

β-Thalassämie

Holger Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm

holger.cario@uniklinik-ulm.de



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



HÄMATOLOGIE HEUTE
BERLIN

Sichelzellkrankheit:

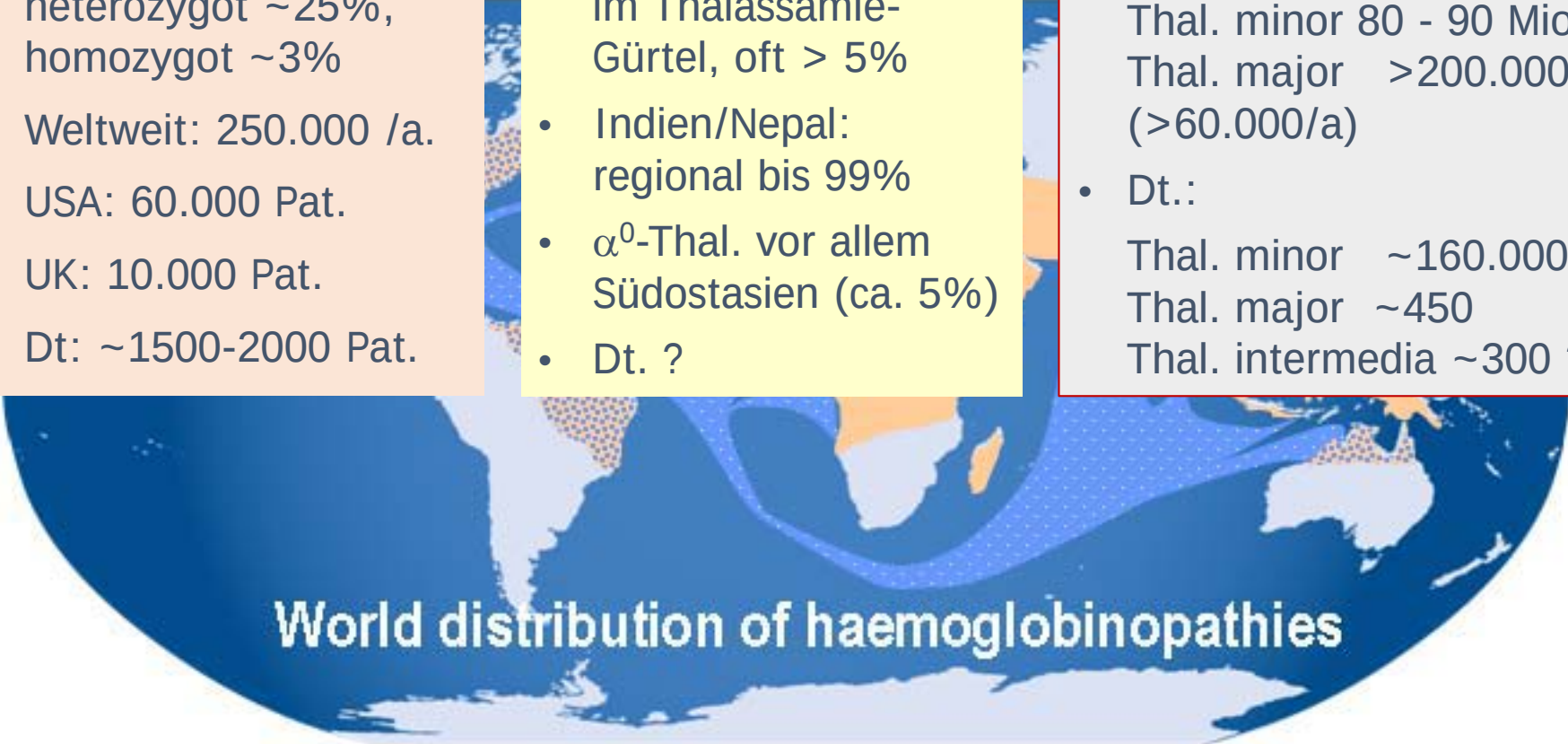
- Zentral-/ Westafrika: heterozygot ~25%, homozygot ~3%
- Weltweit: 250.000 /a.
- USA: 60.000 Pat.
- UK: 10.000 Pat.
- Dt: ~1500-2000 Pat.

α -Thalassämie:

- α^+ -Thal. sehr häufig im Thalassämie-Gürtel, oft > 5%
- Indien/Nepal: regional bis 99%
- α^0 -Thal. vor allem Südostasien (ca. 5%)
- Dt. ?

β -Thalassämie:

- Weltweit:
Thal. minor 80 - 90 Mio
Thal. major >200.000 (>60.000/a)
- Dt.:
Thal. minor ~160.000
Thal. major ~450
Thal. intermedia ~300 ?



World distribution of haemoglobinopathies

ca. 7% der Weltbevölkerung Träger einer Hämoglobinerkrankung
weltweit 300.000 – 500.000 Neugeborene p.a. mit schwerer Hb-Erkrankung

beta-Thalassämien

Normale menschliche Hämoglobine

HbA₁ = $\alpha_2\beta_2$

HbF = $\alpha_2\gamma_2$

HbA₂ = $\alpha_2\delta_2$

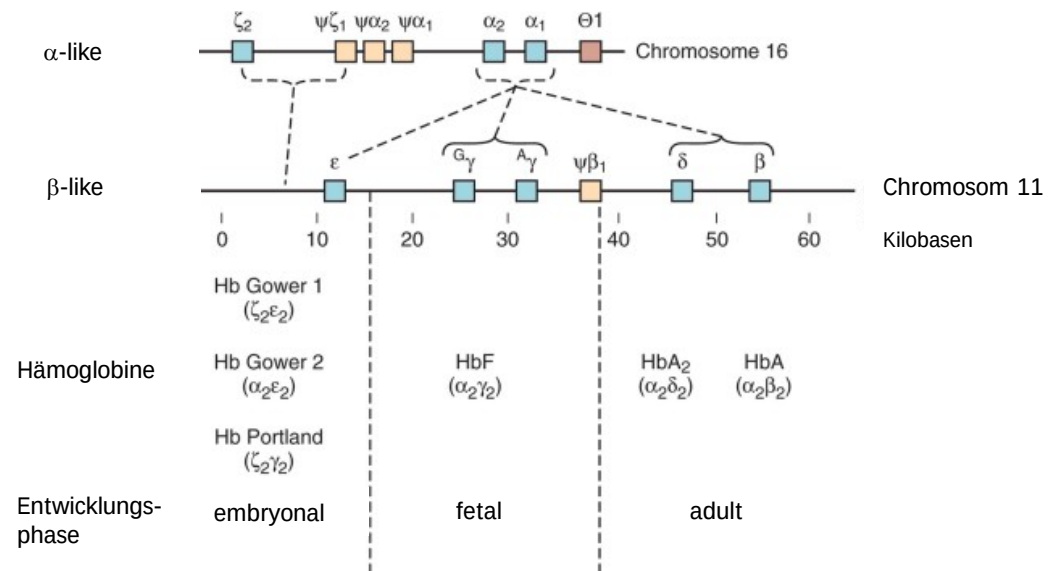
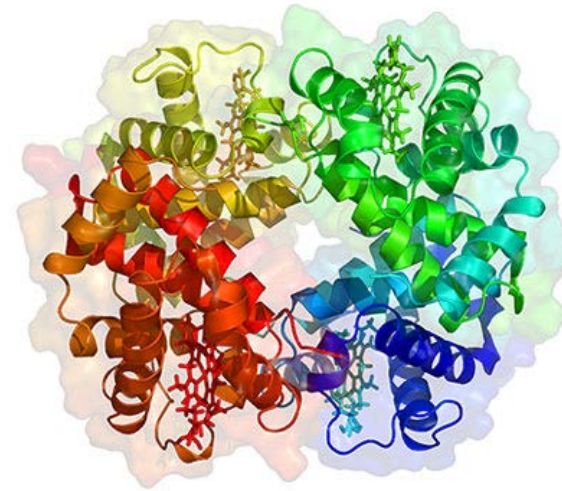
Grundformen der Thalassämien

α - Thalassämien

β - Thalassämien

γ - Thalassämien

δ - Thalassämien



beta-Thalassämien

Normale menschliche Hämoglobine

HbA₁ = $\alpha_2\beta_2$

HbF = $\alpha_2\gamma_2$

HbA₂ = $\alpha_2\delta_2$



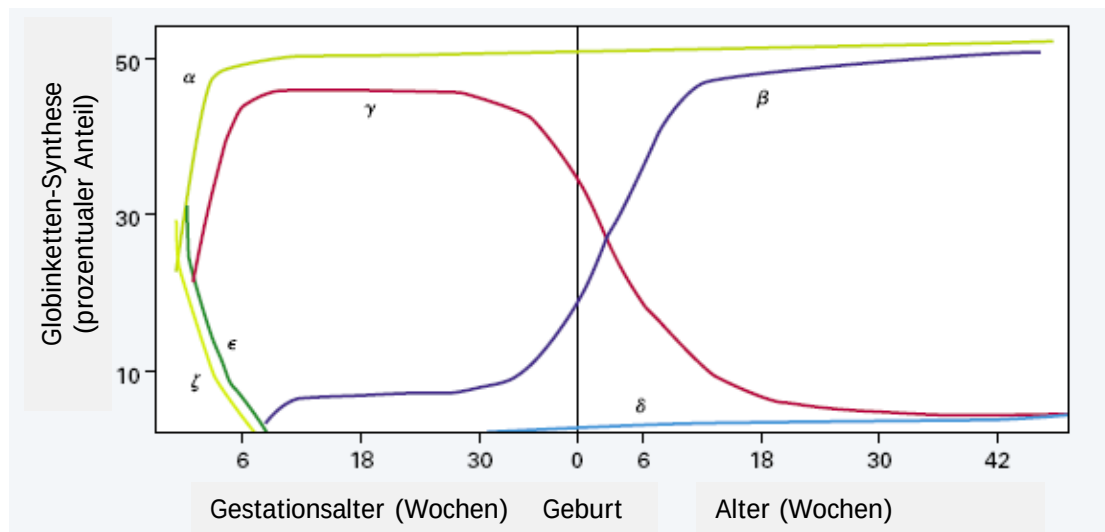
Grundformen der Thalassämien

α - Thalassämien

β - Thalassämien

γ - Thalassämien

δ - Thalassämien



beta-Thalassämien

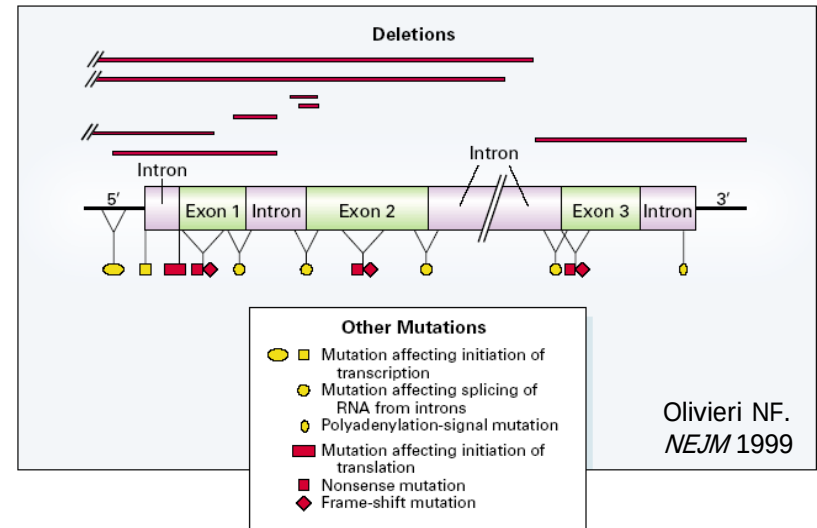
Genetische Einteilung

heterozygote β -Thalassämie

homozygote β -Thalassämie

gemischt-heterozygote β -Thalassämie

meist autosomal-rezessiv vererbt



Klinische Einteilung

Thalassaemia minor = Merkmalsträger („thalassemia trait“)

Thalassaemia major = regelmäßige Transfusionsnotwendigkeit

Thalassaemia intermedia = keine regelmäßige Transfusionsnotwendigkeit

beta-Thalassämien

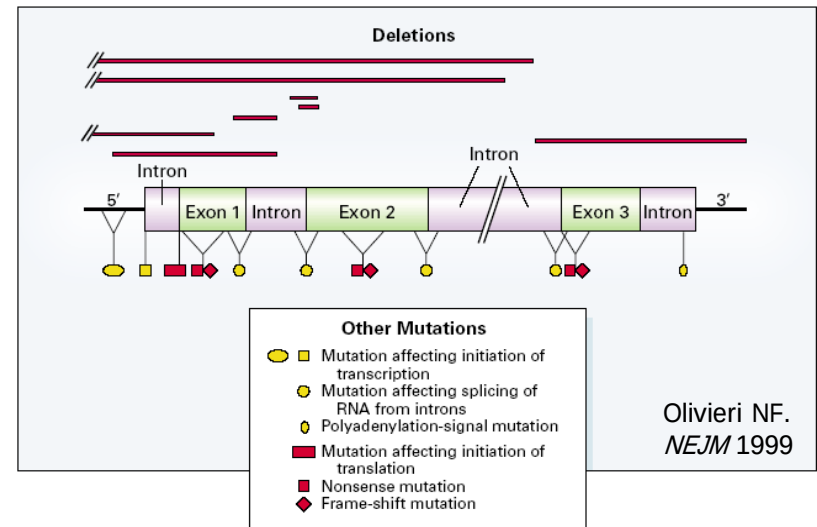
Genetische Einteilung

heterozygote β -Thalassämie

homozygote β -Thalassämie

gemischt-heterozygote β -Thalassämie

meist autosomal-rezessiv vererbt



Klinische Einteilung

Thalassaemia minor

Thalassaemia major

Thalassaemia intermedia

1. homozygote β -Thalassämie

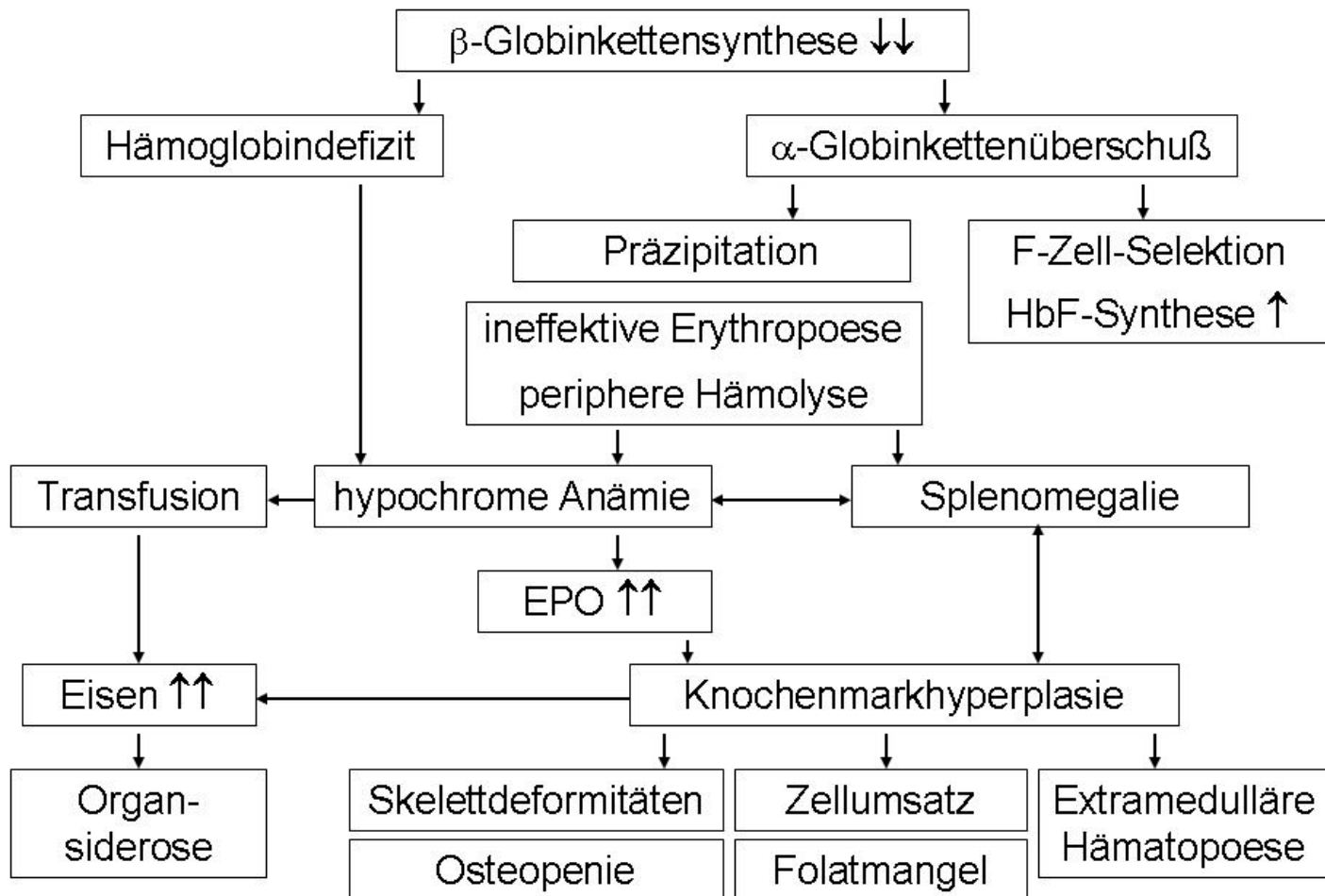
- Mutationen mit hoher *HBB*-Restaktivität
- hereditäre Persistenz HbF-Synthese
- koexistierende α -Thalassämiedeletionen

2. heterozygote β -Thalassämie

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

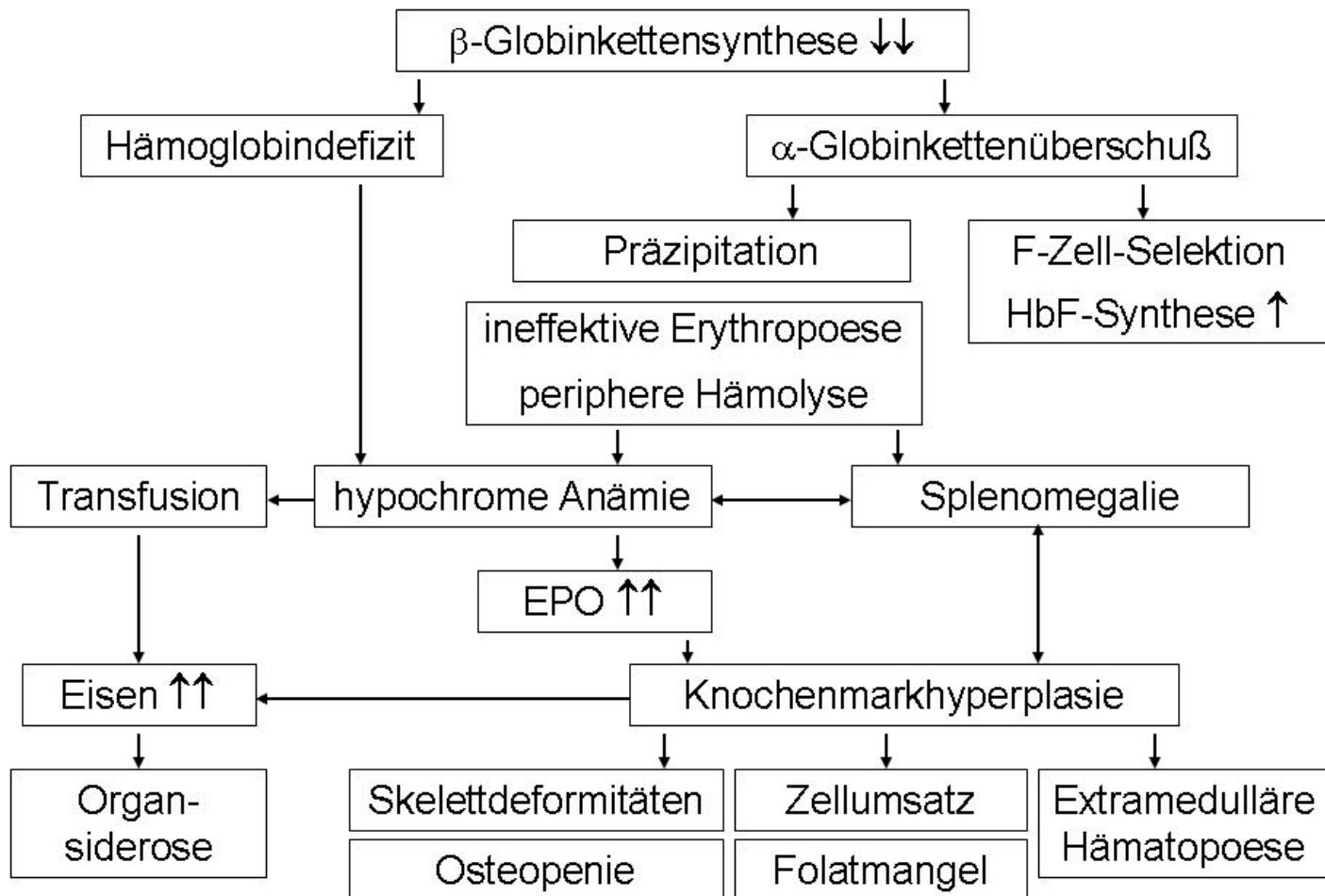
beta-Thalassämien

Pathogenese



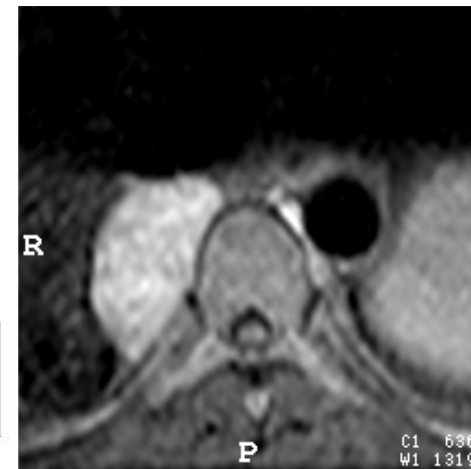
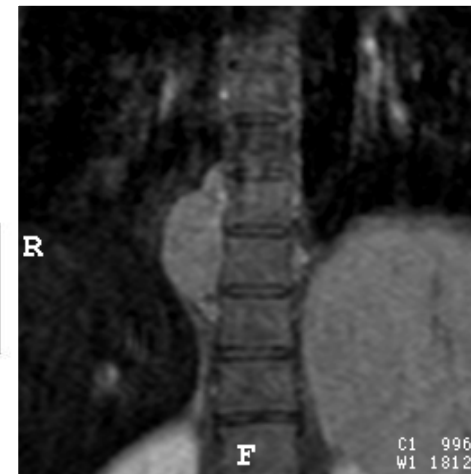
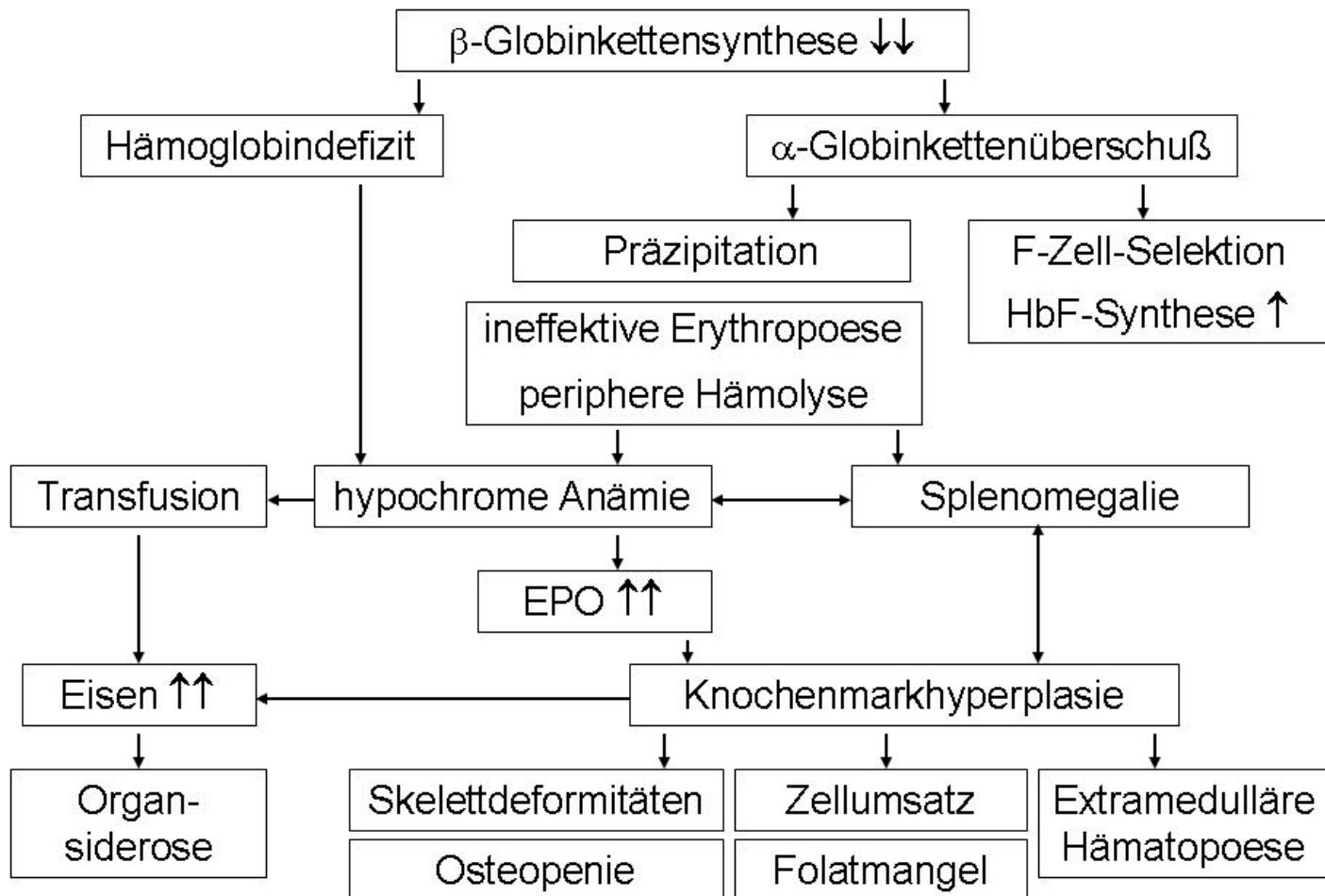
beta-Thalassämien

Pathogenese



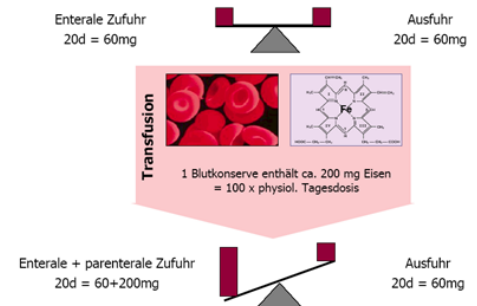
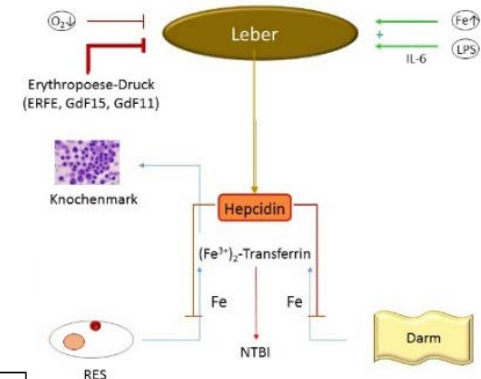
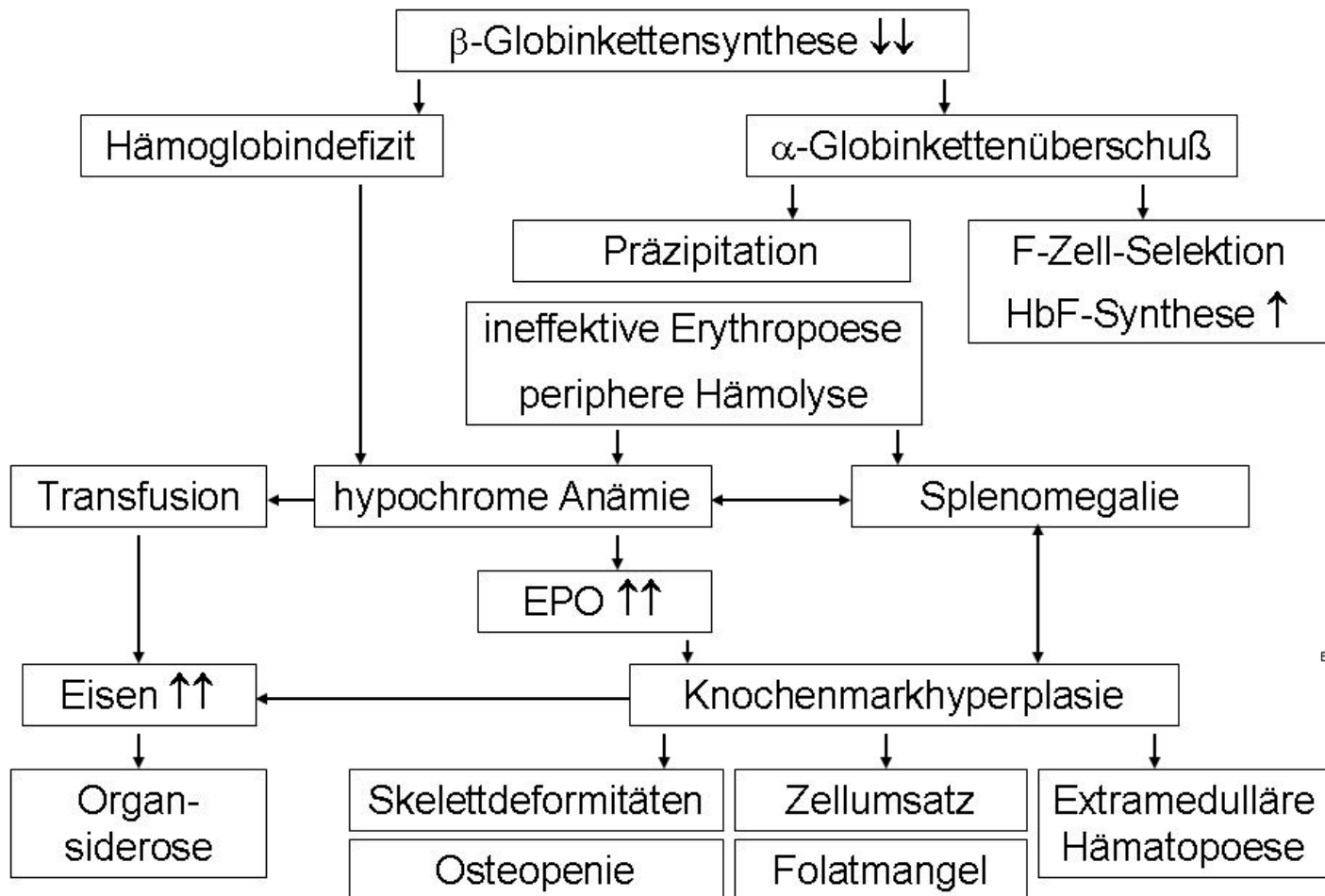
beta-Thalassämien

Pathogenese



beta-Thalassämien

Pathogenese

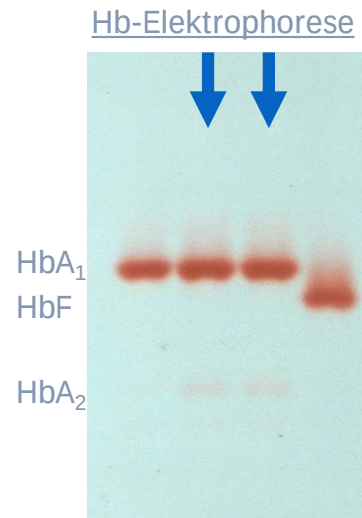


beta-Thalassämien

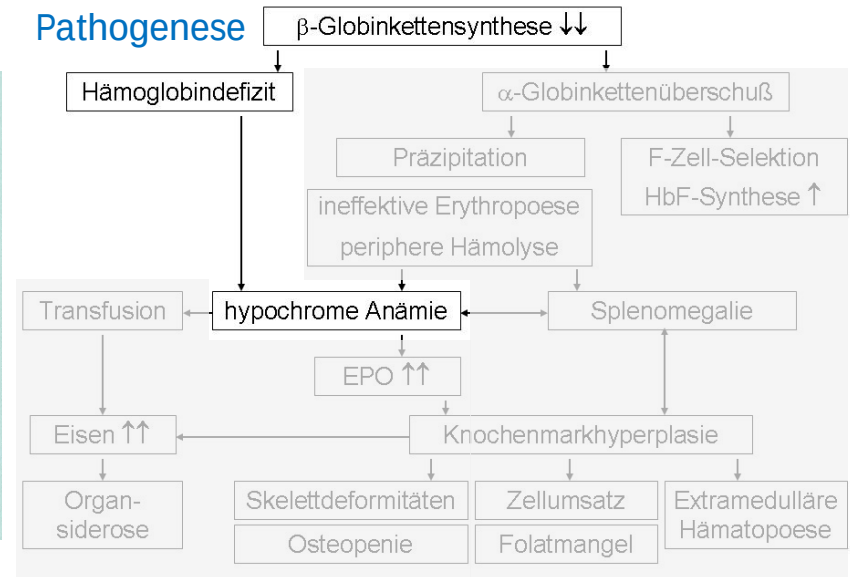
β-Thalassaemia minor

Blutbild

Hb 10-13 g/dl
 MCV 55 - 70 fl
 MCH (16) - 20 - 25 pg
 HbA₂ 3,5-7,5 %
 HbF 2-5 % (<50% d. Pat.)



Pathogenese



Symptome (Keine)

evtl. ausgeprägte Anämie bei gleichzeitigem Eisenmangel !

Therapie

- i.d.R. keine Therapie
- bei Eisenmangel Substitution
- Ggf. Tx in Schwangerschaft

Premawardhena A, et al. *Br J Haematol* 2008

	Normal	Traits
Frequent episodes of		
Headache	17 (19-10)	82 (37-79)
Lethargy	5 (5-62)	37 (17-05)
Fatigue	2 (2-25)	37 (17-05)
Dizziness	0 (0-00)	33 (15-21)
Sleepiness	3 (3-37)	36 (16-59)
Exercise tolerance – frequent symptoms		
Climbing uphill	5 (5-62)	33 (15-21)
Walking or flat	2 (2-25)	19 (8-76)

Zusammenfassung

- ✓ Diagnostik bzgl. β-Thalassämie beim Neugeborenen u. beim sehr jungen Säugling nicht sinnvoll
- ✓ Bei Mikrozytose und Hypochromasie sowie Migrationshintergrund (Endemieland) immer an β-Thalassämie denken
- ✓ Keine Eisensubstitutionstherapie vor Diagnosestellung eines Eisenmangels
- ✓ Bei Eisenmangel und zusätzlichem Verdacht auf Thalassaemia minor erst Behandlung des Eisenmangels, dann Hämoglobinanalyse

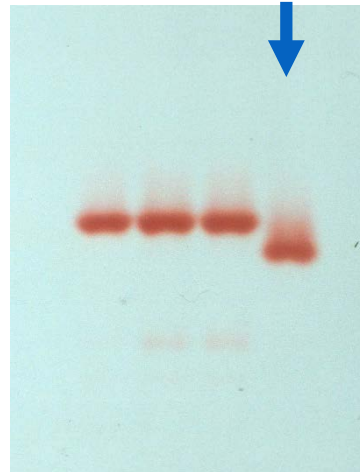
beta-Thalassämien

β-Thalassaemia intermedia

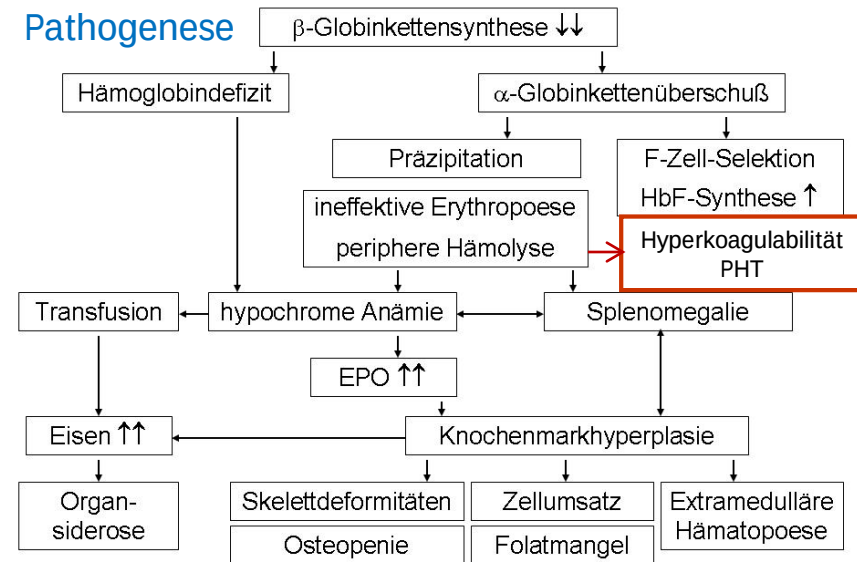
Blutbild

Hb 8-10(>10)g/dl
 MCV 50 - 60 fl
 MCH ~ 20 pg
 HbF 10-100 %
 HbA₂ >4 %

Hb-Elektrophorese

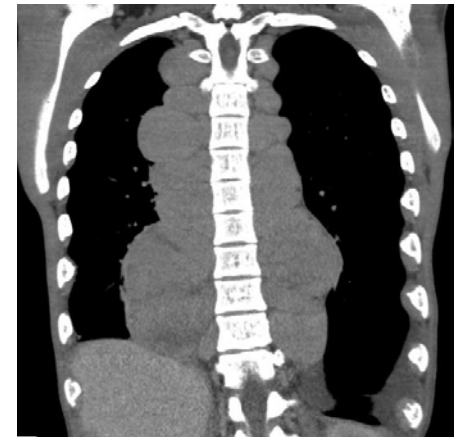


Pathogenese



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 functic	57 (9.8)
Leg ulcers	46 (7.9)
Hypothyroidisim	33 (5.7)
HF	25 (4.3)
Diabetes mellitus	10 (1.7)



Therapieoptionen

- Splenektomie
- Transfusionstherapie
- Chelattherapie
- Modulation der HbF-Produktion (Hydroxycarbamid, Butyrate, Decitabin)
- sActRIIA o. sActRIIB (Sotatercept, Luspatercept)
- Stammzelltransplantation
- Gentherapie

Einfluss der Splenektomie 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

Therapieoptionen

- Splenektomie
- Transfusionstherapie
- Chelattherapie
- Modulation der HbF-Produktion (Hydroxycarbamid, Butyrate, Decitabin)
- sActRIIA o. sActRIIB (Sotatercept, Luspatercept)
- Stammzelltransplantation
- Gentherapie

Einfluss einer Transfusionstherapie auf Komplikationen der Thalassaemia intermedia

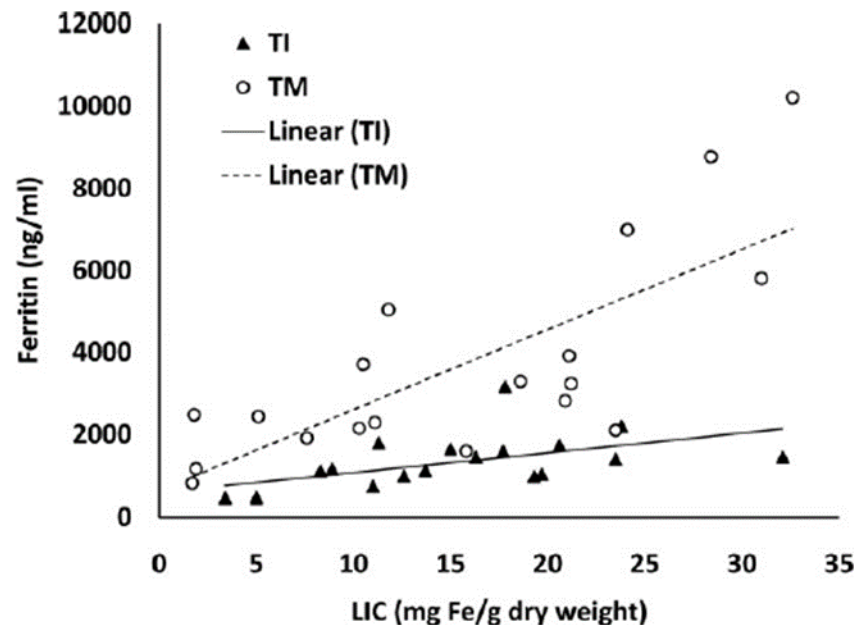
KOMPLIKATION	ROLLE IN PRÄVENTION	ROLLE IN BEHANDLUNG
Thalassämische "Stigmata"	+++	++ (in Kindheit)
Hypersplenismus	++	+/-
Autoimmunhämolytische Anämie	+++ (bei frühem Beginn)	-
Extramedulläre Hämatopoese	+++	++ (zeitaufwändig)
US-Ulzera	+++	++ (zeitaufwändig)
Thromboembolische Komplikationen	++	+/-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

