

Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie

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

Krankheitsbezeichnung: α -Thalassämie (ICD- 10 D 56.0)

1. Definition und Basisinformation

Thalassämien bilden eine heterogene Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, bei denen die Bildung normalen Hämoglobins auf Grund einer defekten Synthese einer oder mehrerer Globinketten teilweise oder vollständig gestört ist (18, 36). In Abhängigkeit von den involvierten Globingenen wird die Erkrankung als α - oder β -Thalassämie bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind inzwischen sowohl die α - als auch die β -Thalassämien gleichermaßen von Bedeutung.

Den α -Thalassämie-Syndromen liegt eine quantitative Störung der Synthese von α -Globinketten zugrunde. Sie kommen in hoher Frequenz in den subtropischen Malaria-Endemiegebieten vor, d.h. in der Bevölkerung Asiens, des Nahen und Mittleren Ostens und Afrikas, weniger häufig im Mittelmeerraum. Bei den in Deutschland lebenden Migranten zeigt die Zahl der bislang diagnostizierten Patienten mit α -Thalassämien einen starken Anstieg. Inzwischen sind allein im Hämoglobinlabor Ulm mehr als 5000 Fälle diagnostiziert worden, darunter mehr als 400 deutsch-stämmige Kinder bzw. Erwachsene ((18), unveröffentlichte Daten Hb-Labor Ulm). Molekulare Ursache ist meistens eine partielle oder totale Deletion eines oder mehrerer der insgesamt vier α -Globingene, welche die α -Ketten-Produktion regulieren (normal: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, pathologisch: $-\alpha/\alpha\alpha$ bis $--/--$). Der Schweregrad der hämatologischen und klinischen Krankheitsbilder der verschiedenen α -Thalassämie-Subtypen korreliert mit der Anzahl der vom Aktivitätsverlust betroffenen Gene (11, 15, 19, 37).

Für die Nomenklatur und Klassifizierung werden bevorzugt die Bezeichnungen α^+ - und α^0 -Thalassämie verwendet. Bei der α^+ -Thalassämie ist eines der beiden gekoppelten Gene ($-\alpha/\alpha\alpha$), bei der α^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 α -Thalassämie.

In Abhängigkeit von den variablen molekularen Defekten werden hauptsächlich vier Erscheinungsbilder bzw. Krankheitsformen, die sich sämtlich perinatal manifestieren, voneinander abgegrenzt: Die asymptotische α -Thalassaemia minima = heterozygote α^+ -Thalassämie ($-\alpha/\alpha\alpha$), die α -Thalassaemia minor = heterozygote α^0 -Thalassämie ($--/\alpha\alpha$) oder homozygote α^+ -Thalassämie ($-\alpha/-\alpha$), die HbH-Krankheit = compound- heterozygote α -Thalassämie auf der Basis von drei inaktiven Genen ($--/-\alpha$) und das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom = homozygote α^0 -Thalassämie ($--/--$) (11, 15, 19, 37)(Tabelle 1).

Tabelle 1. Genotypen, genetische Klassifizierung und klinischer Phänotyp der Deletionsformen der α -Thalassämien

Genotyp	genetische Klassifizierung	Phänotyp
$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	Normalbefund	normal
$-\alpha / \alpha\alpha$	heterozygote α^+ -Thalassämie	α -Thalassaemia minima Hb normal; MCV ~74-87 fl
$-\alpha / -\alpha$	homozygote α^+ -Thalassämie	α -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt; MCV ~68-76 fl
$--- / \alpha\alpha$	heterozygote α^0 -Thalassämie	α -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt; MCV ~65-73 fl
$--- / -\alpha$	compound heterozygote α^0/α^+ -Thalassämien	HbH-Krankheit variable hämolytische Anämie Hb ~ 7,5-11 g/dl; MCV ~58-70 fl
$--- / ---$	homozygote α^0 -Thalassämie	Hb Bart's Hydrops fetalis – Syndrom schwerste Anämie, Multiorganversagen

1a. Nicht Deletionsformen der α -Thalassämien

Neben den häufigen Deletionen existieren sogenannte Nicht-Deletionsformen bei denen die betroffenen Gene strukturell vorhanden, allerdings inaktiv sind (10, 14, 18, 36). Die zugrundeliegenden Punktmutationen der α -Globingene sind im Vergleich zu den Deletionen selten. Die meisten bekannten Mutationen betreffen, der β -Thalassämie vergleichbar, verschiedene Schritte der Genexpression und finden sich vornehmlich im $\alpha 2$ -Globingen. Für die nicht auf einer Deletion beruhenden Mutationen wird die Schreibweise „T“ verwendet (α^T). Die inaktivierenden Punktmutationen des $\alpha 2$ -Globingens sind von klinisch besonderer Bedeutung, weil sie das dominante der beiden gekoppelten Gene betreffen, so ca. 70% der Expression des α -Globingenlokus inaktivieren und phänotypisch daher einen stärker ausgeprägten Phänotyp verursachen als die α^+ -Deletionen, die dem Locus ca. 50% der Aktivität belassen.

Das bei den hiesigen Migranten häufigste Beispiel einer nicht deletionalen α -Thalassämie ist das Hb Constant Spring. Die Hb Constant Spring Anomalie kann sich durch folgende Erscheinungsformen manifestieren: Bei Heterozygotie sind die Betroffenen klinisch und hämatologisch unauffällig oder haben ein reduziertes Erythrozytenvolumen. Der homozygote Status verursacht deutliche Symptome mit einer leichten hämolytischen Anämie (Hb 9-12 g/dl) und einer Splenomegalie. Bei Neugeborenen mit Homozygotie für Hb Constant Spring findet man bis zu 10% Hb Bart's. Eine schwere HbH-Krankheit entsteht bei Kombination eines Hb Constant Spring mit einer heterozygoten deletionalen α_0 -Thalassämie (Tabelle 2).

