

**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Hämoglobinopathien:
Thalassämie & Sichelzellkrankheit:
Lernprogramm**

**Eine Informationsquelle für
Fachkräfte des
Gesundheitswesens**

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

wir freuen uns, Ihnen das Lernprogramm „Hämoglobinopathien: Thalassämie und Sichelzellkrankheit“, das im Auftrag der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group entwickelt wurde, vorstellen zu können.

Hämoglobinopathien zählen zu den weltweit am häufigsten auftretenden erblichen Blutkrankheiten mit signifikanten Auswirkungen auf Patienten, Angehörige und Gesundheitssysteme. Die Thalassämie und die Sichelzellkrankheit stehen für die beiden klinisch relevantesten Gruppen dieser Erkrankungen und sind jeweils mit lebenslangen Herausforderungen wie chronischer Anämie, Organkomplikationen und komplexen Behandlungspfaden assoziiert.

Dieses Programm wurde von einer Fakultät aus Pflegefachkräften, Hämatologen/Onkologen und Patientenfürsprechern mit dem Ziel erarbeitet, Fachkräfte des Gesundheitswesens mit dem nötigen Wissen und den Hilfsmitteln auszustatten, um Patienten, die mit diesen Erkrankungen leben, unterstützen zu können. Folgende Themen werden behandelt:

- Verstehen der Pathophysiologie und der genetischen Grundlagen von Thalassämie und Sichelzellkrankheit
- Evidenzbasierte Behandlungsansätze, einschließlich Transfusionsunterstützung, Eisenchelat-Therapie und neuer krankheitsmodifizierender Therapien
- Kurative und neuartige Optionen wie Stammzelltransplantation und Gentherapie

Die entscheidende Rolle von Pflegekräften und verbundenen Fachkräften des Gesundheitswesens bei Aufklärung, Überwachung, psychosozialer Unterstützung und koordinierter multidisziplinärer Versorgung

Wie alle unsere Ressourcen betont auch dieses Lernprogramm die multidisziplinäre Herangehensweise als Team an die Versorgung.

Pflegekräfte, andere verbundene Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patientenorganisationen spielen eine entscheidende Rolle, wenn es darum geht, die unmittelbaren und langfristigen Bedürfnisse von Patienten und ihren Angehörigen zu erfüllen.

Im Namen der Fakultät und der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group, die dieses Programm entwickelt haben, hoffen wir, dass diese Ressource Sie in Ihrer Praxis unterstützen und dazu beitragen wird, die Versorgung, die Sie für von Thalassämie und Sichelzellkrankheit Betroffene und deren Angehörige bereitstellen, zu verbessern.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

President

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group dankt den folgenden Personen für ihre Durchsicht und ihre Beiträge zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Maria-Domenica Cappellini (Mailand, Italien)

Lucia De Franceschi (Verona, Italien)

Georgiadi Elpida (Athen, Griechenland)

Giada Giuliani (Verona, Italien)

Carol Krcmar (Deutschland)

Luhanga Musumadi (Riad, Saudi-Arabien)

Nowell Ngwenya (Dublin, Irland)

Silvia Vitale (Verona, Italien)

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lernprogramms über Hämoglobinopathien wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalist) nicht möglich gewesen.

Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Hämoglobinopathien

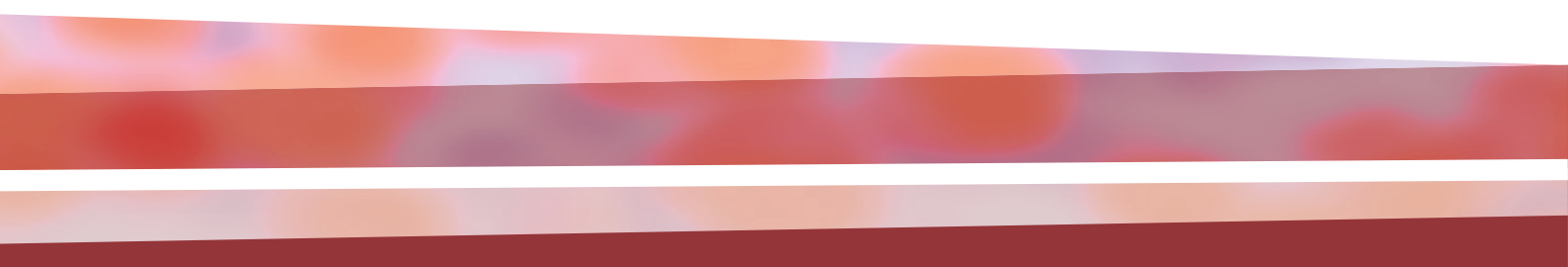
Thalassämie und Sichelzellkrankheit: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens ist auch online verfügbar auf

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: 11.2025

Copyright© 2025, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten



Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Einführung in Hämoglobinopathien	7
Modul II: Sichelzellkrankheit (SZK)	14
Modul III: Behandlungsstrategien bei Sichelzellkrankheit	21
Modul IV: Thalassämie (TDT) verstehen	27
Modul V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie	35
Modul VI: Neue Behandlungsstrategien bei SZK und TDT	46
Modul VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie	57
Modul VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen	75

Zusammenfassende Punkte

- Hämoglobinkrankheiten, auch als Hämoglobinopathien bezeichnet, werden durch eine Mutation von Genen, die für Globine kodieren, verursacht und lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Störungen der Globinexpression (d. h. pathologische Hämoglobinopathien, Sichelzellkrankheit) oder Störungen der Globinquantität (d. h. Thalassämie).
- Hämoglobinopathien, darunter die Sichelzellkrankheit (SZK) sind nicht geschlechtsspezifisch und sind in bestimmten Teilen der Welt prävalenter als in anderen: Die SZK tritt bei Menschen mit Abstammung aus Westafrika, dem Mittelmeerraum, dem Nahen Osten und Südasien häufig auf; Thalassämie häufiger in Asien und den Mittelmeerländern.
- Im Gegensatz zu anderen genetischen Krankheiten lassen sich Träger von Hämoglobinopathien über ein routinemäßiges hämatologisches Screening problemlos erkennen.
- Generell finden zwei Arten von Screening-Strategien Anerkennung: das Massen-Screening, das in Regionen mit hoher Erkrankungshäufigkeit geeignet ist und unter der allgemeinen Bevölkerung vor dem oder während des Fertilitätsalters durchgeführt wird, und das Target-Screening, das auf bestimmte Bevölkerungsgruppen beschränkt ist und vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft durchgeführt wird.

Module I: Einführung in Hämoglobinopathien

Inhalt:

- A. Einführung
- B. Übersicht über die Hämatopoese
- C. Pathophysiologie von Hämoglobinkrankheiten
- D. Screening auf Hämoglobinopathien

Literaturverzeichnis

Einführung in Hämoglobinopathien

Hämoglobin (Hb) ist der Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen (RBK), auch als Erythrozyten bezeichnet. Seine Hauptfunktion ist der Transport von Sauerstoff von der Lunge in das Gewebe. Neben dem Sauerstofftransport unterstützt Hb auch den Transport von Wasserstoffionen und Kohlendioxid zurück in die Lunge. Hb ist außerdem verantwortlich für die charakteristische rote Färbung von Blut, unterstützt die Beibehaltung der Form und Flexibilität roter Blutkörperchen sowie des pH-Werts im Blut und kann den Transport anderer Stoffe, z. B. Medikamente, zu ihrem Zielort beeinflussen. Hb ist ein essenzieller Bestandteil der RBK und macht einen erheblichen Anteil ihres Gewichts aus. Tatsächlich enthält jedes RBK nahezu 250 Millionen Hb-Moleküle, und das multifunktionale Wesen des Hämoglobins macht es zum entscheidenden Protein, wenn es um die Aufrechterhaltung der Homöostase im Körper geht.

Übersicht über die Hämatopoese

Der Begriff Hämoglobinkrankheiten (Hämoglobinopathien) bezieht sich auf eine Gruppe erblicher Blutkrankheiten, die sich auf die Struktur oder Produktion von Hämoglobin auswirken. Hämoglobinopathien sind die häufigste Art von erblichen Blutkrankheiten; weltweit sind Millionen von Menschen davon betroffen. Bisher wurden ca. 600 Arten von Hämoglobinopathien identifiziert. RBK sind das Endprodukt der Erythropoese; der menschliche Körper produziert pro Sekunde 2 Millionen RBK. Die RBK-Produktion wird vom Erythropoetin (EPO) kontrolliert,

das von der Niere produziert wird. Spezialisierte Zellen der Niere, die Gewebhypoxie im Zusammenhang mit Anämie wahrnehmen, produzieren EPO, das dann die hämatopoetischen Stammzellen in Richtung der erythroiden Progenitoren steuert, die dann wiederum Retikulozyten produzieren. Es gibt drei Reife- und Wachstumsphasen von Erythroblasten: 1) Produktion von Ribosomen, 2) Hb-Synthese, 3) Ejektion des Zellkerns und Reduktion in Organellen (**Abb. 1**). Normoblasten verlassen das Knochenmark als Retikulozyten und reifen im peripheren Blutsystem zu Erythrozyten heran. Die Menge der RBK-Produktion wird in gewisser Weise durch das EPO reguliert, um so eine angemessene, aber nicht exzessive RBK-Anzahl im Körper zu gewährleisten. Auf diese Weise kann der Körper einen Hb-Spiegel von > 14 g/dL bei Männern und > 12 g/dL bei Frauen halten; das sind Werte, die die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Definition von Anämie anlegt.

Die ineffektive Erythropoese kann resultieren in:

- Hepatomegalie, die zunächst auf die extramedulläre Hämatopoese zurückzuführen ist, später jedoch durch Herzversagen oder eine Lebererkrankung verursacht werden kann;
- einen ausgleichenden Anstieg der RBK-Produktion durch erythropoetin-induzierten Stress;
- eine erhöhte Zerstörung der zirkulierenden abnormalen RBK durch Makrophagen, hauptsächlich in der Milz, was zu Splenomegalie führt;
- eine erhöhte Produktion von erythroiden Progenitorzellen, die eine erhöhte Eisenzufuhr erforderlich macht, was eine Hepcidin-Suppression und eine vermehrte Eisenaufnahme auslöst;

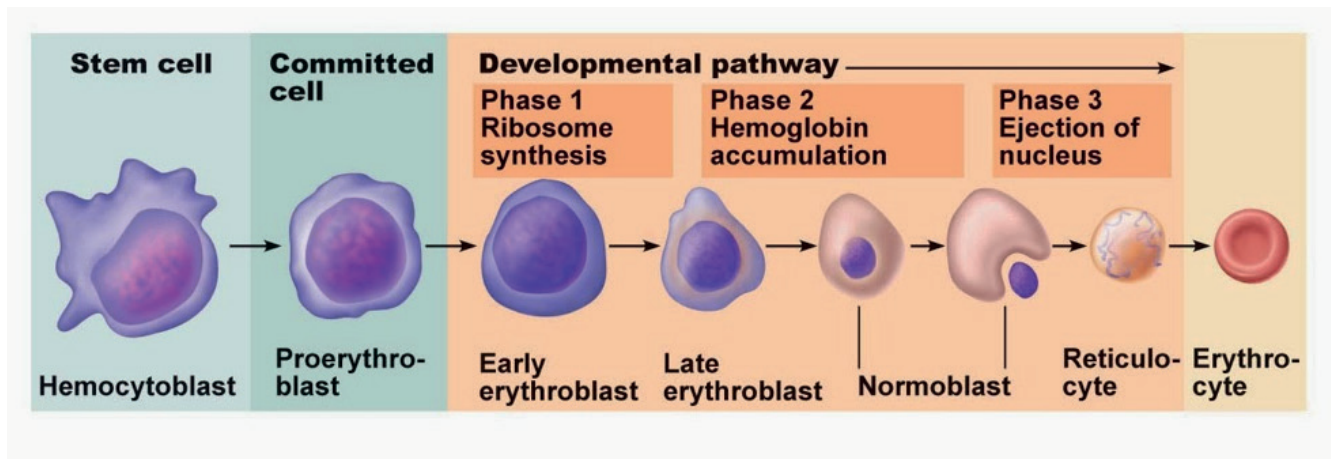


Abbildung 1. Erythropoese: Produktion von roten Blutkörperchen (RBK) oder Erythrozyten. Die normale Erythropoese hängt von der EPO-Signalgebung ab, der „Eisenpforte“, die für die Häm-Biosynthese erforderlich ist, die mit der α - und β -Globinkettensynthese harmonisiert werden muss, um adultes Hb zu entwickeln. Eine Störung dieses Vorgangs könnte zu einer ineffektiven Erythropoese führen, wie es bei Thalassämie der Fall ist. Die ineffektive Erythropoese ist gekennzeichnet durch eine Blockierung der Reife von Erythroblasten, in der Regel während der basophilen Phase, assoziiert mit dem programmierten Zelltod einiger Erythroblasten.

Module I: Einführung in Hämoglobinopathien

- eine Organfunktionsstörung aufgrund der Ansammlung von Eisen in den endokrinen Drüsen und in der Leber. Endokrine Funktionsstörungen können Wachstumsstörungen verursachen (Fung 2023).

Bei der Erythropoese ist Eisen von entscheidender Bedeutung für die Hämoglobinisierung, jedoch als freies Eisen zytotoxisch. Bei Krankheiten, die die roten Blutkörperchen betreffen, wie SZK oder Thalassämie, wirkt sich freies Eisen negativ auf die Erythropoese, die Eigenschaften der roten Zellen und das Überleben der roten Zellen im peripheren Kreislaufsystem aus. Daher könnte die Modulation der Eisen-Homöostase oder Häm-Biosynthese theoretisch einen hilfreichen Behandlungsansatz zur Verbesserung der Anämie bei diesen erblichen Krankheiten, die die roten Blutkörperchen betreffen, darstellen. In Studien mit Molekülen, die die Eisen-Homöostase modulieren, wird die Behandlung der SZK erforscht. Leider haben sich Studien mit diesen Molekülen zur Behandlung von Thalassämie als nicht erfolgreich erwiesen (Pinto 2024).

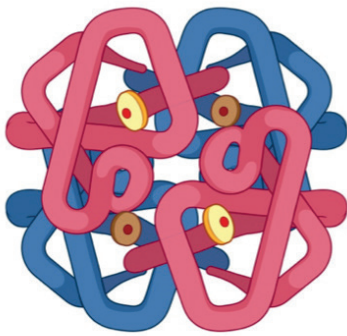


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Basisstruktur eines einzelnen Hämoglobin-A-Moleküls, einschließlich zwei α -Globinketten (blau) und zwei β -Globinketten (rot), die jeweils einen Häm-Eisenkomplex (blau) enthalten. (Quelle: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von L De Franceschi, generiert von BioRender.)

Arten von Hämoglobinopathien

Es gibt mehrere Formen von Hämoglobinkrankheiten, jeweils assoziiert mit anderen genetischen Mutationen und klinischen Manifestationen.

Normales Hb besteht aus verschiedenen Globinketten (Polyeptid), und jedes Hb-Molekül setzt sich aus vier Globinketten zusammen (Abb. 2). Die Globinketten schließen sich zusammen und ergeben verschiedene Hb-Typen. Die Struktur jeder Globinkette innerhalb des Hb ist genetisch festgelegt. Die verschiedenen Hämoglobintypen und ihre jeweiligen Globinketten sind:

1. Hämoglobin A: Hb A ist der bei Erwachsenen am häufigsten vorkommende Hämoglobintyp. Es besteht

aus zwei α -Globinketten und zwei β -Globinketten. Hb A ist bei Erwachsenen für den Sauerstofftransport zuständig.

2. Hämoglobin A2: A2 ist eine untergeordnete Komponente des adulten Hämoglobins. Es besteht aus zwei α -Globinketten und zwei Delta-Globinketten. Hb A2 unterstützt die Wahrung der Stabilität und Integrität der RBK.
3. Hämoglobin F: Hb F, auch als fetales Hämoglobin bezeichnet, ist bei Neugeborenen prädominant, geht jedoch zurück, wenn der Mensch heranwächst. Es besteht aus zwei α -Globinketten und zwei Gamma-Globinketten. Hb F unterstützt den Sauerstofftransfer beim Fötus.
4. Hämoglobin H: Hb H ist ein abnormaler Hämoglobintyp, der entsteht, wenn Defizienzen oder Mutationen der α -Globingene vorliegen. Es besteht aus vier β -Globinketten. Hb H wird mit bestimmten genetischen Störungen assoziiert, die sich auf die α -Globinproduktion auswirken (α -Thalassämie).

Bei Erwachsenen enthalten die RBK die folgenden Hämoglobinketten-Kombinationen:

- Hb A, >95 %
- Hb A2, 2 % bis 3,4 %
- fetales Hb F, <1 %

Pathophysiologie von Hämoglobinkrankheiten

Hämoglobinopathien werden durch Mutationen von Genen verursacht, die für α - und β -Globine kodieren. Bisher wurden über 1.000 Mutationen identifiziert. Diese Störungen lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: Defekte der Globinstruktur und -qualität (d. h. Sichelzellerkrankheit) und Defekte der Globinexpression oder -quantität (d. h. Thalassämie) (Forget 2013). Die SZK ist auf eine Mutation des Globingens auf der b7-Position zurückzuführen, was zur Produktion von Hämoglobin S (HbS) führt, die sich auf die biochemischen Eigenschaften von HB auswirkt und in die Polymerisation von HbS resultiert, bei der starre Fasern entstehen, die die Generierung von sichelförmigen roten Blutkörperchen verursachen. Bei Thalassämie führt die reduzierte/abwesende Synthese von α - oder β -Globinketten zur Ansammlung von freien α - oder β -Globinketten. Die Ansammlung von freien α - oder β -Globinketten fördert gemeinsam mit pathologischem freiem Eisen/Häm eine schwere Zelloxidation, was zur Zerstörung der Erythropoese sowie zu reduziertem Überleben der roten Zellen im peripheren Blutkreislauf beiträgt.

Module I: Einführung in Hämoglobinopathien

Tabelle 1. Schwere Formen von Hämoglobinopathien				
Krankheit	Pathophysiologie	Symptome	Behandlung	Komplikationen
Sichelzellkrankheit (SZK)	Erbliche genetische Anomalie des Hämoglobins, die sichelförmige rote Blutkörperchen und chronische Anämie verursacht.	Chronische hämolytische Anämie, akute vaso-okklusive Ereignisse verursachen mangelnde Blutversorgung von Gewebe und Infarzierung sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko	Infektionsbehandlung, Schmerzmittel, möglicherweise Transfusionen in akuten oder chronischen Settings, Hydratation, Hydroxyharnstoff, Stammzelltransplantation, Gentherapie	Chronischer Milzschaden, Organfunktionsstörung, Hirninfarkt, chronische Nierenkrankheit, pulmonale Hypertonie [siehe Module 2 und 7].
Thalassämie	Erbliche Störung der Hämoglobinproduktion. α - und β -Typ.	α : in der Regel keine; leichte bis mäßige chronische hämolytische Anämie und niedriggradige oder ineffektive Erythropoese. β : asymptomatischer bis schwerer Globinmangel mit schwerer chronischer hämolytischer Anämie und ineffektiver Erythropoese	α : keine Behandlung oder basierend auf klinischer Präsentation. HbH: Behandlung nach Schweregrad der Erkrankung. β : Bluttransfusionen, Eisenchelat-Therapie, Wirkstoffe, die die Erythropoese/roten Zellen ansteuern, allogene Stammzelltransplantation, Gentherapie	Zahlreiche durch die Krankheit und/oder Behandlung verursachte Komplikationen [siehe Module 4 und 7]
Hämoglobin-C-Krankheit (Hb C) und Hämoglobin-D-Krankheit (Hb D)	Verursacht durch Genmutationen. Hämoglobin C oder Hämoglobin D ersetzt normales Hämoglobin. Hb D ist selten.	Leichte chronische hämolytische Anämie, Splenomegalie, Gelbsucht, weitere mit Anämie einhergehende Symptome	Abhängig von der Schwere der Anämie	Cholelithiasis
Hämoglobin-E-Krankheit	Hämoglobin E ersetzt normales Hämoglobin	Leichte hämolytische Anämie	In der Regel nicht erforderlich, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung	

Die Buchstaben in den Bezeichnungen von Hämoglobinkrankheiten stehen für die verschiedenen Varianten des Hämoglobinproteins und die Reihenfolge, in der sie durch Forscher entdeckt wurden. Diese Buchstaben geben Aufschluss über die spezifischen genetischen Varianten, die die Anomalie hervorrufen.
RBK: rote Blutkörperchen; SZK: Sichelzellkrankheit

Die Interaktion zwischen Thalassämie-Varianten und verschiedenen strukturellen Hämoglobin-Varianten lässt eine Reihe von Krankheiten mit variierendem klinischen Schweregrad entstehen. Die schwerste Kategorie ist die transfusionsabhängige Thalassämie (TDT). Unter den Hb-Varianten ist die schwerste Form die SZK. Die klinische Relevanz dieser Krankheiten kann unter verschiedenen Bevölkerungsgruppen variieren, da die Inzidenz primär populationsspezifisch ist (Hartevelde 2022).

Faktoren wie die familiäre Vorgeschichte der Krankheit, spezifische ethnische Hintergründe und bestimmte geographische Regionen, in denen diese Erkrankungen häufiger auftreten, erhöhen das Risiko von Hämoglobinopathien innerhalb der allgemeinen Bevölkerung. Die SZK tritt beispielsweise bei Menschen mit Abstammung aus Westafrika, dem Mittelmeerraum, dem Nahen Osten und Südasien am häufigsten auf. Die Thalassämie hingegen kommt in asiatischen und Mittelmeerländern häufiger vor.

Arten von Hämoglobinkrankheiten (Hämoglobinopathien)

Tabelle 1 fasst die schweren klinischen Formen von Hämoglobinopathien zusammen. Träger von SZK oder Thalassämie α - oder β - benötigen in der Regel keine Behandlung. Säuglinge mit schweren Hämoglobinopathien weisen häufig kurz nach der Geburt Symptome auf; andernfalls treten die Symptome nicht vor Vollendung des ersten Lebensjahres auf, wenn das fetale Hb zum adulten Hb wird. Erwachsene erleben häufig Schübe der Krankheit, mit denen die Symptome dann erschwert auftreten. Zu den allgemeinen Anzeichen von Hämoglobinopathien zählen:

- Chronische hämolytische Anämie
- Splenomegalie
- Häufige Infektionen

Module I: Einführung in Hämoglobinopathien

- Organschäden
- Geschwollene Hände und Füße

Screening auf Hämoglobinopathien

Das Ziel des Screenings ist die Identifizierung von Trägern von Hämoglobinkrankheiten zur Beurteilung des Risikos, dass ein Paar ein schwerwiegend betroffenes Kind zeugt und zur Bereitstellung von verfügbaren Optionen zur Verhinderung dieses Ergebnisses. Im Gegensatz zu anderen genetischen Krankheiten lassen sich Träger von Hämoglobinopathien über ein routinemäßiges hämatologisches Screening (z. B. großes Blutbild, Ferritinspiegel) problemlos erkennen. Idealerweise wird das Screening vor der Schwangerschaft durchgeführt. Für das Screening stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, abhängig von Faktoren wie der Häufigkeit des Auftretens der Krankheit, der Heterogenität von Gendefekten, den verfügbaren Ressourcen sowie sozialen, kulturellen und religiösen Faktoren (Galanello 2013). Mit einigen Screening-Methoden können mehrere Varianten entdeckt werden, während andere nur die häufigsten Varianten aufdecken. Kenntnisse über die Häufigkeit des Auftretens und die Heterogenität von Hämoglobinopathie in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe sind eine entscheidende Voraussetzung für die Planung einer geeigneten Strategie zur Identifizierung von Trägern und nachfolgenden Auswahl der passenden Labormethode. Zwei Arten von Screenings werden allgemein anerkannt:

Massen-Screening, das bei hoher Häufigkeit des Auftretens als Methode geeignet ist und unter der allgemeinen Bevölkerung vor dem und während des Fertilitätsalters durchgeführt wird.