Therapieoptionen

- Splenektomie
- Transfusionstherapie
- Chelattherapie
- Modulation der HbF-Produktion (Hydroxycarbamid, Butyrate, Decitabin)
- sActRIIA o. sActRIIB (Sotatercept, Luspatercept)
- Stammzelltransplantation
- Gentherapie

Serumferritin in Relation zu Lebereisen
inadäquat niedrig !

→ Lebereisenbestimmung obligat zur
Beurteilung des Eisenstatus



Zusammenfassung

- ✓ Thalassaemia intermedia ist keine milde Thalassaemia major
- ✓ Heterogene Ätiologie und variabler Phänotyp
- ✓ Unbehandelt hohe Komplikationsrate
- ✓ Auch unbehandelt sekundäre Hämochromatose (Cave: Ferritin inadäquat niedrig!)
- ✓ Stellenwert der Splenektomie eingeschränkt
- ✓ Standardtherapie: Transfusion plus Eisenelimination (oder SZT)
- ✓ Alternative Therapien: HbF-Modulatoren (HC), sActRIIA / B

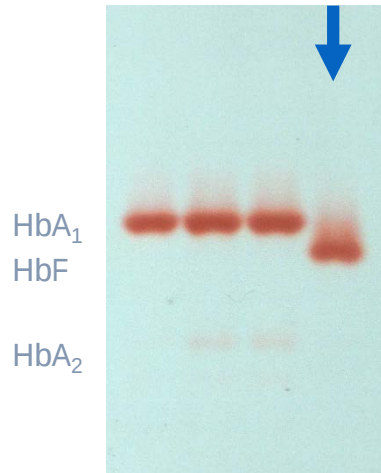
beta-Thalassämien

β -Thalassaemia major

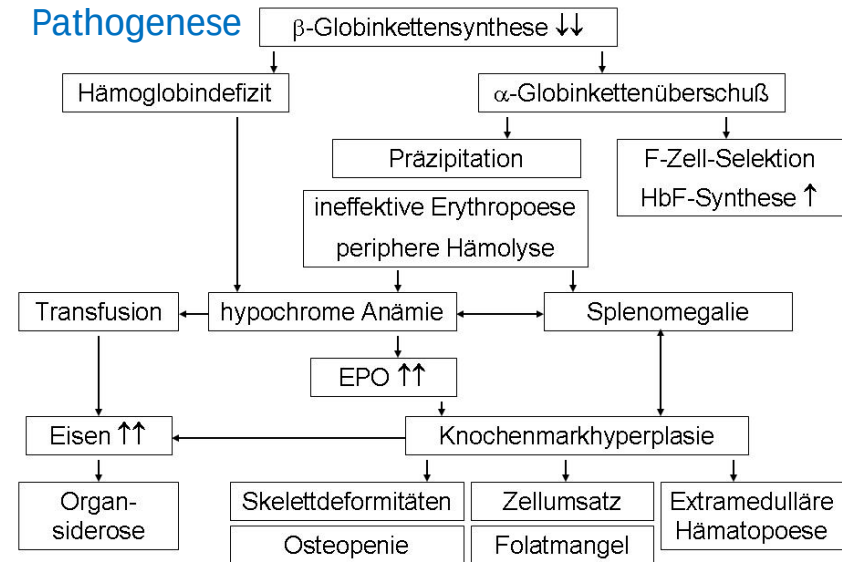
Blutbild

Hb < 6 g/dl
 MCV 50 - 60 fl
 MCH ~ 20 pg
 HbF (70) - 98 %
 HbA₁ + HbA₂ variabel

Hb-Elektrophorese

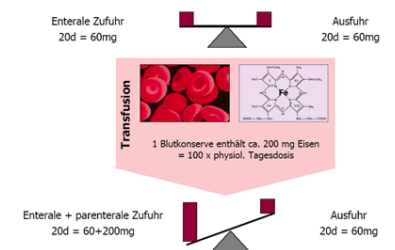
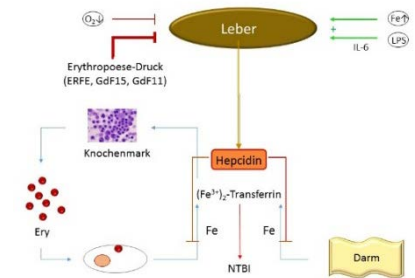
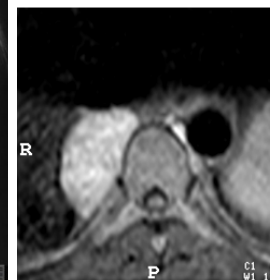
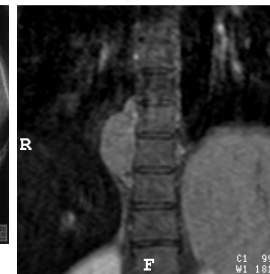


Pathogenese



Klinik unbehandelt

- schwere Anämie
- Gedeihstörung
- Hepatosplenomegalie
- Infektneigung
- Skelettdeformierung
- Später: Eisenüberladung



Therapie



1. Transfusionstherapie

- Kompensation der Anämie
- Suppression der Eigenerythropoese
- Basis-Hämoglobingehalt 9,5 – 10 g/dl, Transfusionsintervall 3 Wochen

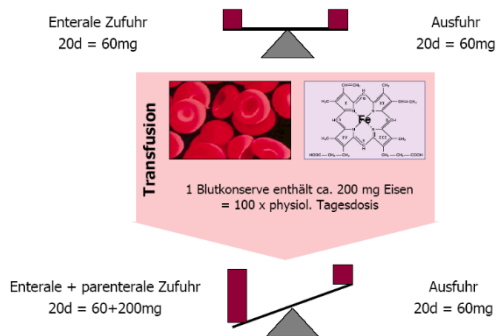
2. Eiseneliminationstherapie

- Eisenzufuhr durch Transfusion (mg) = Erythrozytenvolumen (mL) x 1,08
- Unbehandelt Siderose-bedingte Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hepatopathie, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus) → Tod
- Ziel: ausgeglichene o. negative Eisenbilanz