Tabelle 2. Genotypen und klinischer Phänotyp der nicht-deletionalen α -Thalassämien und Kombinationsformen (Schweregrad zunehmend in absteigender Reihenfolge)

Genotyp	Phänotyp
$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	normal
$\alpha\alpha^T / \alpha\alpha$	α -Thalassaemia minima Hb normal; MCV ~75-85 fl
$\alpha^T\alpha / \alpha\alpha$ $-\alpha^T / \alpha\alpha$ $\alpha^T\alpha / -\alpha$ $(\alpha^T\alpha / \alpha^T\alpha)$	α -Thalassaemia minor Hb gering erniedrigt; MCV ~70-80 fl MCV ~65-75 fl MCV ~60-70 fl MCV ~55-65 fl
$-- / \alpha\alpha^T$ $\alpha^T\alpha / \alpha^T\alpha$ $-- / \alpha^T\alpha$ $(-- / \alpha^T)$	HbH-Krankheit variable hämolytische Anämie Hb ~7-10g/dl; MCV ~55-70 fl
$(-- / \alpha^T\alpha)$ $-- / -\alpha^T$	Hb Bart's Hydrops fetalis – Syndrom schwerste Anämie, Multiorganversagen

2. Leitsymptome

Die Minima-Form der α -Thalassämie ist klinisch inapparent. Sie ist erkennbar an einer leichten Mikrozytose und Hypochromie der Erythrozyten bei normalen oder minimal erniedrigten Hämoglobin-Werten. In vielen Fällen sind die Erythrozytenindices sogar normal. Die α -Thalassaemia minor weist dagegen in unterschiedlicher Ausprägung eine geringe Erniedrigung des Hb-Wertes sowie eine Hypochromie und Mikrozytose auf (s. Tabelle 1, 2). Das Serumferritin ist bei ausreichender Eisenversorgung normal bis leicht erhöht.

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 klinische Präsentation ist variabel. Während einige gut an die milde bis moderate Anämie adaptiert sind, weisen andere eine deutliche Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens auf. 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 (7). Komplikationen meist jenseits des

Kindesalters sind kardiale Probleme, Gallensteine, Unterschenkelgeschwüre und ein Folsäuremangel (11).

Das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom ist die sich schon intrauterin mit schweren klinischen Problemen manifestierende Erscheinungsform der homozygoten α^0 -Thalassämie. Die betroffenen Feten haben einen ausgeprägten Hydrops mit Aszites, eine enorme Hepatosplenomegalie, nicht selten auch Herz- und Skelettfehlbildungen (11). Die Kinder sind hochgradig anämisch ($\text{Hb} \leq 6 \text{ g/dl}$). Im Blutbild auffällig sind eine Poikilozytose mit Hypochromie, Targetzellen, verschiedene z.T. bizarre Erythrozyten-Formatypen und eine meist erhebliche Erythroblastose. Unbehandelt sterben die Kinder intrauterin oder wenige Stunden postpartal an Hypoxie.

3. Diagnostik

Die Minima- und Minorformen der α -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 α -thalassämischen Deletion, seltener einer Punktmutation (11, 16).

Bei der HbH-Krankheit und beim Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom wird das Krankheitsgeschehen ebenso wie bei den β -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. Wegen der Instabilität von HbH sollte dies an einer möglichst frischen Blutprobe untersucht werden.

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 (β_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 Brilliantkresylblau 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 wird eine DNA-Analyse durchgeführt.

4. Therapie

Die Therapie der α -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 (35, 39).

4.2. Symptomatische Behandlung

Die Minima- und Minorformen der α -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) (19).

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. Auch bei intrauterin begonnener Therapie gestaltet sich der postnatale Verlauf oft kompliziert; skelettale und urogenitale Fehlbildungen sind nicht selten. Im Verlauf wird derzeit analog zu dem Dauertransfusionsregime bei der β -Thalassaemia major (einschließlich späterer Eiseneliminationstherapie) vorgegangen. Aktuell gibt es Hinweise, dass evtl. eine noch intensivere Transfusionstherapie zur Vermeidung klinischer Probleme wie schwerer Hämolyse, Splenomegalie und stiller Infarkte (trotz regulärer Transfusionstherapie mit einem Basis-Hb von 10 g/dl) sinnvoll sein könnte (1). Eine kurative Therapie ist durch Stammzelltransplantation möglich (35, 39).

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

Krankheitsbezeichnung: β -Thalassämie (ICD-10 D 56.1)

1. Definition und Basisinformation

Die Einteilung der β -Thalassämien erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten in Thalassaemia minor = heterozygote β -Thalassämie, Thalassaemia major = i.d.R. homozygote oder gemischt-heterozygote β -Thalassämie mit Transfusionsabhängigkeit (s. Kap. 4.2.) und Thalassaemia intermedia = meist homozygote oder gemischt-heterozygote β -Thalassämie mit zusätzlichen genetischen Einflussfaktoren, die zu einer Abmilderung der für die Thalassaemia major typischen Symptome führen (15, 19, 28, 37) (Tabelle 3).

