

β -Thalassaemia intermedia

Holger Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm

holger.cario@uniklinik-ulm.de

Definition

„Die Thalassaemia intermedia ist eine
klinische Diagnose,
die sich
auf der Basis sehr variabler genetischer Defekte
als
mittelschwere, nicht regelmäßig transfusionsbedürftige
 β -Thalassämie darstellt.“

Definition

„Die Thalassaemia intermedia ist eine
klinische Diagnose,
die sich
auf der Basis sehr variabler genetischer Defekte
als
mittelschwere, **nicht regelmäßig transfusionsbedürftige**
 β -Thalassämie darstellt.“

1. homozygote β -Thalassämie

- Mutationen mit hoher *HBB*-Restaktivität
- koexistierende α -Thalassämiedeleitionen o. -mutationen
- hereditäre Persistenz der HbF-Synthese
- $\delta\beta$ -Thalassämie, Hb Lepore

2. heterozygote β -Thalassämie

- triplizierte α -Globingene
- autosomal dominante β -Thalassämie
- instabile β -Globin-Ketten

Table 1. Thalassaemia intermedia.

Mild deficit in β globin chain production
Homozygous mild β^+ -thalassaemia
Compound heterozygosity for severe β^0 or β^+ and mild β^+ -thalassaemia
Interactions of β^0 with 'silent' β thalassaemia
Homozygosity for 'silent' β thalassaemia
Reduced globin chain imbalance due to coinheritance of α and β thalassaemia
Homozygous or compound heterozygous β^0 or β^+ thalassaemia with 2 or 3 α gene deletions
Homozygous or compound heterozygous severe β^0 or β^+ -thalassaemia with nondeletion $\alpha 2$ gene mutation
Homozygous or compound heterozygous severe β^+ -thalassaemia with 1 or 2 α gene deletions
Severe β thalassaemia with increased capacity for γ chain synthesis
Homozygous or compound heterozygous β^0 or β^+ -thalassaemia with heterocellular HPFH
Homozygous or compound heterozygous β^0 or β^+ -thalassaemia with particular β globin RFLP haplotype
Mechanism unknown
Deletion forms of $\delta\beta$ thalassaemia and HPFH
Homozygous $(\delta\beta)^0$ or $(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ thalassaemia
Compound heterozygosity for β^0 or β^+ and $(\delta\beta)^0$ or $(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ thalassaemia
Homozygosity for Hb Lepore (some cases)
Compound heterozygosity for Hb Lepore and β^0 or β^+ -thalassaemia (some forms)
Compound heterozygosity for $(\delta\beta)^0$, $\Delta\gamma\beta^+$ or $\Delta\gamma\beta^+$ HPFH and β^0 or β^+ -thalassaemia
Compound heterozygosity for $(\delta\beta)^0$ thalassaemia $(\delta\beta)^0$ HPFH
Compound heterozygosity for β or $\delta\beta$ thalassaemia and β chain structural variants
Hb S, C, E/ β or $\delta\beta$ thalassaemia
Many other rare interactions
Other β thalassaemia alleles or interactions
Dominant β thalassaemia
β thalassaemia trait associated with $\alpha\alpha\alpha$ or $\alpha\alpha\alpha\alpha$ globin gene duplications
Highly unstable β globin chain variants

Hb, haemoglobin; HPFH, hereditary persistence of fetal haemoglobin; RFLP, restriction fragment length polymorphism.

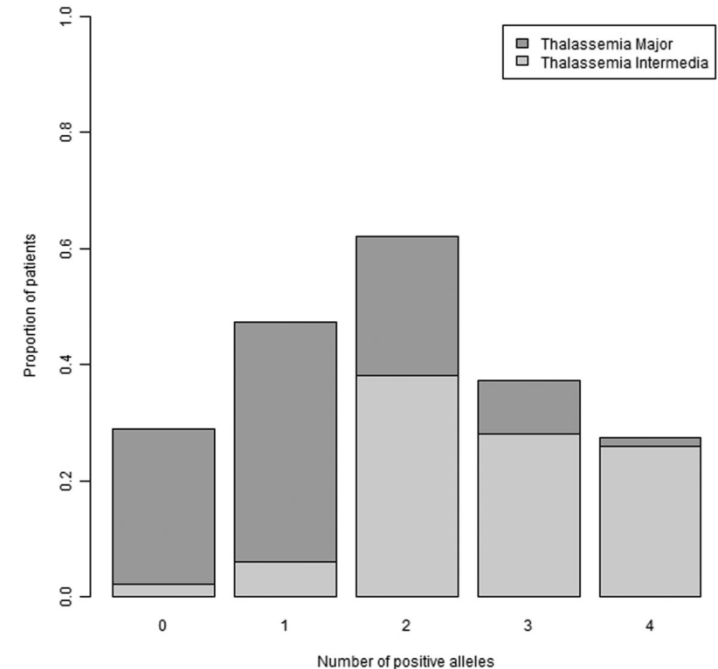
Taher AT, et al. BJH 2011

1. homozygote β -Thalassämie

- Mutationen mit hoher *HBB*-Restaktivität
- koexistierende α -Thalassämiedeletionen o. -mutationen
- hereditäre Persistenz der HbF-Synthese
- $\delta\beta$ -Thalassämie, Hb Lepore

2. heterozygote β -Thalassämie

- triplizierte α -Globingene
- autosomal dominante β -Thalassämie
- instabile β -Globin-Ketten