Target-Screening, das auf bestimmte Bevölkerungsgruppen beschränkt ist, vor der Empfängnis oder in der Frühschwangerschaft.

Das Screening kann auf verschiedene Altersgruppen ausgerichtet werden, z. B. Neugeborene, Jugendliche, voreheliches Alter, Alter vor der Empfängnis und vor der Geburt. Das induktive Screening (auch als Kaskaden-Screening oder erweiterter Familientest bezeichnet) umfasst Tests von Angehörigen identifizierter Träger und/oder Patienten und ist eine effektive Methode zur Verbesserung der Effizienz der Trägeridentifizierung. Effektive Screening-Programme erfordern die Absprache zwischen Labordienstleistern, multidisziplinären Teams und qualifizierten genetischen Beratungsdiensten.

Personen, deren Hämoglobinopathie-Screening ein positives Ergebnis liefert, sollten zeitnah eine definitive Diagnose erhalten, gefolgt von geeignetem klinischen Management. Zu den Maßnahmen, die zu ergreifen sind, um diese Ziele zu erreichen, zählen:

- Zugang zu Neugeborenen oder Nicht-Neugeborenen nach Möglichkeit innerhalb weniger Tage
- Entnahme von adäquaten Blutproben und sofortige Übergabe an ein entsprechendes Labor
- Durchführung des eigentlichen Screening-Tests
- Korrekte Interpretation der Ergebnisse des Screening-Tests
- Überweisung an den primären Gesundheitsdienstleister und/oder Facharzt
- Initiierung der Penicillin-Prophylaxe für SZK oder von Therapien gegen andere Hämoglobinopathien
- Diagnostische Tests zur Bestätigung der Screening-Ergebnisse
- Etablierung der umfassenden Versorgung

Es ist wichtig, Folgetermine mit Eltern zu vereinbaren, deren Kind ein positives Screening-Ergebnis in Bezug auf Hämoglobinopathie hatte. Eine Beratung zu den Erbanlagen für Eltern von heterozygoten Babys ist ein integraler Bestandteil der Screening-Programme für Neugeborene. Wenn ein Erwachsener eine positive Diagnose zu einem Hämoglobinopathie-Merkmal erhält, sollte die ordnungsgemäße Nachverfolgung sicherstellen, dass die Person versteht, was das bedeutet und nach Bedarf beraten wird.

Literaturverzeichnis

Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3(2):a011684.

Fung EB, Schryver T, Angastiniotis M. Nutrition in thalassemia & pyruvate kinase deficiency: a guide for clinicians. Thalassemia International Federation. 2023.

Galanello R. Screening and Diagnosis for Haemoglobin Disorders. In: Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, et al., Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles. 2. Ausgabe. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013. Kapitel 4. Verfügbar in: Screening and Diagnosis for Hemoglobin Disorders - Prevention of Thalassemsias and Other Hemoglobin Disorders - NCBI Bookshelf.

Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. International Journal of Laboratory Hematology 2022; 44(Suppl 1):28-36.

Pinto VM, Mazzi F, DeFranceschi L. Novel therapeutic approaches in thalassemias, sickle cell disease, and other red cell disorders. Blood 2024; 144:853-866

Notes

Zusammenfassende Punkte

- Die Sichelzellkrankheit (SZK) ist auf eine Punktmutation des β -Globingens des Hb zurückzuführen, was zur Synthese des pathologischen HbS führt.
- Kennzeichen der Sichelzellkrankheit ist das Auftreten von sichelförmigen roten Blutkörperchen, die eine dichte und starre Struktur aufweisen und im Vergleich zu gesunden Erythrozyten im peripheren Blutkreislaufsystem eine reduzierte Überlebensdauer haben.
- Die dichten, starren, sichelförmigen roten Blutkörperchen mit veränderter Funktion verursachen eine Inflammationskaskade, die zu akuten und chronischen Organschäden auf Zellebene sowie zu akuten Schmerzen, akutem Thoraxsyndrom und avaskulärer Nekrose führt.
- In manchen Ländern wird ein universelles Screening mit einfachen Blutproben durchgeführt.
- Personen mit SZK können unter gesundheitsbedingten Stigmata leiden, darunter Ausgrenzung, Ablehnung, Schuldgefühle oder Abwertung, was sich nachteilig auf die Lebensqualität sowie die Einstellung und das Verhalten von Patienten beim Aufsuchen von Gesundheitsdiensten auswirken kann.

Inhalt:

- A. Einführung
- B. Pathophysiologie
- C. Screening
 - a. Neugeborene
 - b. Pränatal
- D. Diagnose
- E. Der Patient mit Sichelzellkrankheit und das Gesundheitssystem

Literaturverzeichnis

Einleitung

Die Bezeichnung Sichelzellkrankheit (SZK) meint eine Gruppe von erblichen Krankheiten, die die roten Blutkörperchen betreffen, charakterisiert durch das Vorhandensein von pathologischem Sichelzellhämoglobin (HbS). Normalerweise sind die roten Blutkörperchen (RBK) scheibenförmig und flexibel, was es ihnen ermöglicht, sich problemlos durch Blutgefäße und die Mikrozirkulation fortzubewegen. Pathophysiologische Studien haben gezeigt, dass die dichten, dehydrierten roten Blutkörperchen eine zentrale Rolle in Bezug auf die akuten und chronischen Manifestationen der SZK dahingehend spielen, dass die intravaskuläre Sichelung in Kapillaren und kleinen Gefäßen zur Gefäßokklusion und zu Beeinträchtigungen des Blutflusses führt. Die persistente Membranschädigung, die mit der HbS-Polymerisation assoziiert wird, begünstigt jedoch auch die Entstehung von entstellten starren Zellen und trägt weiter zu Gefäßverschlüssen und Zellzerstörung im peripheren Blutkreislauf bei. Die pathophysiologischen Veränderungen der RBK, die durch das HbS verursacht werden, führen zu zwei klinischen Manifestationen der SZK, nämlich zu chronischer hämolytischer Anämie und zu akuten vaso-okklusiven Ereignissen.

Jedes Jahr werden weltweit schätzungsweise 300.000 Menschen mit SZK geboren und mehr als 100 Millionen Menschen weltweit leben mit der Sichelzellen-Erbanlage (National Academies of Sciences 2022). Die SZK betrifft insbesondere Menschen, die im subsaharischen Afrika, in Indien und in der Karibik leben. Leider wird die Bereitstellung von umfassender, hochwertiger Versorgung für pädiatrische und erwachsene Patienten mit SZK in vielen Ländern durch Rassismus, Diskriminierung, sozioökonomische Benachteiligung und Misstrauen gegenüber den Gesundheitssystemen auf Seiten der Patienten und ihrer Angehörigen beeinträchtigt (National Academy of Sciences 2022). Wenngleich einfache und

effektive Interventionen zur Reduzierung der Mortalität und Morbidität bei SZK zur Verfügung stehen, wird ein Haupthindernis zur Erzielung besserer Ergebnisse mit Ungleichheiten, die sich auf die Patientenpopulationen auswirken, assoziiert (Piel 2023).

Die durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen mit SZK liegt 20 bis 25 Jahre unter der der allgemeinen Bevölkerung. Die Einführung von Screening-Programmen für zerebrovaskuläre Krankheiten, Infektionsprophylaxe (d. h. Penicillin) und die frühzeitige Initiierung der Hydroxyharnstoff-Therapie haben die pädiatrische Mortalität signifikant reduziert – jedoch reicht diese Strategie möglicherweise nicht aus, um die Lebenserwartung insgesamt zu verbessern. Behandlungen wie die Hydroxyharnstoff-Therapie und Strategien zur sicheren Bluttransfusion sind die Meilensteine der SZK-Versorgung und wirken sich auch positiv auf das Überleben und die Lebensqualität aus, können jedoch die erkrankungsbedingten unerwünschten Ereignisse nicht vollständig eliminieren; die progressive Organfunktionsstörung bleibt ein beitragender Faktor zu einer verkürzten Lebenserwartung.

Arten von Sichelzellkrankheit

Unter die Überschrift SZK fallen die Sichelzellanämie (SZA), die Hämoglobin-SC-Krankheit (HbSC) und die HbS β -Thalassämie (β -Thalassämie positiv oder b β -Thalassämie negativ) (Mangla 2023) (Textfeld 1). Die Sichelzellen-Erbanlage (HbAS) trägt eine heterozygote Mutation und wird selten in Form von klinischen Anzeichen und Symptomen exprimiert. HbSS und HbS β o (HbS β -Thalassämie) sind die klinisch am schwersten ausgeprägten Formen der SZK.

Die Prävalenz der SZK variiert innerhalb von Bevölkerungsgruppen und über geographische Regionen hinweg (Piel 2017). In Afrika reicht die Prävalenz in bestimmten Gebieten beispielsweise von 10 % bis 40 %. Die Epidemiologie der SZK wird durch genetische

Textfeld 1. Für die SZK verantwortliche Genotypen

SS	Menschen mit dieser Form der SZK haben zwei Gene geerbt, eines von jedem Elternteil, die für Hämoglobin „S“ kodieren. Hämoglobin S ist eine anormale Form von Hämoglobin, die dazu führt, dass die RBK erstarren und eine sichelförmige Form annehmen. Dieser Typ wird häufig als Sichelzellanämie bezeichnet und ist oft die schwerste Form der SZK.
SC	Menschen mit dieser Form der SZK haben ein Hämoglobin-S-Gen von einem Elternteil und ein Gen eines anderen Typs anormalen Hämoglobins („C“) von dem anderen Elternteil geerbt. Menschen mit HbSC haben in der Regel eine leichtere Form der Anämie als SS-Patienten.
S- β -Thalassämie	Menschen mit HbS-Thalassämie haben ein Hämoglobin-S-Gen von einem Elternteil und ein Gen für β -Thalassämie von dem anderen Elternteil geerbt. Es gibt zwei Arten von β -Thalassämie: „zero“ (HbS β) und „plus“ (HbS β +). HbS β -Thalassämie ist in der Regel eine schwerere Form der SZK als HbS β +.
SD, SE, SO	Diese Formen der SZK treten selten auf. Menschen mit diesen Formen der SZK haben ein Hämoglobin-S-Gen und ein Gen, das für einen anderen anormalen Hämoglobintyp kodiert („D“, „E“ oder „O“) kodiert. Der Schweregrad dieser selteneren Arten variiert.
Quelle: CDC 2017	

Module II: Sichelzellkrankheit

Vererbungsmuster, den geographischen Standort und sozioökonomische Faktoren beeinflusst (Elendu 2023). Hervorzuheben ist, dass die Prävalenz der SZK in Populationen mit assoziierter Malaria in der Anamnese höher ist, weil die Sichelzellen-Erbanlage einen gewissen Schutz vor schweren Formen der Malariainfektion bietet (Rees 2010).

Pathophysiologie

Die SZK ist eine autosomal rezessiv erbliche Krankheit, die die roten Blutkörperchen betrifft. Bei der Sichelzellen-Erbanlage erbt eine Person ein mutiertes β -Globingen, das für HbS kodiert, von einem Elternteil und ein normales β -Globingen von dem anderen Elternteil. Im Allgemeinen sind Menschen mit Sichelzellen-Erbanlage grundsätzlich gesund; da sie jedoch Träger des Hämoglobin-S-Gens sind, können sie es an ihre Kinder weitergeben. Wenn beide Eltern die Sichelzellen-Erbanlage haben, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 % (oder 1 zu 2), dass ihr Kind ebenfalls die Sichelzellen-Erbanlage hat, wenn das Kind das Sichelzellen-Gen von einem der Elternteile erbt. Ein solches Kind wird nicht symptomatisch sein, kann aber die Sichelzellen-Erbanlage an seine eigenen Kinder weitergeben (Abb. 1). Wenn beide Eltern die Sichelzellen-

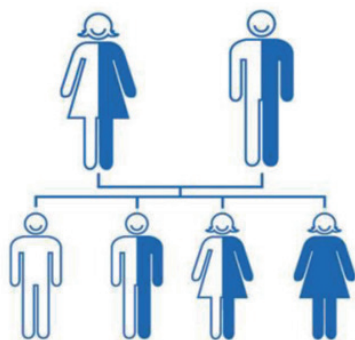


Abbildung 1. Vererbungsmuster für Sichelzellen-Erbanlage und Sichelzellkrankheit (CDC 2017).

Erbanlage haben, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 25 % (1 zu 4), dass ihr Kind die SZK haben wird. Es besteht dieselbe Wahrscheinlichkeit von 25 % (oder 1 zu 4), dass ihr Kind weder die SZK noch die Sichelzellen-Erbanlage haben wird. Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Person zwei Kopien des mutierten Gens

(eines von jedem Elternteil) erben muss, um die SZK zu entwickeln. Jedes Mal, wenn das Paar ein Kind bekommt, bleibt die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Kind an der Sichelzellkrankheit erkrankt, unverändert. Das bedeutet, wenn das erste Kind die SZK hat, besteht weiterhin eine Wahrscheinlichkeit von 25 %, dass das zweite Kind ebenfalls an dieser Krankheit erkrankt. Sowohl Mädchen als auch Jungen können die Sichelzellen-Erbanlage, die SZK oder normales Hb erben. Eine genetische Beratung und Screening-Programme für Träger sind daher essenziell, um die Personen zu identifizieren, bei denen das Risiko besteht, dass sie Kinder mit SZK bekommen, und um die Planungsentscheidungen der Familien zu unterstützen.

Wie oben beschrieben, handelt es sich bei der SZK um eine Einzelgenanomalie, bei der eine Veränderung des DNA-Basenpaares in der Genkodierung für Hämoglobin das Sichelzellhämoglobin (HbS) produziert, wenn eine Vererbung auf autosomal rezessive Weise mit einem zweiten HbS oder eine Kombination mit einer anderen Hämoglobinvariante, z. B. β -Thalassämie, erfolgt (Piel 2017). Wenn RBK zu einer Sichelform deformiert sind, werden sie ineffizient, was den Transport von Sauerstoff zum Gewebe und zu den lebenswichtigen Organen angeht. Diese Zellen zerfallen schnell, werden sehr klebrig und neigen dazu zu verklumpen, sodass sie in Blutgefäßen hängenbleiben und Schäden anrichten. Das wiederum reduziert den Blutfluss zu den Organen, was körperliche Symptome wie Schmerzen, die bewegungsunfähig machen, Gewebe- und Organschäden und den vorzeitigen Tod, nach sich ziehen kann (National Academy of Sciences 2020).

Ein weiteres Resultat der Veränderung der Form und Funktion der RBK ist eine Inflammationskaskade, die mit der Interaktion mit dem Endothelium, den weißen Blutkörperchen und den Blutplättchen zusammenhängt. Das wiederholte Auftreten der Sichelung von RBK und der Hämolyse führt in Kombination mit endovaskulären Entzündungen zu akuten und chronischen Organschäden auf Zellebene, was mit akuten, unvorhersehbaren und potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen einhergeht [siehe Modul 5]. Weitere mit der Sichelzellkrankheit in Verbindung stehende Komplikationen sind akute Schmerzen, akutes Thoraxsyndrom und avaskuläre Nekrose, die durch den Gefäßverschluss verursacht werden (Kavanagh 2022). Neben dem Genotyp wurden auch weitere Faktoren als zum Schweregrad der SZK beitragend identifiziert. Diese lassen sich in genetische Faktoren, z. B. die gleichzeitige Vererbung von α -Thalassämie oder der HbF-Spiegel, und nicht genetische Faktoren wie das Wetter, die Umweltverschmutzung, Asthma und Stress einteilen (Kato 2018). Neuere Wirkstoffe, die zur Behandlung der SZK eingesetzt werden, erhöhen die HbF-Konzentration, um Komplikationen zu vermeiden. Die weitere Verbreitung zuverlässiger Biomarker könnte hilfreich für

die Klassifizierung von Personen in Untergruppen und für die Vorhersage des Schweregrades der Krankheit sowie der Progression und der möglichen Unterstützung bei der Erstellung maßgeschneiderter Behandlungspläne sein (Kalpathi 2018).

Screening und Diagnose

Neugeborene

Die SZK und der Status der Sichelzellen-Erbanlage werden derzeit bei der Geburt über universelle Screening-Methoden für Neugeborene ermittelt, z. B. über diejenigen, die in den USA praktiziert werden (National Academy of Sciences 2020). Der klassische Bluttest ist die Hb-Elektrophorese, mit der verschiedene Arten von Hämoglobin, darunter HbS, identifiziert und gemessen werden. Die Elektrophorese ist die günstigste verfügbare Methode, allerdings zeit- und arbeitsintensiv. Weitere Tests für das Screening auf die SZK und die Sichelzellen-Erbanlage sind die isoelektrische Fokussierung und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Für alle Tests wird Trockenblut oder Vollblut aus der Ferse benötigt sowie eine Überprüfung der Zahl der roten Blutkörperchen oder der Hämoglobin-Varianten. In vielen Ländern wird das Screening optional oder selektiv durchgeführt, was potenziell dazu führt, dass die SZK bei einigen Säuglingen nicht diagnostiziert wird. Darüber hinaus stehen die Testergebnisse nicht immer direkt zur Verfügung, so dass ein erneuter Besuch in der Einrichtung der Gesundheitsversorgung erforderlich ist oder dass bestätigte Ergebnisse den Eltern nicht mitgeteilt werden.

Es gibt zahlreiche weitere Tests, die einfacher anzuwenden, weniger teuer, schnell und in bestimmten Situationen oder für bestimmte Bevölkerungsgruppen besser geeignet sind. Methoden für das SZK-Screening am Point-of-Care über erschwingliche und zuverlässige Vorgehensweisen werden in verschiedenen Studien in ressourcenschwachen Regionen der Welt oder in Notaufnahmen in Ländern mit adäquaten Ressourcen für die Gesundheitsversorgung untersucht, um die SZK bei neu ankommenden Flüchtlingen zu erkennen (De Franceschi 2019). HemoType SC ist beispielsweise ein Immunassay mit hoher Sensitivität und Spezifität, das zur Erkennung der Sichelzellanämie bei Neugeborenen in Ghana und Martinique (Steele 2019) sowie bei Neugeborenen und Erwachsenen in Indien (Mukherjee 2020) genutzt wird. Über die meisten Screening-Praktiken werden auch Neugeborene mit der Sichelzellen-Erbanlage erkannt. Wenngleich zuvor angenommen wurde, dass es über die Entscheidungsfindung zur Reproduktion hinaus keine klinischen Implikationen des Trägerstatus gibt, haben Studien gezeigt, dass bei manchen Personen mit Sichelzellen-Erbanlage tatsächlich

das Risiko einer Reihe klinischer Komplikationen besteht, darunter Knochenzerfall, Herzdysfunktion, plötzlicher Tod, chronische Nierenkrankheit, Krebs und Milzinfarkt (National Academy of Sciences 2022), und dass der Status der Sichelzellen-Erbanlage nicht immer gutartig ist sondern vielmehr ein Faktor sein kann, der zur Entwicklung von schweren Sichelzellkomplikationen unter bestimmten Umständen wie Höhe und Dehydration beitragen kann (Xu 2019).

Pränataldiagnostik

Die genetische Beratung zur SZK ist eine kostengünstige Strategie zur Reduzierung der Krankheitslast. Ziel der genetischen Beratung ist die Vermittlung eines Verständnisses für die Vererbung der SZK und die Bereitstellung von Informationen zur Unterstützung von Entscheidungen bezüglich der Familienplanung (Piel 2023). Die pränatale genetische Beratung ist darauf ausgelegt, die Entscheidungsfindung zu unterstützen, indem objektive Informationen an Personen herausgegeben werden, bei denen das Risiko besteht, ein Kind mit SZK zu bekommen, damit diese dann eine sachkundige Entscheidung treffen können. Eine Schwierigkeit bei der Pränataldiagnostik besteht darin, dass die SZK eine variable Krankheit und es daher schwierig ist, den klinischen Schweregrad exakt vorherzusagen. Das erhöht die Komplexität der Entscheidungsfindung auf Seiten der Eltern. Die Fruchtwasseruntersuchung und die Chorionzottenbiopsie der DNA des Fötus – beides invasive Verfahren – werden in der Pränataldiagnostik eingesetzt und in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Diese invasiven Verfahren werden mit geringen Risiken für Fehlgeburten oder Komplikationen assoziiert. Nicht invasive Tests in der pränatalen Phase wie zellfreie DNA-Tests des Fötus, kommen ebenfalls zum Einsatz. Bei der Beratung von Personen mit Sichelzellen-Erbanlage geht es um die Risiken und Folgen der Geburt eines Kindes mit SZK. Wenngleich die betroffenen werdenden Eltern in der Regel fit und gesund sind, ist eine Beratung erforderlich, um ihr Bewusstsein für die SZK zu schärfen, so dass sie in der Lage sind, sachkundige Reproduktionsentscheidungen zu treffen, die ihren kulturellen und religiösen Vorstellungen entsprechen (Piel 2023). Trotz der Fortschritte bei und der leichteren Umsetzung von Screening-Methoden bedarf es weiterhin einer besseren universellen Kommunikation der Ergebnisse an Eltern sowie Folgeversorgung. Außerdem fehlt es an Leitlinien und Richtlinien zur Beratung von Gesundheitsdienstleistern dazu, wie mit Familien effektiv über die Erkrankung oder den Trägerstatus kommuniziert werden kann. Die effektive Kommunikation von Testergebnissen ist extrem wichtig, weil Eltern, die erfahren, dass das Testergebnis ihres Kindes positiv ist, häufig mentalem Stress, der von Angstzuständen bis zu Depressionen reichen kann, ausgesetzt sind (Farrell 2013).

Patienten mit Sichelzellkrankheit und das Gesundheitssystem

Die SZK gilt als häufigste schwere Erbkrankheit der Welt und zählt zu den Top 50 der häufigsten Ursachen für Todesfälle durch nicht übertragbare Krankheiten weltweit (Piel 2023). Die Krankheit gilt außerdem als eine der häufigsten beitragenden Todesursachen unter Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren. Es ist darauf hinzuweisen, dass weniger als fünf effektive krankheitsverändernde Wirkstoffe zur Verfügung stehen und dass nur wenige Menschen weltweit Zugang zu diesen Wirkstoffen haben. Neuere, möglicherweise kurative Behandlungsoptionen wie die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) und die Gentherapie stehen aufgrund der Herausforderungen in Bezug auf die Infrastruktur und Kosten solcher Behandlungen lediglich einer kleinen Minderheit von Personen zur Verfügung [siehe Module 3 und 6 zu Behandlungsoptionen bei SZK]. Selbst in wohlhabenderen Ländern tritt die SZK prädominant unter Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen auf, die wenig politischen Einfluss haben. Jahrelang wurde die SZK als Kinderkrankheit betrachtet, weil das Überleben bis ins Erwachsenenalter aufgrund der hohen Raten an fatalen Infektionen in der frühen Kindheit selten war. Der Fokus des SZK-Managements lag daher primär auf der pädiatrischen Population, was in der Folge zu einem verbesserten Überleben bis ins junge Erwachsenenalter geführt hat (National Academy of Sciences 2022). Es mangelt jedoch an einem standardisierten System zur geeigneten Unterstützung von Patienten und ihren Angehörigen während der Übergangsphase von der pädiatrischen in die adulte Versorgung [siehe Modul 8].