2. Leitsymptome

Thalassaemia major

Die Thalassaemia major führt meist bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie (15). 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 ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig; unbehandelt sterben sie in der frühen Kindheit. In Deutschland wurde dieses Vollbild der Erkrankung in den letzten Jahren kaum noch gesehen, jedoch hat sich die Situation neuerdings durch den Zustrom vieler Flüchtlinge, unter denen sich viele mangelhaft therapierte Kinder und Jugendliche mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern befinden, geändert.

Die regelmäßige Transfusionstherapie führt 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 Eigenerthropoese 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, ZNS-Infarkte, 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 belastenden Symptomatik mit dem Bedarf einer weitergehenden diagnostischen Abklärung und Therapie (2, 31, 33).

Thalassaemia minor

Menschen mit einer Thalassaemia minor haben in der Regel bei nur gering erniedrigtem oder normalem Hämoglobingehalt keine Symptome. Selten kann es zu milden klinischen Symptomen vergleichbar denen von Patienten mit milder Anämie anderer Ursache kommen (27). Häufig finden sich bei solchen Patienten aber zusätzliche Ursachen wie etwa Eisenmangel (bei etwa 10% der

Kinder mit heterozygoter β -Thalassämie, die primär wegen einer ungeklärten hypochromen Anämie untersucht werden sowie häufig bei Schwangeren). Wichtig sind bei Patienten mit Thalassaemia minor das Angebot einer Familien- bzw. Partnerdiagnostik sowie die genetische Beratung von Familienangehörigen.

Tabelle 3. Genotypen und klinische Einteilung der β -Thalassämien

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

3. Diagnostik und Therapie der Thalassämia major

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 1 % aller heute in Deutschland lebenden Menschen bzw. 5% der Immigranten und Einwohner mit Abstammung aus Hämoglobinopathie-Risikoländern sind Hämoglobinopathie-Genträger (18). In der deutschstämmigen Bevölkerung sind Thalassämie-Syndrome sehr selten, die Prävalenz der heterozygoten β -Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01% (17).

Die Diagnostik umfasst obligat die hämatologischen Basisparameter sowie eine Hämoglobin-Analyse (Elektrophorese, HPLC), ergänzt durch eine Untersuchung des Eisenstatus (Ferritin, Eisensättigung). Gesichert wird die Diagnose durch die charakteristische thalassämische Erythrozytenmorphologie und den stark erhöhten HbF-Anteil in der Hämoglobinanalyse. 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 (= Hb Lepore- β -Thalassämie) oder HbE (= HbE- β -Thalassämie) sowie bei Homozygotie für Hb Lepore erfolgt die diagnostische Spezifizierung durch den Nachweis der anomalen Hb-Komponente innerhalb der entsprechenden Zusammensetzung des Blutfarbstoffes (16). Die Befunde der konventionellen Hämoglobinanalyse werden auch dabei durch DNA-Analysen ergänzt.

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 vollständige Hämoglobinanalyse dient der qualitativen und quantitativen Bestimmung des Hämoglobinmusters, die quantitative HbF-Bestimmung dem Nachweis der HbF-Vermehrung. Dabei ist die physiologische HbF-Vermehrung in ersten Lebensjahr zu beachten. Die molekulargenetische Analyse erfolgt zur Identifizierung des zugrundeliegenden molekularen Defektes sowie bei entsprechender klinischer Fragestellung, insbesondere beim klinischen Phänotyp einer Thalassaemia intermedia. Zur genauen, vollständigen Abklärung der β -Intermedia-Thalassämie siehe Abschnitt 6.

Familienuntersuchungen (Blutbild, Hb-Analyse) und die molekulargenetische Identifizierung der Thalassämie-Mutationen bei den Eltern sind für eine genetische Beratung, gegebenenfalls auch zur Vorbereitung einer späteren Pränataldiagnostik, wichtig. Bei prognostischen Beurteilungen muss berücksichtigt werden, dass keine eindeutige Beziehung zwischen Genotyp und phänotypischer Ausprägung der Erkrankung besteht (37).

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 4 enthält Empfehlungen zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Thalassämie, zur Begleitdiagnostik im Zusammenhang mit der Transfusionstherapie bei Thalassaemia major

Tabelle 4: Klinische Symptome und Laborparameter bei der β -Thalassaemia major

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn ab 4.-6. Lebensmonat; viele Infekte • schwere Krankheit, Blässe, Ikterus • Leber und Milz • Wachstumsstörung, Skelettveränderungen
---------------------------	--

Hämatologie	Hb < 7 g/dl MCH < 20 (<15) pg, MCV 50-60 fl Reti 30-40% Normoblasten; extreme Poikilozytose
Klinische Chemie	Ferritin erhöht Eisensättigung erhöht Hämolyse-Parameter positiv
Hämoglobinanalyse	HbA ₂ normal bis vermehrt HbF 10 – 80 %
Molekulargenetik	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der β-thalassämischen Mutationen • β⁺ bzw. β^o homozygot oder compound 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 • z.B. zur genetischen Beratung Nachweis der thalassämischen Mutationen

Bezüglich der Empfehlungen für verschiedene apparative Untersuchungen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wichtig sind, siehe Tabelle 5. 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 (4, 5).

