



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. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Definition und Basisinformationen	3
1.1 Häufigkeit	3
1.2 Ursache.....	3
2 Genetische Beratung und Pränataldiagnostik	4
3 Klinisches Bild	4
3.1 β -Thalassaemia minor.....	5
3.2 β Thalassaemia major.....	5
3.3 β Thalassaemia intermedia.....	6
4 Diagnose	8
4.1 Initiale Labordiagnostik.....	9
4.2 Weiterführende Labordiagnostik bei V. a. β -Thalassämie.....	9
5 β-anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer β-Thalassämie ..	10
5.1 Hb Lepore-Syndrome	10
5.2 HbE-Syndrome und HbE- β -Thalassämien.	10
6 Therapie	11
6.1 Kausale Therapie	11
6.1.1 Allogene Stammzelltransplantation	11
6.1.2 Gentherapie	12
6.2 Symptomatische Therapie	12
6.2.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten.....	12
6.2.2 Therapie der Hämochromatose	13
6.2.2.1 Chelattherapie-Grundlagen	13
6.2.2.2 Chelattherapie-Medikamente	14
6.2.3 Kardiopulmonale Erkrankungen	15
6.2.4 Endokrinopathie.....	16
6.2.5 Osteoporose (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom)	16
6.2.6 Thrombosen / Embolien	17
6.2.7 Infektionen.....	17
6.2.8 Extramedulläre Hämatopoese	18
6.2.9 Splenektomie.....	18
6.2.10 Cholezystektomie	18
6.2.11 Hydroxycarbamid.....	18
7 Verlaufskontrollen	19
7.1 Verlaufsdagnostik im Verlauf bei β -Thalassaemia major und inter- media ..	19
7.2 Kontrollen bei asymptomatischen Anlageträgern	20

8	Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft	20
9	Literatur	20
15	Anschriften der Verfasser	22
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	24

Beta Thalassämie

ICD-10: D 56.0

Stand: Dezember 2012

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Holger Cario, Stefan Eber, Elisabeth Kohne, Andreas E. Kulozik, Hubert Schrezenmeier, Christian Sillaber, Isrid Sturm, André Tichelli, Bernhard Wörmann

1 Definition und Basisinformationen

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 α - oder β -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die β -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz, gefolgt von den α -Thalassämien [1, 2].

Thema dieser Leitlinie sind die β -Thalassämien. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Patienten mit α -Thalassämie werden in einem eigenen Kapitel zusammengefasst. Empfehlungen zur compound-heterozygoten HbS/ β -Thalassämie sind in der Leitlinie [Sichelzellkrankheiten](#) enthalten.

In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt, in den letzten Jahren auch nach molekulargenetischen Kriterien. Für die praktische Medizin wird seit jeher die einfache klinische Klassifizierung in die drei Grundtypen β -Thalassaemia minor, β -Thalassaemia major und β -Thalassaemia intermedia bevorzugt.

1.1 Häufigkeit

Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der β -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. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. Die Verteilung deckt sich mit der früheren Verbreitung der Malaria, erklärt durch die relative Resistenz von Thalassämie-Anlageträgern gegenüber Plasmodium falciparum.

In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und von Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors [3]. Etwa 4,8% aller heute in Deutschland lebenden Menschen sind Hämoglobinopathie-Genträger. In der deutschstämmigen Bevölkerung sind Thalassämie-Syndrome sehr selten, die Prävalenz der heterozygoten β -Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01%.

1.2 Ursache

Ursächlich liegen den β -Thalassämien hereditäre Veränderungen im β -Globingen (HBB) auf Chromosom 11 zugrunde. Die Mehrzahl der bislang mehr als 260 unterschiedlichen geneti-

schen Varianten wird durch Punktmutationen hervorgerufen, Deletionen sind seltene Ausnahmen [4].

Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur β -Kette gestört sein. Je nach den Auswirkungen einer Mutation bzw. der verbleibenden Restaktivitäten der Gene resultieren bei Homozygoten sehr variable Krankheitserscheinungen, die sich bei β^{++} -Thalassämie Mutationen (Restaktivität von ca. $\geq 10\%$) oft als Thalassaemia intermedia, bei β^+ -Thalassämie Mutationen (Restaktivität ca. $<10\%$, bei den häufigen β^+ -Mutationen $<5\%$) oft als Thalassaemia major oder bei den β^0 -Thalassämie Mutationen in der Regel als Thalassaemia major manifestieren. Die Symptomatik kann durch weitere Einflussfaktoren modifiziert werden, von denen die Präsenz einer zusätzlichen α -Thalassämie oder einer hereditären HbF-Persistenz die größte Bedeutung haben.

Der Mangel an β -Globinketten führt zum Substratmangel mit hypochromer Anämie. Pathophysiologisch relevant ist vor allem der α -Globinketten-Überschuss.

Eine Übersicht über die Genotypen, die genetische Klassifizierung und die Phänotypen der verschiedenen β -Thalassämien vermittelt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Klassifikation der Beta Thalassämie-Genotyp, genetische Klassifizierung und Phänotyp

Genotyp	genetische Klassifizierung	Phänotyp
β / β	Normalbefund	normal
β / β^0	heterozygote β^0 -Thalassämie	β -Thalassaemia minor
β / β^+ oder β^{++}	heterozygote β^+ oder β^{++} -Thalassämie	milde bis stumme β -Thalassaemia minor
β^0 / β^0	homozygote β^0 -Thalassämie	β -Thalassaemia major
β^+ / β^0	compound heterozygote β^+ / β^0 -Thalassämien	meist β -Thalassaemia major
β^+ / β^+ oder β^{++}	homozygote β^+ / β^+ oder compound heterozygote β^+ / β^{++} -Thalassämien	oft β -Thalassaemia major oder Thalassaemia intermedia

2 Genetische Beratung und Pränataldiagnostik

Die β -Thalassämie wird bis auf wenige Ausnahmen autosomal rezessiv vererbt und hat ein 25%-iges Wiederholungsrisiko kranker Kinder. Betroffene Partner bzw. Eltern eines kranken Kindes benötigen eine genetische Beratung [5]. Bei gegebener Risikokonstellation wird in der 10.-12. Schwangerschaftswoche eine pränatale Diagnostik durchgeführt, wenn die Eltern die Untersuchung wünschen. In der Beratungssituation muss berücksichtigt werden, dass es bei den β -Thalassämien keine eindeutige Beziehung zwischen Geno- und Phänotyp gibt [6]. Zur Beratung gehört auch die Erläuterung der heutigen Therapiemöglichkeiten und der unter bestimmten Voraussetzungen guten Behandlungsergebnisse.

In einigen Staaten mit hoher Prävalenz wurden spezifische Programme zum Screening und zur Familienplanung implementiert.

3 Klinisches Bild

Je nach Schweregrad der klinischen Erscheinungsbilder erfolgt die Einteilung in drei Grundtypen: die β -Thalassaemia major, die β -Thalassaemia intermedia und die β -Thalassaemia minor, siehe [Tabelle 1](#).

3.1 β -Thalassaemia minor

Träger einer β -Thalassaemia minor sind meistens klinisch unauffällig oder gering symptomatisch. Die Diagnosestellung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle bei der differenzialdiagnostischen Abklärung leichtgradiger hypochrom-mikrozytärer Blutbildveränderungen ohne zugrundeliegenden Eisenmangel. Ein zunehmender Teil der β -Thalassämie Diagnosen wird im Rahmen präventivmedizinischer Untersuchungen (z.B. Partnerscreening, Familienuntersuchungen) gestellt.

