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, um eine  $\beta$ -Thalassämie nicht zu übersehen.

Die sehr seltenen sideroblastischen Anämien können durch charakteristische Knochenmarkveränderungen von den heterozygoten Thalassämien abgegrenzt werden. Inzwischen erfolgt bei Verdacht auf eine solche Erkrankung häufig primär eine genetische Diagnostik.

### **3.1.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia**

Die Thalassaemia intermedia ist primär eine klinische Diagnose für eine Gruppe von Krankheitsbildern, die als mittelschwere bis schwere Thalassämieform verlaufen, ohne dass primär eine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsabhängigkeit besteht. Die genetische Basis bildet meist eine homozygote oder compound-heterozygote  $\beta$ -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch verschiedene Einflussfaktoren, darunter vor allem verschiedene Formen einer hereditären HbF-Persistenz (HPFH) oder  $\alpha$ -Thalassämien modifiziert wird, sowie dominante  $\beta$ -Thalassämien [1, 7, 20, 28]. Eine ➞ molekulargenetische Untersuchung zur Identifizierung dieser Faktoren wird empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine Transfusionsbehandlung ist allerdings daraus nicht abzuleiten (s. Kapitel 4.1.2.).

Eine Übersicht über die klinischen Symptome und Laborparameter bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia vermittelt Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Klinische Symptome und Laborparameter bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia [8]

<b>Klinische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hämatologisch mittelschwere Thalassämie, oft progredienter Verlauf</li> <li>• zu Beginn über lange Zeit kein Transfusionsbedarf bei Hb<math>\approx</math> 8 g/dl</li> <li>• später häufig Thalassaemia major- ähnliches Bild</li> </ul>	
<b>Hämatologie</b>	Hb	6 – 8 – 10(-13) g/dl
	MCH	erniedrigt
	MCV	erniedrigt



<b>Klinische Chemie</b>	Ferritin i.d.R. erhöht Transferrinsättigung erhöht Hämolyse-Parameter leicht positiv
<b>Hämoglobinanalyse</b>	HbA <sub>2</sub> normal bis erhöht HbF 10 – 80 %
<b>Molekulargenetik</b>	Nachweis folgender Konstellationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygote <math>\beta^+/\beta^+</math>-Thalassämie oder</li> <li>• compound heterozygote <math>\beta^+/\beta^+</math>-Thalassämie oder</li> <li>• <math>\beta^0/\beta^0</math>-Thal. bzw. <math>\beta^+/\beta^0</math>-Thalassämie jeweils mit zusätzlichen Einflussfaktoren wie koexistierende <math>\alpha</math>-Thalassämien oder hereditäre HbF-Persistenz</li> <li>• thalassämische Hämoglobinvarianten</li> <li>• selten: heterozygote <math>\beta</math>-Thalassämie mit zusätzlichen <math>\alpha</math>-Globingenen</li> </ul>
<b>Eltern</b>	Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus bei beiden Eltern

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem steady-state- Hämoglobingehalt und dem Morbiditätsrisiko. So konnten gezeigt werden, dass mit jedem Hb-Anstieg um 1,5 g/dl die Zahl von Komplikationen um eine sinkt und dass Patient\*innen mit einem Hämoglobingehalt >10 g/dl ein deutlich geringeres Langzeitmorbidityrisiko tragen [29].

Hinsichtlich der Frage einer Therapienotwendigkeit ist das Gesamtbild der klinischen Präsentation zu betrachten (siehe Kapitel 4.1.2.)

### 3.1.3. $\beta$ -Thalassaemia major

Eine Thalassaemia major ist ausgeschlossen bei einem Patienten mit altersentsprechendem Hämoglobinmuster bzw. dann, wenn bei einem Patienten ohne Dauertransfusionstherapie der Blutfarbstoff nicht überwiegend aus HbF besteht.

Eine Thalassaemia major ist wahrscheinlich bei einem 4-12 Monate alten Kind (selten bei Diagnose älteres Kind) mit mikrozytär-hypochromer und hämolytischer Anämie, Hepatosplenomegalie und gestörter körperlicher Entwicklung, dessen Eltern aus einem der Länder mit hoher Thalassämieprävalenz stammen. Typischerweise sind beide Eltern Merkmalsträger mit einer Mikrozytose und leichtgradigen, asymptomatischen Anämie.

Die Diagnostik umfasst obligat ➔ die hämatologischen Basisparameter sowie eine Hämoglobin-Analyse (Kapillar-Elektrophorese, HPLC), ergänzt durch eine Untersuchung des Eisenstatus (Ferritin, Transferrinsättigung). Gesichert wird die Diagnose durch die charakteristische thalassämische Erythrozytenmorphologie und den stark erhöhten HbF-Anteil in der Hämoglobinanalyse.

Eine molekulargenetische Analyse erfolgt zur Identifizierung des zugrundeliegenden molekularen Defektes.

Bei prognostischen Beurteilungen muss berücksichtigt werden, dass keine eindeutige Beziehung zwischen Genotyp und phänotypischer Ausprägung der Erkrankung besteht. Jedoch können aufgrund der in Datenbanken (i.e. HbVar, <https://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>) publizierten Genotyp/Phänotyp-Konstellationen Rückschlüsse auf den wahrscheinlichen

klinischen Verlauf bei einem bekannten homozygoten oder compound-heterozygoten Genotyp gezogen werden.