Tabelle 5: Basis- und Verlaufsdiagnostik β-Thalassämie einschl. Dx Eisenüberladung (für zusätzl. Untersuchungen bzgl Chelatortoxizität siehe AWMF-LL 025/029)

Diagnose	Hämatologische Basisdiagnostik	N
	Hämoglobinanalyse	N
	DNA-Analyse	N
	Familienuntersuchung	N
Transfusion	Blutgruppe, Untergruppen, Antikörpersuchtest	N
	Serologie HBV, HCV, HIV jährl.	N
Eisenstoffwechsel	Ferritin mtl.	N
	Transferrinsättigung	E
	Lebereisengehalt quantitativ jährl. (MRT, SQUID)	N
	Kardio-MRT (T2*) jährl. (ab 10 Jahre.)	N
Endokrinologie	Wachstumskurve vierteljährl.	N

	Pubertätsstadien jährl. (ab 10 Jahre)	N
	Knochenalter (ab 10 Jahre)	E
	Knochendichtemessung	
	ab 10 Jahre bei Indikation (P. tarda)	E
	ab 16 Jahre jährl.	N
	Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
	PTH, Cortisol basal jährl. (ab 10 Jahre.)	N
	IGF-1, IGFBP-3 jährl. (ab 10 Jahre)	N
	TSH, fT4 jährl. (ab 10 Jahre)	N
	Nüchtern-Glukose jährl.	N
	Oraler Glukosetoleranztest jährl. (ab 10 Jahre)	N
	Amylase, Lipase 6-mtl. (ab 10 Jahre)	N
	(niedrig bei Pankreas- u. Herzsiderose)	
	Testosteron/Östradiol, LH, FSH,	N
	Prolaktin jährl. (ab 13/15 Jahre)	N
	GnRH- Test, STH-Stimulationstests, ggf. nächtl.	E
	STH-Sekretionsprofil	
Hepatology	ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N
	ChE, Quick, Alb jährl.	N
	Sonographie Abdomen/Nieren jährl.	N
Kardiologie	Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.)	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 β -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 (TIF 2014). Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziiierter Komplikationen eine stringente Spenderauswahl erfolgen sollte (14, 21, 22, 30). Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich (29), aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT,

insbesondere von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Patienten mit Thalassaemia major hinsichtlich der Langzeit-Morbidität und –Mortalität berücksichtigt werden. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten Spender für die Behandlung z.B. von Patienten mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar.

Gentherapeutische Ansätze haben sich in den letzten Jahren als realistische Therapieoption erwiesen, die derzeit noch ausschließlich im Rahmen von Studien eingesetzt wird (24).

4.2. Symptomatische Behandlung

Die symptomatische Behandlung der Thalassaemia major beinhaltet eine regelmäßige Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verhinderung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus. Im Verlauf der Erkrankung auftretende Organschäden an Herz und/oder endokrinen Organen erfordern eine entsprechende krankheits- und organspezifische Behandlung (6, 28, 37).

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 (37). 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 geringerem 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 den entsprechenden Grenzwert erreicht (methodenabhängig 3,3 o. 4,5 mg/g Trockengewicht) 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 Deferasirox und Deferoxamin empfohlen. Für die Sekundärtherapie steht außerdem Deferipron zur Verfügung.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung, einschließlich notwendiger Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung der Eisenüberladung und ihrer Komplikationen sowie potentieller Therapienebenwirkungen, sowie für Informationen zu

den einzelnen Chelatbildnern, der Chelattherapie in besonderen Situationen (Schwangerschaft, Stammzelltransplantation), der Chelattherapie bei Thalassaemia intermedia sowie der intensivierten Chelattherapie, wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (AWMF-Leitlinie 025/029)(5).

4.4. Interventionelle Therapiemaßnahmen

4.4.1. Komplikationen der sekundären Hämochromatose

Bei akuter Herzinsuffizienz infolge einer Kardiomyopathie, schweren Herzrhythmusstörungen, diabetischer Stoffwechselentgleisung und anderen Komplikationen ist eine entsprechende Notfallversorgung durchzuführen. Das Ausmaß der Herzinsuffizienz kann durch eine intensive Eiseneliminationstherapie verringert werden (s. AWMF-Leitlinie 025/029); aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen sollte diese Therapie in enger Absprache mit einem in der Behandlung von Patienten mit Thalassämie 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 (34). In der Ätiologie spielen viele Faktoren eine Rolle, u.a. eine unzureichende Transfusionstherapie mit entsprechend anhaltend exzessiver Eigenerythropoese, eine inadäquate Chelattherapie mit siderose-bedingter Osteoblastenschädigung, ein schlecht behandelter Hypogonadismus infolge der Eisenüberladung, Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes z.B. bei Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz und Hepatopathie. Hinzu kommen möglicherweise Schäden durch eine frühe, zu intensive Chelattherapie, vor allem mit dem Chelatbildner Deferoxamin. Doch auch bei korrekt durchgeführter Transfusions- und Chelattherapie sowie Vermeidung von Hormonmangelsituationen wird bei vielen Patienten mit Thalassaemia major die Entwicklung einer Osteopenie beobachtet. Pathogenetisch zeigt sich eine verstärkte Knochenresorption infolge Osteoklastenaktivierung bei vermindertem Knochenaufbau infolge einer reduzierten Osteoblastenaktivität. Zur frühzeitigen Erfassung einer Osteopenie sind regelmäßige Knochendichteuntersuchungen dringend empfohlen (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 (9). Diesbezüglich gibt es Daten aus randomisierten Studien an Patienten mit Thalassaemia 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 (9, 34). Erste positive Daten gibt es auch zur Behandlung mit Denusomab (9, 38). Eine klare Empfehlung für eines dieser Medikamente, die Dauer und die Dosierung gibt es aufgrund der eingeschränkten Datenlage jedoch 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 Thalassämieregisters zu diagnostizieren (6). Die auf Grundlage der publizierten Daten derzeit wirksamste Therapie für Patienten mit Thalassämie mit chronischer HCV-Infektion (vor allem bei HCV-Serotyp 1b) 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%) (13, 23). 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 Patient mit Thalassaemia major und chronischer HCV-Infektion unbedingt behandelt werden, da für diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko besteht an einem Leberzell-Karzinom zu erkranken (3). Publierte Daten zum Einsatz neuer antiviraler Substanzen (z.B. Sofosbuvir plus Simeprevir) zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion liegen derzeit für Patienten mit Thalassaemia major noch nicht vor.