Ein gleichzeitig bestehender Eisenmangel kann zu einer ausgeprägten Anämie führen. Eine solche Situation sieht man nicht selten bei Kindern und häufig bei schwangeren Frauen.

Die Labordiagnostik umfasst die hämatologischen Basisparameter (im Minimum ein rotes Blutbild), eine Hämoglobinanalyse und eine Untersuchung des Eisenstatus. Die typischen Befunde sind in [Tabelle 2](#) zusammengestellt.

Eine Behandlung der heterozygoten β -Thalassämie ist nicht möglich und nicht notwendig. Ein gleichzeitiger Eisenmangel wird durch orale Eisensubstitution behandelt. Typisches und hinweisendes hämatologisches Kriterium ist im Vergleich zur Eisenmangelanämie die Erythrozytose bei gering erniedrigter Hb-Konzentration sowie die fehlende Anisozytose mit normaler Verteilungsbreite der Erythrozyten (RDW-Red blood cell Distribution Width).

Ab dem Alter von 3-6 Lebensmonaten kann die klassische β -Thalassaemia minor anhand des erhöhten HbA₂-Wertes mittels einer Hämoglobinanalyse erkannt werden. Bei etwa 50% der Patienten findet man auch erhöhte HbF-Werte (ca. 2-5 %). Zu beachten sind die altersabhängig höheren HbF-Werte im jungen Kindesalter. Bei gleichzeitigem Eisenmangel kann das HbA₂ vorübergehend im Normbereich liegen und steigt nach therapeutischer Behebung des Eisenmangels wieder auf den erhöhten Wert an. Die seltenen Formen der Thalassaemia minor mit normalem HbA₂ werden als stumme Varianten bzw. deren Träger als stumme Anlageträger bezeichnet.

Tabelle 2: Laborbefunde bei der Beta Thalassaemia minor

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • meist keine relevanten Krankheitszeichen • selten milde Anämiesymptome
Hämatologie	Hb = 9-13 g/dl (Frauen), 10-15 g/dl (Männer) Erythrozytenzahl = deutlich erhöht in Relation zu Hb MCH = (16) - 20 - 25 pg, MCV = 55-70 fl RDW = normal MCHC = normal bis gering erniedrigt Mikrozytose, Hypochromie, Targetzellen
Klinische Chemie	Ferritin = meist normal (bis erhöht) Eisensättigung = meist normal (bis erhöht) Hämolyse-Parameter = meist normal
Hämoglobinanalyse	HbA ₂ = 3,5-7,5(-10) % HbF = bei \geq 50% der Patienten erhöht auf 2-5 % (oder höher)
Molekulargenetik	nicht indiziert
Hinweis	keine sicheren diagnostischen Merkmale vor dem 5.-6. Lebensmonat

3.2 β Thalassaemia major

Die Thalassaemia major ist eine schwere Erkrankung. Sie führt meist im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [1]. 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. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere, hypochrommikrozytäre

Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig, unbehandelt sterben sie in der frühen Kindheit. In Deutschland wird ebenso wie in anderen Ländern mit einem hohen medizinischen Standard dieses Vollbild der Erkrankung aufgrund der in der Regel früh einsetzenden Transfusions-therapie kaum noch gesehen. Die regelmäßige Transfusions-therapie führt jedoch im Laufe der Erkrankung aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), zu der in Abhängigkeit von der Intensität und Effizienz der Transfusions-therapie zusätzlich die wegen der gesteigerten, ineffektiven Eigenerythropoese erhöhte intestinale Eisenresorption beiträgt. Im roten Blutbild auffällig ist eine bei Diagnosestellung variable Anämie mit einem Hb Wert unter 8 g/dl. Die Anämie ist hypochrom mit einem MCH von 22 pg bzw. mikrozytär mit einem MCV Wert von 50-60 fl. Die Hämoglobinanalyse zeigt eine massive HbF-Vermehrung auf Werte zwischen 20 und 98 %. Weitere Befunde siehe [Tabelle 3](#) und [5](#).

Bei Bedarf werden die Laborbefunde ergänzt durch eine DNA-Analyse zum Nachweis der β -Thalassämie-Mutationen. Eine Untersuchung der Familie ist immer Bestandteil des diagnostischen Programms. Besondere diagnostische Probleme stellen sich manchmal bei neu in einer Praxis oder Klinik aufgenommenen Patienten unter Transfusions-therapie. Diese Patienten sind oft klinisch weitgehend unauffällig, das Blutbild ist diagnostisch nicht verwertbar und die Hämoglobinanalyse kann nahezu Normalwerte ergeben. In solchen Fällen ergibt sich die Diagnose aus der Anamnese und kann nur noch molekulargenetisch nachvollzogen werden.

Tabelle 3: Klinische Symptome und Laborparameter bei der Beta Thalassaemia major

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn ab 2. Lebensjahr; viele Infekte • schwere Krankheit, Blässe, Ikterus • Leber und Milz • Wachstumsstörung, Skelettveränderungen
Hämatologie	<p>Hb = < 7 g/dl MCH = < 20 (<15) pg, MCV = 50-60 fl Reti = 30-40‰ Normoblasten; extreme Poikilozytose</p>
Klinische Chemie	<p>Ferritin = erhöht Hämolyse-Parameter = positiv</p>
Hämoglobinanalyse	<p>HbA₂ = normal bis vermehrt HbF = 10 - 80 %</p>
Molekulargenetik	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der β-thalassämischen Mutationen • β^+ bzw. β^0 homozygot oder gemischt heterozygot
Eltern	<p>Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypochromie und Mikrozytose mit leichter Anämie oder Hb im unteren Normalbereich • HbA₂ > 3,5%, HbF variabel • bei Bedarf Nachweis der thalassämischen Mutationen • genetische Beratung

3.3 β Thalassaemia intermedia

Thalassaemia intermedia ist die klinische Diagnose für eine Gruppe von Krankheitsbildern, die als mittelschwere Thalassämieform verlaufen, d. h. ohne dass primär eine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Die genetische Basis bildet meist eine homozygote oder compound-heterozygote β -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch das funktionelle Ausmaß des Gendefektes oder durch verschiedene Einflussfaktoren modifiziert wird. Das klinische Spektrum ist sehr breit. Milde betroffene Patienten sind asympto-

matisch bis ins Erwachsenenalter, haben nur eine mäßige Anämie, in der Regel mit Hämoglobinwerten zwischen 8-10 g/dl.

