

---

## Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

---

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

---

# Thalassämie

*Vorbemerkung: Die Leitlinie „Thalassämie“ ist zur besseren Übersicht und Verständlichkeit in die zwei Hauptkapitel „ $\beta$ -Thalassämie“ und „ $\alpha$ -Thalassämie“ unterteilt, die jeweils Kapitel zu Definition, Basisinformation, Leitsymptomen, Diagnostik und Therapie enthalten.*

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

### **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 (14, 33). In Abhängigkeit von den involvierten Globingenen wird die Erkrankung als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämie bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa ist insbesondere die  $\beta$ -Thalassämie von Bedeutung. Nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt die Einteilung in Thalassaemia minor = heterozygote  $\beta$ -Thalassämie, Thalassaemia major = i.d.R. homozygote oder gemischt-heterozygote  $\beta$ -Thalassämie mit Transfusionsabhängigkeit (s. Kap. 4.2.) und Thalassaemia intermedia = meist homozygote oder gemischt-heterozygote  $\beta$ -Thalassämie mit zusätzlichen genetischen Einflussfaktoren, die zu einer Abmilderung der für die Thalassaemia major typischen Symptome führen (11, 14, 24, 33).

### **2. Leitsymptome**

#### *Thalassaemia major*

Die Thalassaemia major führt meist bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie (11). 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, mikrozytär-hypochrome Anämie aufgrund einer hochgradig ineffekti-

ven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig; unbehandelt sterben sie in der frühen Kindheit. In Deutschland wird dieses Vollbild der Erkrankung aufgrund der in der Regel früh einsetzenden Transfusionstherapie kaum noch gesehen. Die regelmäßige Transfusionstherapie führt jedoch im Laufe der Erkrankung aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (Hämosiderose), zu der in Abhängigkeit von der Intensität und Effizienz der Transfusionstherapie zusätzlich die wegen der gesteigerten, ineffektiven Eigenerythropoese erhöhte intestinale Eisenresorption beiträgt.

#### *Thalassaemia intermedia*

Patienten 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) sowie zusätzliche spezifische Komplikationen (u.a. Thrombosen, Tumore durch extramedulläre Blutbildung, Ulcera cruris, Cholezystolithiasis, pulmonale Hypertension) (siehe Kapitel 6). Das Spektrum der phänotypischen Ausprägung ist dabei sehr breit. Während einige Patienten bereits im Alter von etwa 2 Jahren erste Veränderungen aufweisen, führen bei einzelnen Patienten z.B. neurologische Symptome zuweilen erst im Erwachsenenalter zu einer weitergehenden diagnostischen Abklärung und Therapie (1, 26, 27).

#### *Thalassaemia minor*

Patienten mit einer Thalassaemia minor haben in der Regel bei nur gering erniedrigtem oder normalem Hämoglobingehalt keine oder nur milde klinische Symptome vergleichbar denen von Patienten mit milder Anämie anderer Ursache (z.B. bei Eisenmangel) (23). Ein zusätzlicher Eisenmangel (bei etwa 10% der Kinder mit heterozygoter  $\beta$ -Thalassämie, die primär wegen einer ungeklärten hypochromen Anämie untersucht werden sowie häufig bei Schwangeren) kann zu einer ausgeprägten Anämie führen und muss dann wie bei sonstigen Eisenmangelanämien durch orale Eisensubstitution behandelt werden. Wichtig ist bei Patienten mit Thalassaemia minor die Untersuchung und gegebenenfalls genetische Beratung von Familienangehörigen.

## **3. Diagnostik**

### **3.1. Ausschlussdiagnostik**

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.

### **3.2. Nachweisdiagnostik**

Eine Thalassaemia major ist wahrscheinlich bei einem 4-12 Monate alten (selten älteren) Kind mit mikrozytär-hypochromer und hämolytischer Anämie, Hepatosplenomegalie und mangelhafter körperlicher Entwicklung, dessen Eltern aus einem der Länder mit hoher Thalassämieprävalenz stammen. Dazu gehören neben den Mittelmeerländern (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien) auch Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z.B. Iran, Irak, Afghanistan) sowie des indischen Subkontinents und afrikanische Länder. 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  $\beta$ -Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01% (31).

Die Diagnostik umfasst obligat die hämatologischen Basisparameter sowie eine Hämoglobin-Analyse (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. Zum Nachweis der Thalassämie-Mutation folgt eine DNA-Analyse (s. Kap. 3.4.). Bei den ebenfalls zur Thalassaemia major führenden Kombinationsformen (Compound-Heterozygotie) mit Hb Lepore (= HbLepore- $\beta$ Thalassämie) oder HbE (= HbE- $\beta$ Thalassämie) sowie bei Homozygotie für Hb Lepore erfolgt die

diagnostische Spezifizierung durch den Nachweis der anomalen Hb-Komponente innerhalb der entsprechenden Zusammensetzung des Blutfarbstoffes (12).

### 3.3. Entbehrliche Diagnostik

Bei Kindern mit typischer Symptomatik und ethnischer Herkunft sind zusätzliche Untersuchungen zur Anämieabklärung vor Ausschluss einer Thalassämie entbehrlich.