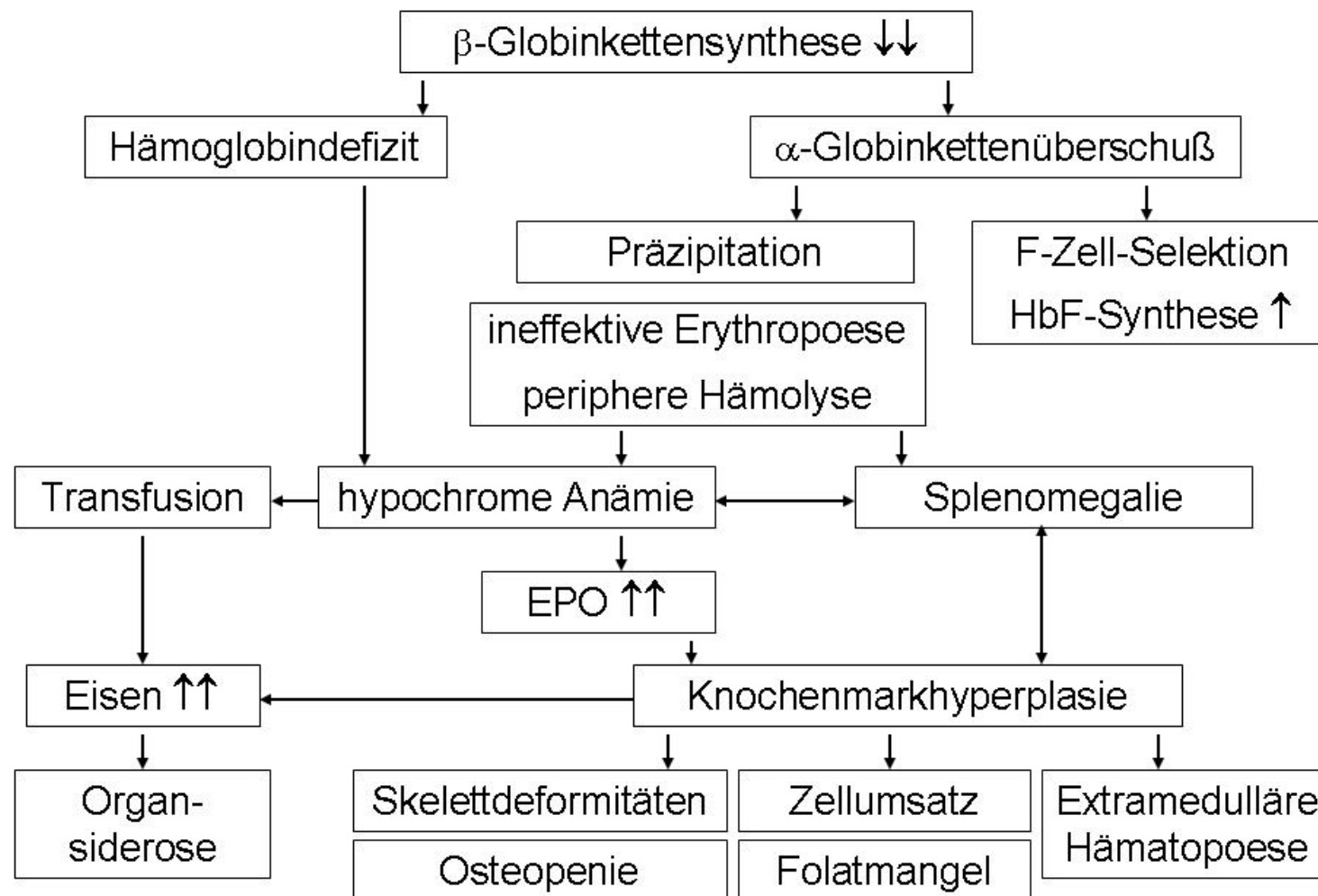
Anteil Patienten mit TM o. TI mit unterschiedlicher Anzahl von „mildernden“ Allelen (SNPs in *BCL11A*, *HBS1L-MYB*; HBA-Varianten)

Galanello R, et al. Blood 2009

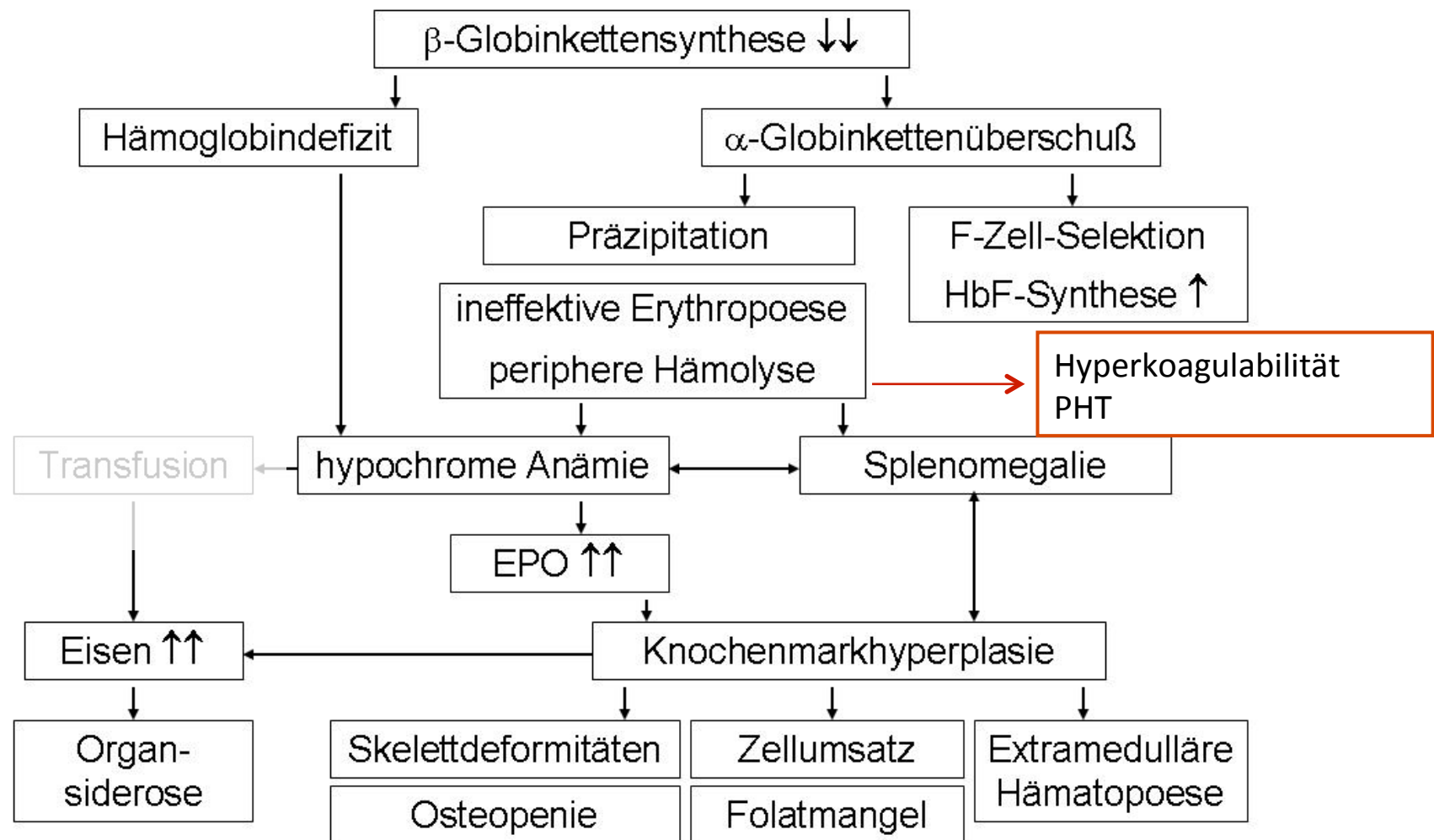
Hämatologie

	Thal. major	Thal. intermedia
Alter [Jahre]	<2	>2
Hämoglobin [g/dl]	<7	8-10 (>10)
Hepatosplenomegalie	+++	+(+)
HbF [%]	>50	10-50 (-100)
HbA ₂ [%]	<4	>4
Eltern	HbA ₂ ↑↑	1x HbA ₂ ~ o. 1x HbF ↑