Gesundheitsbezogenes Stigma, das in Form von Ausgrenzung, Ablehnung, Schuld oder Abwertung erlebt wird, kann gesundheitliche Auswirkungen haben, wenn es in begrenzten Zugang zu Hilfsangeboten resultiert. Menschen mit SZK erleben häufig Diskriminierung durch Gesundheitsdienstleister, weil die akuten Schmerzen, die sie erleiden, unsichtbar sind und sie daher nicht die Schmerzmittel bekommen, die sie brauchen. Das mit der SZK einhergehende Stigma kann sich auf Rassismus, den Krankheitsstatus, den sozioökonomischen Status und die Schmerzepisoden, die mit Opioiden zu behandeln sind, erstrecken und kann von Angehörigen, Freunden und Fachkräften des Gesundheitswesens ausgehen (National Academy of Sciences 2022). Das mit der SZK einhergehende Stigma ist ein globales Problem. Abschließend ist auf die signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Forschungsgeldern für die SZK und ihre Behandlung, verglichen mit anderen ähnlich seltenen genetischen Kinderkrankheiten hinzuweisen. Die Ungleichheit in der öffentlichen und privaten Finanzierung zwischen der SZK und

anderen genetischen Krankheiten wird häufig der Geschichte der Diskriminierung der ethnischen Minderheitsbevölkerung, die von der SZK am stärksten betroffen ist, zugeschrieben (Haywood 2014). Trotz der Fortschritte, die bei der Erkennung und der Veränderung der Wahrnehmung im Gesundheitswesen erzielt wurden, stellt die unbewusste Voreingenommenheit weiterhin eine Hürde dar, wenn es darum geht, ein vielfältiges und gerechtes Gesundheitssystem zu erreichen (White 2011). Forschungen bestätigen, dass unbewusste Voreingenommenheit in der Bereitstellung von Gesundheitsversorgung nachteilige Auswirkungen auf die Ergebnisse der Patienten hat (IOM 2003). Verbesserungen für Menschen mit SZK wurden in den vergangenen Jahrzehnten weltweit nur eingeschränkt erzielt. Die meisten Menschen erhalten keine adäquate Gesundheitsversorgung und werden Opfer von Rassismus und Stigmatisierung (Piel 2023). Darüber hinaus hat der Großteil der Menschen mit SZK kaum Zugang zu sanitären Einrichtungen, gesundheitlicher Aufklärung und Einrichtungen der Gesundheitsversorgung, leidet unter Mangelernährung und ist regelmäßig Infektionskrankheiten und toxischen Schadstoffen ausgesetzt, was sich auf den Verlauf der SZK auswirkt. Um die Welt zu einem besseren Ort für Menschen mit SZK zu machen, empfiehlt eine internationale, multidisziplinäre Kommission daher:

- die Einführung des Neugeborenen-Screenings in jedem Land mit hoher SZK-Fallzahl zur Schärfung des Bewusstseins für die Krankheit und ihre Folgen innerhalb der allgemeinen Bevölkerung;
- die Verbesserung von Schulungen und Wissensvermittlung zur SZK unter Fachkräften des Gesundheitswesens;
- die Verbesserung des Zugangs zu Behandlungen für alle Menschen sowie die Entwicklung und Erprobung neuer Behandlungsmethoden, die für alle Menschen und Gesundheitssysteme auf der Welt erschwinglich sind (Piel 2023).

Literaturverzeichnis

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What is sickle cell disease? <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/facts.html>. Abgerufen: April 2025.

De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency department for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. 2019; doi: 10.1182/blood-2018-09-876508

Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, et al. Understanding sickle cell disease: causes, symptoms, and treatment options. *Medicine* 2023; 102:38.

Farrell MH, Christopher SA. Frequency of high-quality communication behaviors used by primary care providers of heterozygous infants after newborn screening. *Patient Education and Counseling* 2013; 90:226-232.

Haywood C, Diener-West J, Strouse CP, et al. Perceived discrimination in health care is associated with a greater burden of pain in sickle cell disease. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48:934-943.

Institute of Medicine (IOM). Unequal treatment: Confronting racial and ethnic disparities in health care. Washington, DC: The National Academies Press, 2003.

Kalpatthi R, Novelli EM. Measuring success: utility of biomarkers in sickle cell disease clinical trials and care. *Hematology American Society Hematology Education Program*.

Kato GJ, Piel FB, Vichinsky EP, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4. <https://doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/nrdp.2018.11>

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *Journal of the American Medical Association* 2022; 328:57-68:

Mangla A, Ehsan M, Agarwal N, et al. Sickle cell anemia (Nursing). In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing 2023.

Mukherjee MB, Colah RB, Mehta PR, et al. Multicenter evaluation of Hemo Type SC as a point-of-care sickle cell disease rapid diagnostic test for newborns and adults across India. *American Journal of Clinical Pathology* 2020; 153:82-87.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press 2022.

Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. *Lancet Hematology* 2023; 10:e633-686.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease *New England Journal of Medicine* 2017; 376:1561-1573.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-2031

Steele C, Sinski A, Asibey J, et al. Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoType SC, a novel rapid test. *American Journal of Hematology*.

White AA. Diagnosis and treatment: the subconscious at work. In: *Seeing patients: Unconscious bias in health care*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 2011, (pp. 199-210-221).

Xu JZ, Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica* 2019; 104:1106-1111

Zusammenfassende Punkte

- Hydroxyharnstoff war das erste Medikament, das zur Behandlung der Sichelzellkrankheit (SZK) zugelassen wurde, und ist weiterhin der Goldstandard für die Behandlung sowohl von Kindern als auch von Erwachsenen.
- Hydroxyharnstoff mindert die vaso-okklusive Krise, reduziert das Schlaganfallrisiko und verbessert sowohl die Qualität als auch die Länge des Lebens; der Stoff hat sich jedoch als krankheitsverändernde Therapie nicht als universell wirksam erwiesen.
- Die Ziele der Transfusionstherapie bei SZK sind die Erhöhung der sauerstofftragenden Kapazität durch Korrektur der Anämie und die Verhinderung oder Umkehrung von SZK-Komplikationen in Bezug auf Gefäßverschluss und Hämolyse.

Module III: Behandlungsstrategien bei Sichelzellkrankheit

Inhalt:

- A. Einführung
- B. Pharmakologische Behandlungen
 - a. Hydroxyharnstoff und Hydroxycarbamid
 - b. Weiter pharmazeutische Behandlungen
- C. Transfusionsunterstützung

Literaturverzeichnis

Module III: Behandlungsstrategien bei Sichelzellerkrankung

Behandlung von Menschen mit Sichelzellerkrankung

Nahezu 20 Jahre lang war Hydroxyharnstoff die Behandlung der Wahl für Erwachsene und Kinder mit SZK. Wenngleich Hydroxyharnstoff die Front-Line-Behandlung bleibt, stehen seit einiger Zeit weitere Medikamente, darunter Crizanlizumab, L-Glutamin und Voxelator, zur Verfügung, die als Begleit- oder Second-Line-Behandlung zum Einsatz kommen, hauptsächlich zur Abschwächung oder Kontrolle der Symptome (Cavazzana 2025; Kavanagh 2022). Die hämatopoetische Stammzelltransplantation mit einem passenden Geschwister als Spender und Gentherapien sind vielversprechende, möglicherweise kurative Behandlungen (Modul 6). Diese Therapieoptionen stehen jedoch nicht umfassend zur Verfügung und sind für den Großteil der Betroffenen nicht erschwinglich, insbesondere die Menschen, die im subsaharischen Afrika und in Indien leben.

Pharmakologische Behandlungen

Hydroxyharnstoff/Hydroxycarbamid

Hydroxyharnstoff war das erste Medikament zur Behandlung der Auswirkungen der SZK, ausgehend von seiner Wirksamkeit, was die Verminderung der Häufigkeit des Auftretens von vaso-okklusiven Krisen, die Reduzierung des Schlaganfallrisikos bei einigen Patienten und die Verbesserung der Qualität und der Länge des Lebens bei zahlreichen betroffenen Personen betrifft (Niihara 2018). Hydroxyharnstoff zeigt jedoch keine universelle Wirksamkeit als krankheitsverändernde Therapie, da zahlreiche Personen weiterhin krankheitsbedingte Komplikationen entwickeln, während sie das Medikament nehmen, und weil die Adhärenz aufgrund von Bedenken im Zusammenhang mit Nebenwirkungen, Fertilität oder Verträglichkeit niedrig ist (Kanter 2021).

Hydroxyharnstoff wird oral eingenommen. Es induziert die fetale Hämoglobinproduktion, wodurch die Polymerisationsrate des Sichelhämoglobins (HbS) reduziert wird, was sich wiederum positiv auf die Eigenschaften der roten Zellen auswirkt. Darüber hinaus reduziert Hydroxyharnstoff die Häufigkeit des Auftretens von Schmerzanfällen bei den meisten Menschen und verlängert die Lebenserwartung. Hydroxyharnstoff erhöht außerdem das Stickoxid (ein potenter Vasodilator) und reduziert die Haftung der roten Blutkörperchen und die Zahl der Leukozyten, die zum Gefäßverschluss beitragen. Kinder, die für die Anwendung von Hydroxyharnstoff in Frage kommen, sollten mit der Einnahme im Alter von 9 Monaten beginnen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Hydroxyharnstoff

sind Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie, die mit dem Absetzen oder der Verringerung der Dosis reversibel sind (Wong 2014). Zu den weniger häufig beobachteten Nebenwirkungen zählen Hyperpigmentierung, Veränderungen der Haut und der Nägel, Ulzerationen des Beins und gastrointestinale Beeinträchtigungen. Dosisanpassungen können bei Personen mit bekannter schwerer Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), die sich auf den Abbau des Hydroxyharnstoffs im Urin auswirken kann, erforderlich sein [siehe Modul 7].

Es ist darauf hinzuweisen, dass in Ländern mit niedrigem Einkommen kritische Hürden für die Anwendung von Hydroxyharnstoff bei SZK bestehen. Dazu zählen die Viabilität des Medikaments, der Mangel an geeigneten Finanzierungsmodellen sowie die Verbreitung von Wissen über die SZK und die Behandlung mit Hydroxyharnstoff (Power-Hays 2020).

Weitere pharmazeutische Behandlungen

L-Glutamin

L-Glutamin, ein oral einzunehmendes Nahrungsergänzungsmittel auf Aminosäurebasis, kann die Membran der roten Blutkörperchen durchbrechen und deren Sichelform und Haftung verringern (Kavanagh 2022). L-Glutamin trägt nachweislich dazu bei, die Häufigkeit akuter Schmerzkrisen, die Hospitalisierung und die mittlere Dauer von Krankenhausaufenthalten von 11 auf 7 Tage bei Erwachsenen und Kindern über 5 Jahren zu reduzieren. Die längerfristige Haltbarkeit und Nützlichkeit von L-Glutamin wurden bisher nicht nachgewiesen (Kantar 2021). Es liegen nur wenige Daten zur Kinetik und zu den Targets von L-Glutamin vor, was die Attraktivität von L-Glutamin in der klinischen Praxis mindert. Dieser pharmazeutische Wirkstoff ist für die Behandlung der SZK in Europa nicht zugelassen.

Voxelator

Voxelator ist ein oral wirkender, direkter Anti-Sickling-Wirkstoff. Voxelator erhöht nachweislich das Hb bei SZK-Patienten, unabhängig vom betroffenen Genotyp (Vichinsky 2019; Pinto 2024). Obwohl die Studienergebnisse vielversprechend schienen, wurde Voxelator allerdings einige Monate nach Erhalt der Zulassung wegen Sicherheitsbedenken vom Markt genommen.

Crizanlizumab

Crizanlizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen P-Selektin und wirkt in Form der Inhibition der Haftung der RBK und Neutrophilen an inflammatorisch aktivierten vaskulären Endothelialzellen (Cavazzana 2025; Pinto 2024). Weil Crizanlizumab die Überlegenheit gegenüber dem Placebo bei der Modifizierung der Schmerzkrisen im Rahmen der vaso-

Module III: Behandlungsstrategien bei Sichelzellkrankheit

okklusiven Krise nicht erreichte, hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für die Anwendung bei SZK-Patienten ausgesetzt (Pinto 2024).

Alloimmunization is the formation of antibodies against non-self antigens on RBCs. May lead to delayed hemolytic or serologic transfusion reactions.

Transfusionsunterstützung

Die Transfusion von RBK ist ein Grundpfeiler der unterstützenden Versorgung sowohl bei akuten als auch chronischen lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit der SZK. Transfusionen können mit unerwünschten Ereignissen assoziiert werden, darunter Alloimmunisierung, Hyperviskosität und Eisenüberladung. Die Alloimmunisierung nach der Transfusion tritt bei Patienten mit SZK häufiger auf als bei anderen Patientenpopulationen, was in Morbidität und Mortalität resultiert (Chou 2025). Die Alloimmunisierung kann sowohl zu akuter als auch verzögerte hämolytischer Reaktion führen sowie zu allgemeinen, längerfristigen Endorgankomplikationen (Sathi 2020).

Eine RBK-Transfusion bei SZK kann erforderlich sein, um akute Komplikationen zu händeln oder elektiv zur Verhinderung der Entwicklung oder Progression von chronischen Komplikationen. Die Ziele der Transfusion bei SZK sind:

- Verbesserung der sauerstofftragenden Kapazität durch Korrektur der Anämie;

- Verhinderung oder Umkehr von SZK-Komplikationen in Bezug auf Gefäßverschluss oder Hämolyse (durch Verminderung des Anteils von HbS im Verhältnis zu HbA) (Davis 2017).

Bei der SZK erfordern potenziell kurative Therapien häufig RBK-Transfusionen zur Senkung des HbS vor der Zellentnahme und -infusion (Chou 2025) [siehe Modul 6].

Transfusionsstrategien bei SZK lassen sich unterscheiden in die einfache Transfusion und die Austauschtransfusion, verabreicht in einem automatisierten oder manuellen Verfahren. Diese Strategien können in akuten oder chronischen Settings zur Anwendung kommen, je nach Alter, Patienteneigenschaften und Schweregrad der Organschäden. Bei Kindern kann die einfache Infusion als prophylaktischer Ansatz zur Vermeidung von Schlaganfällen oder zur Reduzierung akuter Komplikationen in Bezug auf die Sichelzellen im post-operativen Kontext zur Anwendung kommen.

Die Austauschtransfusion kommt zur Anwendung, um den Anteil der Sichelzellen im Blutkreislauf bei Menschen mit schweren vaso-okklusiven Krisenereignissen, die nicht auf Hydratation und Schmerzmittel ansprechen, zu reduzieren, z. B. bei Patienten mit rapide progressivem akutem Thoraxsyndrom, die auf einfache Transfusionen nicht ansprechen (Chou 2020). Ziel des Verfahrens ist die Reduzierung des HbS-Anteils auf < 30%.

Es gibt zwei Arten von Austauschtransfusion:

Der automatisierte RBK-Austausch (Austausch von roten Zellen) wird mit einem Apheresegerät durchgeführt, während der manuelle RBK-Austausch auf sequenziellen Phlebotomien und isovolämischem Austausch basiert. Im Vergleich zur einfachen RBK-Transfusion bietet der automatisierte RBK-

Ziel	Intervention
Bereitstellung von Unterstützung für Menschen mit chronisch niedrigem Hämoglobinspiegel	Automatisierter RBK-Austausch ist der einfachen Transfusion vorzuziehen, unter Berücksichtigung des Hämoglobinzielwerts in %, des Alters, der Präferenzen, des Status der Eisenüberladung, der Einhaltung der Eisenchelat-Therapie, der Durchführbarkeit und der Verfügbarkeit kompatibler RBK.
Unterstützung eines gesunden Hämoglobinspiegels in der Schwangerschaft	Prophylaktische Transfusion in regelmäßigen Abständen zu Beginn der Schwangerschaft sollte bei Frauen in Erwägung gezogen werden, die 1) schwere SZK-bedingte Komplikationen in der Anamnese aufweisen; 2) Hochrisikoschwangere sind; 3) SZK-bedingte Komplikationen während der Schwangerschaft entwickeln und von einer Transfusion profitieren würden.
Unterstützung des Hämoglobinwerts von > 9 g/dL bei Personen, die chirurgischen Eingriffen unterzogen werden	Individualisierte Behandlung je nach Genotyp, Risikograd des chirurgischen Eingriffs, Basis-Hämoglobinspiegel, Transfusionshistorie, Schweregrad der Krankheit. Austausch roter Zellen empfohlen bei Patienten, die eine post-operative Transfusion benötigen, jedoch einen hohen Hämoglobinspiegel haben.

ASH: American Society of Hematology; SZK: Sichelzellkrankheit.
Quelle: Chou 2020

Module III: Behandlungsstrategien bei Sichelzellkrankheit

Austausch Vorteile wie ein geringeres Risiko der Eisenansammlung und die effiziente Kontrolle der pathologischen Erythrozyt-Populationen. Die Kosten des automatisierten RBK-Austauschs sind höher als bei einfachen RBK-Transfusionen, und das Verfahren bedarf einer Spezialausrüstung und ausgebildeter Fachkräfte, um günstige Ergebnisse zu gewährleisten (Stussi 2019). Die höheren Kosten werden jedoch dadurch ausgeglichen, dass die Kosten für die Eisenchelat-Therapie vermieden werden, ebenso wie die im Zusammenhang mit durch Eisenüberladung entstehenden Organschäden (Pinto 2025) [siehe Modul 5].

Die American Society of Hematology (ASH) hat evidenzbasierte Leitlinien für die Transfusionsunterstützung bei SZK erarbeitet, um die Entscheidungsfindung bei RBK-Transfusionen in dieser Population zu unterstützen (Tabelle 1).

Detaillierte Informationen zur Verabreichung roter Blutkörperchen, einschließlich Maßnahmen vor der Transfusion und Überwachung auf Transfusionsreaktionen, entnehmen Sie bitte Modul 5.

Neuartige Behandlungen der SZK wie die hämatopoetische Stammzelltransplantation und die Gentherapie werden in Modul 6 vorgestellt.

Literaturverzeichnis

Cavazzana M, Corsia A, Brusson M, et al. Treating sickle cell disease: gene therapy approaches. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2025; 65:397-413.

Chou ST, Hendrickson JE. How I treat challenging transfusion cases in sickle cell disease. *Blood* 2025; 145:2257-2265

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances* 2020; 4:327-355.

Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *British Journal of Hematology* 2017; 176:179-191

Kantar J, Falcon C. Gene therapy for sickle cell disease: where we are now? *Hematology American Society Hematology Education Program* 2021; (1):174-180. doi: 10.1182/hematology.2021000250.

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *Journal of the American Medical Association* 2022; 328:57-68:

Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. Investigators of the Phase 3 Trial of L-glutamine in sickle cell disease. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 2018; 379:L226-235.

Pinto VM, Mazzi F, DeFranceschi L. Novel therapeutic approaches in thalassemias, sickle cell disease, and other red cell disorders. *Blood* 2024; 144:853-866

Power-Hays A, Ware RE. Effective use of hydroxyurea for sickle cell anemia in low-resource countries. *Curr Opin Hematol* 2020; 27:172-180

Sathi BK, Busken K, Coberly E, Gruner B. Alloimmunization is associated with increased indirect markers of hemolysis and distinct end-organ specific complications in sickle cell disease. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):7-8

Stussi G, Buser A, Holbro A. Red blood cells: Exchange, Transfuse, or deplete. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(6):407-416.

Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. HOPE Trial Investigators. A phase 3 randomized trial of voxelator in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 381:509-519.

Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood* 2014; 124:3850-3857.

Zusammenfassende Punkte

- Thalassämien sind eine heterogene Gruppierung genetischer Krankheiten, die aus der verminderten/abwesenden Synthese der α - oder β -Globinketten des Hämoglobin (Hb) resultieren.
- Es gibt zwei primäre Arten von Thalassämie: Die alpha (α)-Thalassämie, die durch eine Deletion oder Mutation des α -Globin verursacht wird, was wiederum in eine reduzierte oder abwesende Produktion von α -Globinketten resultiert, und die beta (β)-Thalassämie, die durch eine verminderte Produktion von β -Polypeptidketten verursacht wird, hauptsächlich zurückzuführen auf Punktmutationen und selten auf die Deletion des β -Globingens.
- Thalassämie wird nahezu ausschließlich im Säuglingsalter/frühen Kindesalter diagnostiziert und ist eine lebenslange Erkrankung.
- β -Thalassämie hat drei Phänotypen: minor, intermedia (oder nichttransfusionsabhängig, NTDT) und major (transfusionsabhängig, TDT), wobei die major-Variante die schwerste Form ist. Patienten mit schwerer Thalassämie sind ihr Leben lang auf Transfusionen und Chelat-Therapien angewiesen.
- Nationale Programme zur Prävention von β -Thalassämie durch Träger-Screenings, Beratung und Pränataldiagnostik unter gefährdeten Bevölkerungsgruppen in endemischen Ländern existieren seit den 1970er Jahren und umfassen vorgeburtliche Screenings auf das Risiko, dass ein Baby schwer von Thalassämie betroffen sein könnte.
- Klinische Manifestationen von β -Thalassämie zeigen sich nach dem Wechsel vom fetalen Hämoglobin (HbF) zum adulten Hämoglobin (HbA) im Alter von etwa 4 bis 6 Monaten.
- Thalassämie-Träger wissen häufig nicht, dass sie Genmutationen oder -deletionen tragen, bevor sie spezifischen DNA-Test unterzogen wurden.
- Pflegekräfte spielen eine wichtige Rolle bei der Unterstützung und Aufklärung von Eltern, deren Kind die Diagnose transfusionsabhängige Thalassämie erhalten hat.

Contents:

- A. Einführung
- B. Pathophysiologie
 - a. Alpha-Thalassämie
 - b. Beta-Thalassämie
- C. Screening
- D. Genetische Beratung
- E. Pflegeunterstützende Maßnahmen bei der Diagnose

Literaturverzeichnis

Module IV: Thalassämie verstehen

Einleitung

Geographisch ist die Prävalenz von Thalassämie in Ostasien am höchsten, gefolgt von Südostasien, dem Mittelmeerraum und dem Nahen Osten. Auf der anderen Seite verzeichnen die Regionen der Welt mit hohem Einkommen (d. h. Australasien, Westeuropa, Nordamerika) signifikant niedrigere Prävalenzraten (Tuo 2024). Heute ist Thalassämie aufgrund der sich stetig verändernden Migrationsmuster zu einem globalen Problem geworden; die Krankheit verbreitet sich nun auch in Gegenden der Welt, die zuvor eine niedrige Inzidenz verzeichneten. Etwas 80 bis 90 Millionen Menschen – und damit 1,5 % der Weltbevölkerung – sind Thalassämie-Träger (Origa 2017). Schätzungen zufolge liegt die Zahl der Neugeborenen mit Thalassämie bei jährlich 40.000, und der Großteil von ihnen erhält die Diagnose β -Thalassämie (Modell 2008). Laut den Ergebnissen einer epidemiologischen Studie basierend auf der globalen Last durch Thalassämie sind die altersstandardisierten Mortalitätsraten weltweit rückläufig, primär aufgrund des Einflusses von Gesundheitsrichtlinien und signifikanten Interventionen der öffentlichen Gesundheit, z. B. Pränataldiagnostik, internationale Praxisleitlinien und die Eisenchelat-Therapie (Tuo 2024). Aufgrund dieser Bemühungen gibt es heute eine wachsende Zahl an älteren Patienten, die mit der Diagnose Thalassämie leben. Thalassämie wird nahezu ausschließlich im Säuglingsalter/frühen Kindesalter diagnostiziert und ist eine lebenslange Erkrankung. Bei Menschen mit transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) besteht das Risiko einer sekundären Eisenüberladung, wobei das Eisen sich in Zielorganen wie Herz, Leber und endokrinen Drüsen ansammeln kann, was zu hohen Raten von Morbidität, Mortalität und Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung führt (Musallam 2023) [siehe Modul 5]. Die psychosoziale und wirtschaftliche Last der chronischen Behandlung kann zu einer schwachen Einhaltung der Therapie und einer verschlechterten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen. Derzeit gibt es zwei kurative Behandlungen bei β -Thalassämie: die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation von einem kompatiblen Spender und die Gentherapie.