### 3.4. Zielsetzung einzelner diagnostischer Verfahren

Die HbF-Zellen-Färbung und die quantitative HbF-Bestimmung dienen dem Nachweis der HbF-Vermehrung; die vollständige Hämoglobinanalyse der qualitativen und quantitativen Bestimmung des Hämoglobinmusters. Die molekulargenetische Analyse erfolgt zur Identifizierung des zugrundeliegenden molekularen Defektes sowie bei entsprechender klinischer Fragestellung, insbesondere beim klinischen Phänotyp einer Thalassaemia intermedia, zur Abklärung zusätzlicher genetischer Einflussfaktoren, darunter vor allem homozygote oder gemischt-heterozygote  $\beta$ -Globingen-Mutationen mit hohen Restaktivitäten, die Kombination einer Thalassaemia major mit einer hereditären HbF-Persistenz (HPFH) oder  $\alpha$ -Thalassämie-Mutationen und dominante  $\beta$ -Thalassämien (7, 12, 15). Familienuntersuchungen (Blutbild, Hb-Analyse) und die molekulargenetische Identifizierung der Thalassämie-Mutationen bei den Eltern sind für die genetische Beratung, gegebenenfalls auch zur Vorbereitung einer späteren Pränataldiagnostik, vielfach auch für prognostische Fragen, unerlässlich. Bei prognostischen Beurteilungen muss berücksichtigt werden, dass keine eindeutige Beziehung zwischen Genotyp und phänotypischer Ausprägung der Erkrankung besteht (32). Nach Diagnosestellung einer Thalassaemia major wird die HLA-Typisierung des Patienten sowie der (eventuellen) Geschwister empfohlen, um die Therapieoption einer Stammzelltransplantation (s. Kap. 4.1.) prüfen zu können.

### 3.5. Erforderliche Labor- und apparative Untersuchungen

Die nachfolgende Tabelle enthält Empfehlungen zur Diagnostik bei Verdacht auf ein Thalassämie, zur Begleitdiagnostik im Zusammenhang mit der Transfusionstherapie bei Thalassaemia major sowie Empfehlungen für verschiedene apparative Untersuchungen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wichtig sind. Darüber hinaus sind regelmäßige Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenbeladung und ihrer möglichen Folgen notwendig. 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 (2). Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten endokrinologischen und kardiologischen Untersuchungen sind ebenfalls in der genannten Leitlinie enthalten.

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 ab 10 Jahre bei Indikation (P. tarda))	E
Transfusion	Blutgruppe, Untergruppen,	N		ab 16 Jahre jährl.	N
	Antikörpersuchtest			Kardiologie	Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.)
	Serologie HBV, HCV, HIV jährl.	N		EKG jährl. (ab 10 Jahre.)	N
				Langzeit-EKG jährl. (ab 16 Jahre)	N
				Kardio-MRT (funktionell) jährl. (ab 10 Jahre.)	N
			Sonographie	Abdomen / Nieren jährl.	N

(N = notwendige Verfahren, E = im Einzelfall nützliche Verfahren).

## 4. Therapie

Nach Diagnosestellung sollte der Patient zur Beratung und Festlegung des therapeutischen Vorgehens bei einem in der Betreuung von Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie erfahrenen pädiatrischen Hämatologen vorgestellt werden. Auch bei eventuellen Fragen der Abgrenzung des klinischen Bildes einer Thalassaemia major gegenüber einer Thalassaemia intermedia sollte ein entsprechend erfahrener Hämatologe konsultiert werden.

### 4.1. Kausale Behandlung

Eine kausale Behandlung der Thalassaemia major ist derzeit nicht möglich. Eine kurative Therapiemöglichkeit besteht in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT). Bei Vorhandensein eines HLA-identischen verwandten Spenders (Geschwister) gilt diese bei Patienten mit Thalassaemia major als Therapie der Wahl. Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei allerdings zur Vermeidung transplantationsassoziierter Komplikationen eine ausgesprochen stringente Spenderauswahl erfolgen sollte (16, 17, 25). Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist aktuell als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT, insbesondere von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Thalassämiepatienten hinsichtlich der Langzeit-Morbidität und –Mortalität berücksichtigt werden. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten Spender für die Behandlung z.B. von Patienten mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar.

### 4.2. Symptomatische Behandlung

Die symptomatische Behandlung der Thalassaemia major beinhaltet eine regelmäßige Transfusions-therapie 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 (3, 24, 33).

Als Indikation für den Beginn der Transfusionsbehandlung gilt ein wiederholtes Absinken der Hämoglobinkonzentration auf unter 8 g/dl. Bei typischen klinischen Symptomen kann auch bei konstanten Werten leicht oberhalb dieser Hämoglobinkonzentration der Beginn eines regelmäßigen Transfusionsprogrammes indiziert sein. Der empfohlene Basis-Hämoglobingehalt zur permanenten, wirksamen, weitgehenden Suppression der endogenen Erythropoese beträgt 9-10,5 g/dl (33).