In einigen Fällen liegen normale Hämoglobinwerte vor. Schwere betroffene Patienten 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 Patienten treten dennoch bereits im Kindesalter klinische Veränderungen infolge der stark gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese oder Symptome einer Anämie auf. Weitere Einzelheiten siehe [Tabelle 4](#) und [5](#). Patienten mit milderem Phänotyp werden häufig erst im Erwachsenenalter symptomatisch. Typische, oft sehr belastende Komplikationen der β -Thalassaemia intermedia sind paraspinal oder im Pleuraraum auftretende tumoröse Massen infolge der massiv hyperplastischen Erythropoese, die mit Kompressionssyndromen einhergehen können. Charakteristische Befunde von Patienten mit β -Thalassaemia intermedia sind in [Tabelle 4](#), Krankheitszeichen sowohl von β -Thalassaemia intermedia als auch von β -Thalassaemia major in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Klinische Symptome und Laborparameter bei der Beta Thalassaemia intermedia

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • mittelschwere thalassämische Krankheit, oft Verschlechterung im Verlauf • zu Beginn über lange Zeit kein Transfusionsbedarf bei Hb 8 g/dl • später Major-Thalassämie ähnliches Bild
Hämatologie	Hb = 6 - 8 - 10(-13) g/dl MCH = erniedrigt MCV = erniedrigt
Klinische Chemie	Ferritin = erhöht Eisensättigung = erhöht Hämolyse-Parameter = leicht positiv
Hämoglobinanalyse	HbA ₂ = normal bis vermehrt HbF = 10 - 80 %
Molekulargenetik	Nachweis folgender Konstellationen: <ul style="list-style-type: none"> • homozygote β^+ / β^+-Thalassämie oder • gemischt heterozygot β^+ / β^+-Thalassämie oder • β^0 / β^0-Thal. bzw. β^+ / β^0-Thalassämie jeweils mit zusätzlichen Einflussfaktoren
Eltern	Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus

In der deutschen Medizin wird die Thalassaemia intermedia relativ selten gesehen mit einer Anzahl von 100-150 bislang diagnostizierten Patienten. In einer früheren Erhebung lag ihr Anteil bei ca. 15% der symptomatischen Patienten [7].

Die besondere Herausforderung bei der Betreuung der Betroffenen liegt darin, rechtzeitig die Notwendigkeit des Beginns einer regelmäßigen Transfusionstherapie analog zur Thalassaemia major zu erkennen. Spätestens beim Auftreten erster Wachstums- oder Entwicklungsstörungen, bei Knochenveränderungen insbesondere bei einer Facies thalassaemica infolge Hypertrophie der Gesichtsknochen, oder bei Leistungseinschränkungen, ist diese indiziert. Eine Splenektomie kann bei Thalassaemia intermedia Patienten vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber die durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen, mit zusätzlichem Risiko für Postsplenektomie-Komplikationen, insbesondere bei Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.

Bei der Indikationsstellung zur Transfusionstherapie ist die klinische Situation und nicht der gemessene Hämoglobinwert entscheidend. Dabei ist je nach klinischer Indikation der Beginn einer lebenslangen Dauertransfusionstherapie, in Einzelfällen z.B. während einer Schwangerschaft auch eine phasenweise regelmäßige Transfusion, kombiniert mit einer entsprechenden Chelattherapie zu erwägen. Auch Patienten ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der

gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose.

Tabelle 5: Morbidität von Patienten mit Beta Thalassaemia major und intermedia

Symptomkomplex	Ursache	Symptomatik / Spezifizierung
Anämie	Grundkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> • Schwäche, verminderte Belastbarkeit
Wachstums- und Entwicklungsverzögerung	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie (unbehandelte Thalassaemia major oder Thalassaemia intermedia) • Hämochromatose • Therapie mit Deferoxamin 	<ul style="list-style-type: none"> • Minderwuchs • Skelettschäden
Extramedulläre Blutbildung	<ul style="list-style-type: none"> • ineffektive Erythropoese im Rahmen der Grundkrankheit (unbehandelte Thalassaemia major oder Thalassaemia intermedia) 	<ul style="list-style-type: none"> • insbesondere paravertebrale Pseudotumore in Thorax und / oder Retroperitoneum mit Gefahr neurologischer Kompressionssymptome; • Hepatosplenomegalie
sekundäre Hämochromatose	<ul style="list-style-type: none"> • vermehrte Eisenresorption (unbehandelte Thalassaemia major oder Thalassaemia intermedia) • Erythrozytentransfusionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomyopathie • Herzinsuffizienz • Herzrhythmusstörungen • Endokrine Störungen • Diabetes mellitus • Hypothyreose • Hypoparathyreoidismus • Hypogonadismus (Pubertas tarda) und Infertilität • Hypokortizismus • Arthritis, Arthrose
Osteopenie / Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Endokrinopathien • Knochenmarksexpansion • Hämochromatose • andere 	progredient ab dem dritten Lebensjahrzehnt
Hyperkoagulabilität	<ul style="list-style-type: none"> • aktivierte Thrombozyten • Oxydierung von Globin-Ketten mit Bildung von Hemichromen und sekundären Membranveränderungen • Z. n. Splenektomie • Komorbidität • andere 	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle und venöse Thrombembolien; bei 4% der Patienten mit Thalassaemia major und 10% der Patienten mit Thalassaemia intermedia • pulmonale Hypertonie, vor allem bei Thalassaemia intermedia
psychosoziale Belastung	<ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit einer chronischen Krankheit • intensive, häufig schmerzhaftes Therapie • hohe Anforderungen an Compliance • Seltenheit der Erkrankung • Migrationshintergrund 	<ul style="list-style-type: none"> • Probleme bei der Krankheitsbewältigung für Patienten und Familien bereits im Kindesalter • Verstärkung in Adoleszenz, einhergehend mit Compliance-Problemen • Notwendigkeit systematisch organisierter Transition
HIV-, HBV-, HCV Infektion	Transfusionen in den 80er und 90er Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitszeichen in Abhängigkeit von Erreger, Viruslast und ggf. Medikation • hohes Risiko für hepatozelluläres Karzinom bei HCV-Infektion und Lebersiderose

4 Diagnose

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

4.1 Initiale Labordiagnostik

Die Thalassämie-Diagnostik beinhaltet im Routinelabor das rote Blutbild mit Erythrozytenindices, eine Hämoglobinanalyse (Hämoglobinelektrophorese und/oder Chromatographie-Methoden) und klinisch-chemische Untersuchungen. Das Standardprogramm ist in [Tabelle 2](#) aufgelistet. Bei bestimmten Fragestellungen (z.B. seltene oder komplexe Gendefekte) können Spezialuntersuchungen notwendig werden.

Tabelle 6: Standardprogramm zur Labordiagnostik von Beta Thalassämien

Labor	Parameter
Hämatologie	Rotes Blutbild oder großes Blutbild mit Erythrozyten-Indices und Retikulozyten
Klinische Chemie	<ul style="list-style-type: none">Eisenstatus: Ferritin, (evtl. Transferrinsättigung)Hämolyse-Parameter: Bilirubin, Haptoglobin, LDH
Hämoglobinanalyse	<ul style="list-style-type: none">Elektrophorese und/oder HPLCHbF-Bestimmung, HbF-Zellenfärbung

Molekulargenetische Untersuchungen müssen nur bei folgenden Indikationen veranlasst werden:

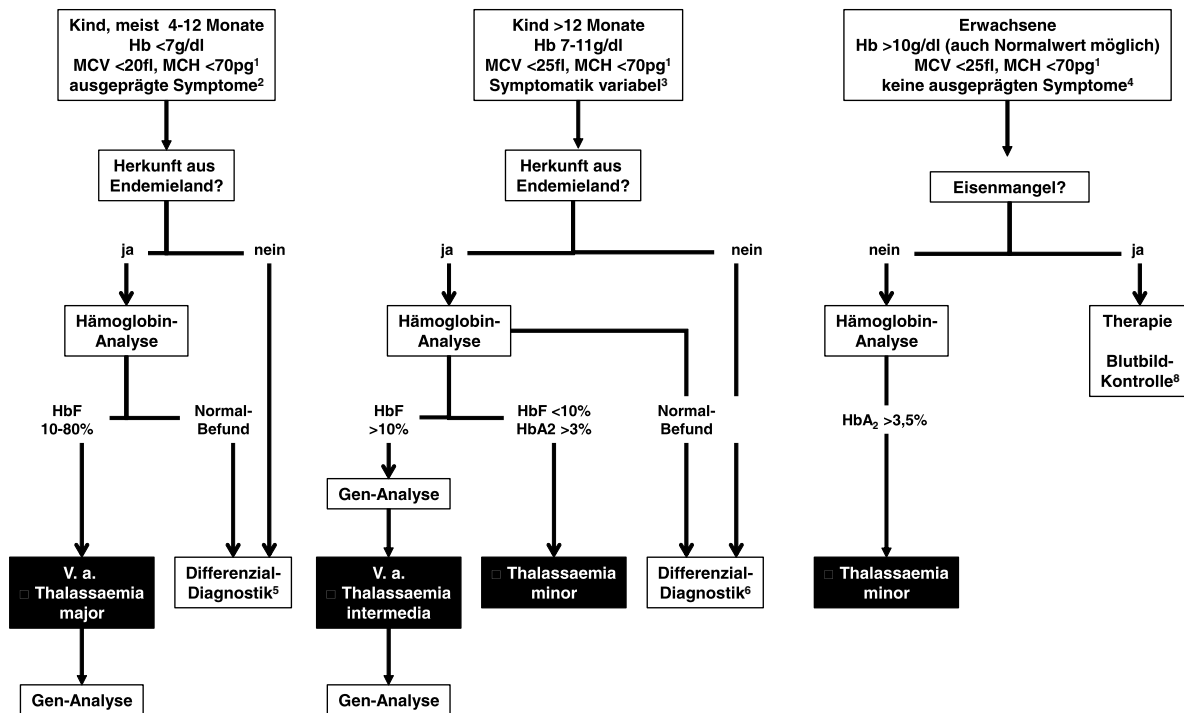
- Diagnostik der sogenannten “stummen“ β -Thalassaemia minor
- Abschätzung des Schweregrades bei der Thalassaemia major
- Abgrenzung der Thalassamia intermedia
- Pränataldiagnostik und genetische Beratung

Bezüglich der signifikanten Laborparameter der einzelnen β -Thalassämie Formen siehe Kapitel [3](#).

4.2 Weiterführende Labordiagnostik bei V. a. β -Thalassämie

Ein Algorithmus zur Diagnostik ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf β -Thalassämie



Legende:

¹orientierende Grenzwerte zur Einordnung der hypochromen, mikrozytären Anämie bei diesen Patienten

²Blässe, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Gedeihstörung

³breites Symptomspektrum zwischen Thalassaemia major und minor

⁴asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Gedeihstörung; Anämie-Symptomatik bei gleichzeitigem Eisenmangel

⁵andere hereditäre hämolytische Anämie; andere hämatologische Erkrankung mit Anämie und Organomegalie;

⁶andere hereditäre, hypochrom mikrozytäre Anämie;

⁷andere hereditäre oder erworbene, hypochrom mikrozytäre Anämie

5 β -anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer β -Thalassämie

Zu dieser Gruppe gehören die anomalen Hämoglobine, die entweder durch eine verminderte Produktion oder eine erhöhte Instabilität phänotypisch das Krankheitsbild einer β -Thalassämie verursachen. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind die Hb Lepore-Varianten und die HbE-Hämoglobinopathien, die als compound heterozygote HbE- β -Thalassämien sehr variabel unter dem Krankheitsbild einer schweren Thalassaemia major oder auch oligosymptomatisch als milde Thalassaemia intermedia in Erscheinung treten können.

5.1 Hb Lepore-Syndrome

Hb Lepore Varianten sind als anomale Hämoglobine das Ergebnis von $\delta\beta$ -Fusionsgenen bzw. $\delta\beta$ -Hybridgenen, die anstelle der β -Ketten eine $\delta\beta$ -Globinkette oder seltener eine $\beta\delta$ -Kette (= Hb Anti-Lepore) aufweisen. Die phänotypischen Erscheinungsbilder entsprechen bei Heterozygotie der β -Thalassaemia minor, bei Homozygotie der β -Thalassaemia major.

5.2 HbE-Syndrome und HbE- β -Thalassämien.

HbE steht weltweit in der Häufigkeit aller anomalen Hb Varianten an erster Stelle [8]. Hautverbreitungsgebiete 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

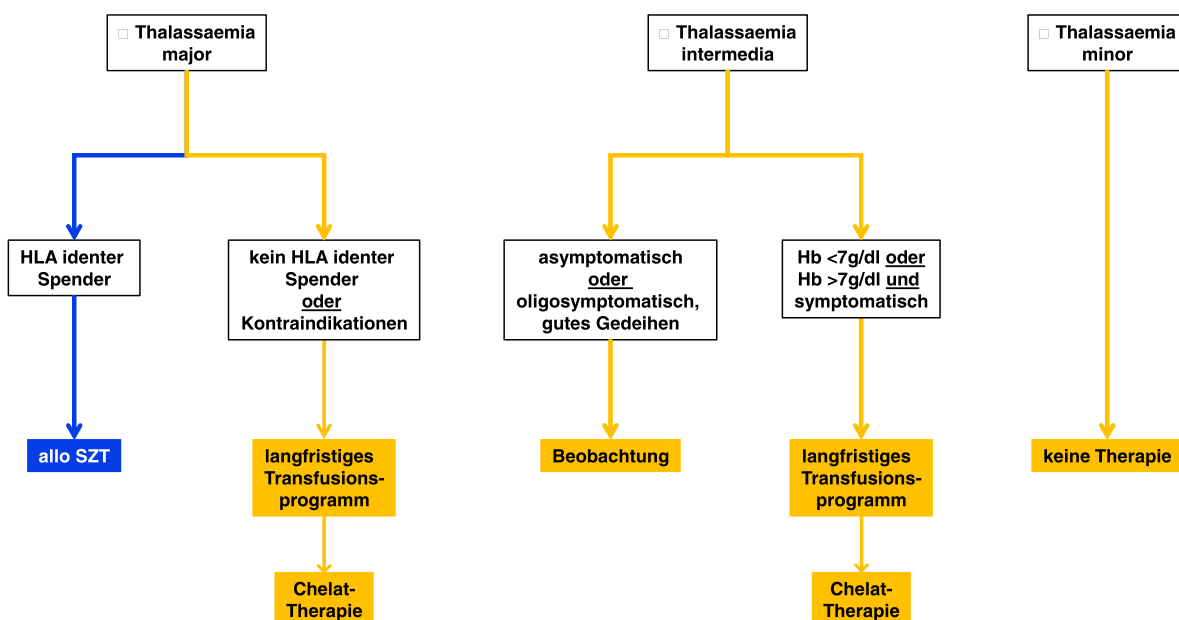
klinisch der β -Thalassaemia minor, hämatologisch besteht eine leichte mikrozytär-hypochrome Anämie. Auch bei der HbE-Homozygotie (= HbE-Krankheit) besteht eine gering bis mäßig ausgeprägte Anämie mit Mikrozytose, Hypochromie und vielen Targetzellen. Das Risiko hämolytischer Anämien (z.B. durch Medikamente) muss beachtet werden.

Die in Asien häufige Kombination von HbE mit β -Thalassämien führt aufgrund der Instabilität des HbE und je nach Auswirkung der β -Thalassämie Mutationen zur Thalassaemia intermedia (β^+ -Mutationen) oder zu schweren, hypochrom dyserythropoetischen Anämien, die sich in vielen Fällen als Thalassaemia major manifestieren und in den betroffenen Bevölkerungen eine ähnliche Bedeutung haben wie die klassische β -Thalassaemia major.