Bei den ebenfalls zur Thalassaemia major führenden Kombinationsformen (Compound-Heterozygotie) mit Hb Lepore (= Hb Lepore- $\beta$ -Thalassämie) oder HbE (= HbE- $\beta$ -Thalassämie) sowie bei Homozygotie für Hb Lepore erfolgt die diagnostische Spezifizierung durch den Nachweis der pathologischen Hb-Variante [12]. Die Befunde der konventionellen Hämoglobinanalyse werden auch dabei durch DNA-Analysen ergänzt.

➡ Familienuntersuchungen (Blutbild, Hb-Analyse) und die molekulargenetische Identifizierung der Thalassämie-Mutationen bei den Eltern sind für eine genetische Beratung, gegebenenfalls auch zur Vorbereitung einer späteren Pränataldiagnostik, wichtig.

Nach Diagnosestellung einer Thalassaemia major wird die HLA-Typisierung des Patienten sowie der (eventuellen) Geschwister empfohlen, um die Therapieoption einer Stammzelltransplantation prüfen zu können.

Die Tabelle 6 enthält die klinischen Symptome, typische Laborbefunde und Empfehlungen zur initialen Diagnostik bei Thalassaemia major.

**Tabelle 6:** Klinische Symptome und ➡ Laborparameter bei der  $\beta$ -Thalassaemia major [8]

<b>Klinische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn ab 4.-6. Lebensmonat; viele Infekte</li> <li>• schwere Krankheit, Blässe, Ikterus</li> <li>• Hepatosplenomegalie</li> <li>• Wachstumsstörung, Skelettveränderungen</li> </ul>
<b>Hämatologie</b>	Hb < 7 g/dl MCH < 20 (<15) pg, MCV 50-60 fl Reti 30-40‰ Normoblasten; extreme Poikilozytose
<b>Klinische Chemie</b>	Ferritin erhöht (Ausnahme: junger Säugling) Transferrinsättigung erhöht Hämolyse-Parameter positiv
<b>Hämoglobinanalyse</b>	HbA <sub>2</sub> normal bis erhöht HbF 20 – 98 %
<b>Molekulargenetik</b>	Nachweis der $\beta$ -thalassämischen Mutation ( $\beta^+$ bzw. $\beta^o$ homozygot oder compound-heterozygot)
<b>Eltern</b>	Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypochromie und Mikrozytose mit leichter Anämie oder Hb im unteren Normalbereich (siehe Thalassaemia minor)</li> <li>• HbA<sub>2</sub> &gt; 3,5%, HbF variabel</li> <li>• z.B. zur genetischen Beratung Nachweis der Thalassämie-Mutationen</li> </ul>

### 3.2. Verlaufsdiagnostik

Tabelle 7 enthält Empfehlungen für ➔ 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. Dazu gehören endokrinologische Untersuchungen (Schilddrüsenparameter, Nüchtern-Blutzucker, oraler Glukosetoleranztest, Parathormon, Gonadotropine u.a.), Untersuchungen zur Erfassung der Myokard- und der Lebereisenüberladung sowie Empfehlungen zu Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung von potentiellen Nebenwirkungen der Chelatbildner. Für Einzelheiten wird auf die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung (AWMF-Leitlinie 025/029) verwiesen [30, 31]. Die in Tabelle 7 aufgeführten endokrinologischen und kardiologischen Untersuchungen sind ebenfalls in der genannten Leitlinie enthalten.

**Tabelle 7.** Basis- und Verlaufsdiagnostik bei  $\beta$ -Thalassaemia major (N = notwendige Verfahren, E = im Einzelfall nützlich). ➔ Beachte: Verlaufsdiagnostik zu sekundärer Hämochromatose gemäß AWMF-Leitlinie 025/029 [31]

Diagnose	Hämatologische Basisdiagnostik	N	Endokrinologie	Wachstumskurve vierteljähr.	N
	Hämoglobinanalyse	N		Pubertätsstadien jährl. (ab 10 Jahre)	N
	DNA-Analyse	N		Knochenalter (ab 10 Jahre)	E
	Familienuntersuchung	N		Knochendichtemessung*	E
	Blutbild, klin.-chem- Labor vor Transfusion	N			
Transfusion	Blutgruppe, Untergruppen bei ED	N	Kardiologie	Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.)	N
	Molekulargenetische BG-Bestimmung	E		EKG jährl. (ab 10 Jahre.)	N
	Antikörpersuchtest vierteljähr.	N		Langzeit-EKG jährl. (ab 16 Jahre)	N
	Serologie HBV, HCV, HIV jährl.	N		Kardio-MRT (funktionell) jährl. (ab 10 Jahre.)	N
			Sonographie	Abdomen / Nieren jährl.	N

# Indikationen für eine Knochendichtemessung können sein: Pubertas tarda, Vitamin D-Mangel, Thal. intermedia, unzureichend behandelte Thal. major, Thal. unter Luspatercept-Therapie, klinische Symptome