Als Transfusionsintervall wird i.d.R. ein 3-wöchiger Abstand empfohlen. Die Transfusionsmenge beträgt bei einem Hämatokrit des Erythrozytenkonzentrates von 60% meist 12-14 ml/kg/KG, der Ziel-Hb nach Transfusion 13-13,5g/dl. Kürzere Transfusionsabstände mit entsprechend geringem Transfusionsvolumen sind möglich. Aufgrund der höheren zeitlichen Belastung für den Patienten durch häufigere Transfusionen sind diese häufig nicht erwünscht, andere Patienten empfinden dies trotz des höheren zeitlichen Aufwandes als angenehmer, da der Hb-Wert dadurch geringeren Schwankungen unterliegt. 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.

### 4.3. Medikamentöse Therapie zur Eisenelimination (Chelattherapie)

Der Beginn der 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 scheint) und/oder der Lebereisengehalt die untere Grenze des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereiches übersteigt. Je nach Transfusionsmenge werden diese Grenzwerte nach 10-15 Transfusionen (ca. 200ml Erythrozytenkonzentrat/kgKG = ca. 120g Erythrozyten/kgKG) erreicht. Für die Primärtherapie werden in Abhängigkeit vom Alter des Patienten der in der Regel als subkutane Dauerinfusion zu verabreichende Chelatbildner Deferoxamin und der orale Chelatbildner Deferasirox empfohlen. Für die Sekundärtherapie steht außerdem der orale Chelatbildner 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), der Chelattherapie bei Thalassaemia intermedia sowie der intensivierten Chelattherapie, wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (AWMF-Leitlinie 025/029, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html> )(2).

### 4.4. Interventionelle Therapiemaßnahmen

#### **4.4.1. Komplikationen der Hämosiderose**

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 (s. AWMF-Leitlinie 025/029); aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen sollte diese Therapie in enger Absprache mit einem in der Behandlung von Thalassämiepatienten erfahrenen Hämatologen erfolgen. Auch eine neu auftretende Störung der Glukosetoleranz ist bei einigen Patienten durch intensive Chelattherapie reversibel.

Wichtig ist die intensive Zusammenarbeit mit pädiatrischen und internistischen Endokrinologen sowie Gynäkologen zur Planung der adäquaten Therapie siderose-bedingter endokriner Funktionsstörungen wie Hypogonadismus, Wachstumsstörungen, Glukoseintoleranz, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus und Hypocorticismus (selten) sowie Osteopenie/ Osteoporose.

#### **4.4.2. Osteopenie-Osteoporose-Syndrom**

Eine besondere Stellung unter den Folgeerkrankungen bei Patienten mit Thalassaemia major nimmt das Osteopenie-Osteoporose-Syndrom ein. Mehr als die Hälfte der Patienten sind im Laufe ihres Lebens betroffen, klinische Symptome im Sinne schwerer Knochenschmerzen und/oder pathologischer Frakturen treten in der Regel beginnend mit dem 3.-4. Lebensjahrzehnt auf (28). In der Ätiologie spielen viele Faktoren eine Rolle, u.a. eine unzureichende Transfusionstherapie mit entsprechend anhaltend exzessiver Eigenerythropoese, eine inadäquate Chelattherapie mit sid-

erose-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 Vermeidung von Hormonmangelsituationen wird bei vielen Patienten mit Thalassemia 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 (s. Kap. 3.5.). Die Behandlung beruht auf vier wesentlichen Säulen: 1. die Vermeidung zusätzlicher Risikofaktoren wie körperlicher Inaktivität und Rauchen, 2. eine adäquate Transfusions- und Chelattherapie, 3. die Behandlung zugrunde liegender bzw. prädisponierender Erkrankungen, meist infolge der Eisenüberladung (Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus, Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel), 4. die Behandlung mit Biphosphonaten. Diesbezüglich gibt es erste positive Daten aus randomisierten Studien an Patienten mit Thalassemia major mit Alendronat (p.o.), Pamidronat (i.v. monatlich) und Zoledronat (i.v. 3-6 monatlich) in Kombination mit einer Kalzium – und Vitamin-D- Substitution (28). Eine klare Empfehlung für eines dieser Medikamente, die Dauer und die Dosierung gibt es bislang aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch noch nicht.

#### **4.4.3. Infektionen**

Transfusionsassoziierte Infektionen sind in Deutschland selten. Relevant erscheint hierbei vor allem die Hepatitis-C-Infektion, eine Seropositivität war bei 22% der Patienten des deutschen Thalassemieregisters zu diagnostizieren. Die auf Grundlage der publizierten Daten derzeit wirksamste Therapie für Thalassämiepatienten mit chronischer HCV-Infektion (vor allem bei HCV-Serotyp Ib) besteht in der Kombinationsbehandlung mit (peg)Interferon-alpha und Ribavirin, die im Gegensatz zur (peg)Interferon-Monotherapie eine deutlich höhere Response-Rate erzielt (60-70% vs.25-30%) (10, 18). Dabei ist der erhöhte Transfusionsbedarf aufgrund der Ribavirin-assoziierten Hämolyse (um bis zu 30%) sowie die Tatsache zu beachten, dass Hämoglobinopathien entsprechend der aktuellen Zulassung von Ribavirin eigentlich eine Kontraindikation darstellen. Dennoch sollte ein Thalassämiepatient mit chronischer HCV-Infektion unbedingt behandelt werden, da für diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko besteht an einem Leberzell-Karzinom zu erkranken.