6 Therapie

Die Therapie erfolgt entsprechend der klinischen Klassifikation und der Symptomatik [2, 9, 10, 11]. Ein Algorithmus zur Therapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus zur Therapie bei Thalassämie-Patienten



Patienten mit Thalassaemia minor benötigen keine spezifische Therapie. Eine Ausnahme ist die Behandlung bei zusätzlichem Eisenmangel, siehe Kapitel 3.1. Patienten mit Thalassaemia major oder intermedia sollten spätestens nach Diagnosestellung zur Beratung und Festlegung des therapeutischen Vorgehens bei in der Betreuung von Patienten mit β Thalassämie erfahrenen Hämatologen vorgestellt werden.

6.1 Kausale Therapie

6.1.1 Allogene Stammzelltransplantation

Ziel der allogenen Stammzelltransplantation ist ein Ersatz der defizienten Erythropoese. Der Therapieanspruch ist kurativ [12]. Die ersten Patienten wurden vor über 30 Jahren transplantiert. Die krankheitsfreien Überlebensraten nach 5 Jahren liegen heute bei über 80%, die Gesamtüberlebensraten bei über 90% [13].

Trotz der Fortschritte im Bereich der konservativen Therapie ist die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-identischen Familienspenders derzeit in der Regel die Therapie der Wahl bei Patienten mit β -Thalassaemia major. Die Mehrzahl der Patienten wird im

Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Patienten liegen oft schon relevante Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantation-assoziierten Mortalität hoch ist.

Bei nicht-verwandten Spendern ist eine stringente Spenderauswahl mit weitestgehender HLA-Identität (HLA-A bis HLA-DQ) erforderlich. Transplantation von haploidentischen Spendern, Mismatch Transplantation und die Verwendung von Nabelschnurblut nicht-verwandter Spender sind experimentelle Ansätze.

Kriterien bei der Entscheidung über eine Stammzelltransplantation sind vor allem die Abwägung der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität gegen die Risiken einer langfristigen sekundären Hämochromatose. Dabei sind auch zukünftige Entwicklungen wie die Entwicklung neuer Medikamente z.B. der Eisenelemination, und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Thalassämie-Patienten zu berücksichtigen.

6.1.2 Gentherapie

Eine kausale Therapie des genetischen Defektes ist bisher in einem Einzelfall berichtet worden [14]. Die Gentherapie ist im experimentellen Stadium [15].

6.2 Symptomatische Therapie

6.2.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Die Transfusionstherapie bei β -Thalassaemia major oder intermedia verfolgt das Ziel der Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Patienten mit β -Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patienten mit β -Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung sind

- wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert $<7\text{g/dl}$
- Hämoglobinwert $>7\text{g/dl}$ und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. ossäre Veränderungen oder symptomatische extramedulläre Hämatopoese

Für die Indikation zur Transfusion bei Thalassaemia intermedia siehe Kapitel 3.3. Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind

- Basis-Hämoglobinwert 9-10,5 g/dl
- posttransfusioneller Hämoglobinwert 13-13,5 g/dl

Empfehlungen für die Transfusionstherapie sind

- Transfusionsintervall 3 Wochen mit einer Transfusionsmenge von 15 ml/kg KG, ausgehend von einem Hämatokrit der Erythrozytenkonzentrate von 60%, oder
- Transfusionsintervall 2 Wochen mit einer niedrigeren Transfusionsmenge

Die Wahl des Transfusionsmodus ist vor allem von der Verträglichkeit der Maßnahmen und der zeitlichen Disposition der Patienten abhängig. Für Patienten 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.

Die regelmäßige Transfusionstherapie ermöglicht Kindern eine normale Entwicklung. Ab dem 10.-11. Lebensjahr können sich zunehmend Komplikationen durch die Eisenüberladung entwickeln.

6.2.2 Therapie der Hämochromatose

Die verschiedenen Organmanifestationen der Hämochromatose tragen wesentlich zur Morbidität, die kardialen Komplikationen zur gesteigerten Mortalität älterer β Thalassämie Patienten bei. Die Behandlung der Hämochromatose besteht aus der Kombination von medikamentöser Therapie zur Eisenelimination und Organ-bezogenen Maßnahmen [16, 17].

6.2.2.1 Chelattherapie-Grundlagen

Die Chelattherapie dient der Eisenelimination. Ziel ist eine ausgeglichene Eisenbalance auf niedrigem Niveau, d. h. die Entfernung des kontinuierlich durch die regelmäßigen Transfusionen und die gesteigerte Resorption zugeführten Eisens. Für die Primärtherapie von Patienten mit Thalassaemia major werden das subkutan zu applizierende Deferoxamin oder der orale Chelatbildner Deferasirox empfohlen. Für die Sekundärtherapie steht außerdem der orale Chelatbildner Deferipron zur Verfügung.

Für die Chelattherapie bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten mit Thalassaemia intermedia können Deferoxamin und Deferasirox eingesetzt werden.

Die Zulassungsbedingungen und die Dosierungen der verschiedenen Chelatbildner sind im Anhang Thalassämie Zulassung und im Anhang Chelattherapie-Protokolle zusammengefasst.

Daten der klinischen Studien zur Effektivität der Chelattherapie bei Thalassaemia major und zum Vergleich der Medikamente können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Der Beginn der Eiseneliminationstherapie ist indiziert, wenn eine oder mehrere der folgenden Bedingungen vorliegen:
 - 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 oberhalb des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereichs (methodenabhängig $3,2-7 \text{ mg/g}$ o. $4,5-9,6 \text{ mg/g}$ Lebertrockengewicht)
 - bisherige Transfusionsmenge ca. 10-15 Transfusionen (ca. $120\text{ml/ Erythrozyten/ kgKG} = \text{ca. } 200 \text{ ml EK/kgKG}$)
- Die Indikation zur Therapie mit Chelatbildnern beruhte ursprünglich auf umfangreichen epidemiologischen Studien, bei denen Patienten in Deferoxamin-Programmen eine höhere Überlebensrate hatten. Prospektive Daten bestätigen die Bedeutung der Chelattherapie für die Verhinderung von Komplikationen der Eisenüberladung. Prospektiv randomisierte Studien gegen Placebo mit klinischen Endpunkten fehlen.
- Deferoxamin, Deferasirox und Deferipron zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung einer vermehrten Eisenbeladung und auch hinsichtlich der Reduktion der Gesamt-Eisenüberladung des Körpers. Unterschiede gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit 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. Letzte-

rer kann erhebliche Auswirkungen auf die im Rahmen der Chelattherapie unabdingbar gute, lebenslange Compliance haben.

- Die Kombinationstherapie der zwei unterschiedlichen Chelatbildner Deferipron und Deferoxamin ist bei gleichzeitiger Verabreichung effektiver in der Eisenelimination als die jeweilige Monotherapie [18] und insbesondere bei Myokardsiderose sowie bei Störungen der Glukosetoleranz als intensiviert Chelattherapie indiziert [19]. Für andere Kombinationen fehlen bisher ausreichende klinische Daten. Eine alternierende Therapie mit verschiedenen Chelatbildnern kann in einzelnen Fällen helfen, bei gleicher Gesamtwirksamkeit toxische Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. zu reduzieren.