## 4. Therapie

### 4.1. Kurative Behandlung

#### 4.1.1. Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Eine kurative Therapiemöglichkeit besteht in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). ➔ Bei Vorhandensein eines HLA-identischen verwandten Spenders (Geschwister) gilt diese bei Patient\*innen mit Thalassaemia major als Therapie der Wahl [23]. Weniger als 25% der Patienten verfügen über einen HLA-identischen Stammzellspender in der Familie. In

erfahrenen Zentren ist auch die Durchführung einer HSZT mit einem HLA-identischen, nicht verwandten Spender eine anerkannte Indikation. Voraussetzung ist eine hochauflösende molekulare Typisierung sowohl für HLA-Klasse-I- als auch für HLA-Klasse-II-Allele [23, 32-35]. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich, wird international im Allgemeinen jedoch wegen der hohen Morbidität und Mortalität als experimentell eingestuft und nicht generell empfohlen [23, 36].

Die Transplantation sollte aufgrund des mit dem Alter steigenden Risikos der transplantationsbedingten Morbidität und Mortalität ➔ möglichst im frühen Kindesalter durchgeführt werden [23, 35]. Zu diesem Zeitpunkt liegt bei den meisten Patienten noch keine durch die chronische Eisenüberladung bedingte Organschädigung vor.

In einem Beratungsgespräch über eine HSZT oder eine Gentherapie (siehe nächstes Kapitel) sollte mit Patient\*innen und Sorgeberechtigten über alle Möglichkeiten und Risiken der kurativen Therapieansätze ausführlich gesprochen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine HSZT nach einer individuellen Risikoabwägung ist für Patient\*innen mit Thalassämien im Gegensatz zu Patient\*innen mit malignen Erkrankungen, wie beispielsweise einer Leukämie, deutlich schwerer zu fällen. Das Beratungsgespräch sollte mit in den Bereichen Hämoglobinopathien und Stammzelltransplantation erfahrenen Ärzt\*innen nach den geltenden Empfehlungen von Fachgesellschaften und Expert\*innen geführt werden. Zentrales Thema in diesen Gesprächen ist immer wieder die Abwägung zwischen einer niedrigeren Morbidität und verbesserten Lebensqualität nach Transplantation und dem Risiko der transplantationsassoziierten Mortalität und Langzeitschäden der HSZT.

Unabhängig davon stellt die Stammzelltransplantation vom nicht-verwandten Spender für die Behandlung z.B. von Patient\*innen mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar.

#### 4.1.2. Gentherapie

Perspektivisch ist eine kurative Behandlung der  $\beta$ -Thalassaemia major auch durch gentherapeutische Ansätze möglich [37]. 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 [37]. Dabei wurde bei der Mehrzahl der Patient\*innen mit mindestens einem  $\beta^+$ -Allel oder mit HbE/ $\beta$ -Thal eine langdauernde Transfusionsfreiheit erzielt. Auf der Basis dieser Daten erfolgte 2019 durch die Europäische Zulassungsbehörde die Zulassung der Therapie mit beti-cel (Zynteglo®) für Patient\*innen > 11 Jahre 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®) Anfang 2020 entsprechend der Indikation für die Behandlung von Patient\*innen mit Thalassaemia major zur Verfügung. Die Herstellerfirma hat jedoch im April 2021 ihr Produkt vom Europäischen Markt genommen und auch die Zulassung durch die EMA zurückgegeben.

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 [37]. *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 [38]. Dieses Verfahren ist durch die EMA (noch) nicht zugelassen. 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 myeloablative Konditionierung, derzeit Busulfan-basiert, erforderlich. Diese bedingt auch das entsprechende Nebenwirkungsprofil, einschließlich des Auftretens einer *venoocclusive disease* der Leber bei einzelnen Patient\*innen [37].

## 4.2. Symptomatische Behandlung

### 4.2.1. $\beta$ -Thalassaemia minor

Eine Behandlung der heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie ist in der Regel nicht notwendig. Die ➡ Eisensupplementierung ist nur bei Vorliegen eines gleichzeitig bestehenden Eisenmangels indiziert, der am häufigsten im Kleinkindalter und bei Schwangeren zu erwarten ist. In einzelnen Fällen kann im Rahmen einer Schwangerschaft eine Transfusion erforderlich werden [39].

### 4.2.2. $\beta$ -Thalassaemia intermedia

Die besondere Herausforderung bei der Betreuung von Patient\*innen mit Verdacht auf Vorliegen Thalassaemia intermedia liegt darin, ➡ gegebenenfalls rechtzeitig die Notwendigkeit des Beginns einer regelmäßigen **Transfusionstherapie** analog zu der bei Thalassaemia major (siehe dort) zu erkennen. Spätestens beim Auftreten von Wachstums- oder Entwicklungsstörungen, Knochenveränderungen (insbesondere die Facies thalassaemica infolge Hypertrophie der Gesichtsknochen) oder Leistungseinschränkungen ist diese indiziert. Eine spontane Besserung der Symptomatik tritt nicht auf, eine Zunahme der Symptome ist zu erwarten.

Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia müssen daher im Verlauf regelmäßig sorgfältig untersucht werden. Ein „Aus-dem-Auge-verlieren“ und zu langes Hinauszögern des Beginns einer Transfusionsbehandlung kann sehr negative Folgen für den Patienten nach sich ziehen. Insbesondere sind pulmonale Hypertension und Kompressionssyndrome in der Regel nicht mehr reversibel, so dass die Entscheidung zum Beginn/Verzögerung der Transfusionsbehandlung in enger Abstimmung mit Ärzten mit spezifischer Erfahrung erfolgen sollte.

Eine ➡ **Splenektomie** kann bei diesen Patient\*innen vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber das der durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen. Zusätzlich bedingt sie die bekannten Postsplenektomie-Komplikationen.

Für ältere Kinder, jugendliche und erwachsene Patient\*innen ist das Gesamtbild der klinischen Präsentation zu betrachten, wobei folgende Punkte berücksichtigt werden sollten [25, 26]:

**Tabelle 6:** Therapierelevante klinische Symptome bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia

1. Wachstums- und Entwicklungsstörung
2. Extramedulläre Blutbildungsherde (z.B. paravertebral mit Kompressionssymptomen)
3. Endokrine Störungen (Osteopenie, Frakturen, Knochenschmerzen, Infertilität)
4. Kardiopulmonale Komplikationen (pulmonale Hypertension, Li- u. Re-Herzinsuffizienz)
5. Thromboembolische Ereignisse (zusätzliche Risikofaktoren?)
6. Anämie-Symptome (Belastungsintoleranz)
7. Psychologische Belastungen (Depressionen, Leistungsschwäche)

Es ist hervorzuheben, dass bei der Indikationsstellung zur Transfusionstherapie die klinische Situation und nicht der gemessene Hämoglobinwert entscheidend ist. Dabei ist ➡ je nach klinischer Indikation der Beginn einer lebenslangen regelmäßige Transfusionstherapie, in Einzelfällen (z.B. während Schwangerschaft) auch eine phasenweise regelmäßige Transfusion, kombiniert mit einer entsprechenden Chelattherapie zu erwägen (hierzu siehe auch AWMF-Leitlinie 025/029) [31]. Auch Patient\*innen ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose.

Angesichts der Fortschritte in den Bereichen der Transfusions- und **Eiseneliminationstherapie**, die zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung und -qualität von Patient\*innen unter Dauertransfusionstherapie geführt haben und führen werden, sowie angesichts der deutlichen Morbidität von älteren Patient\*innen, ist eine intermittierende oder regelmäßige Transfusionstherapie bei Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia großzügiger und früher als in der Vergangenheit üblich zu erwägen [25, 29, 40]. Insbesondere bei Kindern mit mittelschwerem oder schwerem Verlauf einer Thalassaemia intermedia sollte dabei auch berücksichtigt werden, dass bei Transfusionsbeginn im Alter < 3 Jahre ein deutlich geringeres Risiko für das bei Patient\*innen mit späterem Transfusionsbeginn häufig zu beobachtende Problem der sekundären Alloimmunisierung beschrieben ist [41].

Einige Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia, die eine der genannten Behandlungsindikationen aufweisen, können erfolgreich mit Medikamenten zur HbF-Induktion, z.B. **Hydroxycarbamid** (syn. Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff), Butyratderivaten oder Zytidin-Analoga, behandelt werden [42]. Dabei sind potentielle Nebenwirkungen der Therapie (u.a. Hämatotoxizität, Fertilitätseinschränkung) zu beachten.

Hydroxycarbamid ist bislang das einzige Medikament, das auch in größeren Kohorten bei einem signifikanten Anteil von Patient\*innen mit Thalassaemia intermedia zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes führte [42]. Dabei wurden meist – verglichen mit dem Einsatz von Hydroxycarbamid zur Zytoreduktion bei chronisch-myeloproliferativen Neoplasien oder bei Sichelzellkrankheit - eher ➡ niedrige Dosierungen von 12-15 mg/kg KG/Tag eingesetzt, maximal 20 mg/kg KG/Tag.

Da es sich bei diesen Therapieoptionen derzeit noch um individuelle Heilversuche mit experimentellem Charakter handelt, sollte bei entsprechenden Fragen ein in der Behandlung von Patient\*innen mit Thalassämie erfahrenes Zentrum kontaktiert werden.

Neuere Behandlungsoptionen beinhalten u.a. **Luspatercept** (siehe Abschnitt 4.2.3.). Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der modifizierten extrazellulären

Domaine eines Activin-Rezeptors und dem humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 Fc-Domäne) [43, 44]. Luspatercept bindet damit Liganden der TGF $\beta$ -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. Ziel der Therapie ist eine Steigerung der Effektivität der Erythropoese mit Anstieg des Hämoglobingehaltes ohne zusätzliche Knochenmarkraum-Erweiterung und extramedulläre Hämatopoese.

Luspatercept ist bisher zur Behandlung erwachsener Patient\*innen mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT) zugelassen (siehe Thalassaemia major).

Ergebnisse einer unlängst publizierten randomisierten, doppelblinden Phase 3-Studie bei erwachsenen Patient\*innen mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie ergaben bei 77% der Patient\*innen ein Anstieg des Hämoglobingehaltes von  $>1,0$  g/dl im Vergleich zum Ausgangswert [45]. Dabei erreichte etwa die Hälfte der Patienten einen Anstieg von  $\geq 1,5$  g/dl.