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 (6, 26). 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 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 publiziert (25, 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 Thalassämiepatientinnen ist die Berücksichtigung siderose-bedingter Organschäden, vor allem der Herzinsuffizienz und der Glukosetoleranzstörung. Engmaschige echokardiographische und endokrinologische Kontrollen, vor allem im zweiten und dritten Trimenon, sind notwendig.

Patientinnen mit einer bereits bestehenden Myokardsiderose sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden, da eine Myokardsiderose mit einem hohen Risiko für

ein Versterben der Mutter und des Kindes unter der Schwangerschaft assoziiert ist. Vor Beginn einer Schwangerschaft sollte die Herzeisenbeladung und -funktion mittels Kardio-MRT untersucht und gegebenenfalls eine intensive Chelattherapie eingeleitet werden. Erst bei unauffälligen Herzeisen- und Herzleistungsparametern sollte eine Schwangerschaft geplant werden (siehe AWMF-Leitlinie 025/029)(5).

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 β -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch verschiedene Einflussfaktoren, darunter vor allem verschiedene Formen einer hereditären HbF-Persistenz (HPFH) oder α -Thalassämien modifiziert wird, sowie dominante β -Thalassämien (8, 16, 20). 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.).

Eine Übersicht über die klinischen Symptome und Laborparameter bei der β -Thalassämie intermedia vermittelt Tabelle 6.

Tabelle 6: Klinische Symptome und Laborparameter bei der β -Thalassaemia intermedia

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • hämatologisch mittelschwere thalassämische Erkrankung, oft Verschlechterung im Verlauf • zu Beginn über lange Zeit kein Transfusionsbedarf bei Hb\approx 8 g/dl • später häufig T. major- ähnliches Bild 						
Hämatologie	<table> <tr> <td>Hb</td> <td>6 – 8 – 10(-13) g/dl</td> </tr> <tr> <td>MCH</td> <td>erniedrigt</td> </tr> <tr> <td>MCV</td> <td>erniedrigt</td> </tr> </table>	Hb	6 – 8 – 10(-13) g/dl	MCH	erniedrigt	MCV	erniedrigt
Hb	6 – 8 – 10(-13) g/dl						
MCH	erniedrigt						
MCV	erniedrigt						
Klinische Chemie	<table> <tr> <td>Ferritin</td> <td>erhöht</td> </tr> <tr> <td>Eisensättigung</td> <td>erhöht</td> </tr> <tr> <td>Hämolyse-Parameter</td> <td>leicht positiv</td> </tr> </table>	Ferritin	erhöht	Eisensättigung	erhöht	Hämolyse-Parameter	leicht positiv
Ferritin	erhöht						
Eisensättigung	erhöht						
Hämolyse-Parameter	leicht positiv						
Hämoglobinanalyse	<table> <tr> <td>HbA₂</td> <td>normal bis vermehrt</td> </tr> <tr> <td>HbF</td> <td>10 – 80 %</td> </tr> </table>	HbA ₂	normal bis vermehrt	HbF	10 – 80 %		
HbA ₂	normal bis vermehrt						
HbF	10 – 80 %						
Molekulargenetik	<p>Nachweis folgender Konstellationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • homozygote β^+/β^+-Thalassämie oder • compound heterozygote β^+/β^+-Thalassämie oder • β^0/β^0-Thal. bzw. β^+/β^0-Thalassämie jeweils mit zusätzlichen Einflussfaktoren wie koexistierende α-Thalassämien oder hereditäre HbF-Persistenz(

	<ul style="list-style-type: none"> thalassämische Hämoglobinopathien
Eltern	Nachweis des Thalassämie-Trägerstatus

Das klinische Spektrum der Präsentation von Patienten mit TI ist sehr breit (31, 33). 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. Schwere 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 Transfusionstherapie wie bei Thalassaemia major zu erkennen. Spätestens beim Auftreten von Wachstums- oder Entwicklungsstörungen, Knochenveränderungen (insbesondere die Facies thalassaemica infolge Hypertrophie der Gesichtsknochen) oder Leistungseinschränkungen ist diese indiziert. Eine spontane Besserung der Symptomatik tritt 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 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 (32):

Tabelle 7: Therapierelevante klinische Symptome bei der β -Thalassaemia intermedia

<ol style="list-style-type: none"> 1. Wachstums- und Entwicklungsstörung 2. Extramedulläre Blutbildungsherde (z.B. paravertebral mit Kompressionssymptomen) 3. Endokrine Störungen (Osteopenie, Frakturen, Knochenschmerzen, Infertilität) 4. Kardiopulmonale Komplikationen (pulmonale Hypertension, Li- u. Re-Herzinsuffizienz) 5. Thromboembolische Ereignisse (zusätzliche Risikofaktoren?) 6. Anämie-Symptome (Belastungsintoleranz) 7. Psychologische Belastungen (Depressionen, Leistungsschwäche)
--

Patienten mit Thalassaemia intermedia müssen daher im Verlauf regelmäßig sorgfältig untersucht werden. Ein „Aus-dem-Auge-verlieren“ und zu langes Hinauszögern des Beginns einer Transfusionsbehandlung kann sehr negative Folgen für den Patienten nach sich ziehen.