Obligat für die Steuerung der Chelattherapie sind die regelmäßige, mindestens jährlich durchzuführende quantitative Lebereisenbestimmung, die heute vorzugsweise nicht-invasiv mittels MRT oder SQUID (single quantum interfefernce device=Leberbiosuszeptometrie) [20] erfolgt, sowie die ebenfalls jährlich ab dem Alter von ca. 10 Jahren vorzunehmende Untersuchung des Herzeisengehaltes, ebenfalls mittels MRT (Bestimmung der T2*-Relaxationszeit) [21]. Letztere ist von enormer Bedeutung, da bei einigen Patienten keine Korrelation zwischen Herz- und Lebereisen vorliegt, so dass angesichts der Bedeutung der Myokardsiderose für Morbidität und Mortalität der Patienten deren direkte Beurteilung essentiell ist [22]. Die Quantifizierung der Herzeisenbeladung erlaubt eine prognostische Einschätzung bezüglich des Risikos für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen.

Zusätzlich sind regelmäßige Laboruntersuchungen zur Erfassung anderer möglicher Komplikationen der sekundären Hämochromatose erforderlich (siehe Kapitel 7.1.)

6.2.2.2 Chelattherapie-Medikamente

Allgemeines

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

Deferoxamin

Die subkutane Behandlung mit Deferoxamin war über lange Zeit die Standardtherapie zur Eisenelimination bei Thalassaemia major, siehe Chelattherapie-Protokolle. Deferoxamin führt direkt zur Entfernung von Eisen aus dem Blut und aus dem Eisen-Hauptspeicherorgan Leber, indirekt zur Reduktion der Eisenüberladung auch in anderen gefährdeten Organen, insbesondere dem Herz und den endokrinen Drüsen [23].

Deferoxamin muss aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften parenteral, d.h. intravenös oder - wie bei den meisten Patienten - subkutan appliziert werden. Bei den meisten Patienten wird Deferoxamin nächtlich über 10-12 Stunden appliziert. Hauptnebenwirkungen sind lokale Reaktionen, Seh- und Hörstörungen sowie Wachstumsverzögerung und - bei sehr jungen Patienten - Skelettschäden. Die Nebenwirkungen sind Dosis-abhängig. Seltene kritische Nebenwirkungen bei sehr hohen Dosierungen von Deferoxamin sind Nephrotoxizität, interstitielle Pneumonie und Neurotoxizität.

Deferipron

Deferipron war der erste oral verabreichbare Eisenchelator, wurde vor fast dreißig Jahren entwickelt und ist seit 2001 in Europa zur Sekundärtherapie bei Thalassaemia major zugelassen, siehe Medikamentöse Therapie-Protokolle. Deferipron reduziert die Eisenbeladung der Leber, vor allem aber nimmt die im MRT gemessene Eisenbelastung des Herzens durch direkte Chelierung des dort enthaltenen Eisens ab [24]. Besonders wirksam ist Deferipron bei der Behandlung einer manifesten, kritischen Herzeisenüberladung, aber auch bei gestörter Glukosetoleranz, in Kombination mit Deferoxamin.

Kritische Nebenwirkung von Deferipron ist eine schwere Neutropenie. Neutropenien mit einer Gesamtneutrophilenzahl $<1.500/\mu\text{l}$ wurden insgesamt bei 6,5 % der behandelten Patienten (3,5 Fälle/100 Behandlungsjahre) festgestellt. Der Anteil war bei splenektomierten Patienten deutlich geringer als bei Patienten mit intakter Milz. Eine schwere Neutropenie (Gesamtneutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$) wurde mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 2% beobachtet. Weitere, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen sind Übelkeit/Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Arthralgien und ein schwankender Anstieg der Lebertransaminasen.

Deferasirox

Deferasirox steht seit Oktober 2006 als oraler Eisenchelator zur Verfügung. In umfangreichen, auch randomisierten Studien zeigte Deferasirox eine vergleichbare Wirksamkeit wie Deferoxamin bei der Senkung des Lebereisengehaltes und des Serumferritins [25]. Erste prospektive Daten weisen auch auf eine direkte Reduktion des Herzeisens hin. Eine große Studie ergab unlängst eine gute Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung der Eisenüberladung bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten mit Thalassaemia intermedia. 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 und schwererer Hepatopathien sind beschrieben.

Tabelle 7: Eigenschaften derzeit zugelassener Medikamente zur Eisenelimination bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

Eigenschaft	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DSX)
Chelatbildner : Eisen	1:1 (Hexadentat)	3:1 (Bidentat)	2:1 (Tridentat)
Standarddosis (mg/kg/Tag)	(20-)40-60	75-100	(10-)20-40
Verabreichung	subkutan, intravenös (8-12 h, 5-7 Tage/ Woche)	oral 3x täglich	oral 1x täglich
Halbwertszeit	20-30 Minuten	3-4 Stunden	12-16 Stunden
Ausscheidung	Urin, Faeces	Urin	Faeces

6.2.3 Kardiopulmonale Erkrankungen

Die Hämochromatose des Herzens mit ihren kardiopulmonalen Komplikationen ist die Haupttodesursache älterer Thalassämie-Patienten. Die häufigsten Diagnosen sind Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Perikarditis und - vor allem bei Patienten mit Thalassaemia intermedia - die pulmonale Hypertonie. Bei akuter kardialer Dekompensation ist eine entsprechende Notfallversorgung erforderlich. Die Überwachung der kardialen Funktion und der kardialen Eisenbeladung ist Teil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit sekundärer Hämochromatose, siehe Kapitel Kapitel 7. Die Dauertherapie bei kardiopulmonalen Erkrankungen ist nicht Thalassämie-spezifisch. Sie orientiert sich am medizinischen Standard für die jeweilige Komplikation.

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

6.2.4 Endokrinopathie

Endokrine Organe sind hinsichtlich einer Schädigung durch Eisenüberladung besonders empfindlich. Endokrinopathien können aber auch bei unzureichender Transfusionstherapie durch die chronische Anämie induziert oder verschlechtert werden. Die häufigsten endokrinen Funktionsstörungen sind

- primärer und sekundärer Hypogonadismus
- Hypothyreose
- Diabetes mellitus
- Hypoparathyreoidismus
- Hypophyseninsuffizienz (Gonadotropin- und STH-Mangel)
- Nebennierenrindeninsuffizienz

Klinische und laborchemische Diagnostik der sekundären Endokrinopathien sind Bestandteil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, siehe [Tabelle 8](#). Eine neu auftretende Störung der Glukosetoleranz ist bei einigen Patienten durch intensive Chelattherapie reversibel. Die Therapie eines Hormonmangels bei Hypogonadismus, Hypothyreose oder Hypoparathyreoidismus erfolgt durch frühzeitige Substitution. Bei manifestem Diabetes mellitus ohne Ansprechen auf eine intensiviertere 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.

6.2.5 Osteoporose (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom)

Knochenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit transfusionspflichtiger β Thalassämie [9, 26]. 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 vor allem die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus, ein Vitamin D Mangel und der Hypoparathyreoidismus eine wichtige Rolle. Auch eine inadäquate Chelattherapie oder eine frühe und sehr intensive Chelattherapie vor allem mit Deferoxamin erhöhen das Osteoporose-Risiko.

Zur Messung der Knochendichte wird eine hoch auflösende Computertomographie empfohlen. Die DEXA Methode ist aufgrund häufiger Wirbelsäulenveränderungen bei β -Thalassämie-Patienten nur eingeschränkt aussagefähig.