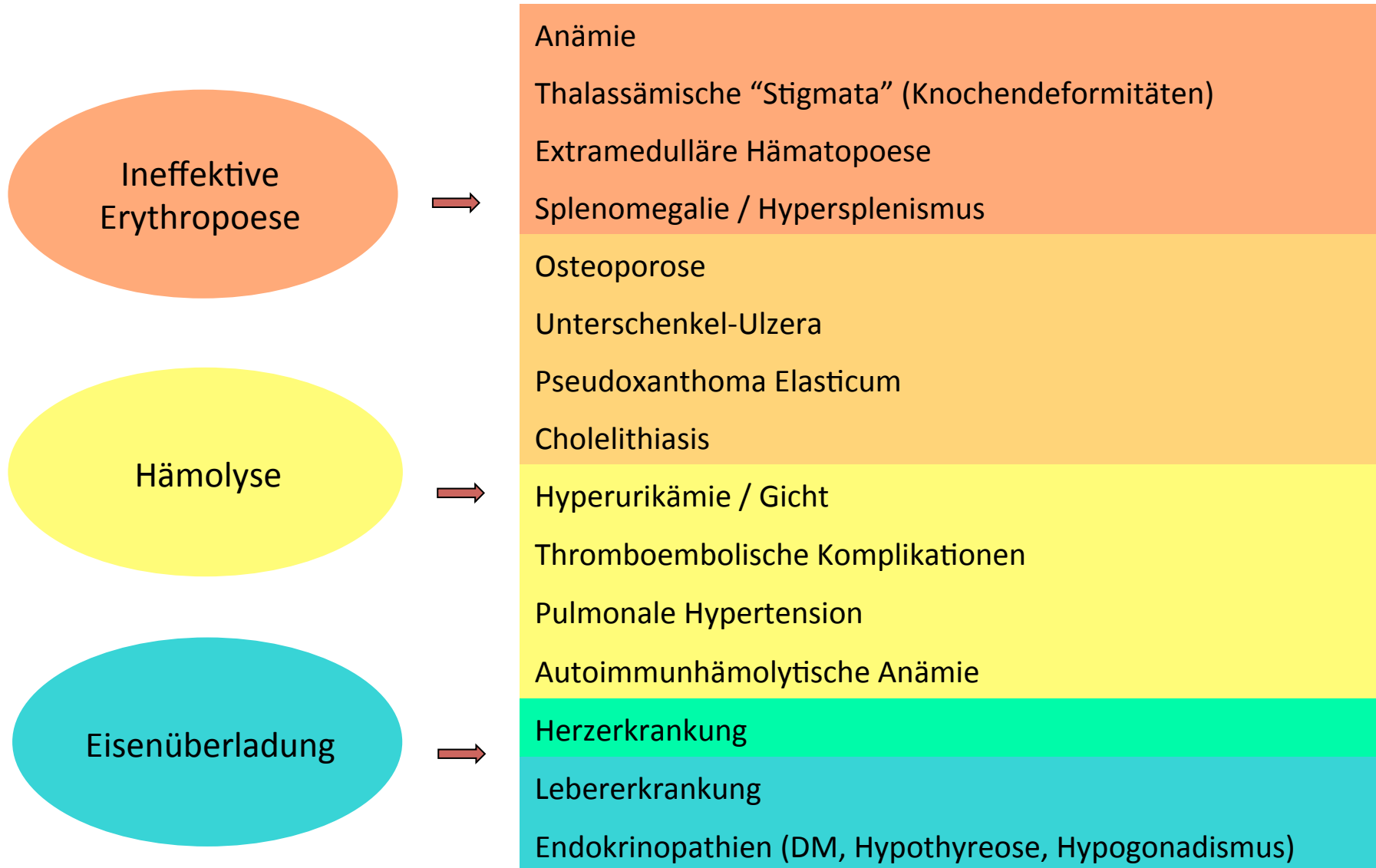
Pathogenese



Pathogenese



Komplikationen

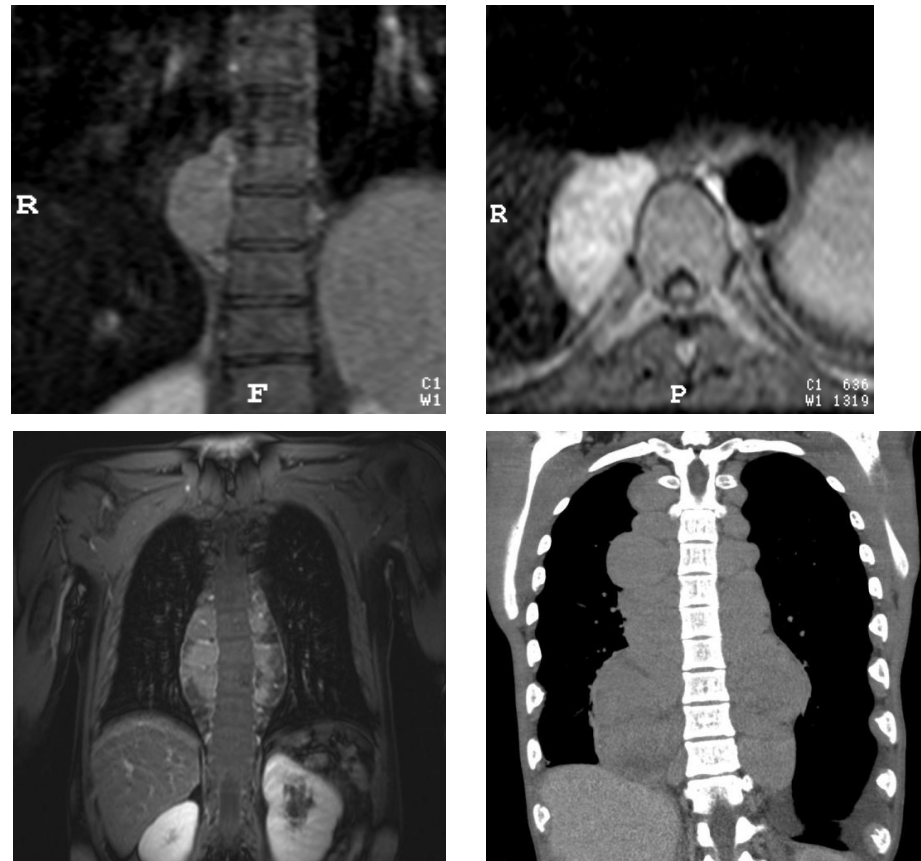


Komplikationen

Beispiele: Knochendeformitäten



Beispiele: Extramedulläre Blutbildung



Daten der **OPTIMAL CARE** study

= **O**verview on **P**ractices in
Thalassemia **I**ntermedia
Management **A**iming for **L**owering
Complication **R**ates **A**cross a
Region of **E**ndemicity