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)(5). Auch Patienten ohne

Transfusionstherapie entwickeln aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine zumindest intermittierend therapiepflichtige Häm siderose.

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 eine intermittierende oder regelmäßige Transfusionstherapie bei Patienten mit TI großzügiger und früher als in der Vergangenheit üblich zu erwägen (2, 31, 32). 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.

Einige Patienten mit Thalassaemia intermedia, die eine der genannten Behandlungsindikationen aufweisen, können erfolgreich mit Hydroxycarbamid, Butyratderivaten oder Zytidin-Analoga behandelt werden (2, 31, 32). 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 erfahrendes Zentrum kontaktiert werden.

7. Diagnostik und Therapie der Thalassaemia minor

Frühestens im Alter von drei Monaten, jedoch mit Sicherheit ab dem 6. Lebensmonat kann die klassische heterozygote β -Thalassämie = Thalassämia minor anhand des erhöhten HbA₂-Wertes erkannt werden.

Bezügliche der Laborbefunde der β -Thalassämia minor siehe Tabelle 8:

Tabelle 8: Laborbefunde bei der β -Thalassaemia minor

Klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • meist keine relevanten Krankheitszeichen • selten milde Anämiesymptome (oft in Kombination mit anderen Ursachen wie Eisenmangel oder Schwangerschaft) 														
Hämatologie	<table> <tbody> <tr> <td>Hb</td> <td>9-13 g/dl (Frauen), 10-15 g/dl (Männer)</td> </tr> <tr> <td>Erythrozytenzahl</td> <td>deutlich erhöht in Relation zu Hb</td> </tr> <tr> <td>MCH</td> <td>(16) - 20 - 25 pg,</td> </tr> <tr> <td>MCV</td> <td>55-70 fl</td> </tr> <tr> <td>RDW</td> <td>normal</td> </tr> <tr> <td>MCHC</td> <td>normal bis gering erniedrigt</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mikrozytose, Hypochromie, Targetzellen</td> </tr> </tbody> </table>	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	
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	<table> <tbody> <tr> <td>Ferritin</td> <td>meist normal (bis erhöht)</td> </tr> <tr> <td>Eisensättigung</td> <td>meist normal (bis erhöht)</td> </tr> <tr> <td>Hämolyse-Parameter</td> <td>meist normal</td> </tr> </tbody> </table>	Ferritin	meist normal (bis erhöht)	Eisensättigung	meist normal (bis erhöht)	Hämolyse-Parameter	meist normal								
Ferritin	meist normal (bis erhöht)														
Eisensättigung	meist normal (bis erhöht)														
Hämolyse-Parameter	meist normal														
Hämoglobinanalyse	<table> <tbody> <tr> <td>HbA₂</td> <td>3,5-7,5(-10) %</td> </tr> <tr> <td>HbF</td> <td>bei $\geq 50\%$ der Patienten erhöht auf 2-5 % (oder höher)</td> </tr> </tbody> </table>	HbA ₂	3,5-7,5(-10) %	HbF	bei $\geq 50\%$ der Patienten erhöht auf 2-5 % (oder höher)										
HbA ₂	3,5-7,5(-10) %														
HbF	bei $\geq 50\%$ der Patienten erhöht auf 2-5 % (oder höher)														
Molekulargenetik	<ul style="list-style-type: none"> • indiziert zur genetischen Beratung, sofern der Partner des Indexpatienten ebenso Anlageträger ist • bei besonderen diagnostischen Fragestellungen, z.B. Verdacht auf „silent carrier“ Status 														

	• bei gleichzeitigem Eisenmangel
Hinweis	keine sicheren diagnostischen Merkmale vor dem 5.-6. Lebensmonat

Die von Ärzten und Eltern gelegentlich gewünschte Vorverlegung der Diagnostik in das Neugeborenenalter erfordert eine DNA-Analyse. Da β -anomale Strukturvarianten phänotypisch das Bild einer heterozygoten β -Thalassämie kopieren können, ist auch daran bei der Diagnostik zu denken. Das gilt in besonderem Maße für das HbE, das in der Bevölkerung Südostasiens mit hoher Frequenz vorkommt.

Neben der Hämoglobinanalyse stehen zunehmend mehr molekulargenetische Analysen zur Verfügung, die in allen ungeklärten Fällen mit entsprechender klinischer oder wissenschaftlicher Begründung eingesetzt werden müssen.

Die Differentialdiagnose der Thalassaemia minor umfasst alle Hypochromien bzw. leichten hypochromen Anämien, die einerseits die anderen Thalassämieformen, andererseits aber auch den Eisenmangel und die sideroblastischen Anämien beinhalten. Andere heterozygote Thalassämieformen werden abgegrenzt mit Hilfe der DNA- und Hämoglobin-Analyse (HbA₂- und HbF-Werte, Hämoglobinmuster). Für die heterozygoten β -Thalassämien mit normalem HbA₂ kann die differentialdiagnostische Klärung zur heterozygoten α -Thalassämie über die DNA-Analyse erfolgen. Die Eisenmangelanämie ist charakterisiert durch die klinisch-chemischen Parameter des Eisenmangels und das normale HbA₂. Da gelegentlich der HbA₂-Wert beim Eisenmangel erniedrigt sein kann, muss bei persistierender Blutbildhypochromie nach Ausgleich des Eisenmangels der HbA₂-Wert kontrolliert oder eine DNA-Diagnostik durchgeführt werden. Die sehr seltenen sideroblastischen Anämien werden durch charakteristische Knochenmarkveränderungen von den heterozygoten Thalassämien abgegrenzt.