#### **4.5. Splenektomie**

Die meisten Patienten entwickeln eine Milzvergrößerung, in einigen Fällen mit späterem Hypersplenie-Syndrom. Die Splenektomie ist indiziert 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. Entwicklung einer Neutropenie u./o. Thrombozytopenie sowie bei schweren lokalen Symptomen aufgrund der Milzgröße (3, 22). Zur Erfassung des Transfusionsbedarfes ist die zeitnahe sorgfältige Dokumentation des jeweiligen Volumens an Erythrozytenkonzentrat bei jeder Transfusion erforderlich.

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

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

Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit Thalassemia major nach wie vor selten, systematische Daten hierzu sind nur in Form von Zentrumsberichten publiziert (21, 30). Daher können hier nur unverbindliche Empfehlungen gegeben werden. Die Transfusionstherapie wird während der Schwangerschaft in der Regel in gleichen Abständen bei allerdings steigendem Transfusionsbe-

darf 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 Thalassämiepatientinnen ist die Berücksichtigung sideroser-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 (siehe AWMF-Leitlinie 025/029).

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.

## **6. Diagnose und Therapie der Thalassaemia intermedia**

Die Thalassaemia intermedia (TI) ist eine 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  $\beta$ -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch verschiedene Einflussfaktoren modifiziert wird. Die molekulargenetische Untersuchung zur Identifizierung dieser Faktoren und zur pathogenetischen Abgrenzung einer Thalassaemia intermedia von der Thalassaemia major wird empfohlen (s. Kap. 3.4.). Die Entscheidung für oder gegen eine Transfusionsbehandlung ist allerdings daraus nicht abzuleiten (s.u.).

Das klinische Spektrum der Präsentation von Patienten mit TI ist sehr breit (26, 27). Milde betroffene Patienten 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 Patienten mit TI 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, bei Patienten mit milderem Phänotyp erst später im Erwachsenenalter klinische Veränderungen infolge der stark gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese oder Symptome einer Anämie auf - bei Kindern und Jugendlichen vor allem Wachstums-/Entwicklungsstörungen. Die besondere Herausforderung bei der Betreuung von TI-Patienten liegt darin, rechtzeitig die Notwendigkeit des Beginns einer regelmäßigen Transfusions-therapie wie bei Thalassaemia major zu erkennen. Spätestens beim Auftreten erster Wachstums- oder Entwicklungsstörungen, Knochenveränderungen (insbesondere die Facies thalassaemica infolge Hypertrophie der Gesichtsknochen) oder Leistungseinschränkungen ist diese indiziert. Eine spontane Besserung der Symptomatik tritt bei diesen TI-Patienten nicht auf, eine Verschlimmerung ist zu erwarten. Eine Splenektomie kann bei diesen Patienten vorübergehend das Problem der Anämie lösen, nicht aber das der durch die ineffektive Erythropoese bedingten Veränderungen, mit zusätzlichem Risiko für Postsplenektomie-Komplikationen. Für ältere Kinder, jugendliche und erwachsene Patienten ist das Gesamtbild der klinischen Präsentation zu betrachten, wobei folgende Punkte berücksichtigt werden sollten: 1. Wachstum und Entwicklung, 2. Vorhandensein extramedullärer Blutbildungsherde, insbesondere die Entwicklung von paravertebralen Pseudotumoren mit Kompressionssymptomen, 3. Endokrine Störungen (insbesondere Osteopenie, Frakturen, Knochenschmerzen, Infertilität), 4. Kardiopulmonale Situation (insbesondere pulmonale Hypertension, Li- u. Re-Herzinsuffizienz), 5. Hyperkoaguabilität (Infarkt, Thrombose, Embolie, zusätzliche Risikofaktoren), 6. Anämie-Symptome (Belastungsintoleranz), 7. Psychologische Belastungen (Depressionen, schlechte Leistungen etc.)(1, 26, 27). Patienten mit Thalassaemia intermedia müssen daher im Verlauf regelmäßig sorgfältig untersucht werden. Ein „Aus-dem-Auge-verlieren“ und zu lan-

ges Hinauszögern des Beginns einer Transfusionsbehandlung kann sehr negative Folgen für den Patienten nach sich ziehen.

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 Dauertransfusionstherapie, 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). Auch Patienten ohne Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige Hämosiderose.

Angesichts der Fortschritte in den Bereichen der Transfusions- und Eiseneliminationstherapie, die zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung und -qualität von Patienten unter Dauertransfusionstherapie geführt haben und führen werden, sowie angesichts der deutlichen Morbidität von älteren TI-Patienten ist derzeit international eine Entwicklung hin zum großzügigeren und frühzeitigeren Beginn einer regelmäßigen Transfusionstherapie bei Patienten mit TI zu erkennen (1, 26, 27). Insbesondere bei Kindern mit mittelschwerem oder schwerem Verlauf einer TI sollte dabei auch berücksichtigt werden, dass bei Transfusionsbeginn im Alter < 3 Jahre ein deutlich geringeres Risiko für das bei TI-Patienten mit späterem Transfusionsbeginn häufig zu beobachtende Problem der sekundären Alloimmunisierung vorliegt (1).