Taher AT, et al. Blood 2010

Table 2. Patient and disease characteristics of the study population

Parameter	Frequency, no. (%)
Age, y	
Less than 18	172 (29.5)
18-35	288 (49.3)
More than 35	124 (21.2)
Male:female	291 (49.8):293 (50.2)
Splenectomized	325 (55.7)
Serum ferritin, µg/L	
Less than 1000	376 (64.4)
1000-2500	179 (30.6)
More than 2500	29 (5)

Treatment

Complications

Osteoporosis	134 (22.9)
EMH	124 (21.2)
Hypogonadism	101 (17.3)
Cholelithiasis	100 (17.1)
Thrombosis	82 (14)
PHT	64 (11)
Abnormal liver function	57 (9.8)
Leg ulcers	46 (7.9)
Hypothyroidism	33 (5.7)
HF	25 (4.3)
Diabetes mellitus	10 (1.7)

Therapieoptionen bei TI

- Splenektomie
- Transfusionstherapie
- Chelattherapie
- Modulation der HbF-Produktion
(Hydroxycarbamid, Butyrate, Decitabin, Thalidomid)
- Stammzelltransplantation
- Gentherapie

Indikationen

- Wachstums- u. Entwicklungsverzögerung, „poor health“
- Leukopenie
- Thrombopenie
- Erhöhter Transfusionsbedarf
- Symptomatische Splenomegalie

Einfluss auf Komplikationen der Thalassaemia intermedia

Komplikation	RR	p
Extramedulläre Hämatopoese	0.44	.001
Pulmonale Hypertension	4.11	<.001
Herzversagen	2.88	<.001
Thrombosen	6.59	<.001
Cholelithiasis	5.19	<.001
Unterschenkel-Ulzera	3.98	.002
Diabetes mellitus	5.79	.101
Hypothyreose	6.04	.001
Osteoporose	4.73	<.001
Hypogonadismus	1.65	.056

Indikationen 2006:

- Wachstumsverzögerung, Schulleistungsstörung
- Transiente Stressbedingungen (z.B. Schwangerschaft, Infektionen)
- Symptomatische Anämie
- Herzversagen ± pulmonale Hypertension
- Unterschenkel-Ulzera



Indikationen 2011:

- Hämoglobin < 5 g/dl
- Hb-Abfall parallel zu Milzwachstum (>3 cm/a)
- Wachstumsverzögerung, Schulleistungsstörung
- Eingeschränkte Belastbarkeit
- Pubertas tarda mit Knochenalterverzögerung
- Schwere Knochenschäden
- Transiente Stressbedingungen (z.B. Schwangerschaft, Infektionen)
- Andere spezifische Komplikationen (z.B. Herzversagen, PHT, Thromboembolische E., US-Ulzera, Priapismus)



Therapie

Transfusionstherapie in Prävention und Behandlung TI-typischer Komplikationen

KOMPLIKATION	ROLLE IN PRÄVENTION	ROLLE IN BEHANDLUNG
Thalassämische "Stigmata"	+++	++ (in Kindheit)
Hypersplenismus	++	+-
Autoimmunhämolytische Anämie	+++ (bei frühem Beginn)	-
Extramedulläre Hämatopoese	+++	++ (zeitaufwändig)
US-Ulzera	+++	++ (zeitaufwändig)
Thromboembolische Komplikationen	++	+-
Pulmonale Hypertension	++	?
Herzerkrankung	++ ("high output "HD)	+
Endokrinopathien	+	+-
Osteoporose	+ (?)	?
Eisenüberladung	+ (↑ Heparin) / -	+ (↑ Heparin) / -
Cholelithiasis	+	-
Hyperurikämie / Gicht	+++	++
Pseudoxanthoma Elasticum	+++	-
Infektionen	++	++

Nachteile:

- Transfusionsrisiken
(akute/subakute Reaktion, Infektionen)
- Autoimmunhämolytische Anämie
(bei spätem Beginn !)
- Eisenüberladung



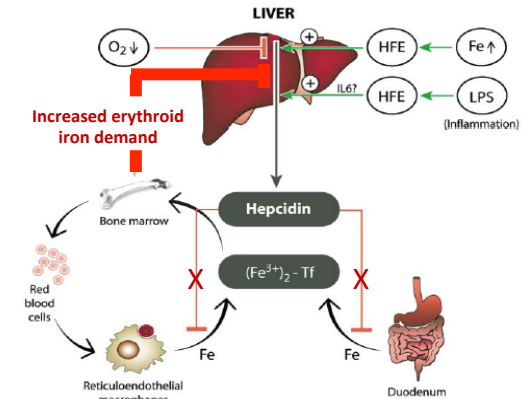
Nachteile:

- Transfusionsrisiken
(akute/subakute Reaktion, Infektionen)
- **Autoimmunhämolytische Anämie
(bei spätem Beginn !)**
- Eisenüberladung



Nachteile:

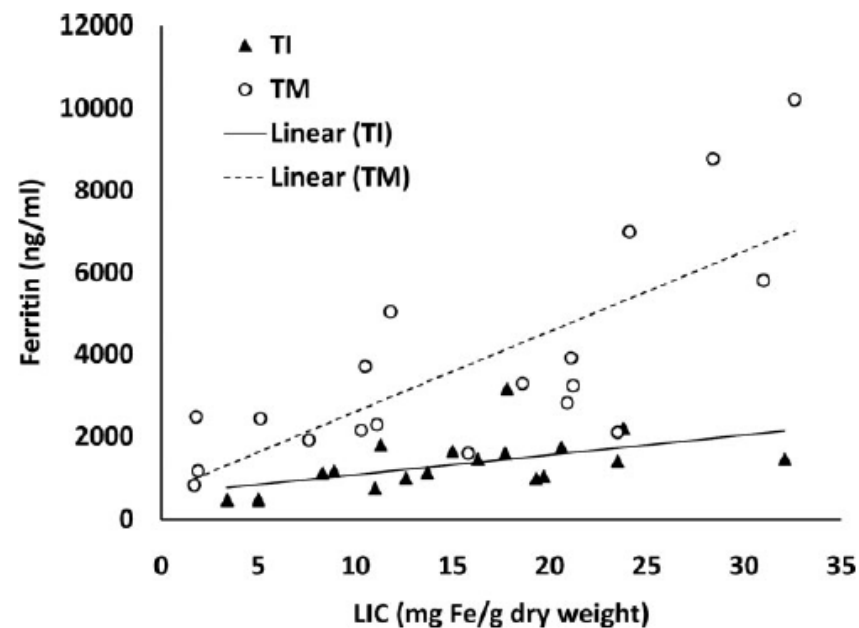
- Transfusionsrisiken
(akute/subakute Reaktion, Infektionen)
- Autoimmunhämolytische Anämie
(bei spätem Beginn !)
- **Eisenüberladung**