Pathophysiologie

Thalassämien sind eine heterogene Gruppierung genetischer Krankheiten, die aus der verminderten Synthese der α - oder β -Ketten des Hämoglobin (Hb) resultieren. Hämoglobin, das Sauerstoff zu den lebenswichtigen Organen und zum Gewebe transportiert, besteht aus zwei Proteinen: einem α - und einem β -Protein. Ist die Produktion eines dieser beiden Proteine vermindert, bilden sich die roten Blutkörperchen nicht ordnungsgemäß und können nicht genügend Sauerstoff transportieren, was zu Anämie führt. Bei Thalassämie setzt

die daraus resultierende Anämie in der frühen Kindheit ein und bleibt lebenslang bestehen.

Da es sich um eine Erbkrankheit handelt, muss mindestens ein Elternteil Thalassämie-Träger sein (**Abb. 1**). Eine primäre genetische Mutation reduziert die Produktionsrate von α oder β . Die Ketten selbst sind normal, aber die reduzierte Produktion führt zu einem Ungleichgewicht der Kettenpaare. Um welchen spezifischen Thalassämie-Typ es sich handelt, hängt davon ab, welche Globinketten betroffen sind.

Alpha (α)-Thalassämie wird hauptsächlich durch eine Deletion des α -Globin verursacht, was in eine reduzierte oder abwesende Produktion von α -Globinketten resultiert. Das α -Globin hat vier Allele, und der Schweregrad der Krankheit reicht von leichter bis schwerer Anämie, je nach Anzahl der deletierten Allele (**Textfeld 1**). Bei einer Deletion von vier Allelen, der schwersten Form, werden keine α -Globine produziert, und die überschüssigen Gamma-Ketten (die während der fetalen Lebensphase präsent sind) bilden Tetramere. Die Tetramere sind ineffektiv, was den Transport von Sauerstoff angeht, und sind instabil; die Deletion von vier Allelen bei α -Thalassämie führt in der Regel zum Tod. Die Deletion von einem Allel ist die leichteste Form der α -Thalassämie; sie verläuft in der Regel asymptomatisch oder zeigt sich in Form einer leichten Anämie, die unter bestimmten Umständen, zum Beispiel während der Schwangerschaft, eine Transfusion erforderlich macht. Die Deletion von drei α -Genen verursacht die HbH-Krankheit mit mittlerer Schwere. α -Thalassämien können auch auf Punktmutationen in den α -Genen zurückzuführen sein.

Beta (β)-Thalassämie wird durch eine verminderte oder abwesende Produktion von β -Globinketten verursacht, entweder aufgrund von Mutationen oder gelegentlich durch Deletionen des β -Globingens. Der Gendefekt führt zu einer beeinträchtigten Hämoglobinproduktion im Knochenmark mit nachfolgender Schädigung der RBK-Vorläufer (ineffektive Erythropoese). Genmutationen können zum anteiligen oder vollständigen Verlust der β -Globinsynthese führen. Es gibt zwei β -Globingene, und Patienten können heterozygote, homozygote oder compound-heterozygote Mutationen aufweisen (**Textfeld 2**). Die β -Thalassämie ist die häufigste Form der Thalassämie und lässt sich in drei Kategorien unterteilen, basierend auf der Zygosität der β -Genmutation:

β -Thalassämie minor, auch als Träger- oder Erbanlagen-Thalassämie bezeichnet, wird durch

einen heterozygoten Status verursacht, bei dem β -Ketten unterproduziert werden. Es ist eine leichte Form mit in der Regel asymptomatischen Verlauf.

β -Thalassämie intermedia oder nichttransfusionsabhängige Thalassämie (NTDT) wird mit leichten bis mäßigen klinischen Symptomen assoziiert und umfasst ein breites Spektrum an genetischen Abweichungen. Transfusionen können unter bestimmten Umständen, z. B. in der Schwangerschaft und bei Erreichen eines höheren Alters, erforderlich sein.

β -Thalassämie major oder transfusionsabhängige Thalassämie (TDT) (auch als Cooley-Anämie und mediterrane Anämie bezeichnet) wird durch eine homozygote schwere Mutation (in der Regel β -zero-Thalassämie) des β -Globingens verursacht, was zu einer vollständigen Abwesenheit von β -Ketten führt. Zu den klinischen Manifestationen zählen schwere Anämie, Gelbsucht, Wachstumsverzögerung, Hepatosplenomegalie und endokrine Anomalien (Needs 2023).

Textfeld 1. Definition von Allel

Allel: Eines von zwei oder mehr Genen, das alternativ an einem bestimmten Ort (locus) auf einem Chromosom auftreten kann. Allele können in Paaren auftreten, oder mehrere Allele können die Expression (Phänotyp) einer bestimmten Erbanlage beeinflussen. Die Kombination von Allelen stellt den Genotyp eines Organismus dar. Wenn die gepaarten Allele dieselben sind, ist der Genotyp homozygot für diese Erbanlage; sind sie anders, ist der Genotyp des Organismus heterozygot.

Textfeld 2. Definition von heterozygot und homozygot

Heterozygot bedeutet, dass eine Person verschiedene Versionen eines Genommarkers (d. h. die DNA-Sequenz eines bestimmten Gens) von beiden biologischen Eltern geerbt hat.

Homozygous bedeutet, dass eine Person identische Versionen eines Genommarkers von beiden biologischen Eltern geerbt hat.

Menschen mit β -Thalassämie und gleichzeitiger Vererbung einer α -Thalassämie zeigen einen relativ leichten klinischen Verlauf, weil das Ungleichgewicht der α - β -Ketten weniger stark ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu verläuft die Krankheit bei Menschen mit β -Thalassämie

und Sichelzellen-Erbanlage schwerer, und es treten Manifestationen der Sichelzellkrankheit auf. Daher gibt es starke Variationen der genetischen Veränderungen, die zu Thalassämie führen, und diese Veränderungen führen zu Variationen der klinischen Eigenschaften, die sich bei betroffenen Personen feststellen lassen.

Wie zuvor erwähnt, wird die Thalassämie in klinischen Settings als transfusionsabhängig (TDT) oder nichttransfusionsabhängig (NTDT) beschrieben.

Die klinischen Manifestationen von Thalassämie können von der völligen Abwesenheit von Symptomen bei Trägern der Krankheit bis hin zu lebensbedrohlichen Multi-Systemstörungen bei Personen mit schwerer TDT reichen. Menschen mit TDT sind ihr Leben lang auf

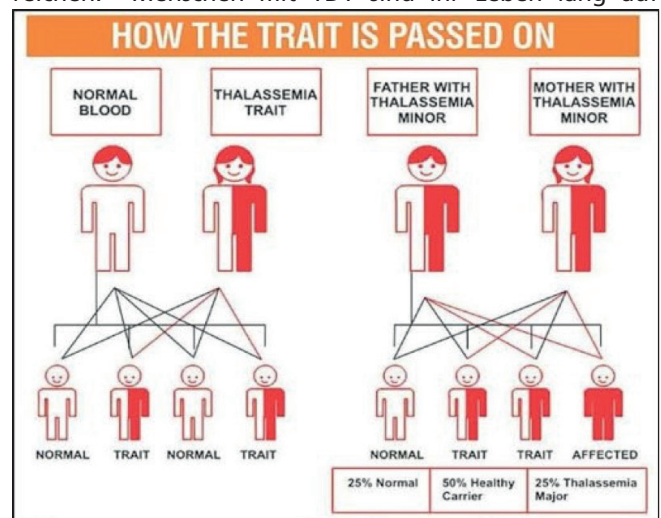


Abbildung 1. Vererbung einer autosomal-rezessiven Krankheit. Voraussetzung für die Weitergabe einer autosomal-rezessiven Krankheit ist, dass beide Elternteile mindestens heterozygot sind, damit jeder von ihnen ein betroffenes Gen an das Kind vererbt. In diesem Fall besteht eine Wahrscheinlichkeit von 25 %, dass das Kind beide betroffenen Gene erbt und damit die Krankheit exprimiert. Es besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, dass das Kind lediglich ein betroffenes Gen von den Eltern erbt, was bedeutet, dass das Kind heterozygot (Träger) wird, und eine Wahrscheinlichkeit von 25 %, dass das Kind kein betroffenes Gen von einem Elternteil erbt. In diesem Fall erbt das Kind die Krankheit nicht, ist kein Träger des Gens und kann die Krankheit auch nicht selbst weitergeben.

Bluttransfusionen und Eisenchelat-Therapien angewiesen, um die transfusionsbedingte Eisenüberladung zu behandeln, eine schwere Komplikation der TDT, die zu Wachstumsbeeinträchtigungen, gestörter Endokrinhomöostase sowie Schäden an Herz, Lunge, Nieren und Knochen führen kann. Die Folgen einer Eisenüberladung können schwere Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Menschen haben und seine gesundheitsbezogenen Risiken erhöhen (Taher 2021; Taher 2025). Menschen mit NTDT brauchen ggf. keine

Module IV: Thalassämie verstehen

regelmäßigen Transfusionen, was sich jedoch später im Verlauf der Kindheit oder im Erwachsenenalter aufgrund von Komplikationen der Thalassämie ändern kann (Taher 2021).

Thalassämie ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Wenn nur ein Elternteil die autosomal-rezessive Erbanlage hat, zeigen die Kinder keine Symptome. Wenn beide Elternteile das autosomal-rezessive Gen haben, besteht bei ihren Kindern jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 25 % (1 zu 4), dass sie das Gen erben. (Abb. 1). Da Thalassämie am häufigsten bei Menschen italienischer, griechischer, nahöstlicher, südasiatischer und afrikanischer Abstammung auftritt, spielt die Abstammung eine Rolle als Risikofaktor für Thalassämie. Die Familienanamnese und die Abstammung sind daher die beiden Risikofaktoren für die Vererbung der Krankheit.

Screening

Nationale Programme zur Prävention von β -Thalassämie durch Träger-Screenings, Beratung und Pränataldiagnostik unter gefährdeten Bevölkerungsgruppen in endemischen Ländern existieren seit den 1970er Jahren. Diese Programme umfassen vorgeburtliche Screenings auf das Risiko, dass ein Baby schwer von Thalassämie betroffen sein könnte. Wenn eine Frau als potenzielle Trägerin von β -Thalassämie oder als Hochrisikotyp der α -Thalassämie identifiziert wird, empfiehlt sich ein Screening des biologischen Vaters. Screening und Diagnostik vor der Geburt sollten an die Bedürfnisse und Überzeugungen der beteiligten Personen angepasst werden. Routinemäßige Screenings aller Neugeborenen über die Fersenblutentnahme werden nicht spezifisch durchgeführt, um von Thalassämie betroffene Babys zu identifizieren, können aber in den meisten Fällen eine schwere β -Thalassämie erkennen, so dass eine frühzeitige Überweisung an spezialisierte Teams zur weiteren Beurteilung erfolgen kann (UKTS 2023).

Präventionsprogramme, die nicht nur ein Populations-Screening und die Pränataldiagnostik zu Thalassämie umfassen, sondern auch die öffentliche Aufklärung beinhalten, um das mit der Feststellung von Thalassämiegegnen assoziierte Stigma zu eliminieren, haben dazu geführt, dass weniger Kinder mit Thalassämie geboren werden (Weatherall 2011). In Italien, wo die β -Thalassämie endemisch ist, greifen Richtlinien zur Reduzierung der Inzidenz von Hämoglobinopathien durch kostenlose Träger-Screenings und genetische Diagnostik. Die Präventivmaßnahmen haben zu einer Reduzierung der Zahl der Kinder, die mit Thalassämie geboren werden, geführt, insbesondere in Sizilien und der Region Ferrara, wo man im Verlauf der letzten 30 Jahre einen Rückgang der Inzidenz der β -Thalassämie von 85 % verzeichnet hat (Giambona 2015). Um Wirkung in den Ländern, in denen die Thalassämie prävalent ist, zu erzielen, sollten

Screening-Programme die Kultur und die Überzeugungen der beteiligten Populationen berücksichtigen.

Thalassämie-Screenings könnten auch zu anderen Zeitpunkten geeignet sein, beispielsweise vor der Eheschließung, so dass das Ergebnis bei der Wahl eines Ehepartners berücksichtigt werden kann, oder vor der Empfängnis, damit Paare in Bezug auf das Risiko der Geburt eines betroffenen Kindes beraten werden und ihnen alternative Reproduktionsoptionen angeboten werden können, sollten beide Thalassämie-Träger sein.

Die leichteren Formen der Thalassämie intermedia oder NTDT können auch später im Verlauf des Lebens diagnostiziert werden, wenn die Betroffenen Symptome der Anämie zeigen oder die Anämie per Bluttest nachgewiesen wurde. Beratungsdienstleistungen sollten auf internationalen Standards basieren und von ausgebildeten Beratern erbracht werden.

Klinische Präsentation

Die klinischen Eigenschaften von Thalassämie sind geprägt durch:

- verminderte Hb-Produktion mit darauf folgender ineffektiver Hämatopoese;
- verkürztes RBK-Überleben (chronische Hämolyse) aufgrund der Ansammlung von überschüssigen, nicht betroffenen Globinketten, die die Erythrozyten schädigen;
- Expansion von hämatopetischem Gewebe als Versuch der Kompensation (UKTS 2023).

Bei β -Thalassämie werden die für den Krankheitsbeginn relevanten klinischen Prozesse und die Symptome offenkundig, nachdem der Wechsel vom fetalen Hämoglobin (HbF) zum adulten Hämoglobin (HbA) erfolgt ist, was im Alter von 4 bis 6 Monaten der Fall ist. Die klinische Präsentation der unbehandelten Thalassämie variiert sehr stark und hängt primär vom Umfang der vererbten Defekte in den betroffenen Globingenen sowie von gleichzeitig vererbten Veränderungen anderer Globinbereiche ab. Zu den klinischen Manifestationen der unbehandelten Thalassämie zählen:

- progressive Anämie, die sich als Wachstumsstörung, schlechte Nahrungsaufnahme, Reizbarkeit, Gelbsucht und reduzierte Aktivität bei Säuglingen äußern kann; erfolgt keine Behandlung, so kann es innerhalb weniger Jahre zu Herz-Lungen-Versagen und zum Tod kommen;
- Hyperplasie des erythroiden Marks, was Fehlbildungen von Schädel und Gesicht verursacht,

d. h. eine ausgeprägt vorgewölbte Stirn, auch als Frontal Bossing bezeichnet;

- extramedulläres erythropoetisches Gewebe mit Splenomegalie;
- pulmonale Hypertonie aufgrund der Stickoxid-Depletion und endothelialen Schäden aufgrund der chronischen, durch die Hämolyse verursachte intestinale Eisenaufnahme, was zu einer Eisenüberladung führt, selbst ohne Bluttransfusionen (Cappellini 2021; Taher 2021).

Komplikationen treten im Zusammenhang mit Thalassämie und ihrer Behandlung häufig auf, und die mäßigen oder schweren Formen müssen einem strengen Behandlungsplan folgen, der die unterstützende Versorgung mit regelmäßigen Bluttransfusionen und die Eisenchelat-Therapie bei transfusionsbedingter Eisenüberladung umfasst (Taher 2025; Borgna-Pignatti 2004) [siehe Modul 5].

Genetische Beratung und Schwangerschaftsplanung

Neben Anomalien in der pubertären Entwicklung, dem Wachstum und der endokrinen Funktion können sowohl Frauen als auch Männer mit TDT Fertilitätsprobleme haben. Patienten, die eine Empfängnis anstreben, sollten an eine Fertilitätsklinik mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Thalassämie zur Beurteilung und Erörterung der Optionen überwiesen werden. [Für eine vollständige Beschreibung der sexuellen Gesundheit, einschließlich der Reproduktionsgesundheit bei Frauen und Männern, wird auf die professionellen Praxisleitlinien verwiesen, z. B. der Thalassaemia International Foundation (Taher 2025) und der UK Thalassaemia Society (2023)]. Im folgenden Abschnitt liegt der Fokus auf genetischer Beratung und Schwangerschaftsplanung.

Genetische Beratung

Häufig wissen Thalassämie-Träger nichts, von ihren Mutationen oder Deletionen von Hämoglobingenen oder von ihrem Risiko, ein Kind mit Thalassämie zu bekommen, es sei denn, sie unterziehen sich spezifischen Tests. Aus diesem Grund sollten beiden Partnern DNA-Tests angeboten werden (idealerweise vor der Schwangerschaft), um die genauen Mutationen, die sie tragen, zu identifizieren und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen herstellen zu können. Ein Kind mit β -Thalassämie hat zwei mutierte β -Globingene von seinen Eltern geerbt, eines vom Vater und eines von der Mutter (**Abb. 1**). In diesem Szenario hat jedes Elternteil eines der beiden β -Globingene (die immer

in Paaren auftreten) und wird gemeinhin als „Träger“ der Krankheit bezeichnet. Idealerweise erfolgt das Träger-Screening vor der Empfängnis oder im Rahmen der ersten pränatalen Laboruntersuchungen durch Hämoglobin-Elektrophorese. Die Hb-Elektrophorese ist zwar ein zuverlässiger Indikator dafür, ob eine Person die β -Thalassämie-Erbanlage hat, steht jedoch nur in entsprechenden Fachzentren zur Verfügung. Es bedarf einer sorgfältigen genetischen Beratung, wenn ein Elternteil die Erbanlage Thalassämie minor trägt und der andere Elternteil eine andere β -Globin-bedingte Krankheit wie die Sichelzellkrankheit hat.

Wenn beide Partner das β -Thalassämie-Gen tragen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 25 % (1 zu 4) in jeder Schwangerschaft, dass das Kind ein defektes Gen von beiden Eltern erben wird (**Abb. 1**). Paare mit entsprechendem Risiko sollten an einen Genspezialisten mit Erfahrung in den genetischen Aspekten von Hämoglobinopathien überwiesen werden, damit sichergestellt ist, dass das Paar das Risiko, ein betroffenes Kind zu bekommen, vollumfänglich versteht.

Schwangerschaftsplanung für Patienten mit TDT

Fortschritte bei der Behandlung führen zu Verbesserungen in Bezug auf das Überleben und die Lebensqualität, so dass es heute wahrscheinlicher ist, dass Menschen mit TDT sich für die Empfängnis und Familiengründung entscheiden. Wenngleich es bei Patienten, bei denen die Transfusion und die Chelat-Therapie gut eingestellt sind, zu spontaner Fertilität kommen kann, ist die Fruchtbarkeit der meisten Betroffenen aufgrund des hypogonadotropen Hypogonadismus, einer Folge der Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, eingeschränkt.

Das Ziel der Versorgung vor der Schwangerschaft ist die Beurteilung und Optimierung des aktuellen Gesundheitsstatus der Frau. Die Entwicklung in der Pubertät, das Wachstum und die endokrine Funktion sollte bei Mädchen mit Thalassämie eng überwacht werden, und es sollte eine Überweisung an einen Spezialisten erfolgen, wenn der Verdacht auf Probleme oder Störungen besteht. Regelmäßige Überwachung mit Augenmerk auf der Gesundheit insgesamt kann dabei helfen, allgemeine und thalassämie-bedingte Probleme frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Medikationen sollten überprüft werden, um gegebenenfalls Anpassungen vornehmen zu können. Beide Partner sollten ein vollständiges Fertilitäts-Workup durchführen, bevor die Fertilitätsunterstützung zur Empfängnis gestartet wird. Es mangelt an Belegen zu den Auswirkungen der Eisenüberladung auf die Ovarialfunktion. Es wurde beispielsweise festgestellt, dass die Marker für die Eizellreserve bei Frauen mit TDT

Module IV: Thalassämie verstehen

im Vergleich zu altersangepassten gesundheitlichen Kontrollen signifikant niedriger waren (Talaulikar 2019), und es kann sein, dass die chronische, eiseninduzierte oxidative Schädigung zu einer frühzeitigen oder beschleunigten Follikelalterung führt, was zu einer verminderten Fertilität und zur vorzeitigen Menopause beitragen kann (Taher 2025; UKTS 2023).

Pflegeunterstützende Maßnahmen bei der Diagnose

Die Diagnose Thalassämie bei einem Säugling oder Kleinkind kommt für manche Eltern völlig überraschend und kann sogar ein Schock sein. Einige erleben es als niederschmetternd, wenn sie Begriffe wie Behandlung durch regelmäßige Bluttransfusionen, chronisch oder unheilbar hören. Verständlicherweise haben die Eltern zahlreiche Fragen und Bedenken. Hier sind einige Beispiele für Fragen, die nach der Diagnose häufig gestellt werden:

1. Welche Merkmale und Folgen hat diese Krankheit?
2. Wie wird die Krankheit behandelt, welche Medikamente und Versorgung brauchen wir?
3. Ist Thalassämie heilbar?
4. Wie wirkt sich die Krankheit auf das Leben, das Wachstum, das äußere Erscheinungsbild, die bildungsbezogenen Leistungen aus?
5. Welche Auswirkungen hat die Erkrankung auf die Aktivitäten des Alltags, die Beschäftigungsfähigkeit, Heirat, Fertilität und das Sozialleben?
6. Wie sieht es mit den Kosten der Behandlung aus, und werden sie in der Regel übernommen?
7. Wie soll ich die Diagnose meiner Familie und engen Freunden mitteilen?

Sich Zeit zu nehmen, um diese Fragen zu beantworten, den Eltern aktiv zuzuhören und sie auf zuverlässige Informations- und Unterstützungsquellen zu verweisen, sind wichtige Schritte der Pflege während der Phase der Diagnose und der Entscheidungsfindung bezüglich der Behandlung. Eltern müssen wissen, dass unterstützende Dienstleistungen und Hilfe zur Verfügung stehen und dass die Pflegekraft bereitsteht, um zu helfen und als Fürsprecher zu agieren. Die Befähigung der Eltern durch Aufklärung und genaue Informationen kann ihnen dabei helfen, die kritische Zeit nach der Diagnose zu bewältigen.

Beispiele für pflegerische Interventionen nach der Diagnose:

- Ermutigung der Eltern/Pflegepersonen, mit anderen über ihre Gefühle zu sprechen, selbst wenn es negative Gefühle sind;
- Ermutigung der Eltern von Säuglingen/Kleinkindern, sich Unterstützung von anderen mit ähnlichen Erfahrungen zu suchen. Auf diese Weise fühlen sie sich weniger einsam und können Lösungen zu Fragen, Problemen und Emotionen finden.