Menschen mit einer Thalassaemia minor haben in der Regel keine Symptome. Einige Patienten weisen milde klinische Symptome (leichte Müdigkeit und Leistungsschwäche), vergleichbar denen von Patienten mit milder Eisenmangel-Anämie, auf (8). Bei Auftreten von klinischen Symptomen sollte nach zusätzliche Ursachen gesucht werden.

Eine Behandlung der heterozygoten β -Thalassämie ist in der Regel nicht notwendig. Die Eisengabe ist kontraindiziert, mit Ausnahme eines gleichzeitig bestehenden Eisenmangels, der am häufigsten im Kleinkindalter und bei Schwangeren zu erwarten ist. Bei Vorliegen einer nicht durch Eisenmangel bedingten stärkeren Anämie kann die Gabe von Folsäure (0,5 mg/Tag oral) und Pyridoxalphosphat (100 – 200 mg Vitamin B₆/Tag oral) über einen Zeitraum von drei Monaten erwogen werden. Der Effekt dieser nicht gesicherten Therapie entscheidet über die Fortführung oder eventuelle Wiederholung der Medikation.

8. 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 (10, 12). 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

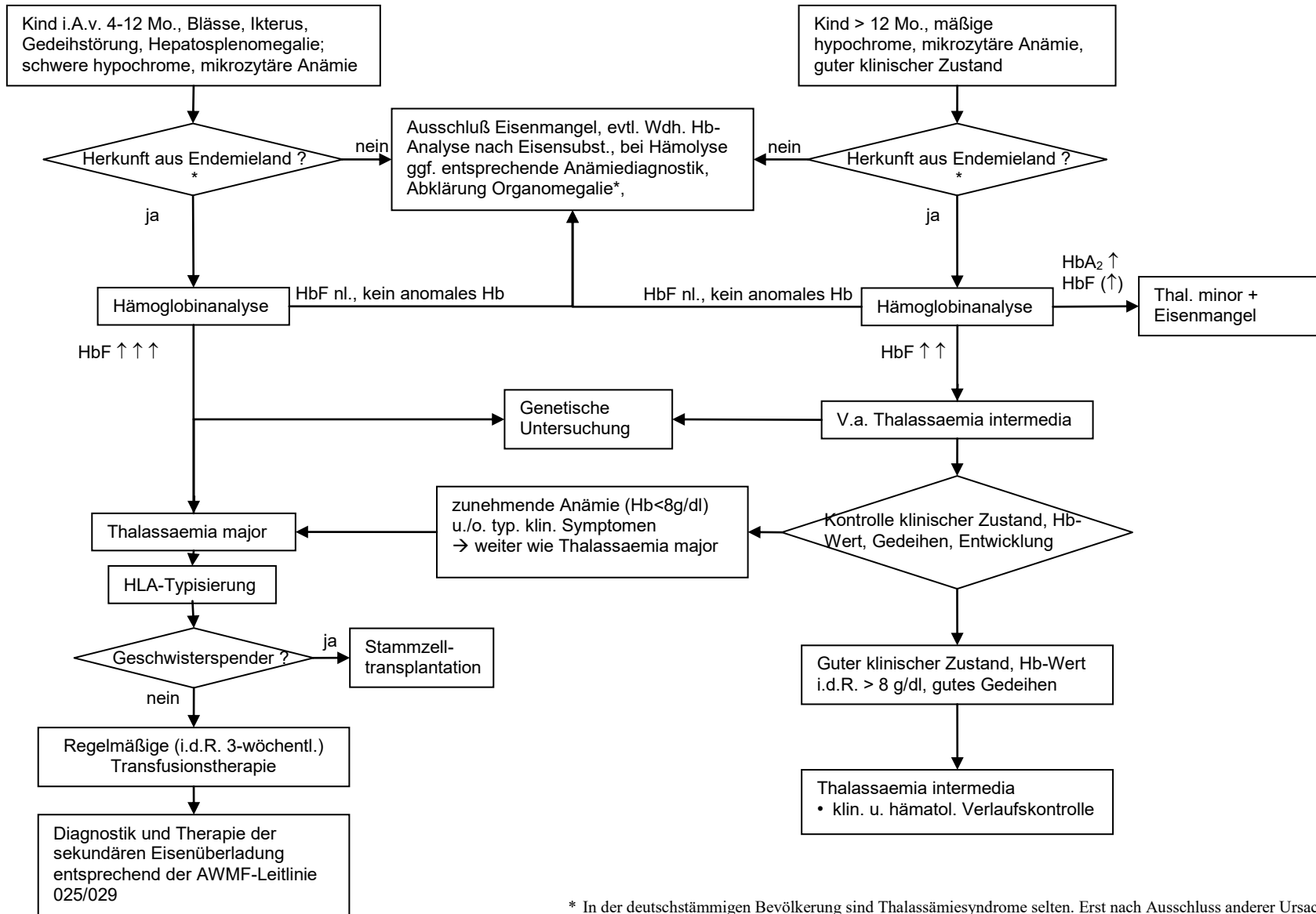
direkte Aufklärung und Schulung des Kindes über alle Aspekte seiner Krankheit ab dem Schulalter, die Förderung der aktiven Rolle des Kindes in der Behandlung und den Abbau elterlicher Überprotektion, Compliance-fördernde Maßnahmen (Verhaltensverträge u.a.), sowie die Unterstützung und Ermutigung zu einer 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. Auch die Geschwister von Patienten mit Thalassaemia major können durch die überwiegende Zuwendung zu den betroffenen Kindern in psychosozialer Hinsicht erheblich eingeschränkt sein.