Vergleich Thalassaemia major ↔ Thalassaemia intermedia

Parameter	Thalassemia intermedia, <i>n</i> = 19	Thalassemia major, <i>n</i> = 19	<i>P</i> -value
Mean age ± SD, years (range)	32.8 ± 7.9 (18–51)	33.0 ± 7.4 (17–49)	0.861
Male/Female	11/8	11/8	–
Mean Hb ± SD, g/dl (range)	8.9 ± 2.3 (4.9–13.1)	9.9 ± 1.6 (7.1–12.2)	0.241
Mean SF ± SD, ng/ml (range)	1316.8 ± 652.3 (460–3,157)	3723.8 ± 2568.8 (827–10,214)	0.001
Mean LIC ± SD, mg Fe/g dw (range)	15.0 ± 7.4 (3.4–32.1)	15.7 ± 9.9 (1.7–32.6)	0.095
Mean cardiac T2* ± SD, msec (range)	47.3 ± 7.1 (35.0–66.9)	21.5 ± 15.2 (5.1–50.7)	<0.001

Hb, hemoglobin; SF, serum ferritin; LIC, liver iron concentration; dw, dry weight.



Serumferritin in Relation zu
Lebereisen inadäquat niedrig !

→ Lebereisenbestimmung
obligat zur Beurteilung des
Eisenstatus

Daten der **OPTIMAL CARE** study

= **O**verview on **P**ractices in
Thalassemia **I**ntermedia
Management **A**iming for **L**owering
Complication **R**ates **A**cross a
Region of **E**ndemicity

Taher AT, et al. Blood 2010

Table 2. Patient and disease characteristics of the study population

Parameter	Frequency, no. (%)
Age, y	
Less than 18	172 (29.5)
18-35	288 (49.3)
More than 35	124 (21.2)
Male:female	291 (49.8):293 (50.2)
Splenectomized	325 (55.7)
Serum ferritin, µg/L	
Less than 1000	376 (64.4)
1000-2500	179 (30.6)
More than 2500	29 (5)

Treatment

Complications

	Osteoporosis	134 (22.9)
	EMH	124 (21.2)
➡	Hypogonadism	101 (17.3)
	Cholelithiasis	100 (17.1)
	Thrombosis	82 (14)
	PHT	64 (11)
➡	Abnormal liver function	57 (9.8)
	Leg ulcers	46 (7.9)
➡	Hypothyroidism	33 (5.7)
	HF	25 (4.3)
➡	Diabetes mellitus	10 (1.7)

Therapie der Eisenüberladung

AWMF – Leitlinie 025/029 „Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung...“ vom 01.04.2010:

Konsensusempfehlung 8

Welche Therapie wird für die Eisenelimination bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythropoetische Anämien) empfohlen?

Eine Empfehlung kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage und des Zulassungsstatus einzelner Chelatbildner nur hinsichtlich einer Aderlasstherapie bei CDA sowie für Deferoxamin zur medikamentösen Eisenelimination erfolgen. Sollten weitere Studien die Wirksamkeit von Deferasirox bei resorptiv bedingter Eisenüberladung belegen und/oder die Zulassung entsprechend erweitert werden, erfolgt eine Anpassung der Empfehlung.