Einige Patienten mit Thalassaemia intermedia, die eine der genannten Behandlungsindikationen aufweisen, können erfolgreich mit Hydroxycarbamid, Butyratderivaten oder Zytidin-Analoga behandelt werden (1, 26). Dabei sind potentielle Nebenwirkungen der Therapie (u.a. Hämatotoxizität) zu beachten. Da es sich bei diesen Therapieoptionen trotz einiger publizierter Kohortenstudien (insbesondere zu Hydroxycarbamid) derzeit noch um individuelle Heilversuche mit experimentellem Charakter handelt, sollte bei entsprechenden Fragen ein in der Behandlung von Patienten mit Thalassämie erfahrenes Zentrum kontaktiert werden.

## **6. Psychosoziale Betreuung und Transition**

Die psychosozialen Probleme müssen in der Langzeitbetreuung der chronisch kranken Patienten auch vor dem Hintergrund der großen prognostischen Bedeutung einer guten Therapie-Compliance angemessen berücksichtigt werden. Dazu gehört u.a. die regelmäßige Mitbetreuung durch klinische Psychologen, Sozialarbeiter und Sozialpädagogen sowie die Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen in Einrichtungen, die im Umgang mit der Erkrankung erfahren sind (8, 9). 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 Patienten und Familie bei Beginn der Chelattherapie, die direkte Aufklärung und Schulung des Kindes über alle Aspekte seiner 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 in der Betreuung ist die Vermeidung von Fehlzeiten in Schule, Ausbildung und Beruf durch tagesklinische oder ambulante Transfusionsbehandlung am Nachmittag oder, wenn möglich, auch an Wochenenden.

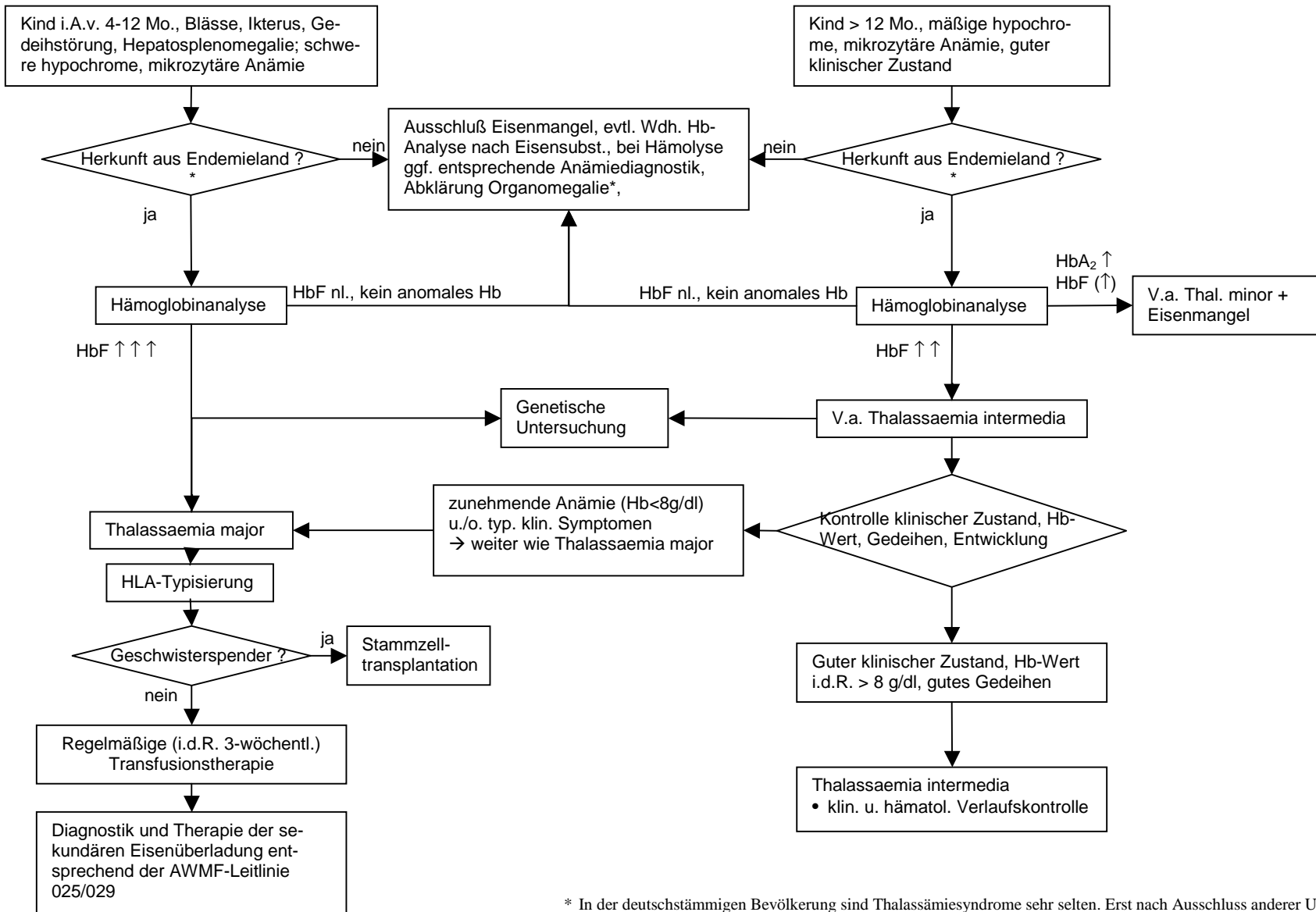
Patienten und Familien sollten auf die Existenz von Selbsthilfegruppen (z.B. IST e.V., Thalassämieverein Ulm e.V., SAM Deutschland e.V. / Verein für seltene Anämien, u.a.) hingewiesen, Kontakte gegebenenfalls vermittelt werden.