#### 4.2.3. $\beta$ -Thalassaemia major

Nach Diagnosestellung sollten Patient\*innen zur Beratung und Festlegung des therapeutischen Vorgehens bei entsprechend erfahrenen pädiatrischen Hämatolog\*innen vorgestellt werden. Auch bei eventuellen Fragen der Abgrenzung des klinischen Bildes einer Thalassaemia major gegenüber einer Thalassaemia intermedia sollten entsprechend erfahrene Hämatolog\*innen konsultiert werden.

Die symptomatische Behandlung der Thalassaemia major beinhaltet eine regelmäßige **Transfusionstherapie** in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verhinderung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus. Im Verlauf der Erkrankung auftretende Organschäden an Herz und/oder endokrinen Organen erfordern eine entsprechende krankheits- und organspezifische Behandlung [7, 17, 23].

Als Indikation für den ➡ Beginn der Transfusionsbehandlung gilt ein wiederholtes Absinken des Hämoglobingehaltes auf unter 8 g/dl. Bei typischen klinischen Symptomen kann auch bei konstanten Werten oberhalb dieses Hämoglobingehaltes der Beginn eines regelmäßigen Transfusionsprogrammes indiziert sein.

Der empfohlene ➡ Basis-Hämoglobingehalt (= Hb-Gehalt, der vor einer Transfusion nicht unterschritten werden sollte) zur permanenten weitgehenden Suppression der endogenen Erythropoese beträgt 9,5-10 g/dl [7, 23, 39].

Als Transfusionsintervall wird i.d.R. ein 3(-4)-wöchiger Abstand empfohlen. Die Transfusionsmenge beträgt bei einem Hämatokrit des Erythrozytenkonzentrates von ~60% meist 12-14 ml/kg/KG, der ➡ Ziel-Hb nach Transfusion 13-13,5 g/dl. Unter Berücksichtigung des EK-Hämatokrits sowie des geschätzten Blutvolumens [ml/kgKG] kann dabei die benötigte Transfusionsmenge näherungsweise über folgende Formel berechnet werden:  
Transfusionsvolumen [ml] =  $(13,5 \text{ [g/dl]} - \text{Hb}_{\text{ist}}[\text{g/dl}]) \times 4 \times \text{KG [kg]}$

Zur Erfassung des Transfusionsbedarfes bei regelmäßig transfundierten Patient\*innen ist die zeitnahe sorgfältige Dokumentation des jeweiligen Volumens an Erythrozytenkonzentrat bei jeder Transfusion erforderlich.

Kürzere Transfusionsabstände mit entsprechend geringerem Transfusionsvolumen sind möglich. Aufgrund der höheren zeitlichen Belastung für den Patienten durch häufigere Transfusionen sind diese häufig nicht erwünscht, andere Patient\*innen empfinden dies trotz des höheren zeitlichen Aufwandes als angenehmer, da der Hb-Wert dadurch geringeren

Schwankungen unterliegt. Für Patient\*innen mit kardialen Problemen müssen in jedem Fall kürzere Transfusionsabstände und ein Basis-Hämoglobingehalt von mindestens 10 g/dl angestrebt werden. Wesentlich längere Transfusionsintervalle sind zu vermeiden.

Es sollten möglichst ➔ frische, Untergruppen-kompatible Erythrozytenkonzentrate, verwendet werden. Eine erweiterte Blutgruppen-Bestimmung analog zu den Empfehlungen bei Sichelzellerkrankung sowie eine Blutgruppen-Genotypisierung kann in Abhängigkeit u.a. von der Herkunft des Patienten sinnvoll oder auch notwendig sein, um das Risiko einer Alloimmunisierung zu reduzieren [31, 46, 47].

Der Beginn einer **Eiseneliminationstherapie** ist indiziert, wenn die ➔ Serumferritinkonzentration bei der regelmäßigen Bestimmung wiederholt  $>1000 \mu\text{g/l}$  liegt (und ein vorübergehender, z.B. inflammationsbedingter, Anstieg ausgeschlossen ist) und/oder der ➔ Lebereisengehalt im MRT  $4,5 \text{ mg/g}$  Trockengewicht erreicht (Wert methodenabhängig) [31]. Je nach Transfusionsmenge werden diese Werte nach 10-15 Transfusionen (ca.  $200 \text{ ml Erythrozytenkonzentrat/kgKG} = \text{ca. } 120 \text{ g Erythrozyten/kgKG}$ ) erreicht. Für die Primärtherapie werden in Abhängigkeit vom Alter des Patienten Deferasirox und Deferoxamin empfohlen. Für die Sekundärtherapie steht außerdem Deferipron zur Verfügung.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung, einschließlich notwendiger Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung der Eisenüberladung und ihrer Komplikationen sowie potentieller Therapienebenwirkungen, sowie für Informationen zu den einzelnen Chelatbildnern, der Chelattherapie in besonderen Situationen (Schwangerschaft, Stammzelltransplantation) sowie zur intensivierten Chelattherapie ➔ wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (AWMF-Leitlinie 025/029)[31].