Bereitstellung von Unterstützung für Eltern/Pflegepersonen:

- Erklären Sie den Eltern und Familienangehörigen, dass Thalassämie ein Gendefekt und nicht das Ergebnis eines Handelns der Eltern ist.
- Helfen Sie den Eltern, und unterstützen Sie sie durch Aufklärung und aktives Zuhören, wenn sie über ihre Fragen und Sorgen sprechen.
- Ermutigen Sie Eltern dazu, eine positive emotionale Haltung einzunehmen.
- Betonen Sie die Chancen statt die Einschränkungen im Zusammenhang mit Thalassämie.

Manche Patienten, die die Diagnose Thalassämie erhalten haben, leben gegebenenfalls nicht in der Nähe eines Fachzentrums für die Behandlung von Thalassämie, wo multidisziplinäre Gesundheitsdienste und moderne Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen. Es ist ratsam, dass diese Menschen sich bemühen, mindestens einmal jährlich eine Thalassämie-Fachklinik aufzusuchen, um eine umfassende Beurteilung der Versorgung zu erhalten.

Literaturverzeichnis

- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89(10):1187-1193.
- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT) (4th edition). Thalassaemia International Federation, 2021.
- Giambona A, Damiani G, Vinciguerra M, Jakil C, Cannata M, Cassara F, et al. Incidence of haemoglobinopathies in Sicily: the impact of screening and prenatal diagnosis. *International Journal of Clinical Practice* 2015; 69(10):1129–38.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull. World Health Organ* (2008) 86(6):480–7. doi: 10.2471/blt.06.036673
- Musallam KIM, Lombard L, Kistler KD, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: a global map of evidence and gaps. *American Journal of Hematology* 2023; 98:1436-1451.
- Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30285376
- Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine* 2017; 19:609-619
- Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Verfügbar in: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. *NEJM* 2021; 384:727-743
- Talaulikar VS, Bajoria R, Ehidihamhen AJ, et al. A 10-year longitudinal study of evaluation of ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta thalassaemia major. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology* 2019; 238:38-43
- Tuo Y, Li Y, Ma J, et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine* (The Lancet) 2024; 72: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102619>.
- United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4th Edition, 2023. Verfügbar in: Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf. Abruf: Mai 2025.
- Weatherall DJ. The challenge of hemoglobinopathies in resource-poor countries. *British Journal of Hematology* 2011; 156(6):736-744.

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Zusammenfassende Punkte

- Menschen mit transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) sind aufgrund der seit dem Säuglingsalter präsenten schweren Anämie lebenslang auf Transfusionen angewiesen.
- Das Ziel der Bluttransfusionen sollte darin bestehen, eine wirksame und sichere Behandlung zu verabreichen und gleichzeitig die belastenden Auswirkungen der Transfusionstherapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens der Person zu minimieren.
- Transfusionsreaktionen sind unerwünschte Ereignisse, die direkt mit der Transfusion zusammenhängen und leicht bis lebensbedrohlich sein können. Transfusionsreaktionen können während der Transfusion oder in den Tagen/Wochen danach auftreten.
- Eisenüberladung ist eine schwere Komplikation regelmäßiger Bluttransfusionen. Bleibt sie unbehandelt, kann die Eisenüberladung zahlreiche Komplikationen im Zusammenhang mit Eisenansammlung in den Organen verursachen, was zu Leber- und Herzkrankheit sowie zu Funktionsstörungen der endokrinen Drüsen führen kann.
- Zur Ableitung überschüssigen Eisens kommt die Eisenchelat-Therapie zum Einsatz. Diese Therapie muss regelmäßig durchlaufen werden und wird mit unangenehmen Nebenwirkungen assoziiert, was die Einhaltung erschwert; die Nichteinhaltung ist eine Hauptursache für Morbidität und vorzeitige Mortalität.
- Die Initiierung und Beibehaltung einer gemeinsamen Entscheidungsfindung kann hilfreich sein, um die Einhaltung zu unterstützen.
- Neuartige Behandlungen, die auf die Erythropoese ausgerichtet sind, um die Transfusionslast zu reduzieren, stehen mittlerweile zur Behandlung von TDT und nicht transfusionsabhängiger Thalassämie zur Verfügung.

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Zusammenfassende Punkte:

- A. Transfusionsunterstützung
 - a. Beurteilung vor der Transfusion
 - b. Transfusionsverfahren
 - i. Transfusionsrate
 - ii. Häufigkeit
 - iii. Menge
 - iv. Vorbereitung der Verabreichung der Transfusion
 - c. Überwachung des Patienten während der Verabreichung der Transfusion
 - i. Prävention, Erkennung und Management von Transfusionsreaktionen und -komplikationen
 - d. Unternutzung von Bluttransfusionen
- B. Eisenüberladung und Management
 - a. Überwachung der Eisenüberladung
 - b. Medizinisches Management: Chelat-Therapie
 - c. Überwachung und Verbesserung der Einhaltung: Rolle von Pflegekräften
- C. Neuartige Therapie: Luspatercept

Literaturverzeichnis

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Ähnlich wie bei der Sichelzellkrankheit (SZK) erfolgt auch bei Thalassämie die Bereitstellung von Diensten für betroffene Personen weltweit nicht in gleicher Weise und nicht anhand derselben Standards. Selbst in ressourcenstarken Ländern bestehen gesundheitsbezogene Ungleichheiten, die sich auf die gesundheitsbezogenen Ergebnisse auswirken können (Pearce 2019). Gesundheitsdienstleistern in Ländern mit niedriger Thalassämie-Inzidenz mangelt es unter Umständen an der klinischen Erfahrung zur Versorgung dieser Patienten, wodurch es möglicherweise zu einer Verzögerung bei der Diagnose oder gar zur Feststellung einer falschen Diagnose kommt.

Wenngleich Personen mit transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) ein Leben lang auf Transfusionen angewiesen sind, hat sich die Lebenserwartung der Betroffenen mit adäquater unterstützender Versorgung seit den 1970er Jahren erheblich verbessert. Die Einführung oral wirkender Chelatoren und der zunehmende Einsatz von bildgebender Kernspintomographie zur Erkennung einer präsymptomatischen Eisenüberladung von Lunge und Herz haben zur Verbesserung der Prävention von Mortalität und Morbidität beigetragen (Modell 2008).

Transfusionsunterstützung

Das Ziel der Bluttransfusionen bei TDT sollte darin bestehen, eine wirksame und sichere Behandlung zu verabreichen und gleichzeitig die belastenden Auswirkungen der Transfusionstherapie auf den Alltag der betroffenen Person zu minimieren (Farmakis 2022). Die Entscheidung zur Initiierung von Transfusionen ist ein Versuch, mögliche Folgen von Anämie und ineffektiver Erythropoese gegen die Komplikationen einer chronischen Transfusionstherapie (d. h. Eisenüberladung) abzuwägen. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Komplikationen in nahezu allen Organsystemen sollten Patienten idealerweise durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Hämatologen, Hepatologen, Kardiologen, Endokrinologen, Pädiatern, Fachpflegekräften und psychosozialen Unterstützungsdiensten, versorgt werden (Taher 2025).

Zu den Vorteilen von Transfusionen zählen:

- verbesserter Sauerstofftransport;
- Kontrolle der ineffektiven Erythropoese, die zu Knochenmarksexpansion, erhöhtem Grundstoffwechsel, extramedullärer erythropoetischer Masse und skeletalen Verformungen von Gesicht und Schädel führen kann.

Die Prävention der Alloimmunisierung roter Zellen ist wichtig für das Transfusionsmanagement bei Menschen mit TDT. Es wird empfohlen, eine Genotypisierung der roten Blutkörperchen (RBK) durchzuführen, nachdem die Entscheidung für die Initiierung regelmäßiger Transfusionen gefallen ist. Die Ergebnisse dieser Typisierung bestimmen das Risiko der Entwicklung von Alloantikörpern und/oder Autoantikörpern und den Umfang, in dem antigen-übereinstimmendes Blut benötigt wird.

Die Initiierung regelmäßiger Transfusionen wird empfohlen, wenn eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt ist:

1. Hämoglobin < 7g/dL zwei Mal im Abstand von mindestens 2 Wochen
 - TDT: < 7g/dL zwei Mal mit schweren Symptomen oder ohne
 - HbE β -Thalassämie: < 7g/dL zwei Mal UND mit einem oder mehreren schweren Symptomen
2. Hämoglobin $\geq$ 7g/dL, mit einem oder mehreren schweren Symptomen (Taher 2025; Lal 2021).

Alloimmunisierung ist die Bildung von Antikörpern gegen körperfremde Antigene auf RBK. Sie kann zu verzögerter Hämolyse oder serologischen Transfusionsreaktionen führen.

Nachdem die Entscheidung getroffen wurde, regelmäßige Transfusionen zu initiieren, ist ein Transfusionsplan zu erstellen, mit dem die Rate, Häufigkeit und Menge der für die Beibehaltung des anvisierten Hämoglobinspiegels vor der Transfusion (der Wert, bei dem die nächste Transfusion verabreicht werden sollte) erforderlichen Transfusion bestimmt werden. Der Transfusionsplan (Häufigkeit, Menge des übertragenen Blutes, Transfusionsrate) sollte individuell an die Bedürfnisse der betroffenen Person angepasst und bei Bedarf im Verlauf der Zeit geändert werden.

Regelmäßige Transfusionen sind auch dann angezeigt, wenn der Hämoglobinspiegel bei > 7g/dL liegt, wenn es zu folgenden Komplikationen kommt:

- Wachstumsprobleme, Gedeihstörungen oder verzögerte Pubertät;
- Komplikationen durch exzessive intramedulläre Erythropoese wie pathologische Frakturen und Veränderungen des Gesichts;
- klinisch signifikante extramedulläre Erythropoese;
- Schlaganfall;

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

- thrombotische Ereignisse;
- pulmonale Hypertonie (Lal 2021).

Idealerweise liegt der anvisierte Hämoglobinspiegel vor der Transfusion bei:

- 9,5-10,5 g/dL (95 bis 105 g/L) bei Menschen mit TDT;
- 9,0-10,0 g/dL bei Menschen mit HbE β -Thalassämie.

Diesen Spiegel beizubehalten kann von Nutzen sein, um ein normales Wachstum sicherzustellen, Abgeschlagenheit zu verhindern, Splenomegalie und Hyperaktivität des Knochenmarks zu supprimieren, die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung zu verlängern (Taher 2025; Musallam 2024). Ein höherer anvisierter Hämoglobinspiegel (11-12 g/dL) kann in Fällen angezeigt sein, in denen eine klinisch signifikante Herzkrankheit, eine extramedulläre Erythropoese, eine Schwangerschaft und eine vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Zelltherapien vorliegen (Boudreaux 2023).

Beurteilung vor der Transfusion

Vor der Initiierung jeder Transfusion sind die folgenden Punkte und Empfehlungen abzuclarbeiten:

- Einholung der Einwilligung in die Bluttransfusionstherapie;
- Einhaltung der institutionellen Richtlinien für die Verabreichung der Transfusion und die Meldung unerwünschter Ereignisse;
- Durchführung der Blutgruppenantigen-Typisierung: ABO-System, Rh-System und Untergruppen;
- Einholung und Bereithaltung: großes Blutbild (CBC), einschließlich Hämoglobin, Indizes, kernhaltige rote Zellen, Blutplättchenzahl, Hämoglobin-Fraktionierung, HLA-Typisierung (humanes Leukozyten-Antigen);
- Screening auf neue Antikörper und Durchführung eines IAT-Crossmatch oder eines elektronischen Crossmatch, sofern zulässig;
- molekulares Mapping: α -Globingen-Cluster; β -Globingen-Cluster, sofern möglich;
- G6PD-Quantifizierung (Test zur Überprüfung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD), ein Protein, das die Funktion der roten Blutkörperchen unterstützt).

Transfusionsverfahren

Jede Institution und Klinik sollte eigene Richtlinien und Verfahren für sichere Bluttransfusionen festlegen und diese streng einhalten, um Komplikationen zu

verhindern. Es folgt daher ein kurzer Überblick über das Transfusionsverfahren für RBK, und die Leser werden dringend angehalten, ihre spezifischen institutionellen Richtlinien einzuhalten.

Vor der Transfusion wird ein IAT-Crossmatch (indirekter Antiglobulintest) durchgeführt, um kompatible Einheiten auszuwählen. Neue klinisch signifikante Antikörper müssen identifiziert werden, damit Blut ausgewählt wird, dem das/die entsprechenden Antigen(e) fehlt/fehlen.

Eine vollständige und detaillierte Aufzeichnung der Antigen-Typisierung, der aktuellen und historischen RBK-Antikörper und der Transfusionsreaktionen ist für jeden Patienten zu führen und sollte zur Verfügung stehen, wenn der Patient in einem anderen Zentrum eine Transfusion erhält. Steht ein zentralisiertes Aufzeichnungssystem nicht zur Verfügung, sollten Patienten Informationen erhalten und mit sich führen, die der Reduzierung und Prävention einer Transfusionsreaktion dienen, darunter personalisierte Angaben zu ihrem Antikörperstatus (d. h. Antikörper, die sie hatten und Antikörper, die sie erhalten haben).

Sofern verfügbar, sollten leukozyten-abgereicherte rote Zellen übertragen werden, sowie rote Blutkörperchen, die weniger als zwei Wochen alt sind, wenn möglich. Das Blutprodukt sollte vor der Transfusion gefiltert werden (eine Filterung vor der Lagerung wird dringend empfohlen). Gewaschene rote Zellen sollten bei Patienten verwendet werden, die schwere, wiederkehrende allergische Reaktionen auf Plasma zeigen.

Transfusionsrate:

Die Dauer bis zum sicheren Abschluss einer Transfusion kann von Person zu Person variieren. Grundsätzlich können Bluteinheiten (d. h. RBK-Einheiten mit einer mittleren Menge von 260 mL) per Infusion über 90 Minuten verabreicht werden; die klinische Status des Patienten sollte beurteilt werden, um zu prüfen, ob diese Rate geeignet ist. Langsamere Transfusionsraten können bei Kindern und Patienten mit Herzversagen oder einem anfänglich sehr niedrigen Hämoglobinspiegel angezeigt sein (UKTS 2023).

Häufigkeit:

Im Allgemeinen benötigen Personen mit β -Thalassämie Transfusionen

- alle 3 Wochen bei den meisten älteren Kindern und Erwachsenen;
- alle 4 Wochen bei jüngeren Kindern mit TDT.

Während ein kürzerer Abstand zwischen den Transfusionen die Variabilität des Hämoglobinspiegels senkt, sind dabei häufigere Besuche im Infusionszentrum erforderlich.

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Menge:

Grundsätzlich liegt die Menge des übertragenen Blutes bei Personen mit β -Thalassämie major bei:

- 4 ml/kg pro gewünschter Grammerhöhung des Hämoglobins, bis zu 20 ml/kg bei einem einzelnen Termin für Kinder;
- 2, 3, oder 4 Bluteinheiten pro Transfusion bei Erwachsenen. Ein üblicher Therapieplan würde 3 Einheiten vorsehen, wenn der Hämoglobinspiegel vor der Transfusion bei < 10 g/dL liegt; 2 Einheiten, wenn der Hämoglobinspiegel vor der Transfusion bei ≥ 10 g/dL liegt (Lal 2021).

Überwachung des Patienten während der Verabreichung der Transfusion

Institutionelle Richtlinien und Verfahren für die Verabreichung von Bluttransfusionen sollten vorhanden sein und streng eingehalten werden. Zu den Mindestaufgaben der Pflegekräfte für eine sichere Handhabung und Verabreichung von RBK-Infusionen sollten gehören:

- korrekte Identifikation des Patienten in allen Phasen des Transfusionsvorgangs, Abgleich mit den Angaben auf dem Blutbeutel;
- Einführung einer Kanüle in passender Größe unter Einhaltung der Versorgungsstandards der Institution, Anschluss der Kanüle sollte sichtbar und gesichert sein;
- Einrichtung eines Schwerkraftinfusionssets oder einer Infusionspumpe unter Einhaltung der institutionellen Leitlinien;
- Start der Infusion bei niedriger Rate gemäß den Richtlinien;
- Messung und Aufzeichnung von Basistemperatur, Puls, Respirationsrate, Blutdruck;
- Abnahme und Aufzeichnung der Vitalzeichen alle 15 Minuten ab Start der Infusion;
- sind die Vitalzeichen stabil, Erhöhung der Infusionsrate bis zur vorgeschriebenen Rate, Sicherstellung des Abschlusses der Transfusion innerhalb von 4 Stunden;
- Durchführung einer Identitätsprüfung des Patienten und des Blutprodukts in Übereinstimmung mit der institutionellen Vorgehensweise;
- Aufforderung des Patienten zur Meldung aller potenziellen unerwünschten Ereignisse, darunter Schüttelfrost, Hautrötungen, Hitzewallungen, Kurzatmigkeit, Schmerzen in den Extremitäten oder der Leistenregion;

- Fortsetzung der Beurteilung und Überwachung des Patienten über 4 bis 6 Stunden nach der Transfusion hinweg (Oxford University Hospitals 2012).

Prävention, Erkennung und Management von Transfusionsreaktionen und -komplikationen

Transfusionsreaktionen sind unerwünschte Ereignisse, die direkt mit der Transfusion von Blutprodukten zusammenhängen von Blut und leicht bis lebensbedrohlich sein können. Transfusionsreaktionen können während der Transfusion oder in den Tagen oder Wochen nach der Transfusion auftreten. Allergische Reaktionen sind in der Regel auf Plasmaproteine zurückzuführen und können von leichten Reaktionen (Urtikaria, Jucken und Hitzewallungen) bis hin zu schweren Reaktionen (Atemnot, Bronchospasmus, Hypotonie oder andere Systeme der Anaphylaxe) reichen (Suddock 2023). Einige leichte Reaktionen können ohne Behandlung wieder abklingen; schwere Reaktionen hingegen erfordern gegebenenfalls notfallmäßige Interventionen (Tabelle 1). Verzögerte Reaktionen auf die Alloimmunisierung treten in der Regel 5 bis 14 Tage nach der Transfusion auf und sind charakterisiert durch einen unerwarteten Hb-Abfall (mindestens 2 g/dL), Retikulozytose, Hämoglobinurie, Unwohlsein und Gelbsucht. Diese Reaktionen können auf einen Alloantikörper zurückzuführen sein, der zum Zeitpunkt der Transfusion nicht erkennbar war, ebenso wie auf die Entwicklung eines neuen Antikörpers.

Das Risiko tatsächlicher und potenzieller Transfusionsreaktionen verdeutlicht die Wichtigkeit des Ergreifens von Schritten zur Sicherstellung, dass der Patient das für ihn oder sie vorgesehene Blutprodukt erhält, der Initiierung und Beibehaltung einer vollständigen Transfusionshistorie für jeden Patienten, die Information von Patienten über ihren Bluttyp und Antigenstatus und die Sensibilisierung von Patienten für Anzeichen/Symptome von Transfusionsreaktionen.

Unterstützung von Bluttransfusionen

Es kann zu negativen Ergebnissen wie symptomatischer Anämie und erhöhter ineffektiver Erythropoese bei extramedullärer Erythropoese kommen, wenn die Hb-Zielwerte nicht dauerhaft eingehalten werden. RBK-Transfusionen können über die Umkehr der Anämie und der Knochenmarkhyperplasie dazu führen, dass äußeres Erscheinungsbild, Wachstum und Aktivität von Kindern im Normalbereich bleiben (Piomelli 1985). Ebenso können regelmäßige Transfusionen Erwachsene dabei unterstützen, im Privat- und Berufsleben normal zu funktionieren (Sobota 2011).

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Tabelle 1. Transfusionsreaktionen und damit zusammenhängende Intervention durch Pflegekräfte

Transfusionsreaktion	Ursache	Eintreten	Manifestationen	Prävention	Prävention
Leichte/mäßige allergische Reaktion	Hypersensible Reaktion auf ein Fremdprotein im Spenderprodukt	Während der Transfusion, bis zu 24 Stunden nach der Transfusion	Pruritus erythema, lokale Abstoßungen, Urtikaria, Bronchospasmus	Verabreichung von Antihistamin vor der Infusion bei allergischer Reaktion in der Anamnese	Unterbrechung der Transfusion, Hinzuziehung eines Arztes. Verabreichung von Antihistamin, Überwachung auf neue Symptome oder Symptomprogression. Beurteilung der Vitalzeichen alle 15 Min.
Anaphylaktisch	Allergie des Empfängers auf das Antigen des Spenders (meistens IgA)	Innerhalb von 5-15 Min. nach Transfusion	Wie oben, jedoch schwerer mit N/V, SOB, Husten, Pfeifatmung, Bewusstseinsverlust. Kann zu Herzstillstand führen	Falls bekannte allergische Reaktion in der Anamnese, leukozyten-abgereicherte RBK verwenden	Unterbrechung der Transfusion, Hinzuziehung eines Arztes. Verabreichung von Epinephrin, Antihistaminen und Corticosteroiden. Regelmäßige Überwachung der Vitalzeichen bis zur Stabilität
Febrile, nichthämolytisch	Freisetzung von Zytokinen aus den Leukozyten oder Blutplättchen des Spenders	30 Min. nach Start der Infusion bis zu 6 Stunden nach der Infusion	↑ Temperatur > 1 Grad über Basislinie; Hitzewallungen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen. Tachykardie, Tachypnoe, Hypotonie können auftreten.	Falls bekannte allergische Reaktion in der Anamnese, leukozyten-abgereicherte RBK verwenden	Unterbrechung der Transfusion, Hinzuziehung eines Arztes. Verabreichung von Antipyretika. Überwachung der Temperatur alle 4 Stunden
Akut hämolytisch	ABO- und Rh-Inkompatibilität verursacht RBK-Zerstörung	Innerhalb von 15 Min. nach Transfusion	Schmerzen in Flanke, Brust, unterer Rücken; ↑ Herzschlag, Schüttelfrost, ↑ Temperatur; Kopfschmerzen, Dyspnoe, Bronchospasmus, Unruhe, Hypotonie, Schmerz an der Einstichstelle	Gilt als im Krankenhaus erworbene Erkrankung, die durch ordnungsgemäße Identifikation des Patienten und Verifikation des Blutprodukts verhindert werden kann	Unterbrechung der Transfusion, Entfernung von Blutprodukt und Schläuchen, Zugang beibehalten mit 0,9% NS. Hinzuziehung eines Arztes, Überwachung der Vitalzeichen alle 15 Min. Abnahme von Blut- und Urinproben zur Übermittlung an das Labor.
Septisch	Kontamination des Blutprodukts mit bakteriellen Mikroorganismen	Während der Transfusion, bis zu 2 Stunden nach der Transfusion	Hohes Fieber, Hautrötung, Hypotonie, Rückenschmerzen, Bauchkrämpfe, N/V, Durchfall	Abschluss der Transfusion innerhalb von 4 Stunden zur Vermeidung des bakteriellen Wachstums	Unterbrechung der Transfusion, Entfernung von Blutprodukt und Schläuchen, Zugang beibehalten mit 0,9% NS. Hinzuziehung eines Arztes, Überwachung der Vitalzeichen, Abnahme von Blutkulturen, Gabe von Flüssigkeiten, Verabreichung von Antimikrobiotika.
Transfusions-assoziierte Volumenüberladung	Die Transfusionsmenge verursacht eine Volumenüberladung durch zu hohe Verabreichungsrate	Jederzeit während der Transfusion, innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der Transfusion	Dyspnoe, Tachykardie, Hypertonie, Distension der Jugularvene, Kopfschmerzen	Einhaltung der vorgegebenen Infusionsrate. Bei der Verabreichung von Blut an ältere Erwachsene sowie Erwachsene mit Herz- oder Nierenkrankheit Vorsicht walten lassen	Reduzierung der Rate oder Unterbrechung der Infusion, Hinzuziehung eines Arztes. Überwachung/Management der Symptome des Patienten, Hochstellen des Kopfteils des Bettes, Verabreichung von Diuretika
Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung	Antikörper im Spenderblut reagieren mit Antigenen des Empfängers, was zum Lungenödem führt	Innerhalb von 6-72 Stunden nach Verabreichung von plasmareichen Produkten	Zyanose, Dyspnoe, Fieber, Hypoxämie, Hypotonie, Lungenödem, nicht herzbedingt	Beurteilung von Patienten vor der Infusion auf Risikofaktoren, darunter Infektionen, Entzündungen und kürzlich erfolgte operative Eingriffe	Unterbrechung der Transfusion, Hinzuziehung eines Arztes. Verabreichung von Behandlung zur BP-Unterstützung, Verabreichung von O2.