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

- regelmäßiges Transfusionsprogramm
- adäquate Eisenchelatherapie
- Behandlung anderer und prädisponierender Erkrankungen, meist infolge der Eisenüberladung
 - Substitution bei Hypogonadismus

- Substitution bei Hypoparathyreoidismus
- weitere Erkrankungen, siehe Kapitel [6.2.4](#).
- körperliche Aktivität
- Sonnenexposition
- Kalzium-reiche Ernährung
- Bisphosphonate

Bezüglich der Bisphosphonat-Therapie gibt es erste positive Daten aus randomisierten Studien an Patienten mit Thalassaemia major mit Alendronat p.o. wöchentlich, Pamidronat i.v. und Zoledronat i.v., jeweils in Kombination mit Substitution von Kalzium- und Vitamin D. Eine klare Empfehlung für eines dieser Medikamente, die Dauer und die Dosierung gibt es bislang aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch noch nicht.

6.2.6 Thrombosen / Embolien

Thromboembolische Komplikationen tragen bei erwachsenen Patienten mit Thalassaemia major, vor allem aber bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in bedeutendem Maße zur Morbidität bei [[27](#), [28](#)]. In einer frühen retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Thrombosen und Embolien bei 9,6 % von Patienten mit Thalassaemia intermedia und 4 % der Patienten mit Thalassaemia major diagnostiziert. In der bislang größten epidemiologischen Erhebung, die fast 9000

Patienten einschloss, hatten Patienten mit Thalassaemia intermedia eine vierfach höhere Rate thromboembolischer Komplikationen verglichen mit Thalassaemia major Patienten (4% vs. 0.9%) [[29](#)]. Weitere Risikofaktoren sind ein niedriger Hämoglobingehalt (Hb < 9 g/dl), Splenektomie (siehe Kapitel [6.2.9](#).) und Alter >20 Jahre.

Von klinischer Relevanz sind Berichte über klinisch oligo- oder asymptomatische cerebraler Insulte bei erwachsenen Thalassämie-Patienten, wiederum insbesondere bei Thalassaemia intermedia [[30](#)]. Für Patienten mit Thalassaemia intermedia und Thrombozytose nach Splenektomie werden von einzelnen Autoren ab dem 20. Lebensjahr regelmäßige MRT-Untersuchungen des Schädels empfohlen, um bei Anhalt für silente Infarkte ggf. eine prophylaktische Behandlung z.B. mit Aggregationshemmern einleiten zu können [[31](#)]. Systematische, prospektive Studien zur medikamentösen Thrombose- und Embolie-Prophylaxe bei Risikopatienten fehlen.

6.2.7 Infektionen

Vor allem in den 1980er und zu Beginn der 1990er Jahre transfundierte Patienten 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 Lebererüberladung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines hepatozellulären Karzinoms [[32](#)]. Die gezielte virologische Labordiagnostik ist Bestandteil der regelmäßigen Verlaufskontrollen auch bei asymptomatischen Patienten. Die Therapie ist nicht Thalassämie-spezifisch. Sie orientiert sich am medizinischen Standard für die jeweilige Infektionskrankheit, muss aber Besonderheit der Thalassämie-Patienten wie vorbestehende Organbelastungen, spezifische Interaktionen z. B. mit Chelatbildnern oder spezifische Nebenwirkungen wie verstärkte Hämolyse berücksichtigen. Die Thalassämie als hämatologische Grunderkrankung ist keine Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie z.B. mit Ribavirin. Bei Patienten mit Thalassaemia major und HCV-Infektion ist nur eine Kombinationstherapie erfolgversprechend [[33](#)].

6.2.8 Extramedulläre Hämatopoese

Extramedulläre Hämatopoese wird bei bis zu über 20 % der Patienten mit Thalassaemia intermedia, in geringerem Ausmaß auch bei Thalassaemia major - vor allem bei insuffizienter Dauertransfusionstherapie - beobachtet. Die charakteristische Manifestation extramedullärer Blutbildungsherde außerhalb von Leber und Milz ist paraspinal. Eine kritische Komplikation ist Myelonenkompression mit akut auftretender neurologischer Symptomatik.

Myelonenkompression bei extramedullärer Hämatopoese ist eine Notfallsituation. Kurzfristig wirksamste Maßnahme ist die Laminektomie. Mittelfristig wirksam ist die lokale Radiatio. Langfristig ist eine Dauertransfusionstherapie erforderlich. Eine Alternative kann die Behandlung mit Hydroxycarbamid sein, siehe Kapitel [6.2.11](#).

6.2.9 Splenektomie

Die meisten Patienten mit β Thalassämie intermedia oder major entwickeln eine Splenomegalie. Indikationen für eine Splenektomie sind

- Zunahme des Transfusionsbedarfs auf >200ml Erythrozyten/kg KG/Jahr, d.h. >300ml Erythrozytenkonzentrat mit Hkt 60% pro kg KG/Jahr
- Neutro- und / oder Thrombozytopenie
- schwerwiegende, lokale Symptomatik durch die Milzgröße

Das Risiko der Splenektomie liegt in der Operation selbst, der lebenslang erhöhten Rate schwererer Infektionen, dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie insbesondere bei Patienten mit Thalassaemia intermedia. Bei Thalassämie-Patienten fehlen Studien zum Stellenwert der subtotalen Splenektomie, mit der diese Komplikationen eventuell vermeidbar wären. Im Zusammenhang mit der Splenektomie müssen die Empfehlungen zur Impfung und / oder Antibiotikaprophylaxe beachtet werden, siehe Onkopedia [Leitlinie Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie](#).

6.2.10 Cholezystektomie

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

6.2.11 Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid (Hydroxyharnstoff, Hydroxycarbamid) ist ein orales Zytostatikum, welches zusätzlich die Bildung von HbF induziert. Es ist bislang das einzige Medikament, für das bei einem signifikanten Anteil von Patienten mit Thalassaemia intermedia ein Anstieg des Hämoglobingehaltes gezeigt wurde [34].

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.

7 Verlaufskontrollen

7.1 Verlaufsdiagnostik im Verlauf bei β -Thalassaemia major und intermedia

Tabelle 8 enthält Empfehlungen zur Begleitdiagnostik im Zusammenhang mit der Transfusions-therapie bei Thalassaemia major sowie Empfehlungen für verschiedene apparative Untersu-chungen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wichtig sind. Darüber hinaus sind regelmäßige Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenbeladung und ihrer möglichen Folgen notwendig (Kapitel 6.2.).