**Luspatercept** (siehe Kapitel 4.2.2) ist seit 2020 zur Behandlung erwachsener Patient\*innen mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -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 ( $1,0 \text{ mg/kg s.c.}$ , Titration bis zu  $1,25 \text{ mg/kg}$ ) oder Placebo [38]. 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 niedriger waren, wurde bei allen Genotypen eine klinisch relevante Reduktion der Transfusionslast beobachtet [39]. Als Nebenwirkungen wurden vor allem Knochen- und Gelenksbeschwerden sowie Kopfschmerzen berichtet. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehörten thromboembolische Ereignisse. Sie traten bei  $3,6\%$  der mit Luspatercept behandelten  $\beta$ -Thalassämie-Patient\*innen ( $0,9\%$  unter Placebo) auf [39]. 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.

Studien zur Behandlung von pädiatrischen Patient\*innen mit Luspatercept werden derzeit durchgeführt (NCT04143724).



### **4.3. Therapie von Folgeerkrankungen**

#### **4.3.1. Komplikationen der sekundären Hämochromatose**

Bei akuter Herzinsuffizienz infolge einer Kardiomyopathie, schweren Herzrhythmusstörungen, diabetischer Stoffwechselentgleisung und anderen Komplikationen ist eine entsprechende Notfallversorgung durchzuführen. Das Ausmaß der Herzinsuffizienz kann durch eine intensive Eiseneliminationstherapie verringert werden (siehe AWMF-Leitlinie 025/029)[31]; aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen sollte diese Therapie in enger Absprache mit in der Behandlung von Patient\*innen mit Thalassämie erfahrenen Hämatolog\*innen erfolgen. Auch eine neu auftretende Störung der Glukosetoleranz ist bei einigen Patient\*innen durch intensive Chelattherapie reversibel.

Wichtig ist die intensive Zusammenarbeit mit pädiatrischen und internistischen Endokrinolog\*innen sowie Gynäkolog\*innen zur Planung der adäquaten Therapie Siderose-bedingter endokriner Funktionsstörungen wie Hypogonadismus, Wachstumsstörungen, Glukoseintoleranz, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus und Nebennierenrindeninsuffizienz (selten) sowie Osteopenie/ Osteoporose.

#### **4.3.2. Osteopenie-Osteoporose-Syndrom**

Eine besondere Stellung unter den Folgeerkrankungen bei Patient\*innen mit Thalassaemia major nimmt das Osteopenie-Osteoporose-Syndrom ein. Mehr als die Hälfte der Patient\*innen sind im Laufe ihres Lebens hiervon betroffen, klinische Symptome im Sinne schwerer Knochenschmerzen und/oder pathologischer Frakturen treten in der Regel beginnend mit dem 3.-4. Lebensjahrzehnt, manchmal aber bereits bei älteren Jugendlichen auf [48]. In der Ätiologie spielen viele Faktoren eine Rolle, u.a. eine unzureichende Transfusionstherapie mit entsprechend anhaltend exzessiver Eigenerythropoese, eine inadäquate Chelattherapie mit Siderose-bedingter Osteoblastenschädigung, ein schlecht behandelter Hypogonadismus infolge der Eisenüberladung, Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes z.B. bei Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz und Hepatopathie. Hinzu kommen möglicherweise Schäden durch eine frühe, zu intensive Chelattherapie, vor allem mit dem Chelatbildner Deferoxamin. Doch auch bei korrekt durchgeführter Transfusions- und Chelattherapie sowie unter Vermeidung von Hormonmangelzuständen wird bei vielen Patient\*innen mit Thalassaemia major die Entwicklung einer Osteopenie beobachtet. Pathogenetisch zeigt sich eine verstärkte Knochenresorption infolge Osteoklastenaktivierung bei vermindertem Knochenaufbau infolge einer reduzierten Osteoblastenaktivität. Zur frühzeitigen Erfassung einer Osteopenie sind regelmäßige Knochendichteuntersuchungen dringend empfohlen. Die Behandlung beruht auf vier wesentlichen Säulen: 1. Vermeidung zusätzlicher Risikofaktoren wie körperlicher Inaktivität und Rauchen, 2. adäquate Transfusions- und Chelattherapie, 3. Behandlung zugrundeliegender bzw. prädisponierender Erkrankungen, meist im Kontext der Eisenüberladung (Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus, Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel), 4. Behandlung mit Biphosphonaten [49]. Zur Biphosphonattherapie gibt es Daten aus randomisierten Studien an Patient\*innen mit Thalassaemia major mit Alendronat (p.o.), Pamidronat (i.v. monatlich) und Zoledronat (i.v. 3-6 monatlich) in Kombination mit einer Substitution von Kalzium – und Vitamin-D [48, 49]. Erfolgsversprechende Daten gibt es auch zur Behandlung mit Denusomab, einem

Inhibitor des RANK-Liganden [49, 50]. Eine klare Empfehlung für eines dieser Medikamente, zu deren Dosierung sowie zur Dauer der Behandlung gibt es aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch nicht.