Der Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin (Transition) für Patienten mit Hämoglobinopathien ist kein singuläres Ereignis, sondern ein fortlaufender und lang dauernder Prozess. Übergangsprogramme in Zusammenarbeit zwischen Pädiatrie und Erwachsenenmedizin sind dafür nötig. Diese sollten insbesondere folgende Aspekte berücksichtigen: die Implementierung gemeinsamer Betreuungsstandards, eine enge Zusammenarbeit im multidisziplinären Team und zwischen pädiatrischen und internistischen Hämatologen, die Ausbildung des medizinischen Personals, die Schulung des Patienten, seine 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 des Patienten und seinem sozialen

Hintergrund gehandhabt werden. So kann letztlich der Prozess des Übergangs von der Kinderheilkunde in die Erwachsenenmedizin auf der Grundlage eines standardisierten Programms auf einen Patienten individuell zugeschnitten werden.

Bislang ist das Problem der Transition und die Fortsetzung der fachkundigen, umfassenden Therapie unter Berücksichtigung der psychosozialen Umstände in der Erwachsenenmedizin für Patienten mit Thalassaemia major in Deutschland weitestgehend ungelöst. Zu fordern ist die Einrichtung von Zentren zur Altersgruppen-übergreifenden Betreuung dieser Patienten unter Einbeziehung von pädiatrischen und internistischen Hämatologen, Psychologen und Sozialdienstmitarbeitern in Kooperation mit den anderen Fachdisziplinen wie Kardiologie, Endokrinologie, Gynäkologie und Orthopädie.

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



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

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

## 1. Definition und Basisinformation

Den  $\alpha$ -Thalassämie-Syndromen liegt eine Störung der quantitativen Synthese von  $\alpha$ -Globinketten zugrunde. Sie kommen in hoher Frequenz in den subtropischen Malaria-Endemiegebieten vor, d.h. in der Bevölkerung Asiens, Arabiens und Afrikas, weniger häufig im Mittelmeerraum. Bei den in Deutschland lebenden Migranten zeigt die Zahl der bislang diagnostizierten Patienten mit  $\alpha$ -Thalassämien einen starken Anstieg. Nachweislich sind inzwischen 3098 Fälle diagnostiziert worden (in der Mehrzahl Minor-Formen), darunter 214 deutsch-stämmige Kinder bzw. Erwachsene ((13) und unveröffentlichte Daten Hb-Labor Ulm, Stand 11/2010). Molekulare Ursache ist meistens eine partielle oder totale Deletion eines oder mehrerer der insgesamt vier  $\alpha$ -Globingene, 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. Weiterhin gibt es (selten) die sogenannten Nicht-Deletionsformen, die durch Punktmutationen hervorgerufen werden (6, 11, 14, 20, 33).

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 jeweils heterozygote und homozygote Formen, außerdem Kombinations- und Interaktionsformen und 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 ( $--/--$ ) (6, 14, 33).

## 2. Leitsymptome

Die Minima-Form der  $\alpha$ -Thalassämie ist klinisch inapparent. Sie ist erkennbar an einer leichten Mikrozytose und Hypochromasie bei normalen oder minimal erniedrigten Hämoglobin-Werten.

Die  $\alpha$ -Thalassaemia minor weist dagegen in unterschiedlicher Ausprägung eine geringe Erniedrigung des Hb-Wertes sowie eine Hypochromasie und Mikrozytose auf. Das Serumferritin ist bei ausreichender Eisenversorgung normal bis leicht erhöht.

Die HbH-Krankheit bewirkt bereits im Neugeborenenalter eine deutliche Normabweichung der Blutbilddaten. Die Orientierungswerte sind: Hb  $\approx$  12 g/dl, MCV 71 fl, MCH 22-32 pg. Im Blutaussstrich sieht man eine ausgeprägte Aniso-Poikilozytose sowie Targetzellen und Tränentropfen-Formen.

Im späteren Kindesalter und bei Erwachsenen ist die HbH-Krankheit gekennzeichnet durch eine relevante hämolytische Anämie mit einem Hb-Wert meist zwischen 7 und 12 g/dl. Die Retikulozytenzahl ist auf etwa 50-100 % erhöht. Im Blutaussstrich findet man die oben beschriebenen Veränderungen. Die Patienten sind in ihrem Allgemeinbefinden meist deutlich beeinträchtigt. Die Lebenserwartung ist normal. Leber und Milz sind in 70-80 % der Fälle vergrößert. Krisenhafte Anämisierungen (hämolytisch und aplastisch bedingt) entstehen durch virale Infekte und oxidative Noxen (Medikamente, Chemikalien) und in der Schwangerschaft (4). Komplikationen meist jenseits des Kindesalters sind kardiale Probleme, Gallensteine, Unterschenkelgeschwüre und ein Folsäuremangel (6).