Therapie der Eisenüberladung

Deferasirox

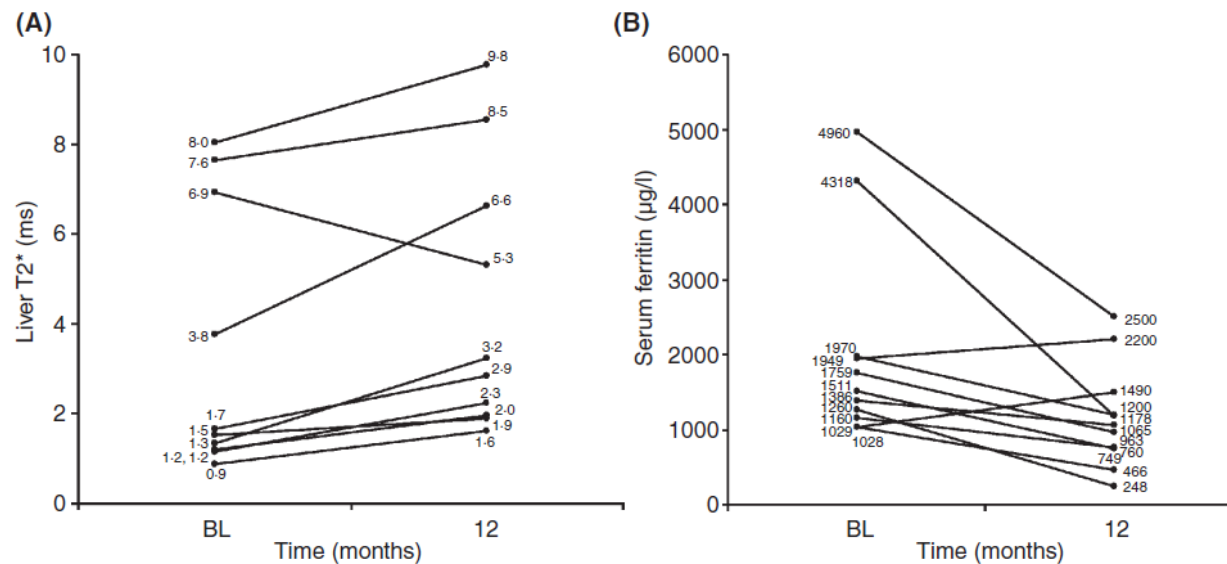


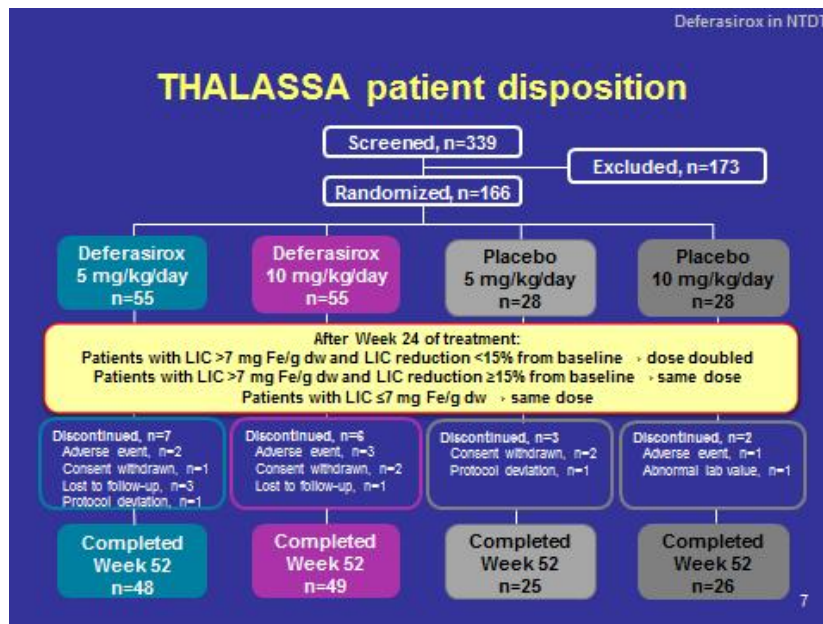
Fig 1. Change in liver T2* (A) and serum ferritin (B) from baseline by patient after 12 months of treatment with deferasirox. BL, baseline.

- 11 Patienten
- Dauer 12 Monate
- Dosis:
9x 10mg/kgKG,
2x 20mg/kgKG

Voskaridou E, et al. BJH 2010

Therapie der Eisenüberladung

Deferasirox



Deferasirox in NTDT

Most common (≥3 patients overall) drug-related AEs

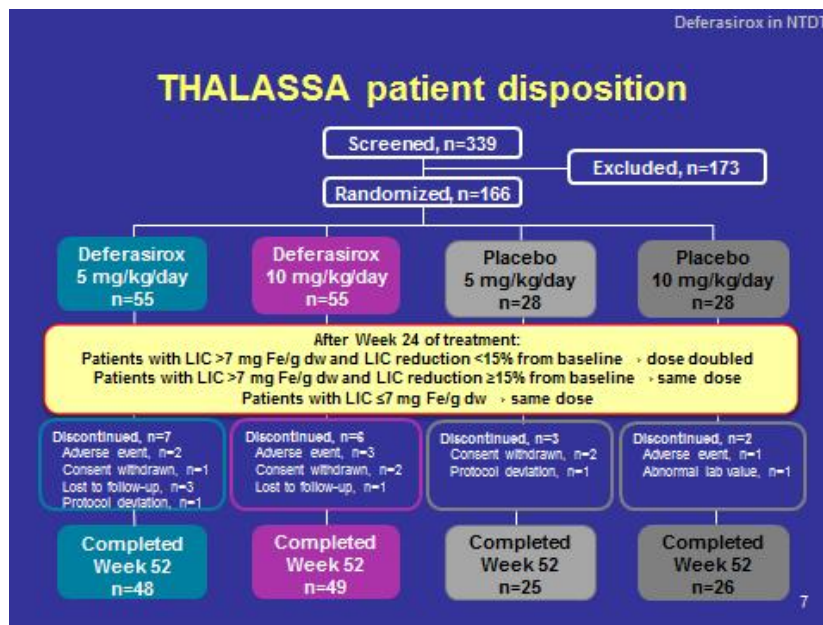
Adverse events, n (%)	Deferasirox 5 mg/kg/day n=55	Deferasirox 10 mg/kg/day n=55	Placebo 5 mg/kg/day n=28	Placebo 10 mg/kg/day n=28	Total n=166
Nausea	3 (5.5)	4 (7.3)	1 (3.6)	3 (10.7)	11 (6.6)
Skin rash	2 (3.6)	5 (9.1)	0	1 (3.6)	8 (4.8)
Diarrhea	0	5 (9.1)	0	1 (3.6)	6 (3.6)
Headache	2 (3.6)	1 (1.8)	0	2 (7.2)	5 (3.0)
Upper abdominal pain	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	3 (1.8)
Abdominal pain	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (3.6)	0	3 (1.8)

Overall AE incidence comparable between deferasirox and placebo

Most drug-related AEs were of mild-to-moderate severity and resolved without discontinuation of treatment