BP, blood pressure; h, hours; N/V, nausea/vomiting; NS, normal saline; RBCs, red blood cells; SOB, shortness of breath; VS, vital signs
Adapted from: Suddock 2023; Open RN 2023

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

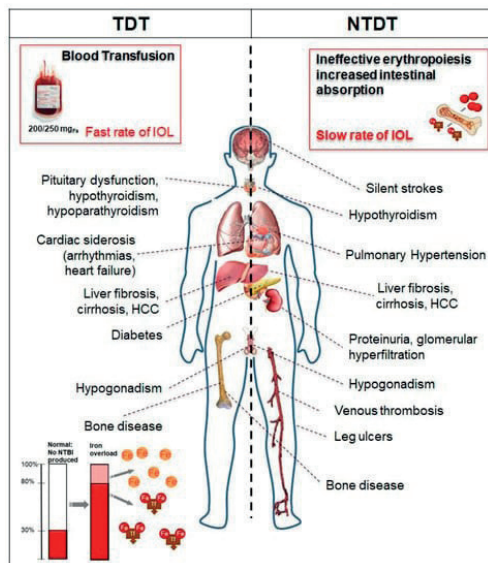


Abbildung 1. Komplikationen der Eisenüberladung bei transfusionsabhängiger und nicht transfusionsabhängiger Thalassämie. HCC: hepatozelluläres Karzinom (engl.: hepatocellular carcinoma); IOL: Eisenüberladung (engl.: iron overload; NTDT: nicht transfusionsabhängige Thalassämie (engl.: non-transfusion dependent thalassemia). Entnommen von: Pinto 2020

Eisenüberladung und Management

Eisenüberladung hat bei Menschen mit Thalassämie verschiedene Ursachen. Der Körper reagiert auf die Anämie, indem er die Eisenaufnahme über den Darm erhöht. Diese Situation wird dadurch verschärft, dass Eisen über den Zerfall von roten Zellen im übertragenen Blut freigesetzt wird. Das zusätzliche Eisen aus Transfusionen wird in der

Leber gespeichert. Sobald die Leberspeicher dauerhaft bei einem Wert von über 7 mg/g/dw liegen, sammelt sich das Eisen in den endokrinen Drüsen, was hypergonadotropen Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus sowie Nieren- und Wachstumshormoninsuffizienz auslöst. Wenn der Eisenwert in der Leber über 15 mg/g/dw hinausgeht, besteht ein hohes Risiko der Eisenablagerung im Herzen, was zu Herzversagen führen kann, wenn die Chelat-Therapie nicht intensiviert wird (Taher 2021; Toumba 2007; Belhoul 2013). Daher sind Diagnose, Überwachung und effektive Behandlung von Eisenüberladung entscheidende Maßnahmen für Menschen mit TDT als Mittel zur Regulierung und Personalisierung des Eisenchelat-Programms.

Auch bei NTDT kommt es zu Eisenüberladung, wenn auch in geringerem Ausmaß. Diese Patienten benötigen gegebenenfalls seltener eine Chelat-Therapie oder starten dies im Vergleich zu TDT-Patienten später, z. B. sobald der Eisenspiegel bei über 800 oder die Menge der übertragenen RBK bei über 10 RBK-Einheiten liegt.

Bei Kindern und jungen Erwachsenen verursacht Eisenüberladung pituitäre Schäden, was zu Hypogonadismus, Wachstumsverzögerung und verzögerter Pubertät führt. Weitere Manifestationen sind endokrine Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus Kinder, die eine Transfusionstherapie ohne Eisenchelat-Therapie erhalten, zeigen letztlich in der frühen Pubertät Symptome der Eisenüberladung, beginnend mit dem Nichteintreten der pubertären Reife. Bleibt die Eisenüberladung unbehandelt, kann sie schwere Komplikationen verursachen, z. B. Organversagen (d. h. von Herz, endokrinen Drüsen und Leber) und Tod. Eisenüberladung ist die häufigste Ursache von gesundheitlichen Problemen bei Menschen mit TDT, selbst bei leichteren Formen der Krankheit (Abb. 1).

Tabelle 2. Überwachung des Serum-Ferritin bei Eisenüberladung

Vorteile	Nachteile	Nützlichkeit der Ergebnisse
Einfache und kostengünstige Durchführung. Hilfreich für die Dosisanpassung wenn der Eisenspiegel sinkt.	Indirekte Schätzung der Eisenladung. Sollte in einem Labor durchgeführt werden, das mit dem Vorgang der Verdünnung von Blutproben zur Erzielung genauer Ergebnisse vertraut ist. Beziehung zur Eisenladung variiert mit dem Chelator.	Niedrigere Werte weisen auf rückläufiges Körpereisen hin. Erhöhte Werte weisen auf steigende Eisenladung hin, können aber auch Indikator für Entzündungen oder Gewebeschäden sein. Längerfristige Überwachung kann zur Erkennung des Risikos von Komplikationen der Eisenüberladung beitragen.

Überwachung der Eisenüberladung

Die Überwachung der Eisenüberladung ist wichtig für die Identifizierung bestehender Komplikationen und für die Quantifizierung des Risikos und damit für die Verhinderung des Entstehens zukünftiger Komplikationen (Taher 2025; UKTS 2023).

Serum-Ferritin korreliert weitgehend mit der Gesamteisenladung des Körpers und wird daher für die Diagnose und Überwachung des Eisenspiegels im Körper herangezogen (Tabelle 2). Messungen werden mindestens alle 3 Monate durchgeführt und der Zielwert liegt zwischen 500 und 1000 µg/L. Die Trends der Messungen des Serum-Ferritin-Spiegels sind als Indikator für die Anpassung der Therapie zuverlässiger als ein einzelner Wert (Farmakis 2022).

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Die Eisenkonzentration im Herzmuskelgewebe nimmt mit dem Schweregrad der Eisenladung in der Leber und mit der Dauer des Anhaltens eines höheren Eisenspiegels zu. Höhere Eisenablagerungen im Herzen können aus kurzen, aber häufigen Episoden, in denen die Chelat-Therapie nicht absolviert wird, oder als Folge des Ungleichgewichts zwischen Transfusionsrate und Eisenchelat-Therapie entstehen. Bei Thalassämie gehört die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Versorgungsstandard bei der Diagnose und Überwachung der Organeisenkonzentration in der Leber und im Herzen. Ein MRT-Scan ist nichtinvasiv, ermöglicht die Gewinnung eines Durchschnittswerts der Eisenkonzentration in der Leber über eine große Menge an Lebergewebe hinweg und ist für die sequentielle Beurteilung geeignet. Es wird empfohlene, routinemäßig eine MRT-Untersuchung durchzuführen (mindestens alle 14 bis 16 Monate), wobei die Häufigkeit von der Schwere der Eisenladung, die Intensität der Chelat-Therapie und der Konkordanz mit der Eisenchelat-Therapie abhängt (Taher 2025).

Medizinisches Management: Chelat-Therapie

Empfohlen wird der Start der Chelat-Therapie, sobald das Serum-Ferritin bei 1000 µg/L bei mindestens zwei Messungen liegt, nach 10 bis 12 Transfusionen oder nach signifikanter Eisenladung in der Leber (UKTS 2023).

Chelation therapy should be initiated before cytotoxic levels of iron are reached.

Eisenüberladung wird bei NTDT-Patienten in der Regel erst spät diagnostiziert, weil die Eisenansammlung wesentlich

langsamer voranschreitet und die Überwachung seltener erfolgt (Eleftheriou 2021). Der Abbau von gespeichertem Eisen erfolgt auf langsame und ineffiziente Weise, weil lediglich ein kleiner Teil des Körpereisens für die Chelation zur Verfügung steht. Wenn sich in bestimmtem Gewebe erst einmal Eisen abgelagert hat, ist der Schaden häufig irreversibel. Präventionsmaßnahmen sind daher Rettungsmaßnahmen vorzuziehen.

Zur Behandlung der Eisenüberladung stehen derzeit drei Wirkstoffe zur Verfügung: Deferoxamin (auch als Desferrioxamin bezeichnet, DFO), Deferipron (DFP) und Deferasirox (DFX). Diese Wirkstoffe:

- binden Eisen und sondern den Eisenchelat-Komplex in größerer Menge ab als Eisen aufgenommen wird;
- mindern den durch freie Radikale entstehenden Gewebeschaden, während der Vorgang stattfindet.

Das Ziel ist die Personalisierung der Eisenchelat-Therapie, was die Kombination von zwei Wirkstoffen mit unterschiedlichen pharmakologischen Profilen umfassen könnte, z. B. Deferoxamin (DFO) + Deferipron (DFP), eine Kombination, die häufig bei Patienten mit sehr schwerer Eisenladung zur Anwendung kommt, wenn die Eisenladung des Herzens sehr hoch ist (Borgna Pignatti 2014). DFP + Deferasirox (DFX) senkt nachweislich das Serum-Ferritin und die Eisenkonzentration in der Leber, ohne dass signifikante Behandlungstoxizitäten auftreten (Origa 2022). Die Wirkstoffdosierungen sind an sich verändernde Umstände anzupassen, d. h. Anpassung der Dosierung an die aktuellen Bedürfnisse des Patienten, die durch sorgfältige Überwachung des Körpereisens und seiner Verteilung ermittelt werden.

Tabelle 3. Chelat-Wirkstoffe

Wirkstoff	Rute	Dosis/Dauer	Bekannte Nebenwirkungen	Achtung/Hinweise
Deferoxamin (DFO)	s.c. oder i. v.	s. c.: 30-60 mg/kg/d i. v.: über 8 - 12 Stunden, 5 bis 6 Mal pro Woche	Schmerzen oder Hautreaktionen an der Einstichstelle; Auswirkungen auf die Knochen (Schäden der Wachstumsplatten langer Knochen, insbesondere der Wirbelsäule bei Kindern im Wachstum); retinale Toxizität; Hörverlust; Zinkmangel; Einhaltung als große Herausforderung	Retinale, auditive, auf das Knochenwachstum bezogene Toxizitäten wahrscheinlicher, wenn die wenig Eisen gespeichert wird, enge Überwachung empfohlen. Ascorbinsäure (Vitamin C) kann die Eisenmobilisierung verstärken und die Wirksamkeit von DFO erhöhen.
Deferipron (DFP)	Oral	75 mg/kg/Tag, maximal 100 mg/kg/Tag, eingenommen 3 Mal/Tag oder 4 Mal/Tag	Gastrointestinale Probleme; Gelenkerkrankungen; erhöhte Leberenzyme; Neutropenie; Agranulozytose; Zinkmangel; erhöhter Appetit	Neutropenie kann lebensbedrohlich sein
Deferasirox (DFX)	Oral	14 mg/kg/Tag, erhöht auf 28 mg/kg/Tag, falls erforderlich, eingenommen 1 Mal täglich	Hautrötungen, Gastroenteritis; Erhöhung der Leberenzyme; eingeschränkte Nierenfunktion; Zinkmangel	Überwachung von Nieren- und Leberfunktion; Dosierung 1 Mal täglich unterstützt die Einhaltung

i. v.: intravenös; s. c.: subkutan
Entnommen von: Khandros 2019

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Textfeld 1. Faktoren, die die Einhaltung beeinflussen

- Patientenabhängige Faktoren: Kenntnisstand des Patienten, Aufklärung von Patient und Pflegepersonen, psychologische Faktoren, Einstellungen, Überzeugungen, Wahrnehmung des Schweregrades der Krankheit, Behandlungserwartungen, Unverträglichkeit der Behandlung
- Therapiebedingte Faktoren: Häufigkeit der Dosierung, Komplexität des Behandlungsplans, Vorbereitungszeit
- Modifizierbare Faktoren: zu Grunde liegende psychologische Probleme (Depression, negative Überzeugungen und Annahmen)
- Andere Faktoren: Beziehung zwischen Patient und Fachkraft des Gesundheitswesens, positive und effektive Kommunikation

Überwachung ist wichtig, um Folgendes zu vermeiden:

- Unter-Chelation mit erhöhter Eisentoxizität;
- Über-Chelation mit nachfolgend erhöhter Chelator-Toxizität (**Tabelle 3**).

Die Intensivierung der Chelat-Therapie kann

erforderlich werden, wenn die Eisenkonzentration in der Leber auf ein anomales Niveau ansteigt. Eine notfallmäßige Intensivierung ist erforderlich, wenn eine Herzdekompensation vorliegt oder das hohe Risiko besteht, dass eine solche eintritt (Taher 2025; UKTS 2023). Zu diesem Zeitpunkt ist es zwingend erforderlich, die Einhaltung der Chelat-Therapie durch den Patienten zu prüfen, da eine vollständige oder anteilige Nichteinhaltung die Ursache für die ineffektive Chelat-Therapie sein könnte. Orale Wirkstoffe können initiierte werden, sobald das Kind älter ist als 2 Jahre.

Überwachung und Verbesserung der Einhaltung: Rolle von Pflegekräften

Patienten mit TDT müssen sich der Eisenchelator-Therapie unterziehen, die lebenslang einzuhalten ist, um zu verhindern, dass Schäden an Endorganen entstehen (Eziefula 2022). Das große Hindernis der Erreichung der gewünschten Behandlungsziele bleibt die Einhaltung

Tabelle 5. Strategien zur Verbesserung der Einhaltung

Vorgang	Intervention
Beurteilung	Gemeinsame Erörterung der Wahrnehmung der Bedeutung, Effektivität und Notwendigkeit der Chelat-Therapie und anderer Medikationen mit dem Patienten/der Pflegeperson
Aufklärung	Bereitstellung von Informationen zur Chelation und anderen verschriebenen Medikationen, ihren Nebenwirkungen, ihren Wirkmechanismen und den Folgen der Nichteinhaltung; Erteilung von klaren mündlichen und schriftlichen Anweisungen zur Einnahme der Medikamente; Erkundung von Wegen zur Verabreichung der Medikamente auf eine Weise, die zum Gesundheitszustand und Lebensstil des Patienten passt; Beurteilung des Verständnisses der bereitgestellten Informationen auf Seiten des Patienten/der Pflegeperson.
Psychologische/psychosoziale Unterstützung	Sicherstellung der Einbeziehung von Patienten/Pflegepersonen in die Entscheidungsfindung Zusammenarbeit mit Patienten bei der Suche nach Unterstützungsgruppen, Peer-Groups oder sozialen Kontakten, die hilfreich sein könnten. Anerkennung und Bearbeitung von Problemen der mentalen Gesundheit durch Erleichterung des Zugangs zu psychologischen Interventionen und/oder Behandlungen.
Medikation	Identifizierung und Behebung von Problemen mit der Medikation, z. B. Dosierung und Einnahmeplan; Ermittlung von finanziellen Problemen, die die Einnahme der Medikamente/Chelatwirkstoffe beeinträchtigen könnten. Nach Möglichkeit Bereitstellung von patientenzentrierten Strategien zur Unterstützung persönlicher Präferenzen oder Reduzierung von Nebenwirkungen. Erkundung von Möglichkeiten mit dem Team der Gesundheitsversorgung zur Vereinfachung der Behandlung, wenn dies ein Problem für den Patienten/die Pflegeperson darstellt.
Interventionen durch Pflegekräfte	Erkennung und Umsetzung von Interventionen bei krankheits- und transfusionsbedingten Komplikationen zur Verbesserung der Verträglichkeit und Akzeptanz. Integration von und Zusammenarbeit mit anderen Mitgliedern des multidisziplinären Teams zur Unterstützung von Einhaltungsvorgängen. Anwendung eines nicht wertenden Ansatzes bei der Bereitstellung von Aufklärung/Anerkennung des Berichts des Patienten über Probleme/Umstände, die die Einhaltung beeinträchtigen; der Plan für die Chelat-Therapie sollte an die patientenspezifische Situation angepasst werden; Interaktionen mit dem Patienten/der Familie sollten unterstützend und empathisch verlaufen. Dem Patienten die Möglichkeit einräumen, sich an der Entscheidungsfindung zur Chelat-Therapie zu beteiligen.
Entnommen von: Fortin 2018; Wang 2025	

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

der angeordneten Chelat-Therapie (Origa 2013). Wie zu erwarten, ist die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, von Komplikationen und höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Patienten, die die Therapie nicht einhalten, höher. Eine systematische Prüfung hat ergeben, dass die Einhaltung der Eisenchelate-Therapie erheblich variiert (42,0 % bis 99,97 %) (Locke 2022). Die Einhaltung der Einnahme oraler Chelatoren wie Deferipron (DFP) und Deferasirox (DFX) ist im Vergleich zu subkutan verabreichtem Deferoxamin (DFO) generell höher und die Einhaltung ist bei Jugendlichen häufig niedriger als bei anderen Altersgruppen.

Die Einnahme von Chelatwirkstoffen kann sich auf die Lebensqualität auswirken und zu einem niedrigen persönlichen Zufriedenheitsniveau führen, was auf intensive Anforderungen und unangenehme Nebenwirkung der Therapie zurückzuführen ist. Die Nichteinhaltung kann sowohl bewusst als auch unbewusst sein:

Bewusste Nichteinhaltung wird durch schlechte Kommunikation, Nebenwirkungen der Medikation oder Behandlung, persönliche Präferenzen oder Überzeugungen und Widerspruch gegen die Notwendigkeit der Behandlung beeinflusst. Unbewusste Nichteinhaltung wird durch Faktoren die im Allgemeinen außerhalb der Kontrolle des Patienten liegen, beeinflusst, z.B. Vergesslichkeit oder Schwierigkeiten mit dem Verstehen von Anweisungen (Fortin 2018) (Textfeld 1).

Die Überwachung der Chelat-Therapie, die mit der Überwachung der Einhaltung Hand in Hand geht, wird häufig an Fachpflegekräfte delegiert. Es kann jedoch eine Herausforderung sein, Patienten dazu zu bringen, die verschriebenen Medikamente einzunehmen. Interventionen wie die Förderung des Selbstmanagements, die Veränderung von gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen, die Aufklärung zu Medikamenten, die Entwicklung von Strategien zu täglichen Erinnerungen und die Einbeziehung anderer Mitglieder des multidisziplinären Teams können effektiv sein, müssen dazu aber genau an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden (Tabelle 5).

Die Überwachung der Chelation ist ein fortlaufender Prozess, weil dabei sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt werden. Es wird empfohlen, die Überwachung auf Komplikationen und Wirksamkeit alle 3 Monate durchzuführen (UKTS 2023). Die Überwachung sollte jedoch nicht allein auf Klinikbesuche beschränkt sein und es ist ratsam, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens stets wachsam auf Komplikationen der Eisenüberladung achten und Probleme mit der Einhaltung wahrnehmen, sollten sie auftreten. Dosisanpassungen sollten erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl sinkt oder Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion auftreten.

Luspatercept: eine neuartige Behandlung bei β -Thalassämie

Luspatercept, ein erythroider Maturationswirkstoff, wirkt in Form des spezifischen Ansteuerns und Blockens von Molekülen, die die RBK-Reife verhindern, so dass sie ordnungsgemäß reifen können und die RBK-Zahl im Plasma erhöht und die Transfusionslast bei TDT reduziert wird (Cappellini 2021). Luspatercept wurde 2020 von der EMA und der FDA zur Anwendung bei TDT-Patienten zugelassen.

In klinischen Studien konnten vorübergehende unerwünschte Ereignisse wie Knochenschmerzen, Arthralgie, Schwindel, Hypertonie und Hyperurikämie gut gehandelt werden (Cappellini 2020). Es laufen klinische Studien in der realen Welt sowie langfristige klinische Studien.

Module V: Behandlungsstrategien bei transfusionsabhängiger Thalassämie

Literaturverzeichnis

- Belhoul KM, Bakir ML, Kadhim AM, Dewedar HE, Eldin MS, Alkhaja FA. Prevalence of iron overload complications among patients with b-thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre. *Ann Saudi Med.* 2013;33(1):18–21. doi:10.5144/0256-4947.2013.18.
- Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood Advances* 2021; 5:326-333.
- Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al; BELIEVE Investigators. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent b-thalassemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1219-1231.
- Eleftheriou A, Angastiniotis M. Global thalassaemia review 2021. Thalassaemia International Federation's Perspective. Verfügbar in: Global Thalassaemia Review 2021 – TIF. Abruf: Mai 2025.
- Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere* 2022; 6(8):e732.
- Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, Trivella M, Hopewell S, Doree C, Estcourt LJ. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 5:CD012349.
- Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta thalassemia: monitoring and new treatment approaches. *Hematol Oncol Clin North America* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.003>
- Lal A, Wong T, Keel S, et al. The transfusion management of beta thalassemia in the United States. *Transfusion* 2021; 61:3027-3039.
- Locke M, Reddy PS, Badawy SM. Adherence to Iron Chelation Therapy among Adults with Thalassemia: A Systematic Review. *Hemoglobin.* 2022; 46(4):201-213. doi: 10.1080/03630269.2022.2072320.
- Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008; 10:42.
- Musallam KIM, Lombard L, Kistler KD, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: a global map of evidence and gaps. *American Journal of Hematology* 2023; 98:1436-1451.
- Open Resources for Nursing (Open RN); Ernstmeyer K, Christman E, editors. *Nursing Advanced Skills*. Eau Claire (WI): Chippewa Valley Technical College; 2023. Chapter 3 Administer Blood Products. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594497/>.
- Origa R, Cinus M, Pilia MP, et al. Safety and efficacy of the new combination iron chelation regimens in patients with transfusion-dependent thalassemia and severe iron overload. *J Clin Med* 2022; 11(7):2010.
- Origa R, Danjou F, Cossa S, et al. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassemia major. *Br J Haematol* 2013; 163:400-403
- Oxford University Hospitals. National Health Service. Blood Transfusion Policy, version 4.0, June 2012
- Pearce A, Dundas R, Whitehead M, et al. Pathways to inequities in child health. *Arch Dis Child* 2019; 104:998-1003.
- Piomelli S, Hart D, Graziano J, et al. Current strategies in the management of Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1985; 445: 256–67.
- Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series. *Int J Molecular Sci* 2020; 21(22):8771
- Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, et al. Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 92–5.381:509-519.
- Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. [Aktualisiert am 8. August 2023]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482202/>. Abruf: September 2024
- Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Verfügbar in: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. *NEJM* 2021; 384:727-743
- Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric Endocrinol Rev.* 2007; 5(2):642–648.
- United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4. Ausgabe, 2023. Verfügbar in: Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf. Abruf: Mai 2025.
- Wang LE, Muttar S, Badawy SM. The challenges of iron chelation therapy in thalassemia: how do we overcome them? *Expert Rev Hematol* 2025;18(5):351-357.