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 enorme Hepatosplenomegalie, nicht

selten auch Herz- und Skelettfehlbildungen (19). Die Kinder sind hochgradig anämisch ( $\text{Hb} \leq 6$  g/dl). Im Blutbild auffällig sind eine Poikilozytose mit Hypochromie, Targetzellen, verschiedene z.T. bizarre Erythrozyten-Formatypen und eine meist erhebliche Erythroblastose. Die Kinder sterben unbehandelt intrauterin oder wenigen Stunden postpartal an Hypoxie.

### **3. Diagnostik**

Die Minima- und Minorformen der  $\alpha$ -Thalassämie sind hämatologisch nicht mit absoluter Sicherheit zu diagnostizieren. Der früher übliche Versuch des Nachweises einzelner HbH-Zellen (s.u.) ist nicht sensitiv genug und daher als Basistest obsolet. Das einzig sichere diagnostische Verfahren ist die DNA-Analyse mit Nachweis einer  $\alpha$ -thalassämischen Deletion, seltener einer Punktmutation (20).

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.

Hinweisendes Symptom bei der HbH-Krankheit ist die stark hypochrome, unterschiedlich schwere hämolytische Anämie. Die Hämoglobinanalyse 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 (5-) 10-15 % HbH auf der Elektrophorese. Bei der HbH-Krankheit kann die Diagnose auch durch den Nachweis von HbH-Zellen nach Inkubation der Erythrozyten mit Brillantkresylblau und Anfertigung von Ausstrichpräparaten erfolgen.

Die Diagnostik des Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndroms kann aus einer pränatal entnommenen kindlichen Blutprobe oder direkt nach der Geburt (z.B. aus Nabelschnurblut) erfolgen. Mittels Hämoglobinanalyse erfolgt die Abgrenzung gegenüber anderen fetalen bzw. neonatalen Hydropsformen. Das Hämoglobinmuster besteht überwiegend aus Hb Bart's (je nach Genotyp > 80 %), des Weiteren sind Spuren von HbH und Hb Portland vorhanden.

Zur Definition der molekularen Defekte kann eine DNA-Analyse sowohl bei der HbH-Krankheit als auch beim Hb-Bart's Syndrom durchgeführt werden.

### **4. Therapie**

Die Therapie der  $\alpha$ -Thalassämien erfolgt in der Regel in dafür ausgewiesenen Zentren bzw. durch entsprechend erfahrene pädiatrische Hämatologen. Sie erfordert je nach Manifestationsform unterschiedliche Maßnahmen.

#### **4.1. Kausale Behandlung**

Eine kausale Behandlung ist nicht möglich. Die einzig kurative Therapie ist die Stammzelltransplantation (29).

#### **4.2. Symptomatische Behandlung**

Die Minima- und Minorformen der  $\alpha$ -Thalassämien bedürfen keiner Therapie. Eine Eisensubstitution ist (außer bei gleichzeitig bestehendem Eisenmangel) kontraindiziert.

Die Therapie der HbH-Krankheit richtet sich nach dem klinischen Schweregrad des sehr variablen Krankheitsbildes. Transfusionen sind selten indiziert. Sie können bei krisenhafter Anämisierung (hämolytische und/oder aplastische Krisen, junges Kindesalter), aber auch z.B. während einer Schwangerschaft notwendig werden. Eine regelmäßige Substitution mit Folsäure (z.B. 5 mg/Woche) kann zur Steigerung des Hb-Gehaltes bei der chronisch hämolytischen Anämie beitragen. Eine Eisensubstitution ist (mit Ausnahme eines gleichzeitig bestehenden Eisenmangels) kontraindiziert.

Eine Splenektomie kann notwendig werden bei ausgeprägter Splenomegalie, Hypersplenie-Syndrom und Zunahme der Transfusionsfrequenz (Cave: Risiken der Splenektomie) (14). Beim Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom sind die betroffenen Feten und Neugeborenen extrem gefährdet. Die Anämie sollte frühestmöglich intrauterin erkannt werden, nach Möglichkeit auch deren ursächliche Klärung erfolgen. Bereits vor der Geburt sind Transfusionen erforderlich, die postnatal weitergeführt werden, im Verlauf analog dem Dauertransfusionsregime wie bei der  $\beta$ -Thalassaemia major (einschließlich späterer Eiseneliminationstherapie). Zunehmend wird die Stammzelltransplantation als Therapieoption angestrebt (5, 29).