Therapie der Eisenüberladung

Deferasirox



Deferasirox in NTDT

Serious AEs

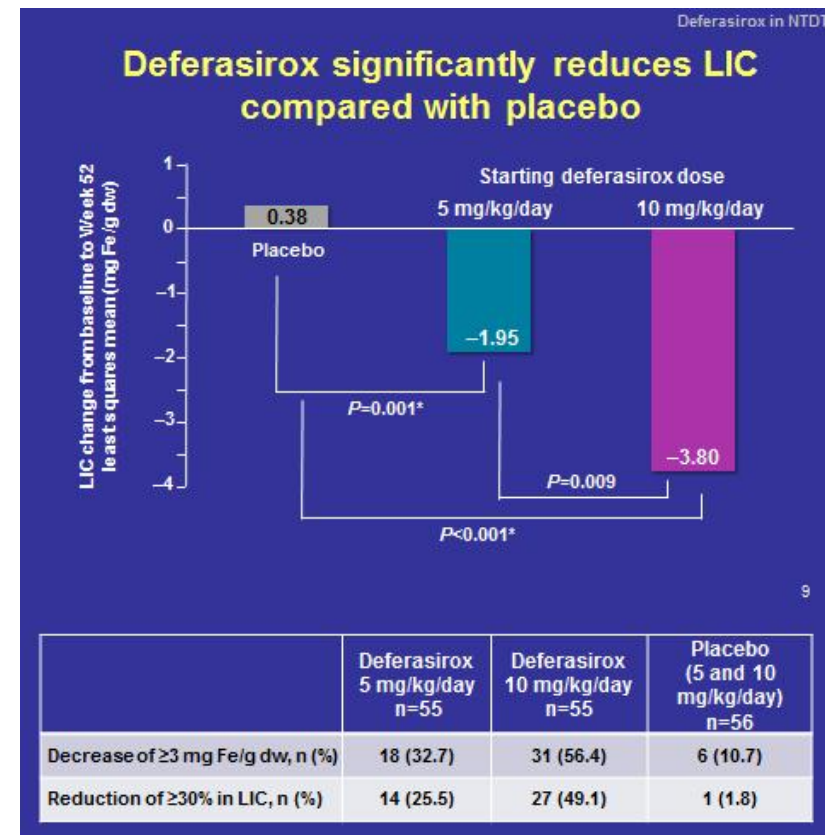
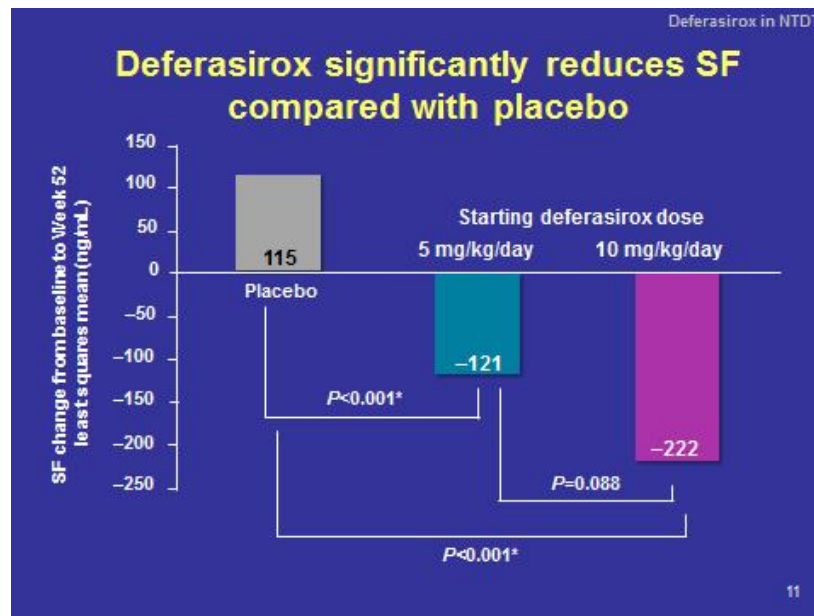
Serious AEs any causality, n (%)	Deferasirox 5 mg/kg/day n=55	Deferasirox 10 mg/kg/day n=55	Placebo 5 mg/kg/day n=28	Placebo 10 mg/kg/day n=28	Total n=166
Any serious AE	7 (12.7)	9 (16.4)	3 (10.7)	5 (17.9)	24 (14.5)

Therapie

Eisenüberladung

Therapie der Eisenüberladung

Deferasirox



Taher AT, et al. ASH 2011

Modulation der HbF-Produktion

- Hydroxycarbamid
- Butyrate
- Decitabin
- Thalidomid

Modulation der HbF-Produktion

- Hydroxycarbamid
- Butyrate
- Decitabin
- Thalidomid

Hydroxycarbamid

Wirkung:

- Proliferation von F-Zellen und Erhöhung der HbF-Synthese pro Zelle
- Verminderte Erythrozytenadhäsion
- Reduktion der Neutrophilenzahl

Vorteil:

- Orale, medikamentöse Therapie
- Vermeidung Transfusionsrisiken
- Vermeidung Eisenüberladung

Nachteil:

- Nicht generell wirksam, Latenz bis Wirksamkeit, z.T. nachlassende Effizienz
- Teratogenität, Infertilität (m.)
- Problematisch bei PHT, KHK u. COLD

Hydroxycarbamid

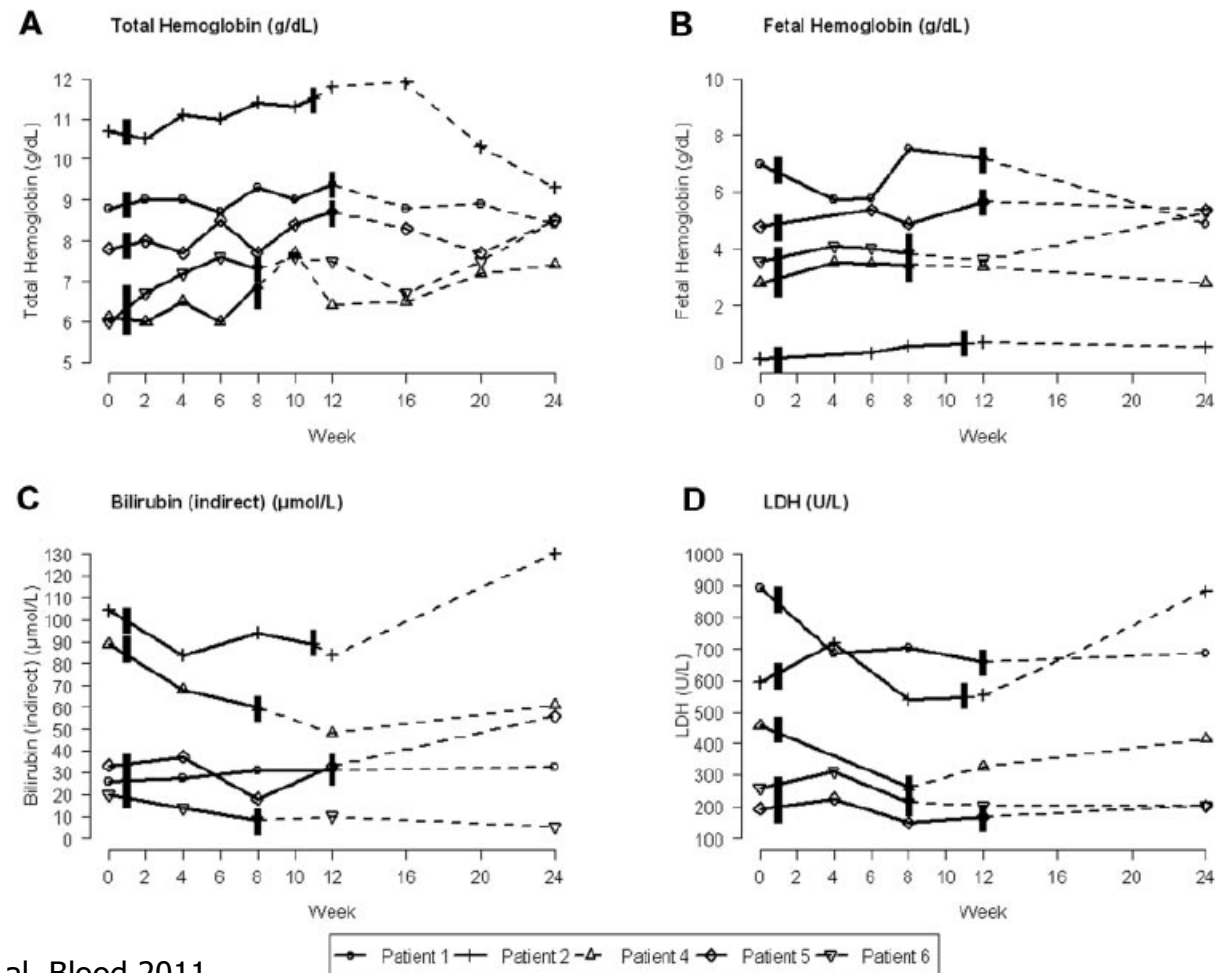
Table I. Hydroxycarbamide results in thalassemia intermedia.