Patienten und Familien sollten auf die Existenz von Selbsthilfegruppen (z.B. SAM Deutschland e.V. / Verein für seltene Anämien, IST e.V., DEGETHA e.V., Thalassämieverein Ulm e.V., u.a.) hingewiesen, 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 β -Thalassämie



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

Literatur

1. Amid A, Chen S, Brien W, Kirby-Allen M, Odame I. Optimizing chronic transfusion therapy for survivors of hemoglobin Barts hydrops fetalis. *Blood*. 2016; 127(9):1208-11.
2. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007; 138(3):291-304.
3. Borgna-Pignatti C, Garani MC, Forni GL, Cappellini MD, Cassinerio E, Fidone C, et al. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: an update of the Italian Registry. *Br J Haematol*. 2014; 167(1):121-6.
4. 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*. 2010; 222(6):399-406.
5. Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF online. 2015; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>.
6. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E. Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Annals of hematology*. 2000; 79(1):7-12.
7. 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*. 2005; 128(1):119-27.
8. Galanello R, Sanna S, Perseu L, Sollaino MC, Satta S, Lai ME, et al. Amelioration of Sardinian beta⁰ thalassemia by genetic modifiers. *Blood*. 2009; 114(18):3935-7.
9. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1368(1):73-81.
10. Goldbeck L, Baving A, Kohne E. [Psychosocial aspects of beta-thalassemia: distress, coping and adherence]. *Klin Padiatr*. 2000; 212(5):254-9.
11. Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010; 5:13.
12. Hoch C, Gobel U, Janssen G. [Psychosocial support of patients with homozygous beta-thalassaemia]. *Klin Padiatr*. 2000; 212(4):216-9.
13. Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, 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*. 2005; 130(4):644-6.
14. King A, Shenoy S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood*. 2014; 123(20):3089-94.
15. Kleihauer E. Anomale Hämoglobine und Thalassämiesyndrome: Grundlagen und Klinik. Unter Mitarbeit v. E. Kohne u. A.E. Kulozik. Landsberg: Ecomed, 1996.
16. Kohne E. Diagnostik von Hämoglobinopathien. *J Lab Med*. 2004; 28(5):400-9.
17. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(31-32):532-40.
18. Kohne E, Kleihauer E. Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(5):65-71.
19. Kulozik AE. Thalassämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, 2005.
20. 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-thalassemia intermedia. *Blood*. 1992; 79(9):2455-9.

21. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:186-95.
22. Li C, Wu X, Feng X, He Y, Liu H, Pei F, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2012; 120(19):3875-81.
23. 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.* 2002; 117(3):755-8.
24. Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the beta(A(T87Q))-Globin Gene. *Human gene therapy.* 2016; 27(2):148-65.
25. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica.* 2010; 95(3):376-81.
26. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol.* 1995; 32(4):262-8.
27. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ. Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol.* 2008; 141(3):407-10.
28. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353(11):1135-46.
29. Sodani P, Isgro A, Gaziev J, Polchi P, Paciaroni K, Marziali M, et al. Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood.* 2010; 115(6):1296-302.
30. Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, Childs RW. Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2003; 372-97.
31. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 37(1):12-20.
32. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2011; 152(5):512-23.
33. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, 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(10):1886-92.
34. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1202:237-43.
35. 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.* 2003; 2(3):341-2.
36. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:300-7.
37. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes.* 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2001.
38. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denusomab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18(4):546-51.
39. Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr.* 2009; 154(5):766-8.

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 von April 2006 und November 2010 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 (GPOH, DGKJ), Eber, S., München (GPOH, DGKJ, niedergelassener Kinder-Hämatologe und -Onkologe), Grosse, R. Hamburg (GPOH, DGKJ), Janßen, G., Düsseldorf (GPOH, DGKJ), Jarisch, A., Frankfurt (GPOH, DGKJ), Kohne, E., Ulm, Kulozik, A.E., Heidelberg (GPOH, DGKJ), Lobitz, S., Berlin (GPOH, DGKJ), Nassis-Klaus, K. Hamburg (Patientenvertreterin), Niemeyer, C.N., Freiburg (GPOH, DGKJ), Pekrun, A., Bremen (GPOH, DGKJ), Strauss, G., Berlin (GPOH, DGKJ), Bernhard Wörmann (DGHO).

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

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

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenkonflikt hinsichtlich des Gesamtinhaltes oder einzelner Kapitel. Daher gab es auch keine Enthaltungen o.ä. bei der Bewertung der Leitlinieninhalte. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von H. Cario bewertet. Die Bewertung von Herrn Prof. Cario ist eine Selbstbewertung. Die Mitgliedschaft in den im Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften wird bei der Namensnennung der Experten jeweils mit aufgeführt.

Federführende Autoren:

Prof. 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
Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie

Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover

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. Juni 2016

Überprüfung geplant: 30. Juni 2021