Tabelle 8: Verlaufsdiagnostik bei Thalassaemia major und intermedia [2]

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
Transfusion	• Blutgruppen, Untergruppen	bei Erstdiagnose	
	• Antikörpersuchtest		vierteljährlich
	• Serologie HBV, HCV, HIV		jährlich
Eisenstoffwechsel	• Ferritin • Transferrinsättigung	ergänzende initiale Diagnostik bei V. a. sekundäre Hämochromatose	monatlich Ergänzend bei unklarem Befund
	• Lebereisengehalt ◦ MRT oder ◦ SQUID		jährlich
	• Herzeisengehalt ◦ MRT (T2* Zeit)	ab 10 Jahre	jährlich
Endokrin	• Wachstumsstadien	bis zum Ende der Pubertät	vierteljährlich
	• Pubertätsstadien	ab 10 Jahre, bis zum Ende der Pubertät	vierteljährlich
	• Knochenalter	ab 10 Jahre, bis zum Ende der Pubertät	nach Indikation
	• Knochendichtemessung	ab 10 Jahre bei Pubertas tarda, ab dem 16. Lj.	nach Indikation alle 2-3 Jahre, und bei Bedarf
	• Labordiagnostik ◦ Wachstumshormone ◦ Kalziumstoffwechsel ◦ Schilddrüse ◦ Glukosestoffwechsel ◦ Geschlechtshormone	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
Kardial	• Echokardiographie	ab 10 Jahre	jährlich
	• EKG	ab 10 Jahre	jährlich
	• Langzeit-EKG	ab 16 Jahre	jährlich
	• Kardio-MRT (funktionell)	ab 16 Jahre	jährlich
Hepatisch	• Sonographie		jährlich
	• Labordiagnostik ◦ ALT, AST, γ GT, AP, Bili ◦ pCHE, Quick, Albumin		monatlich jährlich

Fragestellung	Parameter	Zeitpunkt (Lebensjahr)	Intervall
weitere Organe	• Sonographie Abdomen / Nieren		nach Indikation

Legende:

* Lj-Lebensjahr

7.2 Kontrollen bei asymptomatischen Anlageträgern

Studien zur Effektivität regelmäßiger Kontrollen gibt es nicht. Blutbildanalysen sollten bedarfsorientiert erfolgen, vor allem bei Anämie-Symptomen [35].

8 Betreuung von Patientinnen mit Thalassaemia major in der Schwangerschaft

Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit Thalassaemia major nach wie vor selten, systematische Daten hierzu sind nur in Form von Zentrumsberichten und in einer multizentrischen Erhebung publiziert [36]. 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.

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 Herzfunktionsparametern sollte eine Schwangerschaft geplant werden.

Zur Chelattherapie in der Schwangerschaft wird ebenfalls auf die Leitlinie zur sekundären Eisenüberladung verwiesen. 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. Kleihauer E. Anomale Hämoglobine und Thalassämiesyndrome: Grundlagen und Klinik. Unter Mitarbeit v. E. Kohne u. A.E. Kulozik. Landsberg: Ecomed, 1996
2. Cario H, Kohne E. S1-Leitlinie: Thalassämie. AWMF online 2010; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>
3. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies - a longitudinal study over four decades. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:10.3238/arztebl.2010.0065
4. Cao A, Galanello R: Beta-thalassaemia. Genetics in Medicine 12: 61-76, 2010. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed
5. Ryan K, Bain BJ, Worthington D et al.: Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. B J Haematol 149:35-49, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x

6. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2: 245-55, 2001. DOI:[10.1038/35066048](https://doi.org/10.1038/35066048)
7. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163586/)
8. Vichinsky E: Hemoglobin E syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 79-83, 2007. DOI:[10.1182/asheducation-2007.1.79](https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.79)
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010; 115: 1886-92. DOI:[10.1182/blood-2009-09-243154](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-243154)
10. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD et al. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 152: 512-523, 2011. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x)
11. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 118:3479-8834, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-08-300335](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300335)
12. Angelucci E: Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 456-462, 2010. DOI:[10.1182/asheducation-2010.1.456](https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.456)
13. 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* 1054:186-95, 2005. DOI:[10.1196/annals.1345.023](https://doi.org/10.1196/annals.1345.023)
14. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. *Nature* 467:318-323, 2010. DOI:[10.1038/nature09328](https://doi.org/10.1038/nature09328)
15. Sadelain M, Riviere I, Wang X et al. Strategy for a multicenter phase I clinical trial to evaluate globin gene transfer in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1202: 52-58, 2010. DOI:[10.1111/j.1749-6632.2010.05597.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05597.x)
16. Cario H, Grosse R, Janssen G et al. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF online. 2010; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>
17. Cario H, Grosse R, Janssen G et al. Guidelines for diagnostics and treatment of secondary iron overload in patients with congenital anemia. *Klin Pädiatr* 222:399-406, 2010. DOI:[10.1055/s-0030-1265178](https://doi.org/10.1055/s-0030-1265178)
18. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 36:21-25, 2006. DOI:[10.1016/j.bcmd.2005.11.002](https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.11.002)
19. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with betathalassaemia major. *British Journal of Haematology* 134:438-444, 2006: DOI:[10.1111/j.1365-2141.2006.06203.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06203.x)
20. Fischer R, Piga A, Harmatz P et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci* 1054:350-357, 2005. DOI:[10.1196/annals.1345.043](https://doi.org/10.1196/annals.1345.043)
21. 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)
22. Taher AT, Musallam KM, Wood JC et al. Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. *Am J Hematol* 85: 288-290, 2010. DOI:[10.1002/ajh.21626](https://doi.org/10.1002/ajh.21626)

23. Roberts DJ, Rees D, Howard J et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005: CD004450. [DOI:10.1002/14651858.CD004450.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004450.pub2)
24. Roberts DJ, Brunskill S, Doree C et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007: CD004839. [DOI: 10.1002/14651858.CD004839.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004839.pub2)
25. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD007476. [DOI: 10.1002/14651858.CD007476.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007476.pub2)
26. 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](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05542.x)
27. Borgna-Pignatti C, Carnelli V, Caruso V et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99:76-79, 1998. [PMID:9554453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554453/)
28. Succar J, Musallam KM, Taher AT. Thalassaemia and venous thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis*; 3: e2011025. [DOI:10.4084/MJHID.2011.025](https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.025)
29. 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. [DOI:10.1160/TH06-05-0267](https://doi.org/10.1160/TH06-05-0267)
30. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with betathalassaemia: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:212-217, 2012. [DOI:10.1097/MBC.0b013e3283502975](https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283502975)
31. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F et al. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with betathalassaemia intermedia. *Thromb Haemost* 103:989-93, 2010. [DOI:10.1160/TH09-09-0661](https://doi.org/10.1160/TH09-09-0661)
32. Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: A critical review. *World J Hepatol* 2: 171-174, 2010. [PMID:21160991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160991/)
33. Inati A, Taher A, Ghorra S et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 130:644-646, 2005. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05645.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05645.x)
34. Karimi M: Hydroxyurea in the management of thalassaemia intermedia. *Hemoglobin* 33 S1:S177-S182, 2009. [PMID:20001623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001623/)
35. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N et al.: Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol* 141: 407-410, 2008. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07071.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07071.x)
36. Origa R, Piga A, Quarta G et al. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 95: 376-381, 2010. [DOI:10.3324/haematol.2009.012393](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.012393)

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

Prof. Dr. med. Stefan Eber

Schwerpunktpraxis Pädiatrische
Hämatologie/Onkologie und
Kinderklinik der TU München
Waldfriedhofstr. 738
81377 München

praxis@kid-z.de

Prof. Dr. Elisabeth Kohne

Universitätsklinikum Ulm
Klinik f. Kinder- u. Jugendmedizin
Speziallabor f. Hämatologie
Eythstr. 24
89075 Ulm

elisabeth.kohne@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Andreas E. Kulozik

Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Päd. Onkologie und Hämatologie
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
Institut für klinische Transfusionsmedizin
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm

h.schrezenmeier@blutspende.de

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

PD Dr. med. Isrid Sturm

Westendallee 87
14052 Berlin

isridsturm@gmx.net

Prof. Dr. med. André Tichelli

Universitätsspital Basel
Diagnostische Hämatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

atichelli@uhbs.ch

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen