



β-THALASSÄMIE INTERMEDIA

Dr. Anette Hoferer

Definition



Seltene
Krankheiten



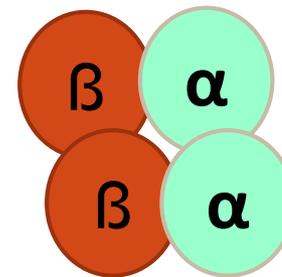
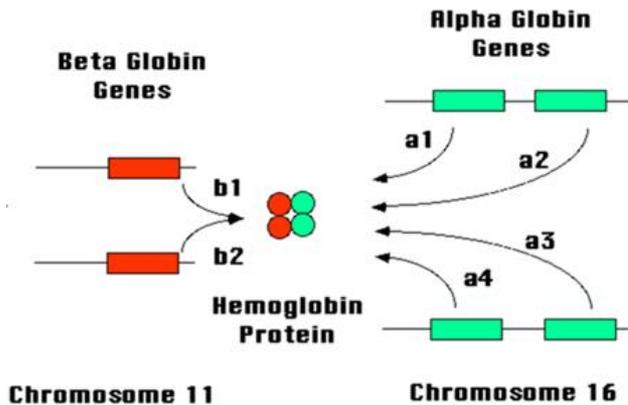
Die Beta-Thalassaemia (BT) intermedia
ist gekennzeichnet durch

milde oder moderate Anämie

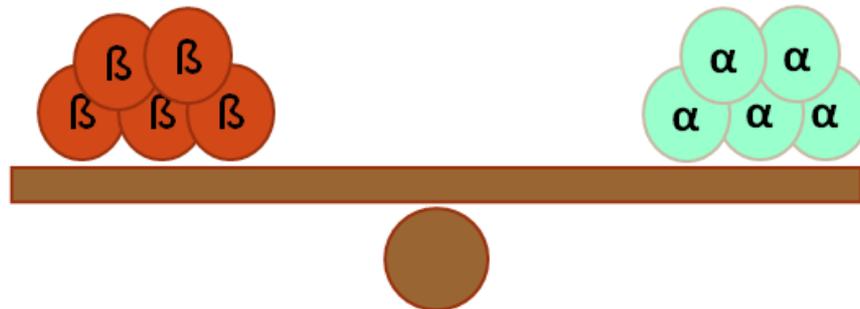
die nicht oder nur gelegentlich eine Transfusion erfordert

Die BT ist häufig in den Mittelmeerländern, im Mittleren Osten, Indien, Süd-China, Nordafrika und Südamerika

Genetik



HbA1 = α 2 β 2
96-98%



Punktmutation (selten Deletionen)

β 0 : kein Restaktivität

β + : 5-10%

β ++: > 10%

Thal intermedia:

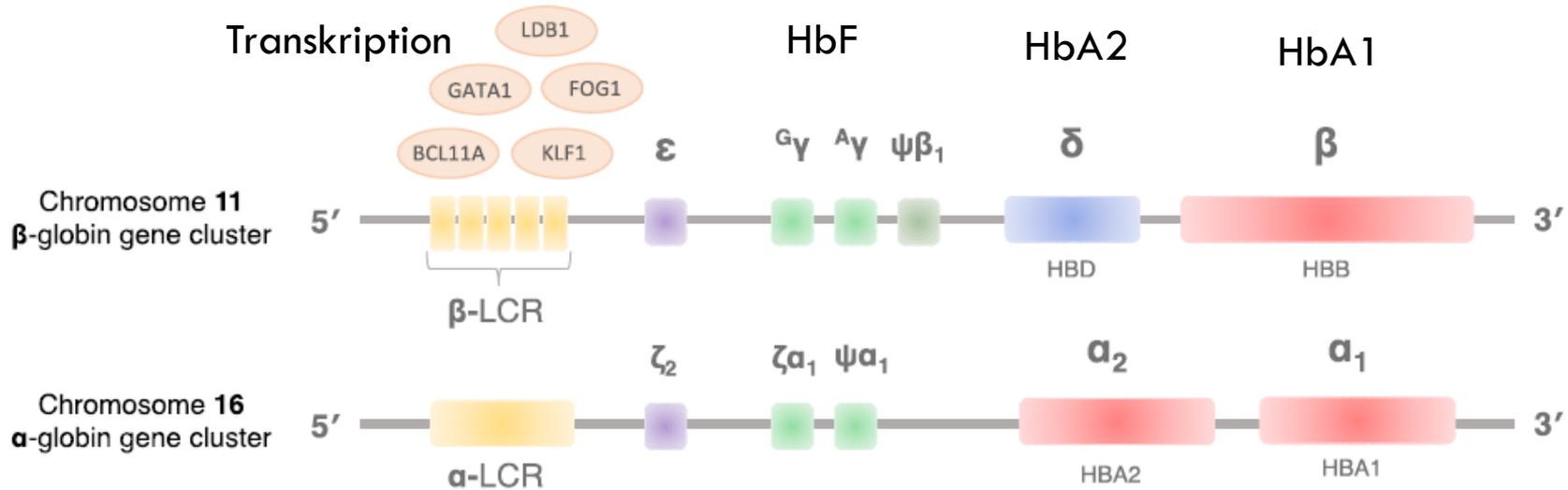
Beide Gene mutiert

Homozygot β +/ β + (β ++)/silent

Heterozygot β 0/ β +

Genetik

Es gibt primäre, sekundäre und tertiäre Modifikatoren

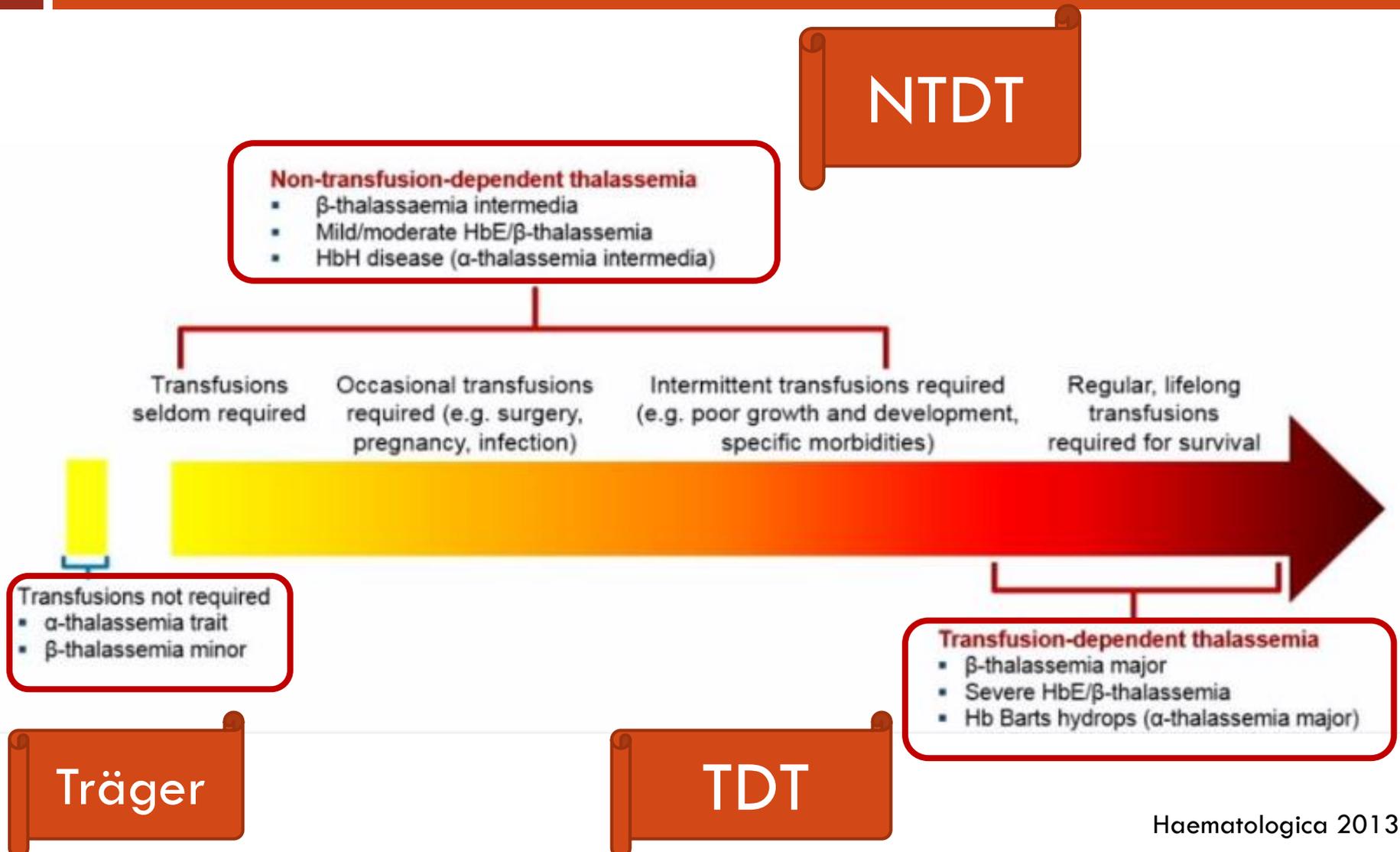


- Homozygous mild/silent β⁺-thalassemia
- Compound heterozygosity for severe β⁰/β⁺ and mild/silent β⁺-thalassemia
- Homozygous/compound heterozygous β-thalassemia with concurrent α-globin mutations
- Heterozygous β-thalassemia with concurrent α-globin gene triplication
- Homozygous δβ or γδβ thalassemia
- Compound heterozygosity for β and δβ or γδβ-thalassemia
- Homozygosity for Hb Lepore
- Compound heterozygosity for Hb Lepore and β-thalassemia
- Compound heterozygosity for δβ or γβ HPFH and β-thalassemia
- Compound heterozygosity for δβ-thalassemia and δβ HPFH
- Homozygous/compound heterozygous β-thalassemia with concurrent heterocellular HPFH
- Hb C and E in compound with β or δβ-thalassemia

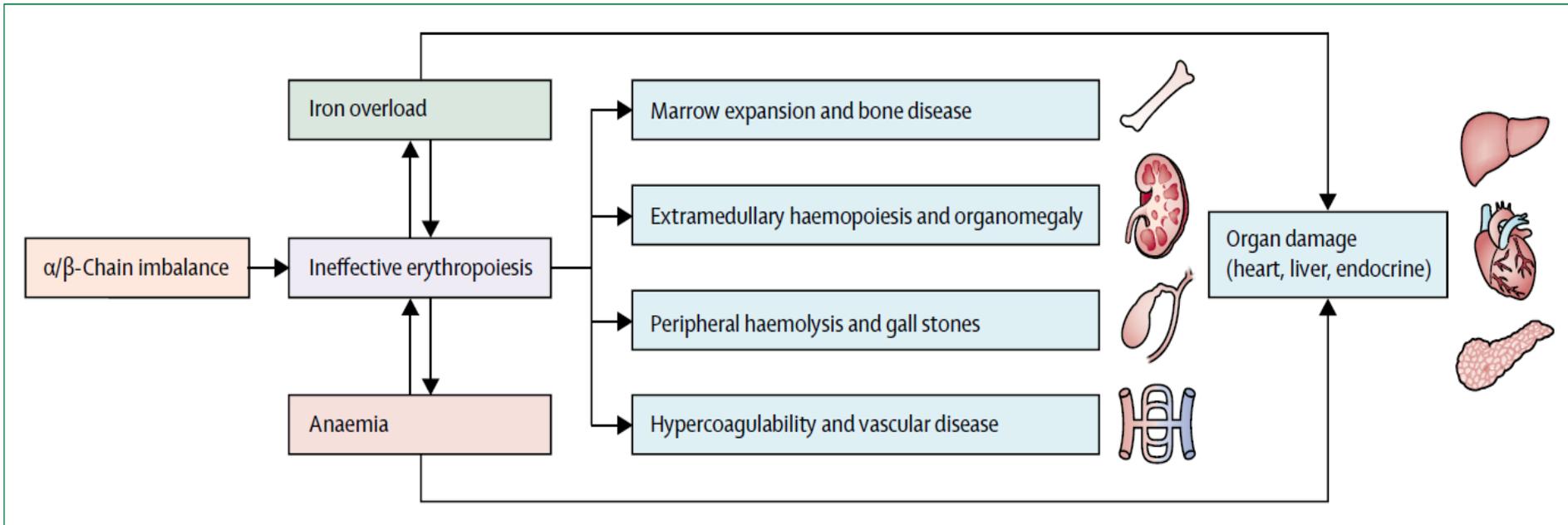
Aufgrund der genetischen Heterogenität und der sehr variablen klinischen Präsentation erfordert die korrekte Diagnose einer β-TI eine Gendiagnostik des HBB und HBA-Gens

Kategorisierung

erfolgt häufig über den Transfusionsbedarf



Pathophysiologie - NTDT



Transfusionen verbessern ineffektive Erythropoese + Anämie
Zunahme der Eisenüberladung

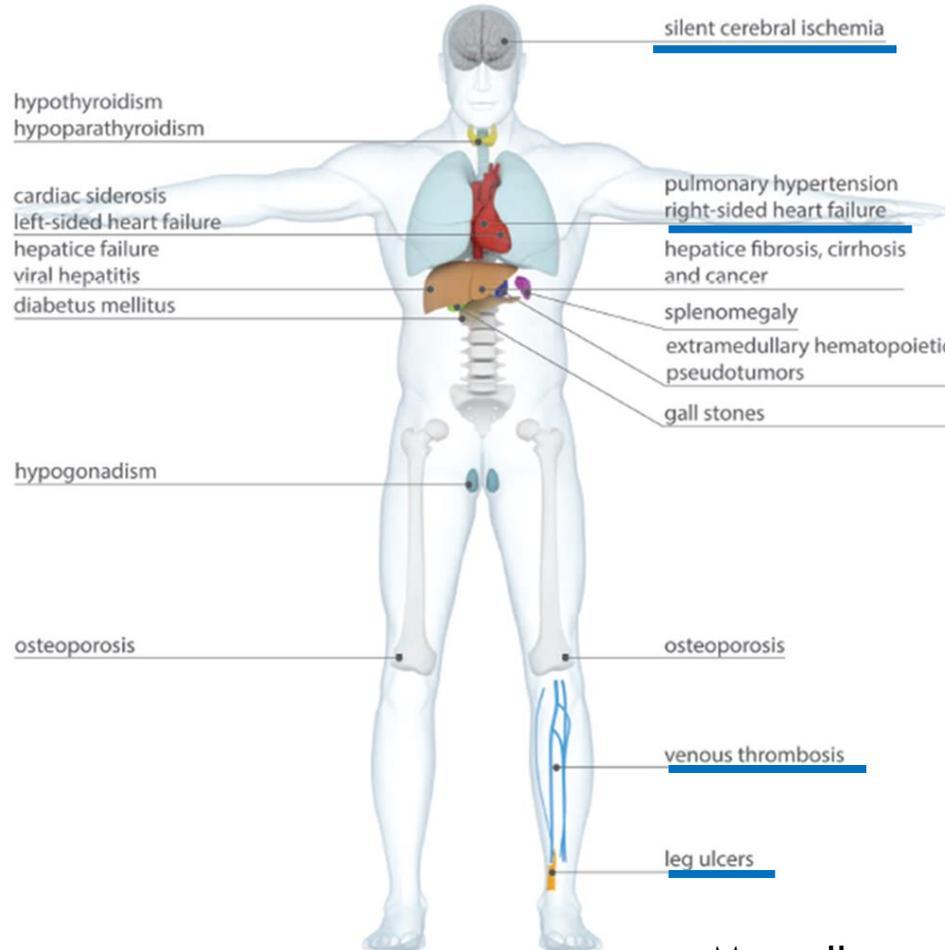
Unterschied TDT und NTDT

	Thal major	Thal intermedia
Alter	< 2 Jahre	> 2 Jahre
Hb-Wert (g/dl)	< 7	8-10 (>10)
Hepatosplenomegalie	Schwer	Mild - schwer
HbF	> 50	variabel
Transfusionsbedarf	Lebenslang	Keinen-häufig
Schlüssel – Pathomechanismus Komplikationen	Sekundäre Eisenüberladung	Ineffektive Erythropoese Hämolytische Anämie Primäre Eisenüberladung

Klinische Unterschiede TDT - NTDT

TDT - NTDT

Eisenüberladung



Eisenüberladung

Chronische
Hämolyse

Ineffektive
Erythropoese

Thrombembolien
4%

Thrombembolien
10%

Prävalenz der Komplikationen - NTDT

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

Hydroxyurea	202 (34.6)
Occasional transfusion	143 (24.5)
Regular transfusion	302 (51.7)
Iron chelation	336 (47.5)

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)

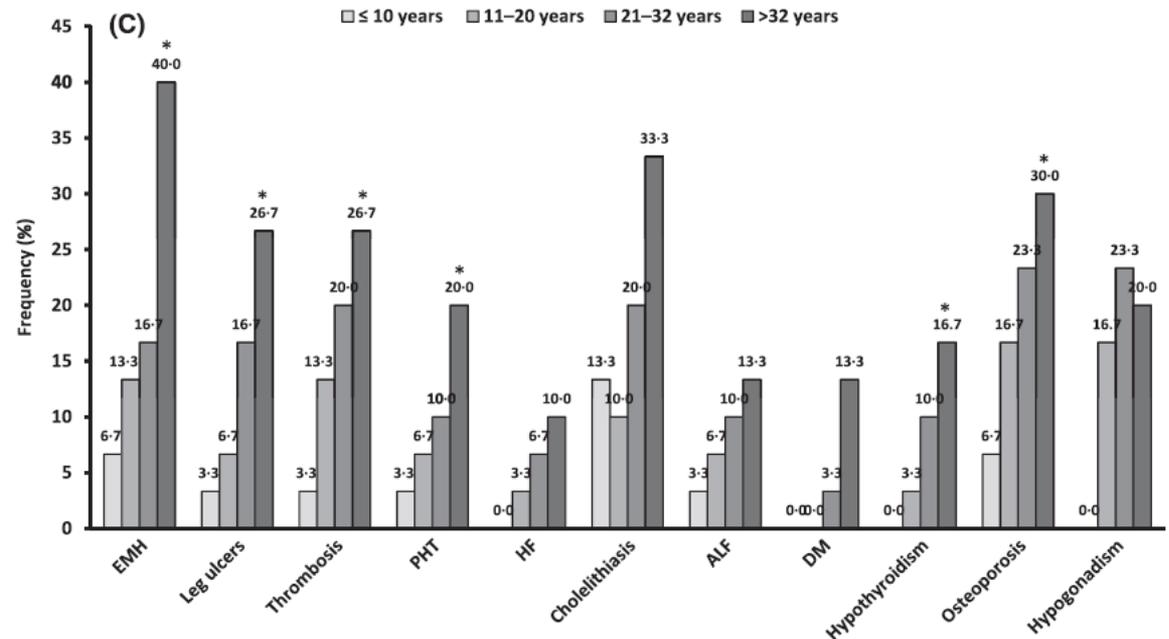
Optimal

Care-
Study

Taher et al

Blood 2010

Komplikationen – Zunahme mit dem Alter



Without intervention **ANY** form of thalassaemia
(excluding carrier status)
is a progressive disease with increased morbidity
as the patient advances in age

...Anämie und Splenomegalie

			Hämatologie
Leukocyten	GIGA/l	3.9 - 10.2	6.2
Diff-blutb.-ma.			
Segm. Granu (ma	%	40 - 70	65.2
Lymphocyten (ma	%	19 - 48	26.2
Monozyten (ma	%	4 - 12	7.4
Eos. Granul (ma	%	0.5 - 5.5	1.0
Bas. Granul (ma	%	0 - 1.8	0.2
Erythrocyten	TERA/l	4.5 - 5.9	5.01
Erythroblasten	/100Leukos	< 1	2 +
Hämoglobin	g/l	130 - 180	95 -
Hämatokrit	l/l	0.4 - 0.54	0.302 -
MCV	fl	80 - 96	60 -
MCH	pg	28 - 33	19.0 -
MCHC	g/l	320 - 360	315 -
Thrombocyten	GIGA/l	150 - 370	134 -

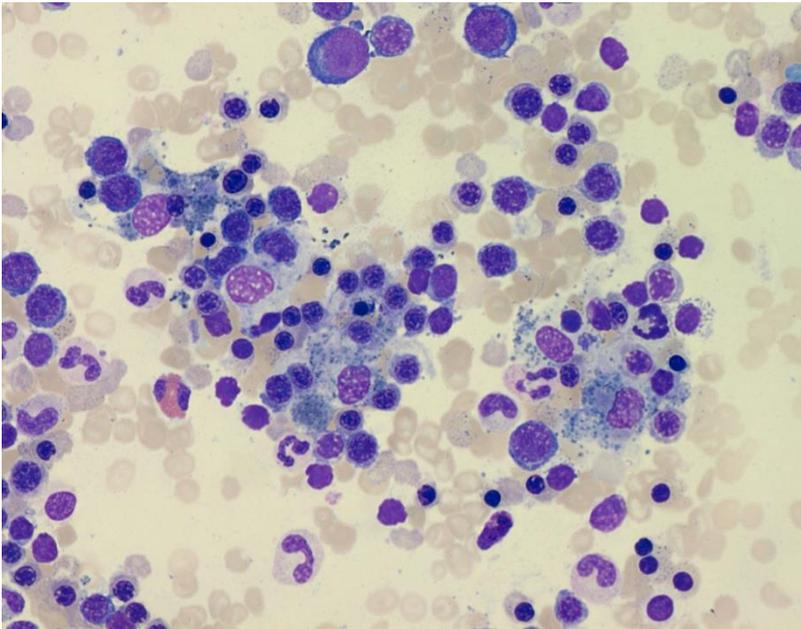
Hämoglobin A F	%	97 - 98.5	92.1 -
Hämoglobin A2 F	%	1.5 - 3.2	5.3 +
Hämoglobin F F	%	<0,8	2.6 +

Der HbA2-Wert ist erhöht:
Hinweis auf Beta-Thalassämie minor.

Sono-Abdomen:
Splenomegalie: 200 x 55 mm
Cholecystolithiasis

Gen-Analyse:
Mutation β G>A = β^0 Thalassämie
Diagnose:
Thalassämie minor heterozygot

Weitere Diagnostik



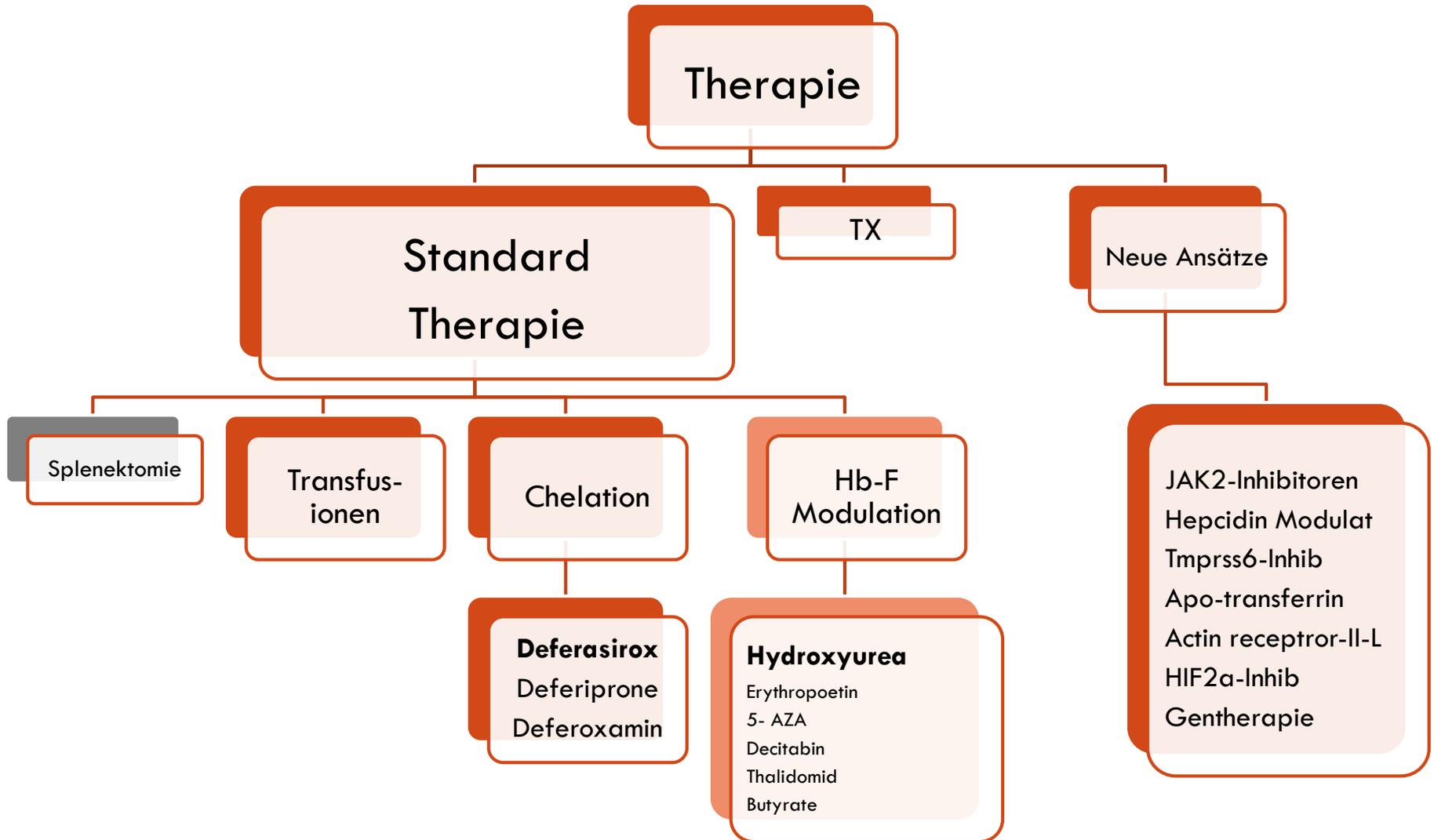
Deutliche Expansion der Erythropoese
Nachweis von eisenspeichernden
Retikulumzellen

Aufgrund der genetischen
Heterogenität und der sehr variablen
klinischen Präsentation erfordert die
korrekte Diagnose einer β -TI ein
Gendiagnostik des HBB und HBA-Gens

Gen-Analyse HBA:
Triplizierte α -Gene
Formel = $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$
Diagnose:

Thalassämie intermedia

Therapie - Übersicht



Splenektomie – Indikationen



Früher großzügige Indikationsstellung:

Mit dem Ziel den Hb zu erhöhen (Hb steigt um 1-2 g/dl)

Heute: möglichst vermeiden!!

Aktuelle Indikationen:

- Wachstums- u. Entwicklungsverzögerung (nicht < 5J)
- Transfusionen nicht möglich sind
- Hypersplenismus (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie) – verbunden mit klinischen Problemen wie Blutungsneigung oder wiederholte Infektionen
- Symptomatische Splenomegalie

Einfluss der Splenektomie auf die Komplikationen

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

Thromboserisiko und Splenektomie

Group I Splenectomized with TEE <i>n</i> = 73	Group II Splenectomized without TEE <i>n</i> = 73	Group III Non-splenectomized <i>n</i> = 73
--	--	--

Thrombotisches Event	N = 73
DVT	46 (63%)
Davon zusätzlich PE	13 (17,8%)
SVT	12 (16,4%)
Portalvenenthrombose	11 (15,1%)
Schlaganfall	4 (5,5%)

Risikoerhöhung durch:
NRBC $\geq 300 \times 10^6$
Thrombozyten ≥ 500 GIGA/l

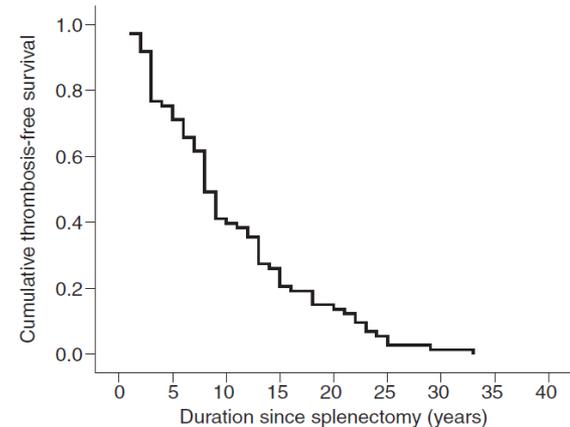
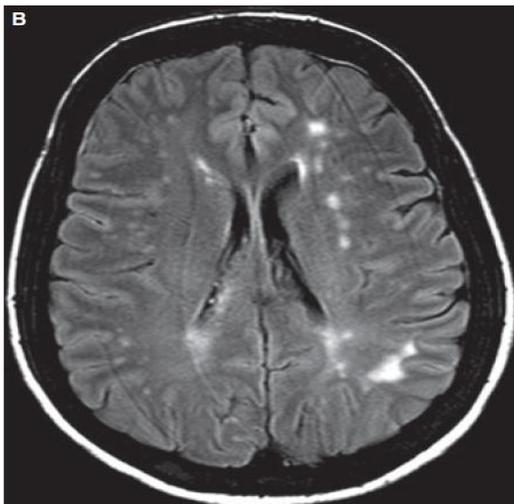
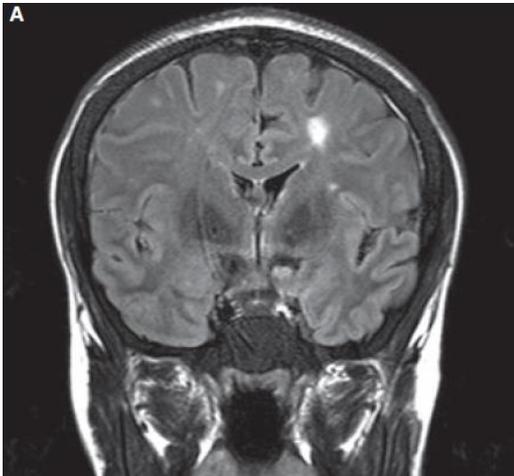


Fig. 1. Thrombosis-free survival in Group I patients.

Thrombotische Ereignisse
sind Spätfolgen!

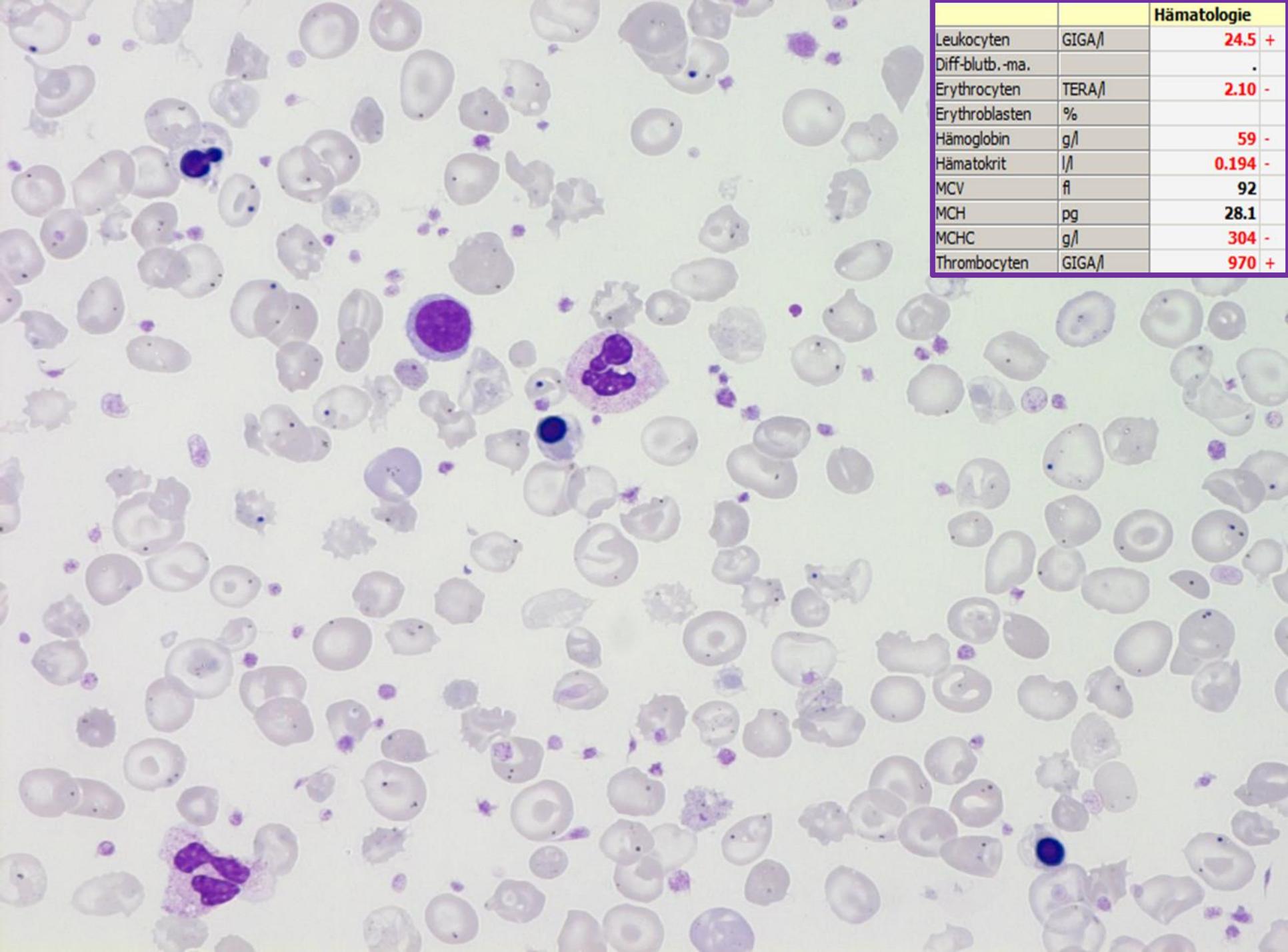
Risiko für ZNS-Ereignisse



4 Studien – 100 β -Thal-intermedia Patienten

Parameter ^a	Sickle Cell Disease	β -Thalassemia Intermedia
<i>Characteristics</i>		
Prevalence on brain MRI		
Children	10-37%	Undetected
Adult	15%	27-60%
Sex distribution	Male > Female	Male = Female
Predominant zone	White matter	White matter
Predominant lobes	Frontal, Parietal	Frontal, Parietal
Multiplicity	+	+

Splenektomierte – NICHT-transfundierte Patienten haben ein hohes Risiko mit zunehmendem Alter einen ZNS-Infarkt zu erleiden



		Hämatologie
Leukocyten	GIGA/l	24.5 +
Diff-blutb. -ma.		.
Erythrocyten	TERA/l	2.10 -
Erythroblasten	%	
Hämoglobin	g/l	59 -
Hämatokrit	l/l	0.194
MCV	fl	92
MCH	pg	28.1
MCHC	g/l	304 -
Thrombocyten	GIGA/l	970 +

Indikation zur Transfusion

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

Transfusion - Nachteile



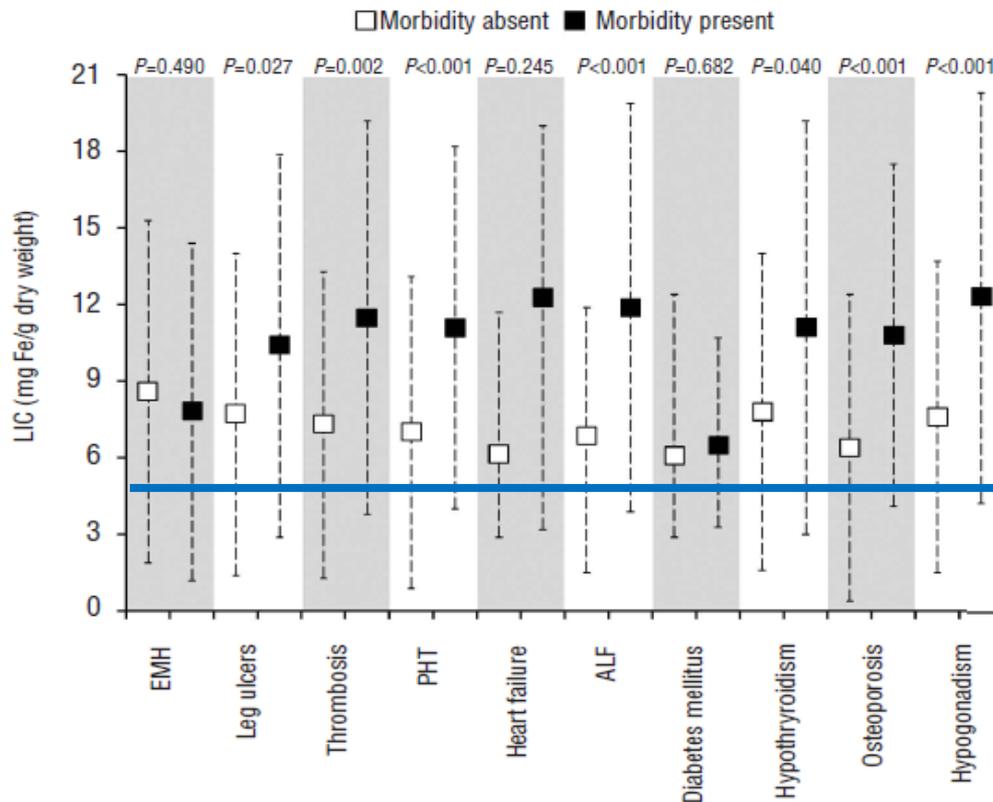
- ❑ Transfusionsrisiken
(akute/subakute Reaktion, Infektionen)

- ❑ Allo-Immunisierung
 - ethnische Unterschiede Blutgruppenantigene
 - später Beginn!
 - Splenektomie – Mechanismus unklar
(Singer et al, 2000, Thompson et al 2011, el-Danasoury et al 2012)

- ❑ Sekundäre Eisenüberladung

Eisenüberladung

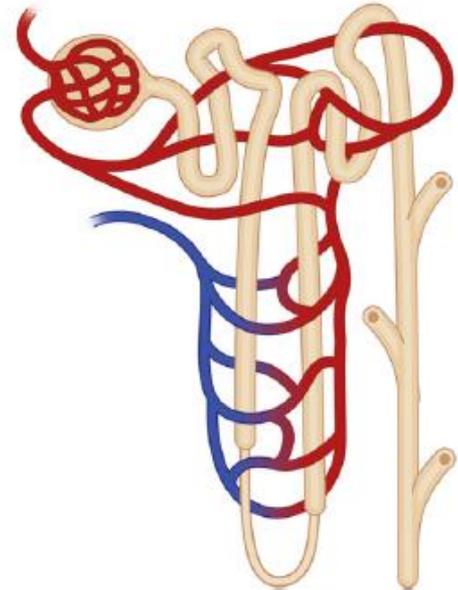
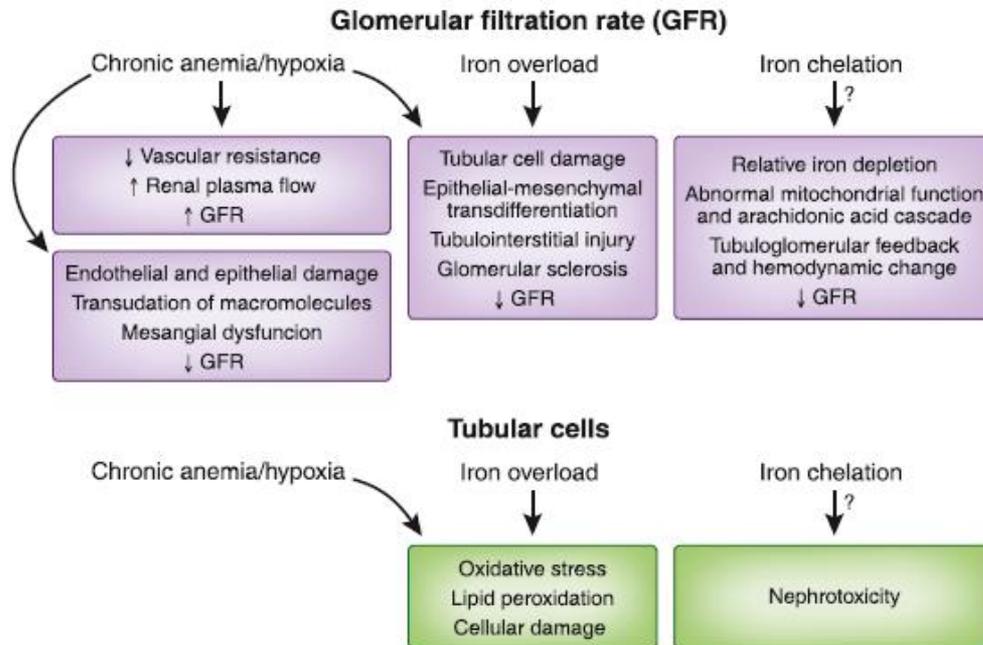
Einfluss LIC auf Morbidität



N = 168 Pat	∅ Chelation
Lebereisen	LIC ≥ 5 vs < 5
Eine Morbidität	84,7% vs 50%
Multiple Morb	60,2% vs 16,1%

Eisenüberladung

Einfluss auf die Nierenfunktion



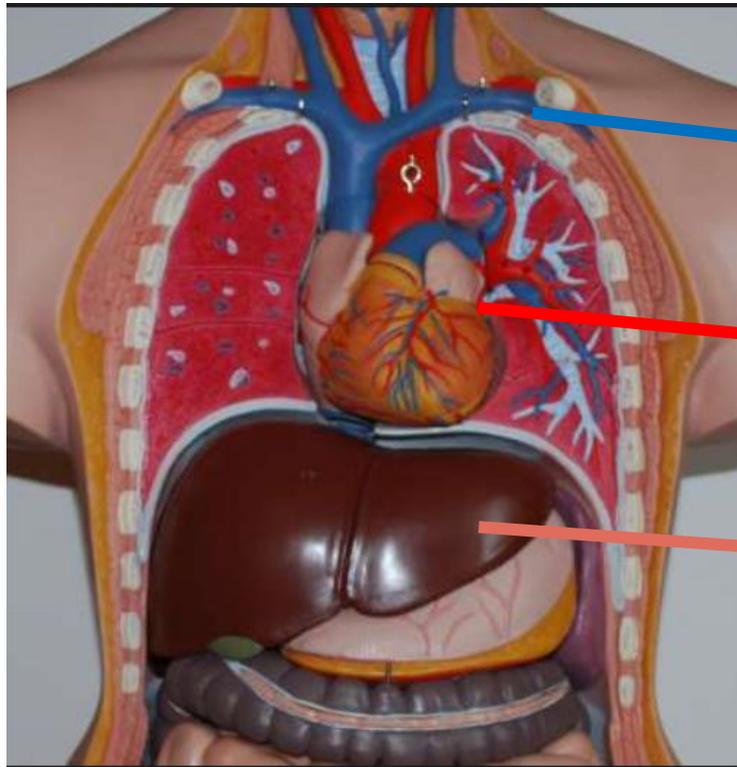
Eisenüberladung

...tritt kardial sehr selten auf (im Alter?!)

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.

Erfassung des Eisenstatus

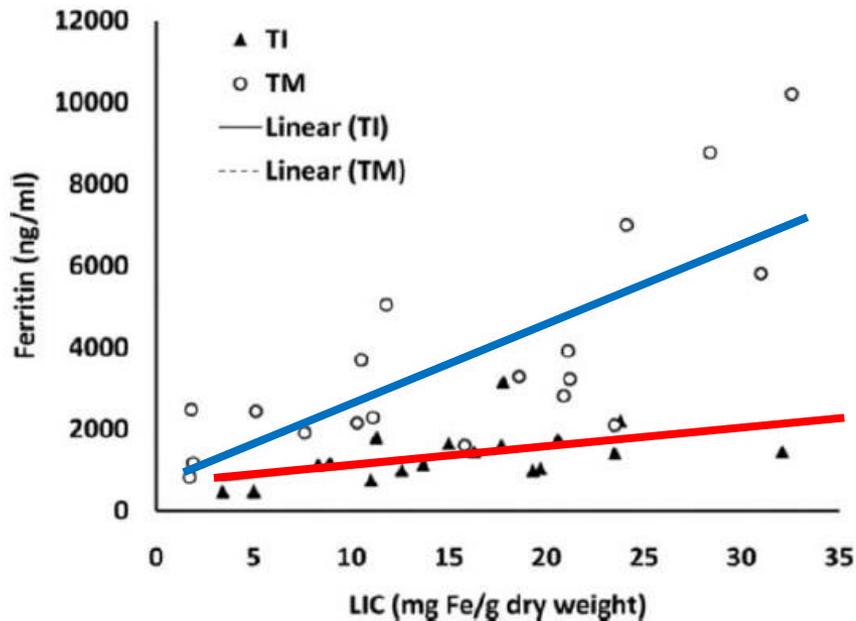


Ferritin

Kardio MRT

LIC

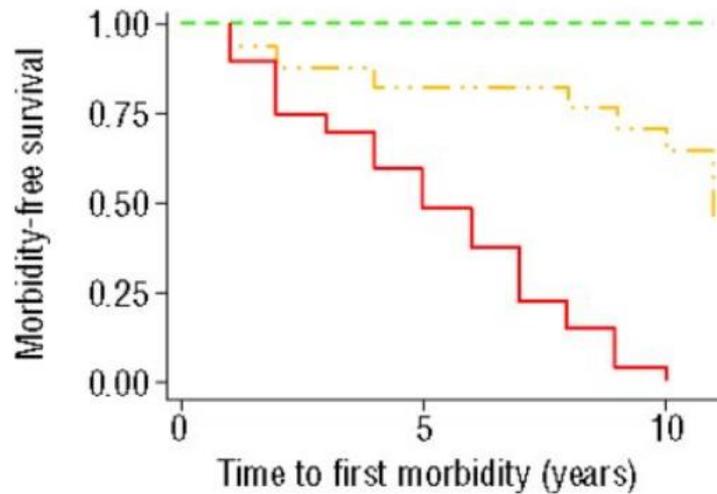
Ferritin als Parameter TDT-NTDT



TDT (TM)
Überwiegend gute Korrelation mit
LIC – aber auch nicht immer
Schlechte Korrelation mit kardialem
Eisen

NTDT (TI)
Serumferritin ist in Relation zum
Lebereisen **inadäquat niedrig**

Stellenwert Serumferritin



Number at risk			
SF \leq 300 ng/mL	8	8	8
SF >300 to <800 ng/mL	17	14	12
SF \geq 800 ng/mL	27	16	1

Orient-Study

Musallam
Haemat
2014

Bei Ferritin-Werten $> 800 \mu\text{g/l}$ besteht eine höhere
Inzidenz an Morbiditäten

Lebereisenmessung nicht möglich

Table III. Predictive values of serum ferritin cut-offs for LIC ≥ 5 mg Fe/g dw used to initiate chelation therapy in the THALASSA trial.

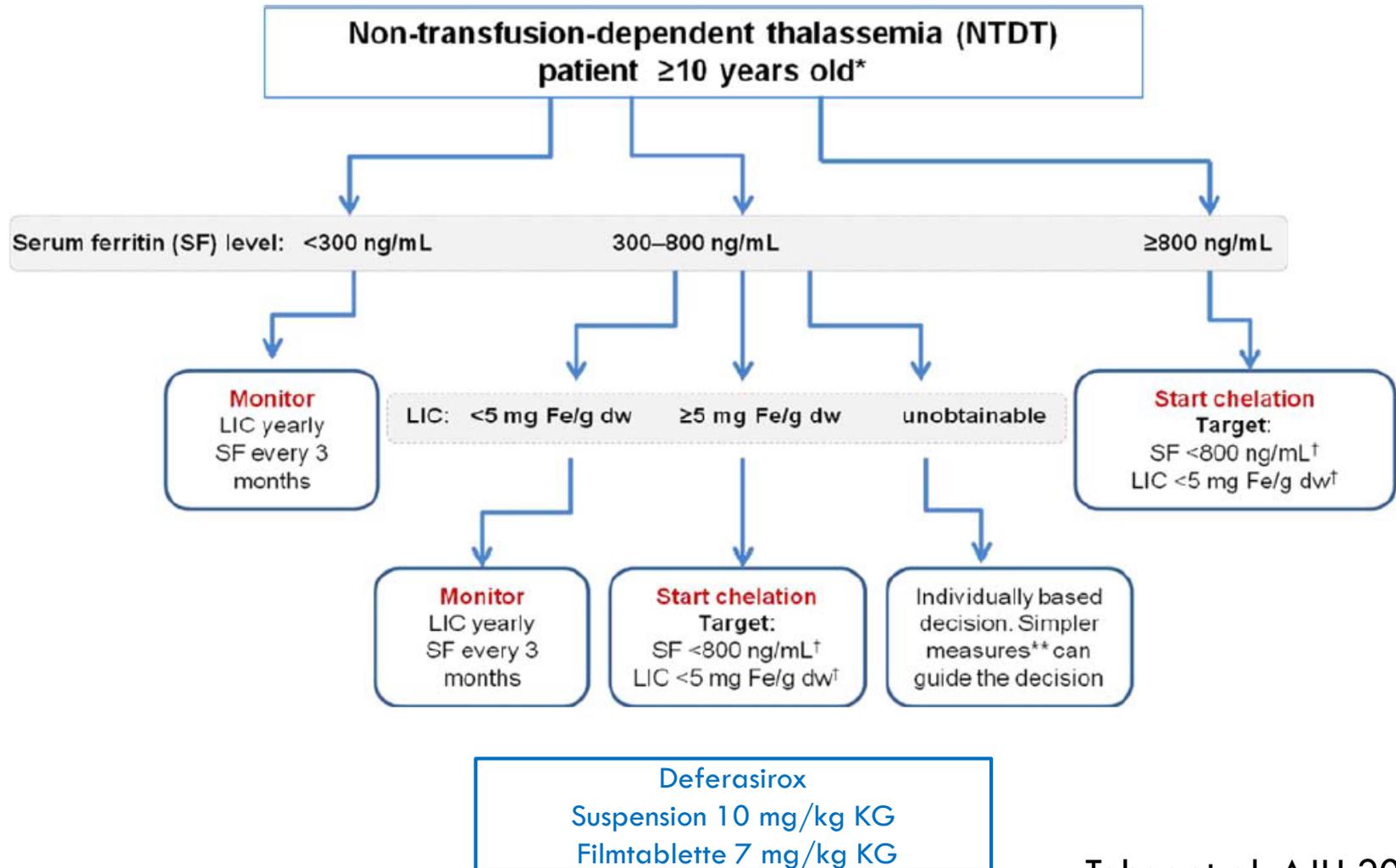
Serum ferritin cut-off ($\mu\text{g/l}$)	PPV	Risk of initiating chelation despite LIC < 5 mg Fe/g dw* (%)	NPV	Risk of not initiating chelation despite LIC ≥ 5 mg Fe/g dw† (%)
500	82.3	17.7	66.1	33.9
600	87.0	13.0	61.8	38.2
700	87.6	12.4	55.8	44.2
800	91.7	8.3	53.6	46.4
900	91.9	8.1	46.9	53.1
1000	94.7	5.3	44.0	56.0

Thalassa Trial

Taher et al
Blood 2012

Ein Ferritin-Wert $> 800 \mu\text{g/l}$ spiegelt das Risiko einer erhöhten Lebereisenkonzentration am besten wieder

Algorithmus



TIF-Guidelines

Deferasirox dose escalation after 1 month			
Baseline LIC	≥ 5 to ≤ 7	> 7 to ≤ 15	> 15
Baseline Ferritin	≥ 800 to ≤ 1500	> 1500 to ≤ 3000	> 3000
Dose modification DFX Suspension	None	Escalate to 15 mg/kg/day	Escalate to 20 mg/kg/day
Deferasirox dose escalation after 6 month			
Baseline LIC	≥ 3 to ≤ 7	> 7 to ≤ 15	> 15
Baseline Ferritin	≥ 300 to ≤ 1500	> 1500 to ≤ 3000	> 3000
Dose modification DFX suspension	Same dose 10 mg/kg/day	Escalate by 5 mg/kg/day Max 20 mg/kg/day	Escalate by 5-10 mg/kg/day Max 30 mg/kg/day
If LIC ≤ 3 (Serum-Ferritin ≤ 300) – interrupt Deferasirox			

Hydroxyurea - Wirkweise

- Proliferation von F-Zellen und Erhöhung der HbF-Synthese pro Zelle
- Verminderte Erythrozytenadhäsion, Reduktion der Neutrophilenzahl
- Nicht generell wirksam
- Latenz der Wirksamkeit
Ansprechen: Anstieg des Hb-Wertes um > 1 g/dl nach 6 Monaten
- Zum Teil nachlassende Effizienz

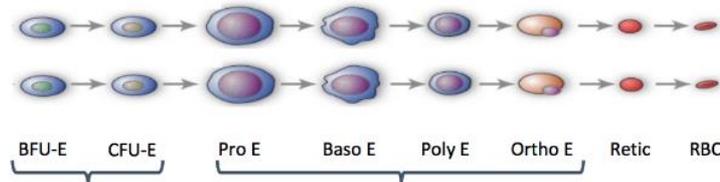
Hydroxyurea – Indikation nach TIF-Guideline

- β -Thal intermedia homozygot für Xmnl-Polymorphismus
- Patienten mit Hb-Lepore or $\delta\beta$ -Thalassemie
- Bei Allo-Immunsierung und Indikation zur Transfusion
- Beim Vorliegen von Komorbiditäten
 - pulmonale Hypertonie
 - extramedulläre Blutbildung
 - Beinulcera

Wie dosieren:

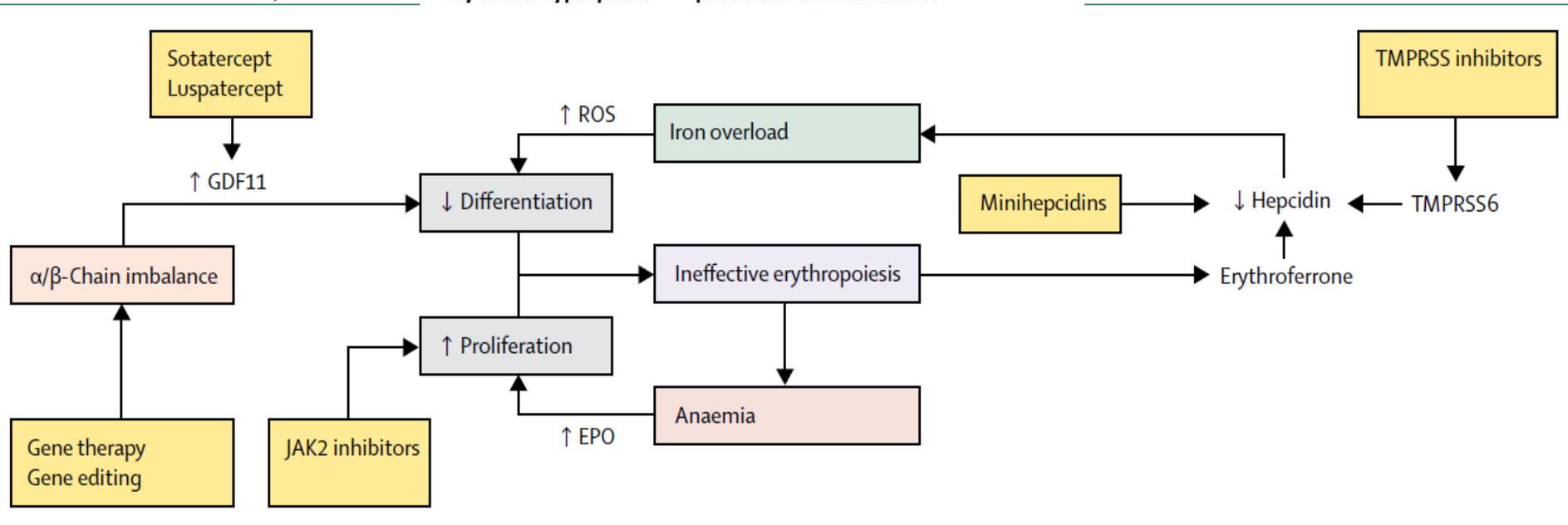
- Startdosis 10 mg/kg/KG –
Eskalation von 3-5 mg/kg/KG alle 8 Wochen
Maximale Dosis 20 mg/kg/KG

Neue Therapieansätze



Luspatercept reduces erythroid hyperplasia

Luspatercept promotes RBC precursor differentiation



Zusammenfassung

- Unter dem Begriff der β -Thalassämie intermedia ist ein sehr breites Spektrum an molekularen Veränderungen und klinischen Verläufen zusammengefasst
- Jede β -Thalassämie intermedia ist eine mit dem Alter progrediente Erkrankung
- Eine Splenektomie erhöht das Risiko eine oder mehrere Morbiditäten zu erleiden
- Eine Eisenüberladung tritt auch ohne regelmäßige Transfusionen auf und ist mit einer deutlich erhöhten Morbidität verbunden

Zusammenfassung

- sFerritin Werte spiegeln dabei nicht das Maß der Eisenüberladung wieder – daher sind Lebereisenmessungen erforderlich
- Ist keine Lebereisenmessung möglich sollte bei sFerritin-Werten > 800 eine Eisenchelation eingeleitet werden
- Deferasirox ist eine wirksame Therapie
- Hydroxyurea hat seinen Stellenwert

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