## Literatur

1. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 138 (3): 291-304, 2007.
2. Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G. Guidelines for Diagnostics and Treatment of Secondary Iron Overload in Patients with Congenital Anemia. *Klin Padiatr* 222 (6): 399-406, 2010.
3. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E. Epidemiological situation and treatment of patients with thalassaemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassaemia study. *Ann Hematol* 79 (1): 7-12, 2000.
4. Cheng ML, Ho HY, Tseng HC, Lee CH, Shih LY, Chiu DT. Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of alpha-thalassaemia. *Br J Haematol* 128 (1): 119-27, 2005.
5. Chik KW, Shing MM, Li CK, Leung TF, Tsang KS, Yuen HL, Cheng SH, Yuen PM. Treatment of hemoglobin Bart's hydrops with bone marrow transplantation. *J Pediatr* 132 (6): 1039-1042, 1998.
6. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 101 (3): 791-800, 2003.
7. Galanello R, Sanna S, Perseu L, Sollaino MC, Satta S, Lai ME, Barella S, Uda M, Usala G, Abecasis GR, Cao A. Amelioration of Sardinian beta<sup>0</sup> thalassaemia by genetic modifiers. *Blood* 114 (18): 3935-7, 2009.
8. Goldbeck L, Baving A, Kohne E. [Psychosocial aspects of beta-thalassaemia: distress, coping and adherence]. *Klin Padiatr* 212 (5): 254-9, 2000.
9. Hoch C, Gobel U, Janssen G. [Psychosocial support of patients with homozygous beta-thalassaemia]. *Klin Padiatr* 212 (4): 216-9, 2000.
10. Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, Sharara AI. 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 (4): 644-6, 2005.
11. Kleihauer E. Anomale Hämoglobine und Thalassämiesyndrome: Grundlagen und Klinik. Unter Mitarbeit v. E. Kohne u. A.E. Kulozik. Landsberg: Ecomed, 1996.
12. Kohne E. Diagnostik von Hämoglobinopathien. *J Lab Med* 28 (5): 400-409, 2004.
13. Kohne E, Kleihauer E. Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Arztebl Int* 107 (5): 65-71, 2010.
14. Kulozik AE. Thalassämien. In: Gadner H, Gaedicke, G.; Niemeyer, C; Ritter J, eds. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, 2005.
15. Kulozik AE, Bellan KA, Kohne E, Kleihauer E. A deletion/inversion rearrangement of the beta-globin gene cluster in a Turkish family with delta beta zero-thalassaemia intermedia. *79 (9): 2455-2459, 1992.*
16. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, Vacca A, De Stefano P, Piras E, Ledda A, Piroddi A, Littera R, Nesci S, Locatelli F. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassaemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 1054: 186-95, 2005.
17. La Nasa G, Giardini C, Argioli F, Locatelli F, Arras M, De Stefano P, Ledda A, Pizzati A, Sanna MA, Vacca A, Lucarelli G, Contu L. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassaemia: the effect of extended haplotypes. *Blood* 99 (12): 4350-6, 2002.
18. Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol* 117 (3): 755-8, 2002.
19. Liang ST, Wong VC, So WW, Ma HK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 92 (7): 680-4, 1985.
20. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Rev* 17 (1): 43-53, 2003.
21. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, Galanello R. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 95 (3): 376-81, 2010.

22. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 32 (4): 262-268, 1995.
23. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ. Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol* 141 (3): 407-10, 2008.
24. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 353 (11): 1135-46, 2005.
25. Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, Childs RW. Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*: 372-97, 2003.
26. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 37 (1): 12-20, 2006.
27. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 115 (10): 1886-92, 2010.
28. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1202: 237-43, 2010.
29. Thornley I, Lehmann L, Ferguson WS, Davis I, Forman EN, Guinan EC. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and postnatal hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 32 (3): 341-2, 2003.
30. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1054: 300-307, 2005.
31. Vetter B, Schwarz C, Kohne E, Kulozik AE. Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. *Br J Haematol* 97 (2): 266-272, 1997.
32. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2 (4): 245-55, 2001.
33. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2001.

## **Verfahren der Leitlinienaktualisierung**

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

Die Leitlinie wurde entsprechend der Methodischen Empfehlungen der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 erstellt. Die aktualisierte Leitlinie wurde von den federführenden Autoren auf der Basis der Leitlinie 025/017 vom April 2006 unter Verwendung aktueller Literatur erarbeitet. Der Leitlinienentwurf wurde anschließend der Expertengruppe zur Beurteilung und Diskussion in schriftlicher Form zugesandt. Die schriftlich formulierten Kommentare und Vorschläge der Experten wurden in den Leitlinienentwurf eingearbeitet. Anschließend erfolgte eine erneute Aussendung des Entwurfes sowie einzelner zusätzlicher Diskussionspunkte, die sich aus den Kommentaren der Experten nach der ersten Versendung ergeben hatten, an die Expertengruppe. Nach Zustimmung der Mitglieder der Expertengruppe wurde die Leitlinie schließlich im Konsens verabschiedet.

### **Mitglieder der Expertengruppe:**

Cario, H., Ulm, Eber, S., München (niedergelassener Kinder-Hämatologe und -Onkologe), Grosse, R. Hamburg, Janßen, G., Düsseldorf, Jarisch, A., Frankfurt, Kohne, E., Ulm, Kulozik, A.E., Heidelberg, Nassis-Klaus, K., Hamburg (Patientenvertreterin), Pekrun, A., Bremen, Strauss, G., Berlin, Meerpohl, J., Freiburg

### **Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, vertreten durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

### **Federführende Autoren:**

PD Dr. H. Cario  
Prof. Dr. E. Kohne  
Kinder-Hämatologie und -Onkologie  
Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendmedizin  
Eythstrasse 24  
89075 Ulm

### **Leitlinienkoordination**

Prof. Dr. Ursula Creutzig  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde - Hämatologie/Onkologie  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48129 Münster

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher  
Zentrum für Kinder-u. Jugendmedizin, Klinik III  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

**Erstellung der Leitlinie: 30. November 2010**

**Überprüfung geplant: 01. November 2014**

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!