Borgna-Pignatti C. BJH 2007

Reference	No. of patients	HU dose	Length of therapy	Results
Mancuso <i>et al</i> (2006)	18 splenectomised untransfused	Median dosage 14.6 mg/kg; range 5–30 mg/kg	1 year	Average ↑ Hb 15 g/l; 11/18 ↑ Hb > 10 g/l
→ Karimi <i>et al</i> (2005)	163 I group (receiving regular blood transfusion) II group (no transfusion or long-interval transfusion)	8–12 mg/kg/d	6 years	149 responded I group: 83/106 became transfusion-free; 23 had 1–2 transfusions II group: 16/43 became transfusion-free; 27 developed acceptable Hb levels
Dixit <i>et al</i> (2005)	37	10–20 mg/kg	Range: 4–36 months	46% became transfusion-free and Hb ↑ >20 g/l in 24% Hb ↑10–20 g/l and ↓ transfusion need by 50%
Bradai <i>et al</i> (2003)	7 (2 with TI)	Range 15–20 mg/kg/d	Range 13–21 months	All patients ↑ total Hb in the first month of treatment. In TI patients Hb level rose from 65 to 105 g/l.
Gamberini <i>et al</i> (2004)	6	1 g/d	90 d	↓ the size of extramedullary erythropoietic masses and cured leg ulcers
De Paula <i>et al</i> (2003)	7	10–20 mg/kg/d	6 months	3/7 ↑ Hb level of 13, 19 and 20 g/l
Cianciulli <i>et al</i> (2000)	1	20 mg/kg/d	6 months	Hb ↑ from 71 to 103 g/l
Hoppe <i>et al</i> (1999)	5	3–10 mg/kg/d	Length depends on toxicity effects of HC	Hb ↑ 30 g/l in 2; ↑ 10–20 g/l in 2; no response in 1

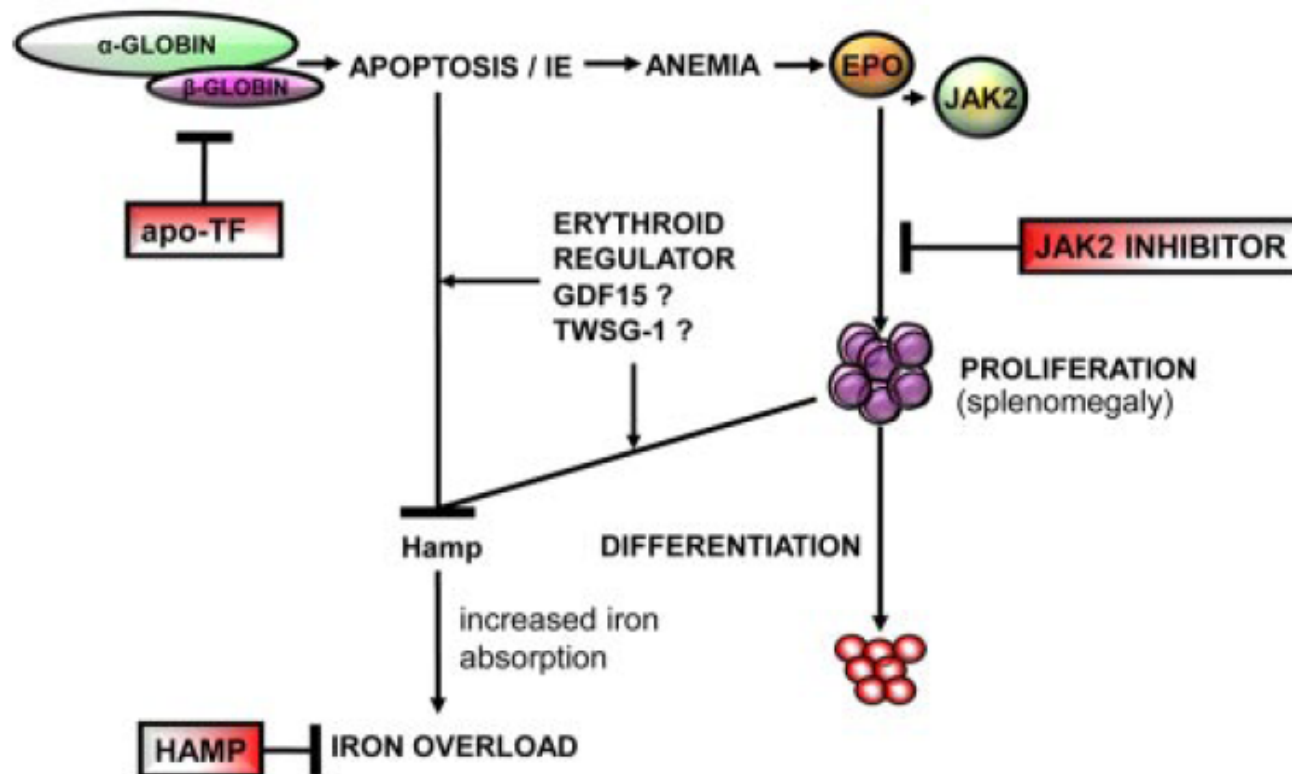
Decitabin

- 6 Patienten
- 8-12 Wochen
- Je 2x/wk 0.2mg/kg sc



Olivieri NF, et al. Blood 2011

Steigerung der Effektivität der Erythropoese durch Beeinflussung des Eisenstoffwechsels



Ginzburg Y, Rivella S. Blood 2011

Zusammenfassung

- Thalassaemia intermedia ist keine milde Thalassaemia major
- Heterogene Ätiologie und variabler Phänotyp
- Unbehandelt mit hoher Komplikationsrate
- Auch unbehandelt sekundäre Hämochromatose
- Stellenwert der Splenektomie eingeschränkt
- Standardtherapie: Transfusion plus Eisenelimination (oder SZT)
- Eisenelimination mit DFO oder DSX
- Alternative Therapie:
 - Aktuell: Hydroxycarbamid
 - Perspektivisch: andere HbF-Modulatoren, Modulatoren der Eisenverteilung



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



ulm university universität
uulm

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