#### **4.3.3. 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 [51]. Die gezielte virologische Labordiagnostik ist Bestandteil der regelmäßigen Verlaufskontrollen auch bei asymptomatischen Patient\*innen. Die Behandlung der Hepatitis C bei Patient\*innen mit Thalassämie war lange Zeit problematisch, weil die Standardtherapie in Kombination von (peg)Interferon-alpha und Ribavirin aufgrund der Ribavirin-assoziierten Hämolyse mit einem deutlich erhöhten Transfusionsbedarf einherging (um bis zu 30%). Inzwischen gibt es gute Daten, die zeigen, dass die moderne direkte antivirale Therapie bei HCV-Infektion bei Patient\*innen mit Thalassämien in Effektivität und Verträglichkeit erfreulicherweise der bei anderen Patient\*innen vergleichbar ist [52].

Unter Chelattherapie (gut dokumentiert für Deferoxamin) 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 [31].

#### **4.3.4. Splenektomie**

Die meisten Patient\*innen entwickeln eine Milzvergrößerung, in einigen Fällen mit konsekutivem Hypersplenismus. Die Splenektomie ist zu ➡ erwägen bei stark vergrößerter Milz und Zunahme des Transfusionsbedarfs auf >200 g Erythrozyten/kgKG/Jahr bzw. ca. 300 ml Erythrozytenkonzentrat (mit Hkt 60%)/kgKG/Jahr bzw. wenn die Eisenzufuhr durch Transfusionen nicht durch eine Chelattherapie aufgewogen werden kann. Sie ist indiziert bei Hypersplenismus mit Entwicklung einer Neutropenie u./o. Thrombozytopenie sowie bei schweren lokalen Symptomen aufgrund der Milzgröße [53].

Wegen möglicher Spätkomplikationen nach Splenektomie (Infektionen, Thrombose, pulmonale Hypertension) wird zunehmend die Option der subtotalen Splenektomie erwogen. Hierzu liegen jedoch keine systematischen Daten zur Effektivität und Langzeitsicherheit vor.

Zur Reduktion des Infektionsrisikos nach Splenektomie müssen die entsprechenden Leitlinien zu Impfungen und antibiotischer Prophylaxe beachtet werden (siehe auch [www.asplenie-net.de](http://www.asplenie-net.de))

### **5. Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft**

Für die Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft wird auf die AWMF-Leitlinie 025/029 zur sekundären Hämochromatose bei angeborenen Anämien [31] sowie die Onkopedia-Leitlinie zur  $\beta$ -Thalassämie verwiesen [39].

## 6. Psychosoziale Betreuung und Transition

Die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung müssen in der Langzeitbetreuung der chronisch kranken Patient\*innen auch vor dem Hintergrund der großen prognostischen Bedeutung einer guten Therapie-Compliance immer berücksichtigt werden. So sind die regelmäßige Mitbetreuung der Patient\*innen durch klinische Psycholog\*innen, Sozialarbeiter\*innen und Sozialpädagog\*innen sowie die Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen in Einrichtungen, die im Umgang mit der Erkrankung erfahren sind, wichtige Elemente der Behandlung. Die psychosoziale Betreuung beinhaltet u.a. die Unterstützung für die Familien bei Diagnosestellung (Schulung bzgl. der Krankheit, Akzeptanz der Krankheit, Abbau von Schuldgefühlen etc.), die Betreuung und Schulung von Patient\*innen und Familie bei Beginn der Chelattherapie, die direkte Aufklärung und Schulung des Kindes über alle Aspekte der Krankheit ab dem Schulalter, die Förderung der aktiven Rolle des Kindes in der Behandlung und den Abbau elterlicher Überprotektion, Compliance-fördernde Maßnahmen (Verhaltensverträge u.a.), sowie die Unterstützung und Ermutigung zu einer qualifizierten Berufsausbildung. Ein wichtiger Aspekt ist die Vermeidung von Fehlzeiten in Schule, Ausbildung und Beruf durch Ermöglichung tagesklinischer oder ambulanter Transfusionsbehandlung am Nachmittag oder, wenn möglich, auch an Wochenenden. Auch die Geschwister von Patient\*innen mit Thalassaemia major können durch Abwesenheit der Eltern bei Klinikbesuchen der betroffenen Kinder oder durch die überwiegende Zuwendung zu den erkrankten Geschwistern in psychosozialer Hinsicht erheblich mit betroffen sein.