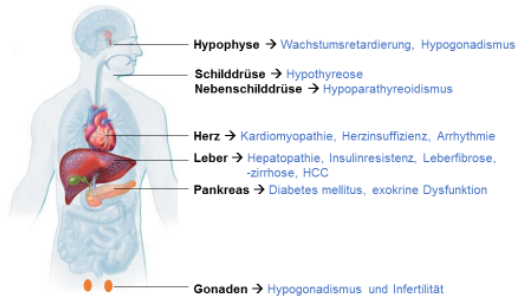
3. Stammzelltransplantation

4. Gentherapie

Therapie



Siderose-bedingte Organschäden - Übersicht



1. Transfusionstherapie

- Kompensation der Anämie
- Suppression der Eigenerythropoese
- Basis-Hämoglobingehalt 9,5 – 10 g/dl, Transfusionsintervall 3 Wochen

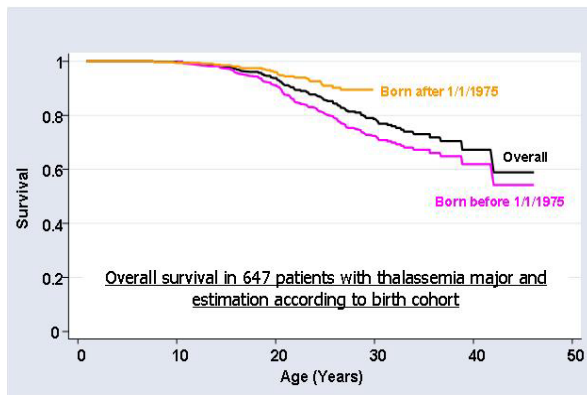
2. Eiseneliminationstherapie

- Eisenzufuhr durch Transfusion (mg) = Erythrozytenvolumen (mL) x 1,08
- Unbehandelt Siderose-bedingte Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hepatopathie, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus) → Tod
- Ziel: ausgeglichene o. negative Eisenbilanz

3. Stammzelltransplantation

4. Gentherapie

Therapie



By courtesy of A. Kattamis

1. Transfusionstherapie

- Kompensation der Anämie
- Suppression der Eigenerythropoese
- Basis-Hämoglobingehalt 9,5 – 10 g/dl, Transfusionsintervall 3 Wochen

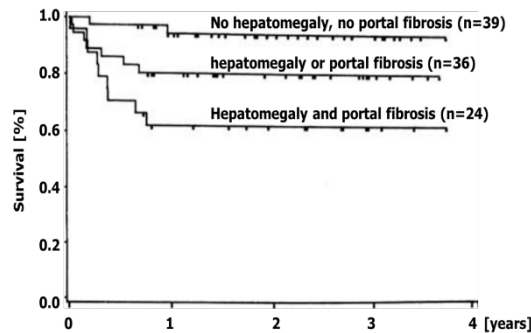
2. Eiseneliminationstherapie

- Eisenzufuhr durch Transfusion (mg) = Erythrozytenvolumen (mL) x 1,08
- Unbehandelt Siderose-bedingte Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hepatopathie, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus) → Tod
- Ziel: ausgeglichene o. negative Eisenbilanz

3. Stammzelltransplantation

4. Gentherapie

Therapie



Lucarelli G et al. NEJM 1990

Risiko Faktor	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3
Überleben (%)	94	84	80
Thalassämie-freies Überleben (%)	87	81	56
Transplantations-abhängige Mortalität (%)	6	15	18
Transplantat Abstoßung (%)	7	4	33

Pesaro Risiko Klassifikation:

- Hepatosplenomegalie
- irreguläre Chelierung
- Leberfibrose

Lucarelli G et al. Blood Reviews 2002

1. Transfusionstherapie

- Kompensation der Anämie
- Suppression der Eigenerythropoese
- Basis-Hämoglobingehalt 9,5 – 10 g/dl, Transfusionsintervall 3 Wochen

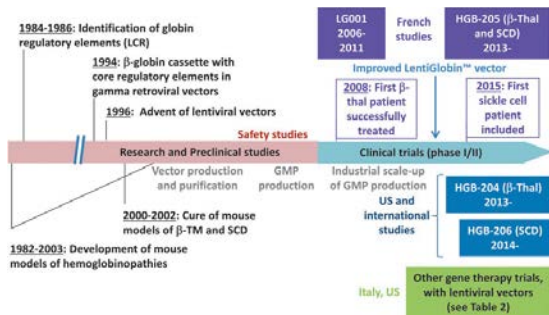
2. Eiseneliminationstherapie

- Eisenzufuhr durch Transfusion (mg) = Erythrozytenvolumen (mL) x 1,08
- Unbehandelt Siderose-bedingte Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hepatopathie, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus) → Tod
- Ziel: ausgeglichene o. negative Eisenbilanz

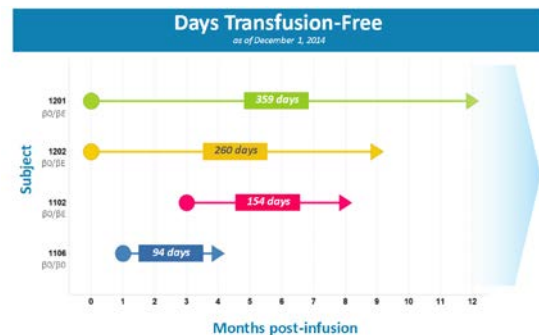
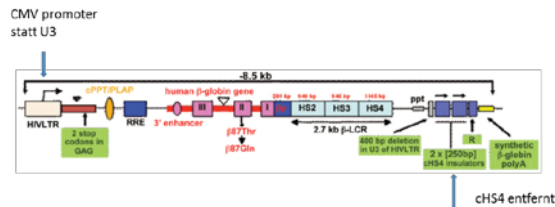
3. Stammzelltransplantation

4. Gentherapie

Therapie



Negre O, et al. Hum Gene Ther 2016



Thompson AA, et al. ASH 2014

1. Transfusionstherapie

- Kompensation der Anämie
 - Suppression der Eigenerythropoese
- Basis-Hämoglobingehalt 9,5 – 10 g/dl,
Transfusionsintervall 3 Wochen

2. Eiseneliminationstherapie

- Eisenzufuhr durch Transfusion (mg) = Erythrozytenvolumen (mL) x 1,08
- Unbehandelt Siderose-bedingte Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Hepatopathie, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus) → Tod
- Ziel: ausgeglichene o. negative Eisenbilanz

3. Stammzelltransplantation

4. Gentherapie

Zusammenfassung

- ✓ Ziel der Transfusionstherapie: Behebung der Anämie UND Unterdrückung der Eigenerythropoese
- ✓ Sorgfältiges Monitoring bzgl. Eisenüberladung einschl. Untersuchung von Herz- und Lebereisen
- ✓ Frühzeitiger Beginn, regelmäßige Anpassung einer Chelattherapie
- ✓ Bei adäquater Therapie hohe Lebenserwartung und gute Lebensqualität möglich
- ✓ dennoch: Indikation für SZT von HLA-identischem Spender gegeben
- ✓ Perspektive: Gentherapie



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



www.haematologie-heute.de