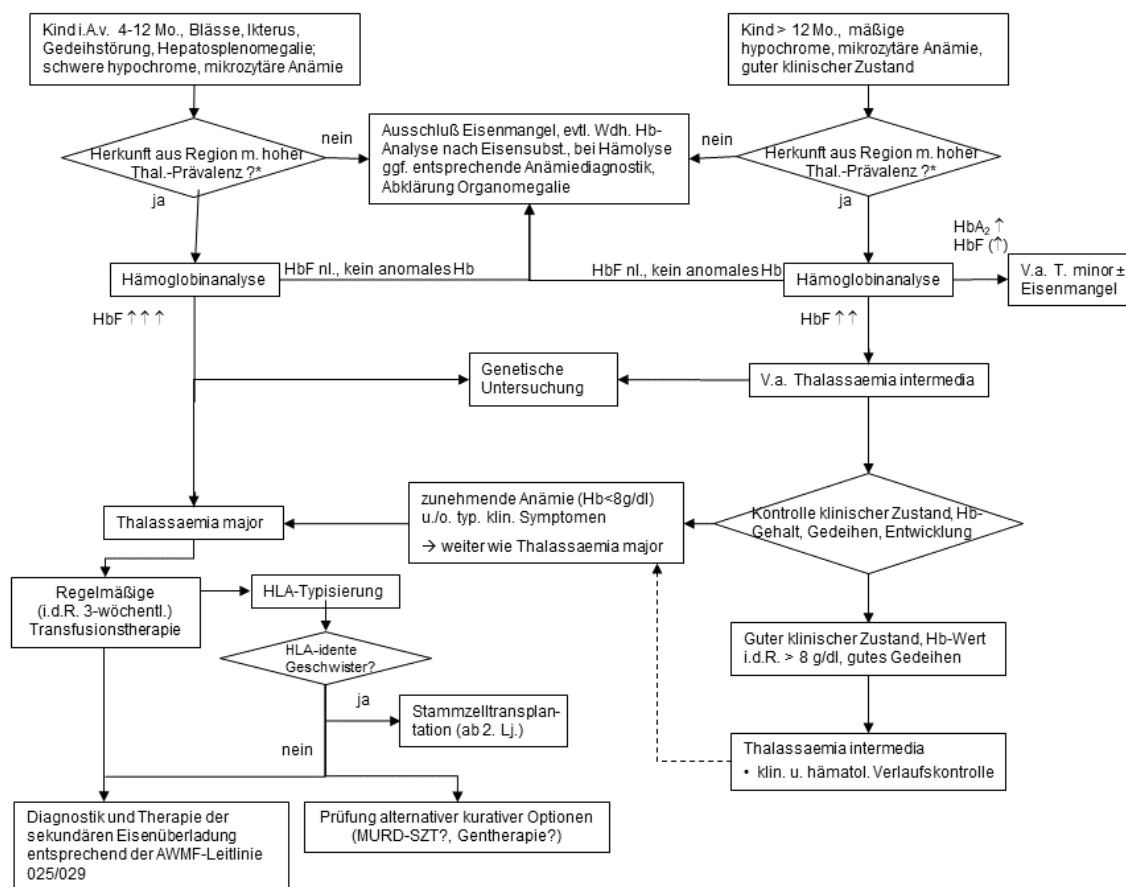
Patient\*innen und Familien sollten ➔ auf die Existenz von Selbsthilfegruppen (z.B. SAM Deutschland e.V. / Verein für seltene Anämien, IST e.V., DEGETHA e.V., Thalassämieverein Ulm e.V., u.a.) hingewiesen und Kontakte gegebenenfalls vermittelt werden.

Eine besondere Herausforderung stellt die Transition von Patient\*innen mit Hämoglobinopathien in die Erwachsenenmedizin dar. Eine ➔ gelungene Transition ist von großer Bedeutung für die Langzeitmorbidity der Patient\*innen.

Die im Jahr 2021 veröffentlichte S3-AWMF-Leitlinie 186/001 „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“ enthält krankheitsübergreifende Grundlagen und Empfehlungen zur Strukturierung und Umsetzung des Transitionsprozesses [54]. Sie bildet damit eine wichtige Basis zur Entwicklung krankheitsspezifischer Programme und deren Implementierung. Transitionsprogramme ➔ sollten insbesondere folgende Aspekte berücksichtigen: die Implementierung gemeinsamer Betreuungsstandards, eine enge Zusammenarbeit im multidisziplinären Team und zwischen pädiatrischen und internistischen Hämatolog\*innen, die Ausbildung des medizinischen Personals, die Schulung der Patient\*innen, ihre Einbeziehung in die Entscheidungsprozesse und die Unterstützung der Familien. Die administrativen Belange des Übergangs einschließlich des Transfers relevanter Patientenunterlagen sind langfristig im Vorfeld zu planen. Der Zeitpunkt des Übergangs sollte flexibel in Abhängigkeit von der individuellen Entwicklung der Patient\*innen und ihres sozialen Hintergrunds gehandhabt werden. So kann letztlich der Prozess des Übergangs von der Kinderheilkunde in die Erwachsenenmedizin auf der Grundlage eines standardisierten Programms individuell auf einen Patienten/eine Patientin zugeschnitten werden.

Bislang ist das Problem der Transition und die Fortsetzung der fachkundigen, umfassenden Therapie unter Berücksichtigung der psychosozialen Umstände in der Erwachsenenmedizin für Patient\*innen mit Thalassaemia major in Deutschland unzureichend ungelöst. Zu fordern ist die Einrichtung von Zentren zur Altersgruppen-übergreifenden Betreuung dieser Patient\*innen unter Einbeziehung von pädiatrischen und internistischen Hämatolog\*innen, Psycholog\*innen und Sozialdienstmitarbeiter\*innen in Kooperation mit den anderen Fachdisziplinen wie Kardiologie, Endokrinologie, Gynäkologie und Orthopädie.

## 7. Flussdiagramm. Diagnostik und Therapie der $\beta$ -Thalassämie



\* In der deutschstämmigen Bevölkerung sind schwere Thalassämien selten. Erst nach Ausschluss anderer Ursachen erscheint eine diesbezügliche Diagnostik bei einem deutschstämmigen Kind sinnvoll.