Zusammenfassende Punkte

- Obwohl die hämatopoetische Stammzelltransplantation vom Matched Donor eine kurative Behandlung der Sichelzellkrankheit und der transfusionsabhängigen Thalassämie darstellt, insbesondere bei Kindern, sollte jeder Nutzen gegen die möglichen Risiken und Schwierigkeiten des Verfahrens abgewogen werden.
- Die Schäden, die durch die hämatopoetische Stammzelltransplantation entstehen, werden durch die der Sichelzellkrankheit (SZK) und der transfusionsabhängigen Thalassämie (TDT) zugrunde liegenden Komorbiditäten verstärkt.
- Während der Patient bei der SZK nach der Transplantation von Komplikationen wie chronischen Schmerzen oder stillem Hirninfarkt betroffen sein kann, lassen sich bei Thalassämie Komplikationen wie Eisenüberladung einfacher managen, was unter Umständen zur Erholung geschädigter Organe führen kann.
- Die bisherigen Ergebnisse der Anwendung von Gentherapietechnologien bei SZK und TDT sind vielversprechend; die hohen Kosten und der eingeschränkte Zugang zu diesen Behandlungen stellen für die meisten Patienten, die davon profitieren könnten, Hindernisse dar.

Zusammenfassende Punkte:

- A. A. Hämatopoetische Stammzelltransplantation
 - a. Transplantationsverfahren
 - b. Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Sichelzellkrankheit
 - c. Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei transfusionsabhängiger Thalassämie
- B. Gentherapien bei Hämoglobinopathien
 - a. Arten und Techniken
 - b. Vorgehensweisen und Vorsichtsmaßnahmen
 - c. Nebenwirkungen und Risiken
 - d. Zukunftsperspektiven
- C. Gemeinsame Entscheidungsfindung

Literaturverzeichnis

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Es gibt zwei Arten von hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT): allogene und autolog. Die allogene Stammzelltransplantation umfasst die Verwendung von Stammzellen, die von einer verwandten oder nicht verwandten Person an den Patienten gespendet werden. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die eigenen Stammzellen des Patienten für die Transplantation verwendet. Die Stammzellen werden im Vorfeld entnommen oder gewonnen und eingefroren. Die Stammzellen des Patienten oder Spenders werden nach der Verabreichung hoher Dosen von Chemotherapie, entweder mit oder ohne Strahlentherapie, in den Patienten retransfundierte. Die Konditionierungstherapie verursacht eine Schwächung des Immunsystems, um die Abstoßung der Spenderzellen zu verhindern. Die infundierten Zellen bewegen sich zum Knochenmark, wo sie wachsen und neue Blutzellen produzieren. Die allogene HSCT kommt bei Hämoglobinopathien am häufigsten zur Anwendung.

Die HSCT mit einem Matched Donor aus der Familie ist die einzige nachgewiesene Behandlungsmodalität, mit der langfristig eine normale Hämatopoese erreicht und so die Notwendigkeit der Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Transfusionen und Chelattherapien bei SZK und TDT vermieden werden kann (Cappelli 2024). Daher ist für die Menschen und Angehörigen, für die die möglichen Risiken und Vorteile akzeptabel sind, die einen verwandten Spender haben und die nach einer dauerhaften Heilung streben, die HSCT heute der Versorgungsstandard. Darüber hinaus ist die allogene HSCT unter Berücksichtigung der Verbesserungen in der unterstützenden Versorgung, der Konditionierungstherapie vor der Transplantation und der Strategien zur Verhinderung der Transplantatabstoßung und der Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD) eine zunehmend durchführbare Behandlungsoption. Studien zur Lebensqualität (QoL) haben umfassende Verbesserungen nachgewiesen, insbesondere im Bereich der Rolle, der Schmerzen und der sozialen Funktionsweise von TDT-Patienten, die einer Transplantation unterzogen wurden (La Nasa 2013). Natürlich muss jeder Nutzen der HSCT gegen die möglichen Risiken und Schwierigkeiten der Vorgehensweisen abgewogen werden. Die Haupteinschränkungen der HSCT sind:

- Dauer und Intensität der Behandlung (d. h. Hospitalisierung, häufige Klinikbesuche zur Überwachung der Immunsuppression, Unfähigkeit zum Schulbesuch/zur Arbeit während der Phase der Immunschwächung);
- Risiko der transplantationsbedingten Mortalität;

- langfristige Auswirkungen der Transplantation, verursacht durch Konditionierungstherapien (d. h. Infertilität) und chronische GvHD (Kanter 2021).

Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankheit

Die Anwendung der HSCT entwickelt sich als kurative Behandlung der SZK weiter; es gibt neue Konditionierungstherapien, alternative Spenderquellen und Methoden der Zellentnahme sowie Strategien zur GvHD-Prävention (Kanter 2021). Die HSCT ist die Behandlung der Wahl, wenn ein passendes Geschwister als Spender zur Verfügung steht; die Ergebnisse von Transplantationen mit Matched Donors zeigen ein Gesamtüberleben von f 92,9 % (Gluckman 2017). Das optimale Ziel der HSCT ist der Austausch des Knochenmarks des Patienten gegen Stammzellen des Spenders, bevor es zu umfassenden Organfunktionsstörungen und irreversiblen Schäden kommt (Cappelli 2024).

Das Verfahren ist bei SZK-Patienten potenziell kurativ, wird jedoch mit Mortalitätsrisiken assoziiert, wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 2 Jahren nach der Transplantation eintreten (St Martin 2022). Trotz eines stabilen Spender-Engpflanzments bleiben die chronischen Schmerzen bei den Patienten, die bereits vor der Transplantation davon betroffen waren, nach der Transplantation bestehen und es ist unklar, ob Organschäden durch die Transplantation reversibel sind (Taher 2025). Heute liegt der Fokus auf der Verbesserung der Ergebnisse, die mit nicht verwandten Stammzellspendern erreicht werden, da diese vielversprechend sind.

Bei der SZK kommt die HSCT zur Anwendung, um die pathophysiologischen Anomalien durch Austausch von anormalem HbS gegen funktionsfähiges HbA zu korrigieren. Das bedeutet, neue hämatopoetische Stammzellen werden als Vehikel genutzt, um gesundes Hämoglobin bereitzustellen und damit die Erythrozyten-Sichelung sowie die Sekundäreffekte dieses pathologischen Vorgangs zu eliminieren (Al-Khabori 2015). Die American Hematology Society (ASH) hat Leitlinien für die Anwendung der HSCT bei SZK herausgegeben und erörtert, wann die HSCT angewandt werden sollte, ausgehend von Werten und Präferenzen des Patienten und der Angehörigen sowie von den tatsächlichen und potenziellen Schäden (Kanter 2021). Es besteht Konsens darüber, dass die HSCT nicht global verfügbar oder durchführbar ist und dass es nur wenig Belege in der wissenschaftlichen Literatur gibt, die die breite Anwendung in dieser Population unterstützen.

Vor der Entscheidung zur Initiierung der HSCT müssen die Risiken im Zusammenhang mit der Transplantation abgewogen werden, insbesondere wenn es zugelassen zielgerichtete Therapien gibt (z. B. Hydroxyharnstoff und

L-Glutamin) und neue potenziell kurative Behandlungen (z. B. Gentherapie) in der Entwicklung sind.

Nebenwirkungen und Risiken

Die Nebenwirkungen und Risiken der allogenen Stammzelltransplantation ähneln denen, die bei anderen Krankheiten beobachtet werden, werden jedoch durch SZK-spezifische Faktoren verkompliziert. Die Toxizität von Konditionierungstherapien kann beispielsweise aufgrund der beeinträchtigten physiologischen Funktionsweise lebenswichtiger Organe intensiver sein. Die Immunreaktion des Transplantatempfängers ist durch chronische Transfusionstherapien ebenfalls beeinträchtigt, was zu HLA und RBK-Alloimmunisierung führen sowie Veränderungen im Mikroumfeld des Knochenmarks hervorrufen kann.

Das größte Risiko in Bezug auf die HSCT ist die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD). Das Risiko steigt mit dem Alter bei Transplantation an, unabhängig von der Quelle der transplantierten Stammzellen (Gluckman 2017; Walters 2000). Mit Ausnahme schwerer Formen der SZK bieten bestehende und in der Entwicklung befindliche krankheitsmodifizierende Behandlungen Patienten ein längeres Überleben mit tolerierbarer Morbidität und akzeptabler Lebensqualität. Vor diesem Hintergrund müssen die Nebenwirkungen der HSCT mit den Erfahrungen des einzelnen SZK-Patienten und dem prognostizierten Krankheitsverlauf abgeglichen werden; das ist insbesondere der Fall, wenn die längerfristigen Nebenwirkungen wie das Risiko des myelodysplastischen Syndroms und sekundärer Malignome nach der myeloablativen Konditionierung in Betracht gezogen werden (Lawal 2022).

Tabelle 1. Bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankung häufig angewandte Konditionierungstherapien	
Zweck	Schema
Myeloablativ	• Busulfan > 7,2 mg/kg i.v. • Busulfan > 300 mg/m² i.v. • Melfalan > 150 mg/ m² • Thiotepa > 10 mg/kg • Treosulfan > 30.000 mg/ m²
Reduzierte Intensität und nicht myeloablativ	• TBI einzeln oder fraktioniert • Cyclophosphamid +/- ATG +/- Fludarabin • Busulfan ≤ 7,2 mg/kg i.v. oder ≤ 9.0 mg/kg p.o. • Busulfan ≤ 300 mg/ m² i.v. oder ≤ 375 mg/ m² PO • Melfalan ≤ 150 mg/ m² +/- Fludarabin • Treosulfan ≤ 30 mg/ m² +/- Fludarabin • Thiotepa ≤ 150 mg/kg
ATG: Anti-Thymozytenglobulin; p.o.: oral; i.v.: intravenös Entnommen von: Limerick 2022	

Konditionierungstherapien

Die myeloablative Konditionierung wird bei HCST mit identischem Match bei Kindern und Erwachsenen mit SZK empfohlen (Tabelle 1). Diese bereits in der Vergangenheit empfohlene Therapie besteht aus

Busulfan + Cyclophosphamid oder Fludarabin + ATG (Anti-Thymozytenglobulin) (Cappelli 2024).

Die derzeit empfohlene Therapie ist

Fludarabin, Treosulfan und Thiotepa, da diese Kombination besser verträglich ist, weniger endotheliale Toxizität und Passage der Blut-Hirn-Schranke mit sich bringt und bessere Ergebnisse bei der Wahrung der Fertilität zeigt (Faraci 2019). Konditionierungstherapien sollten so angepasst werden, dass die Fertilität bei Kindern gewahrt bleibt und die Toxizität bei Erwachsenen reduziert wird.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei transplantationsabhängiger Thalassämie

Eine HSCT ersetzt die erkrankte, ineffektive Erythropoese durch einen effektiven erythropoetischen Prozess. Die HSCT ersetzt jedoch das gesamte hämatopoetische System und nicht nur den gestörten Prozess. Neuere Konditionierungstherapien, die verbesserte Prävention der GvHD, effektivere Infektionsprophylaxe und signifikante Verbesserungen in der Versorgung von Personen, die eine HSCT durchlaufen, haben zu substantiellen Verbesserungen der Ergebnisse von Patienten mit TDT geführt (Angelucci 2017). Tatsächlich ähnelt das Überleben von HSCT-Empfängern mit TDT dem von Personen, die konventionell behandelt werden, und der Großteil der langfristigen HSCT-Überlebenden wird von der Thalassämie geheilt (Caocci 2017).

Es hat sich gezeigt, dass die Ergebnisse für Kinder, die Transplantationen von vollumfänglich passenden, nicht verwandten Spendern erhalten haben, nunmehr mit den Ergebnissen solcher Kinder vergleichbar sind, die Transplantationen von vollumfänglich passenden, verwandten Spendern erhalten haben. Während der optimale Zeitpunkt für die Transplantation bei Kindern unbekannt ist, legt die Evidenzlage nahe, das Verfahren bei Patienten anzuwenden, die jünger als 14 Jahre sind, um das beste Ergebnis zu erzielen (Baronciani 2016). Günstige Ergebnisse zeigen sich bei Patienten mit niedriger Eisenladung zu Beginn des Verfahrens (UKTS 2023). Die Ergebnisse einer große Studie mit einem mittleren Alter der Patienten von 7 Jahren zeigten ein Gesamtüberleben von 91 % und ein thalassämiefreies Überleben von 83 % (Baronciani 2016). Realen Daten zufolge scheinen günstige Ergebnisse bei denjenigen Patienten erzielt zu werden, die im Alter von bis zu 12 Jahren transplantiert werden (Baronciani 2024), und bei denjenigen, die die Transplantation in einem entsprechenden Zentrum mit

HSCT-Erfahrung erhalten (Yesilipek 2022).

Nebenwirkungen und Risiken

Ein großes Hindernis für eine erfolgreich HSCT bei Kindern mit TDT ist die begrenzte Anzahl an HLA-übereinstimmenden verwandten Spendern in Familien. Über 60 % der Patienten haben kein Geschwister, das als Spender geeignet wäre. Mit Hilfe neuer hochauflösender Techniken zur molekularen Typisierung können jedoch geeignete passende nicht verwandte Spender gefunden werden, was dazu führt, dass die Ergebnisse denen von Patienten mit passenden verwandten Spendern ähneln.

auswirken kann. Um jedoch das Risiko zu reduzieren, ist es wichtig, genaue Eisenstudien über die MRT-Analyse durchzuführen, um die Eisenladung und Funktion von Leber und Herz zu beurteilen, ebenso wie Studien der endokrinen Funktion, um auch die eisenbedingte Schädigung vor der Transplantation zu bewerten.

Konditionierungstherapien

Busulfan + Cyclophosphamid myeloablativ war bisher die standardmäßige Konditionierungstherapie für die HSCT bei TDT. Dieses Regime wird jedoch mit hepatischer und kardiologischer Toxizität assoziiert. Zu den derzeit angewandten myeloablativen Therapieplänen zählen

Tabelle 2. Ausgewählte Empfehlungen für die Nachbehandlung nach der HSCT bei Sichelzellerkrankung und transfusionsabhängiger Thalassämie

Organsystem	SZK oder TDT
Immunfunktion	Überwachung bei 6 Monaten, 1 Jahr, dann alle 6 Monate bis zur Erholung; Einbeziehung von für die Zeit nach einer Impfung spezifischen Antikörper-Titern; Fortführung der PCN-Prophylaxe; Verabreichung von Immunisierungen; Infektionsprophylaxe nach Bedarf gegen bakterielle und Pilzinfektionen.
Eisenüberladung	Überwachung auf Eisenüberladung mit Serum-Ferritin und Transferrin-Sättigung, bei Anomalie Eisendepletion starten; Vermeidung von Deferasirox und Calcineurin-Inhibitoren aufgrund des nephrotoxischen Risikos.
Herz	Kardiologisches MRT in Betracht ziehen, um Eisenladung zu überwachen; Lipidprofil berücksichtigen, BP überwachen.
Leber	Monatliche Beurteilung des LFT während des ersten Jahres; Erwägung einer Leberbiopsie bei Patienten mit Fibrose oder Hepatitis B vor der Transplantation; Überweisung an Gastroenterologen/Spezialisten für Infektionskrankheiten wegen möglicher antiviraler Therapie.
Diabetes mellitus	Überwachung der Nüchternblutglucose und des GTT bei signifikanter Eisenüberladung oder nach Absetzung der Steroidtherapie, sofern angezeigt
Wachstum	Beurteilung von Größe, Gewicht und BMI bei 6 Monaten und anschließend jährlich; Beurteilung von Hormonspiegeln bei kleiner Statur und Knochenalter; Überweisung von Patienten mit Wachstumsverzögerung an Endokrinologen zur Besprechung einer Wachstumshormonsupplementation.
Gonaden	Verfolgung der Tanner-Progression, der gonadalen Hormone und des Gonadotropinspiegels auf altersgerechte Entwicklung; Erwägung der Abnahme des freien und gesamten Testosteronspiegels und weiterer Hormonindizes; Überweisung von Patienten mit Verzögerung der Pubertät, niedrigem Testosteronspiegel oder primärer/sekundärer Amenorrhö an Endokrinologen.
Chronische GvHD	Monatliche Beurteilung während des Erhalts der Immunsuppression
Lebensqualität	Beurteilung der QoL auf altersangepasste Weise bei 1 Jahr und nach Bedarf (d. h. Bildung, soziales Leben, Aktivitäten, Beschäftigung, Erwerbsfähigkeit, Unabhängigkeit)
Sonstiges	Erwägung der Verfolgung von Krankenhausaufnahmen vor und während der Erholung von der HSCT; Screening auf Malignome; Durchführung von Ernährungsbeurteilung, falls angezeigt.
BMI: Body-Mass-Index; BP: Blutdruck (engl.: blood pressure); HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation (engl.: hematopoietic stem cell transplantation); LFT: Leberfunktionstest; PCN: Penicillin; QoL: Lebensqualität (engl.: quality of life). Entnommen von: Shenoy 2018	

Die Erfahrung mit HSCT bei Erwachsenen ist begrenzt. Die Inzidenzen von Organtoxizität aufgrund von Eisenüberladung sind dank neuer Chelationswirkstoffe rückläufig, ein Fortschritt, der sich positiv auf die zukünftigen Ergebnisse von erwachsenen Patienten

Busulfan + Fludarabin oder Fludarabin + Treosulfan.

ATG wirkt sich begünstigend auf das Engraftment aus und wird diesen beiden Plänen daher häufig hinzugefügt.

Nachbehandlung nach der Transplantation

Die regelmäßige und umfassende Nachbehandlung nach der Transplantation ist wichtig. Innerhalb des ersten Jahres ist die Überwachung von hämatologischen und Engraftment-Parametern, infektiösen Komplikationen und Anzeichen/Symptomen, die auf GvHD hindeuten, von essenzieller Bedeutung für die Erkennung bevorstehender Komplikationen. Die längerfristige Nachbehandlung sollte sich auf die Überwachung des Eintretens von krankheitsbedingten Problemen fokussieren (Tabelle 2).

Bei Thalassämie besteht die Möglichkeit, Komplikationen wie Eisenüberladung, chronische Hepatitis, Herzfunktionsstörungen und endokrine Störungen nach der Transplantation einfacher zu erkennen, was zur Erholung geschädigter Organe führen kann. Die Eisenüberladung kann nach der Transplantation fortbestehen, was zu progressiven Organschäden und möglicherweise lebensbedrohlichem Organversagen führt, insbesondere wenn ein Zusammenhang zu anderen Morbiditäten besteht (Angelucci 2002). Überschüssiges Eisen sollte mit Hilfe der Phlebotomie oder systematisch über die Chelattherapie aus dem Körper entfernt werden.

Gentherapien bei Hämoglobinopathien

Arten und Techniken

Gentherapien oder der Austausch von β -Globin sind die neuesten Behandlungsoptionen für Menschen mit SZK und TDT und können eine Alternative für die HSCT bei Patienten ohne kompatiblen Spender darstellen. Bei der SZK induzieren diese neuartigen Therapien den Austausch von HbS gegen ein nicht sichelndes Hämoglobin. Bei TDT zielt die Gentherapie entweder auf die Wiederaufnahme der β -Globinproduktion während der Erythropoese (über eine Genaddition) oder auf die Reaktivierung der Produktion von fetalem Globin (über gentechnische Verfahren) ab.

Die Gentherapie funktioniert durch Veränderung des genetischen Codes in Zellen, um die Funktion kritischer Proteine wiederherzustellen. Die Anweisungen für die Produktion von Proteinen sind im genetischen Code enthalten und Varianten (oder Mutationen) in diesem Code können sich auf die Produktion oder Funktion von Proteinen auswirken, die für Körperfunktionen von entscheidender Bedeutung sind, im Fall von Hämoglobinopathien die Produktion normalen Hämoglobins in den roten Blutkörperchen. Durch Behebung oder Kompensation der krankheitsverursachenden genetischen Veränderungen kann die Gentherapie zur Wiederherstellung oder Reparatur der Rolle essenzieller Proteine führen.

Bei Hämoglobinopathien finden zwei Ansätze der Gentherapie Anwendung:

- Die Genadditionstherapie führt neues genetisches Material in Zellen ein, das Anweisungen für die Zelle enthält, mehr von dem benötigten Protein zu produzieren. Vektoren wie das Lentivirus kommen zum Einsatz, um das funktionierende Gen zum Zellkern zu befördern, wo die DNA gespeichert ist. Dieses Gen befindet sich nun im Zellkern und sollte dort dauerhaft verbleiben. Einige Therapien sind darauf ausgerichtet, dass das neue Gen sich in den Haupt-DNA-Speicher einfügt, während es bei anderen Therapien neben dem Haupt-DNA-Speicher verbleibt. Der virale Vektor wird dann direkt in den Körper (in-vivo-Therapie) oder zu den Zellen (ex-vivo-Therapie) befördert, um das therapeutische genetische Material zum Zellkern zu bringen. In-vivo-Therapien mit viralen Vektoren sind aufgrund der Reaktion des angeborenen Immunsystems auf das Virus, die eine erneute Verabreichung verhindert, häufig auf einen einmaligen Vorgang begrenzt (American Society of Gene and Cell Therapy 2024).
- Das gentechnische Verfahren korrigiert Teile der DNA durch Veränderung oder Löschung der Informationen innerhalb des betroffenen Gens. Genetisches Material wird genutzt, um Teile der DNA, die sich bereits innerhalb einer Zelle befinden, zu bearbeiten oder zu verändern, um so das durch die DNA produzierte Protein zu korrigieren. Das gentechnische Verfahren nutzt eine hochpräzise Technologie, um diese Veränderungen durchzuführen, beispielsweise ein CRISPR-Cas9-System, das aus einer leitenden RNA besteht, die die genomische DNA-Zielsequenz ergänzt, und eine Cas9-Nuclease. Bei Hämoglobinopathien sind Regulatoren der HbF-Synthese wie BCL11A das Ziel der CRISPR-Cas9-Wirkweise, was in erhöhte HbF-Expression und Reduzierung des pathologischen Hb wie HbF bei SZK oder zur Korrektur des Ungleichgewichts zwischen α/β -Globin und α/γ -Globin bei TDT resultiert.

Mehrere Gentherapien wurden von der FDA und der EMA zugelassen und werden derzeit zur Behandlung der SZK und/oder TDT eingesetzt:

Exagamglogen-Autotemcel (Casgevy®): Zugelassen in mehreren Ländern zur Behandlung von SZK bei Patienten mit wiederkehrenden vaso-okklusiven Ereignissen im Alter von 12 Jahren oder älter und von TDT bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter. Casgevy ist ein CRISPR/Cas9-basiertes, einmaliges zellbasiertes Gentherapie.

Lovotibeglogen-Autotemcel (Lyfgenia®): Zugelassen in mehreren Ländern zur Behandlung von SZK bei Patienten im Alter von 4 Jahren oder älter mit vaso-

okklusiven Ereignissen in der Anamnese. Lyfgenia ist eine zellbasierte Gentherapie. Es nutzt eine lentiviralen Vektor als Genbeförderungsvehikel für die genetische Modifikation.

Betibeglogen-Autotemcel (Zenteglo®): Zugelassen in mehreren Ländern zur Behandlung von TDT bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter.

Vorgehensweisen und Vorsichtsmaßnahmen

Gentherapien sind wie andere Behandlungen auch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert. Für das Verfahren wird eine hohe Anzahl an CD34+-Zellen benötigt. Die Alterung stellt eine zusätzliche Herausforderung dar, wenn es um die Gewinnung einer ausreichenden Menge an Stammzellen für die Medikamentenproduktion für die Gentherapie geht (De Franceschi 2025). Das Verfahren der Entnahme von Stammzellen, der Verabreichung von Konditionierungswirkstoffen und der Infusion der modifizierten Zellen sollte bei der Auswahl von Patienten für das Verfahren berücksichtigt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Vorbereitung auf die Infusion im Rahmen der Gentherapie	
Produkt	Vorsichtsmaßnahmen
Exagamglogen-Autotemcel (Casgevy®)	Krankheitsmodifizierende Wirkstoffe (Hydroxyharnstoff, Crizanlizumab, Voxelotor) 8 Wochen vor dem geplanten Start der Mobilisierung und Konditionierung absetzen. Eisenchelat-Therapie mindestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung absetzen.
Lovotibeglogen-Autotemcel (Lyfgenia®)	Hydroxyharnstoff mindestens 2 Monate vor der Mobilisierung und bis zum Abschluss aller Apheresezyklen absetzen, Hydroxyharnstoff 2 Tage pro Initiierung der Konditionierung absetzen. Eisenchelatoren mindestens 7 Tage vor der Initiierung der Mobilisierung oder Konditionierung absetzen. Spezifische Herstelleranweisungen zur Wiederaufnahme von Eisenchelatoren sind zu befolgen.
tibeglogen-Autotemcel (Zenteglo®)	Eisenchelat-Therapie mindestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung absetzen. Prophylaxe für hepatische Venenverschlusskrankheit absetzen (empfohlen).

Es ist zwingend erforderlich, dass genetisch modifizierte Stammzellen in einer Einrichtung des Gesundheitswesens verabreicht werden, die auf die Formulierung, Verabreichung und Überwachung dieser Therapie adäquat vorbereitet ist. Beispielsweise sollten Gesundheitsdienstleister in der Einrichtung ausgebildet sein, um Patienten ordnungsgemäß auf Nebenwirkungen zu überwachen, speziell geschulte Labor- und pharmazeutische Dienste sollten zur Verfügung stehen und Notfallpersonal sollte sich in oder in der Nähe der

Einrichtung befinden (De Franceschi 2025).

Das Verfahren für die Entnahme, Modifizierung und Verabreichung der Gentherapie ist in **Abbildung 1** dargestellt.

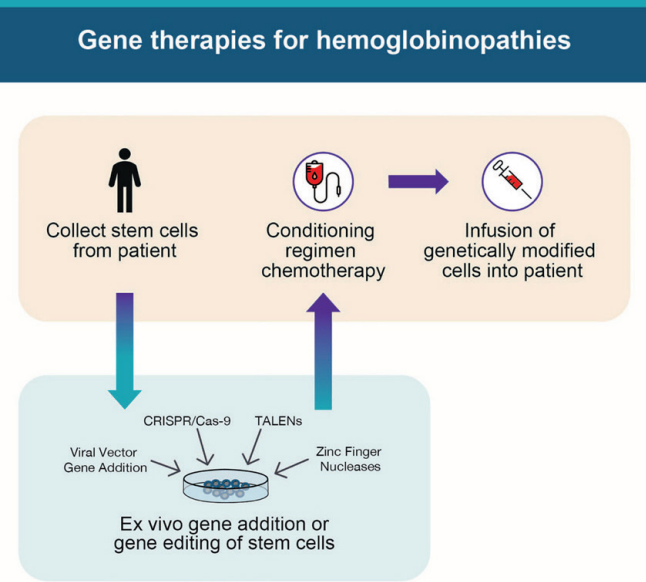


Abbildung 1. Gentherapien bei Hämoglobinopathien. Bevor Stammzellen entnommen werden, wird der Patient mit dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) behandelt, um die hämatopoetischen Stammzellen zur Verlagerung in das periphere Blut zu mobilisieren. Anschließend werden dem Patienten die Stammzellen entnommen. Die entnommenen Stammzellen werden dem gentechnischen Verfahren oder der Genaddition unterzogen (derzeit kommen vier Techniken zur Anwendung). Vor der Rückführung der veränderten Stammzellen erhält der Patient eine moderate, nicht ablativ Myelosuppressionstherapie zur Verbesserung der Proliferation der veränderten Stammzellen. Entnommen von: Locatelli 2024.

Nebenwirkungen und bekannte Risiken der Behandlung

Die bei SZK und TDT zur Anwendung kommenden Gentherapien sind bekannt dafür, Nebenwirkungen oder Reaktionen zu verursachen, die während oder kurz nach der Verabreichung auftreten; die Nebenwirkung können über Wochen oder Monate hinweg anhalten (Tabelle 4).

Die Nebenwirkungen und mittel- bis längerfristigen Risiken der Gentherapie sind derzeit unbekannt. Da jedoch ein gentechnisches Verfahren direkte Veränderungen an der DNA vornimmt, gibt es einzigartige Risiken, die die beabsichtigte Wirkung der Therapie verändern könnten, darunter:

- **Unbeabsichtigte genetische Veränderungen:** Bei der Veränderung einer DNA-Sequenz können nicht beabsichtigte genetische Veränderungen oder Neuaneinandersetzungen von Chromosomen unter Umständen vorkommen, besonders wenn mehrere Veränderungen gleichzeitig vorgenommen werden.
- **Off-Target-Veränderungen:** Je nach Leitsequenz besteht das Risiko der Modifizierung von DNA-Orten, bei denen es sich nicht um den angesteuerten Zielort handelt.

Ähnlich wie die HSCT erfordert die Gentherapie eine Konditionierungstherapie, die das Risiko von Infertilität und sekundären Malignomen mit sich bringt, insbesondere wenn myeloablative Therapiepläne zur Anwendung kommen. Die berichteten kurzfristigen Nebenwirkungen der Gentherapie bei beiden Krankheiten beziehen sich primär auf die Vorbehandlung mit Busulfan zur Myeloablation, z. B. febrile Neutropenie, und nicht auf das Zelltherapieprodukt (d. h. Exa-cel [Casgevy]), ausgehend von einer systemischen Überprüfung klinischer Studien (Ahmed 2025).

Alle drei Gentherapien bergen das Risiko, dass das Neutrophilen-Engraftment nicht erreicht wird und die Zeitdauer bis zum Blutplättchen-Engraftment verlängert wird.

Lyfgenia hat eine Black-Box-Warnung in Bezug auf das Risiko hämatologischer Malignome bei einigen Patienten erhalten. Aus diesem Grund rät der Hersteller, dass Patienten nachverfolgt werden und dass nach 6 und 12 Monaten sowie nach Bedarf ein großes Blutbild abgenommen wird.

Zukunftsperspektiven

Ein dominanter Nachteil der Gentherapie sind die Kosten: ca. 1,6 Millionen EUR (1,8 Millionen USD) pro Behandlungsverlauf. Der hohe Preis der Gentherapie kann für Patienten zur Belastung werden und nationale

Gesundheitsdienstleister suchen nach alternativen Behandlungsmethoden. Weitere Nachteile sind die Dauer der Zeit bis zur Herstellung der Gentherapie, da sie aus den eigenen Zellen des Patienten generiert wird und dass Patienten zur Behandlung Fachkliniken aufsuchen müssen.

Da die Zahl der Teilnehmer an klinischen Studien weiterhin gering ist, ist es noch zu früh, um schlüssige Beweise zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuartigen Behandlungen vorzulegen und um ein besseres Verständnis zu den gegebenenfalls längerfristig auftretenden Nebenwirkung zu erlangen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass insbesondere das gentechnische Verfahren CRISPR eine erfolgreiche und möglicherweise kurative Behandlung von SZK und TDT in Aussicht stellt. Zu den darüber hinaus anzugehenden Problemen zählen weiterer Forschungsbedarf und die tiefere Erforschung assoziierter ethischer Fragen, die Bereitstellung einer breiter zugänglichen und weniger teuren Therapie und die Nachfrage nach Facheinrichtungen.

Gemeinsame Entscheidungsfindung

Sowohl die HSCT als auch neuartige Behandlungen wie die Gentherapie machen Hoffnung auf ein normales Leben, sind aber sowohl mit bekannten als auch unbekannten Risiken assoziiert. Patienten und ihre Pflegepersonen (primär Eltern) wünschen sich in der Regel ein „normales“ Leben mit guter Lebensqualität und günstigen Zukunftsperspektiven, wenn sie standardmäßige unterstützende Behandlungen gegen die HSCT oder eine neuartige Behandlung von Thalassämie abwägen (Mekelenkamp 2024). Der Entscheidungsfindungsvorgang wird durch die Risiken und Unsicherheiten der Behandlung im Vergleich zu den Auswirkungen der behandelten Hämoglobinopathie erschwert.

Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein kollaborativer Prozess, an dem eine Person/der Patient

Table 4. Gene Therapies for SCF and TDT and their Reported Side Effects		
Produkt	Nebenwirkung (unmittelbar)	Nebenwirkungen (nach bis zu 6 Monaten)
Exagamglogen-Autotemcel (Casgevy®)	Überempfindlichkeitsreaktionen	↓ Blutplättchenzahl und ↓WBC-Spiegel, Mucositis, febrile Neutropenie, Übelkeit, muskuloskeletale Schmerzen, Abdominalschmerzen, Übergeben, Kopfschmerzen, Juckreiz
Lovotibeglogen-Autotemcel (Lyfgenia®)	Überempfindlichkeitsreaktionen, Hitzewallungen	Stomatitis; ↓ platelet and ↓WBC levels, febrile neutropenia, anemia Secondary hematologic malignancy
Betibeglogen-Autotemcel (Zenteglo®)	Überempfindlichkeitsreaktionen; ↑ Herzfrequenz, Abdominalschmerzen	↓ Blutplättchenzahl und ↓WBC-Spiegel; Mucositis, febrile Neutropenie, Übergeben, Fieber, Alopezie, Epistaxis, Abdominalschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Durchfall, Hautrötungen, Verstopfung, verminderter Appetit, Pruritis
Quellen: Packungsbeilage - LYFGENIA; Packungsbeilage - CASGEVY; Packungsbeilage - ZYNTGLO		

Module VI: Neue Behandlungsstrategien bei SZK und TDT

und das Team der Gesundheitsversorgung beteiligt sind, um eine gemeinsame Entscheidung bezüglich der Versorgung zu treffen (NICE 2021). Die gemeinsame Entscheidungsfindung umfasst vier Schritte:

Textfeld 1. Schritte im Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung	
Schritt	Optimierungsmöglichkeiten
1. Erläuterung der Wahlmöglichkeiten	Den Patienten darüber informieren, dass eine Entscheidung getroffen werden muss und dass die Meinung des Patienten/seiner Pflegepersonen wichtig ist
2. Inkenntnissetzung von Patienten/Pflegepersonen über die Optionen	Vor- und Nachteile oder Risiken und Nutzen der Behandlungsoptionen erklären
3. Erörterung der Präferenzen von Patienten/Pflegepersonen	Mit dem Patienten/der Pflegeperson die Präferenzen ermitteln und den Prozess der Entscheidungsfindung unterstützen
4. Entscheidung	Diskutieren über die Entscheidung, mit der Behandlung fortzufahren oder sie zu verzögern
Entnommen von: Stiggelbout 2015	

Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein wichtiger Aspekt der patientenzentrierten Gesundheitsversorgung. Pflegekräfte spielen eine entscheidende Rolle, was die Unterstützung von Patienten beim Navigieren und Verstehen der wichtigsten Entscheidungen, vor denen sie stehen, angeht. Ihre umfassenden Kenntnisse und klinischen Erfahrungen in Kombination mit ihrer engen Beziehung zu Patienten und Angehörigen helfen Pflegekräften dabei, Einblicke in Behandlungspräferenzen und Werte zu geben, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

Ahmed R, Alghamadi WN, Alharbi RF, et al. CRISPR/Cas 9 system as a promising therapy in thalassemia and sickle cell disease: a systematic review of clinical trials. *Molecular* 2025; <https://doi.org/10.1007/s12033-025-01368-x>.

Al-Khabori M, Al Ghafri F, AlKindi S, et al. Safety of stem cell mobilization in donors with sickle cell trait. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:310311.

American Society of Gene and Cell Therapy. 2024. Abrufbar auf: Different Approaches | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy |. Abruf im Juni 2025.

Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia: revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. *American Journal of Hematology* 2017; 92:411-413.

Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:17-21.

Baronciani D, de la Fuente J, Galimard JE, et al. Age is a crucial determinant of GFRS with incidence of severe chronic GVHD reducing over time in haemopoietic cell transplantation for transfusion dependent thalassemia: Real world data from 2010-2021. An analysis of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Working Party. *Blood* 2024; 144:2136

Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:536-541.

Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment. *American Journal of Hematology* 2017; 92:1303-1310

Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, et al. Hemoglobinopathies (sickle cell disease and thalassemia). In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Sureda A, Corbacioglu, Greco R, et al (ed). 2024. Abrufbar auf: The EBMT Handbook - NCBI Bookshelf. Abruf im Juni 2025

De Franceschi L, Locatelli F, Rees D, et al. Selecting patients with sickle cell disease for gene addition or gene editing-based therapeutic approaches: Report on behalf of a joint EHA Specialized Working Group and EBMT Hemoglobinopathies Working Party consensus conference. *HemaSphere* 2025;9:e70089

Faraci M, Dionesch T, Labopin M, et al. Gonadal function

after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:1786-91.

Gluckman EB, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017; 129:1548-1556.

Kanter J, Falcon C. Gene therapy for sickle cell disease: where we are now? *Hematology American Society Hematology Education Program* 2021; (1):174-180. doi: 10.1182/hematology.2021000250.

La Nasa G, Caocci G, Efficace F, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood* 2013; 122:2262-2267

Lawal RA, Walters MC, Fitzhugh CD. Allogeneic transplant and gene therapy: evolving toward a cure. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36:1313-1335

Limerick E, Abraham A. Across the myeloablative spectrum: hematopoietic cell transplant conditioning regimens for pediatric patients with sickle cell disease. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11:3856.

Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, et al. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: from bench to patient's bedside. *Molecular Therapy* 2024; 32:1202-1218.

Mekelenkamp H, de Vries M, Saalmink I, et al. Hoping for a normal life: decision-making on hematopoietic stem cell transplantation by patients with a hemoglobinopathy and their caregivers. *Pediatric Blood Cancer* 2024; 71:e30808.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Shared decision making 2021. Abrufbar auf: Shared decision making. Abruf im September 2025.

Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, et al. Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation (HCT) for hemoglobinopathy: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24:1313-1321.

Stiggebout AM, Pieterse AH, De Haes JC. Shared decision making: concepts, evidence, and practice. *Patient Education Couns* 2015; 98:1172-1179.

St Martin A, Hebert KM, Serret-Larmande A, et al. Long-term survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease compared to the United States population. *Transplant Cell Therapy* 2022; 28:325.e1-325.e7.

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-

Dependent -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Abrufbar auf: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF

United Kingdom Thalassemia Society. Standards of the Clinical Care of Children and Adults living with Thalassemia in the United Kingdom, 4th Edition. 2023. Verfügbar in Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf

Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. Blood 2000; 15:1918-1924

Yesilipek MA, Uygun V, Kupesiz A, et al. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience. Bone Marrow Transplant 2022; 57:760-767

Zusammenfassende Punkte:

- Menschen mit SZK erleben wiederkehrende, jedoch unvorhersehbare Schübe belastender akuter Schmerzen, die sich im Zeitverlauf zu täglichen chronischen Schmerzen entwickeln.
- Zusätzlich zu den Schmerzen verursacht die SZK zahlreiche Komplikationen, die sich auf nahezu alle Organsysteme auswirken und akuter oder chronischer Art sein können.
- Bei Kindern und Erwachsenen mit SZK besteht ein höheres Schlaganfallrisiko als bei der gesunden Population.
- Kardiale Komplikationen treten bei TDT-Patienten häufig auf und bedürfen eines multidisziplinären Ansatzes zur frühzeitigen Identifizierung und Behandlung.
- Hepatische Komplikationen bei TDT können durch virale Infektionen wie HCV verstärkt werden, was ein Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms werden kann.

Zusammenfassende Punkte:

- A. Sichelzellkrankheit: Häufige Komplikationen und ihr Management
 - a. Wichtigste gesundheitliche Komplikationen
 - i. Schmerzen
 - 1. Akute Schmerzen
 - 2. Chronische Schmerzen
 - ii. Akutes Thoraxsyndrom
 - iii. Schlaganfall
 - iv. Infektion
 - v. Avaskuläre Nekrose
 - vi. Priapismus
 - vii. Sichelzell-bedingte Nierenkrankheit und Organversagen
 - b. Sonstige gesundheitsbedingte Komplikationen
 - i. Anämie
 - ii. Reproduktionsprobleme
 - iii. Psychosozial
- B. Transfusionsabhängige Thalassämie: Häufige Komplikationen und ihr Management
 - a. Wichtigste gesundheitliche Komplikationen
 - i. Metabolisch
 - ii. Endokrine und Wachstumsstörungen
 - iii. Hypogonadismus
 - iv. Störungen des Glucosemetabolismus
 - v. Kardiovaskulär
 - vi. Leber-/Nierenkrankheiten und hepatozelluläres Karzinom
 - vii. Knochenerkrankung
 - viii. Knochenschmerzen
 - ix. Dentale Komplikationen
 - b. Sonstige gesundheitsbedingte Komplikationen

Literaturverzeichnis

Sichelzellkrankheit: Häufige Komplikationen und ihr Management

Bei der Sichelzellkrankheit (SZK) sind die auftretenden gesickelten, dichten roten Blutkörperchen (RBK) starrer als normale RBK. Diese Starre kann dazu führen, dass sie in kleinen Blutzellen gemeinsam mit Neutrophilen festhängen, was akute Schmerzen auslöst (Tanabe 2019). Diese Schmerzen können durch lokale Organveränderungen weiter verkompliziert werden, so dass es zu dem als vaso-okklusive Krise (VOC) bezeichneten klinischen Zustand kommt. Ein träger Blutkreislauf, hohe Sauerstoffextraktion und ein niedriger pH-Wert resultieren aus den Veränderungen der von der SZK betroffenen Organe und Systeme. Dadurch dass es wiederkehrend und unvorhersehbar zu sichelzell-bedingten VOC kommt, gilt die SZK als monogene Störung mit Auswirkungen auf mehrere Organe (**Abb. 1**). Das Management der SZK erfordert daher aufgrund der komplexen Pathophysiologie der Krankheit und ihrer Auswirkungen auf allgemeine Komorbiditäten umfassende Aufmerksamkeit.

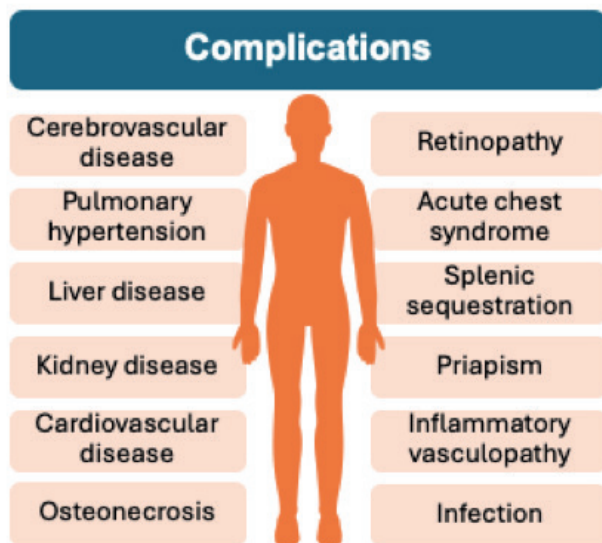


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Sichelzellen und akuten sowie chronischen Organkomplikationen. (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von L. De Franceschi)

Die häufigen Probleme mit Zusammenhang mit der Pathophysiologie der SZK schreiben während der Lebensdauer voran (**Abb. 2**). Da die meisten Menschen mit SZK, die in den entwickelten Ländern leben, mittlerweile bis ins Erwachsenenalter überleben, besteht die derzeitige

Herausforderung beim Management der Krankheit in der Behandlung und Prävention von Erkrankungen der Endorgane (Liem 2019). Im Säuglingsalter und in der Kindheit treten die meisten Komplikationen im Zusammenhang mit akuten wiederkehrenden Schüben auf. Wachstum und Eintritt in die Pubertät sind aufgrund von erhöhten metabolischen Belastungen, die sekundär zur fortbestehenden hämolytischen Anämie verlaufen, verzögert. Später im Erwachsenenalter kommt es zu Organschäden sowie akuten Komplikationen. In jeder Phase des Lebenszyklus kann es zu akuten Schmerzschüben, akutem Thoraxsyndrom und ischämischem Schlaganfall kommen.

Das derzeitige Management von Komplikationen basiert häufig auf klinischer Erfahrung und sachverständiger Einschätzung, was die Notwendigkeit von prospektiver Forschung zur Generierung von hochwertiger Evidenz unterstreicht (Piel 2023). Während das sofortige und geeignete Management von Komplikationen wichtig ist, stellt die Prävention solcher Ereignisse ein ebenso bedeutsames Ziel dar. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Menschen mit Hämoglobinopathien, die in Fachzentren versorgt werden, eine erhöhte Überlebensrate im Vergleich zu solchen, die nicht von Fachleuten behandelt werden, zu haben scheinen (Forni 2023), was den Wert der Versorgung dieser Patienten durch Fachkräfte hervorhebt.

Wie in **Modul 2** erwähnt, ist der Schweregrad der SZK variabel. Jedoch kommt es auch bei Personen mit leichteren Formen der SZK wie HbSC und HbS+ β -Thalassämie im Verlauf des Lebens häufig zu akuten Schmerzen und schweren Komplikationen, darunter akutes Thoraxsyndrom (ACS), stiller Hirninfarkt, avaskuläre Nekrose (AVN), Priapismus und Nierenversagen (**Abb. 1**).

Fachkräfte des Gesundheitswesens stehen beim Management von SZK-Patienten vor zwei Herausforderungen. Erstens besteht ein Mangel an evidenzbasierten praktischen Leitlinien aufgrund fehlender Daten aus großen, randomisierten, kontrollierten Studien mit SZK-Patienten, was höchstwahrscheinlich auf Diskriminierung von Menschen mit SZK innerhalb der Gesundheitssysteme und der Gesellschaft im Allgemeinen zurückzuführen ist. Die zweite Herausforderung ist die Unternutzung von Hydroxyharnstoff als krankheitsverändernde Therapie, die zur Behandlung der SZK zur Verfügung steht (Yawn 2014).

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

	Säuglingsalter und Kindheit	Jugend	Erwachsenenalter
Während einer spezifischen Lebensphase	Verzögertes Wachstum	Verzögerte Pubertät	Hämorrhagischer Schlaganfall/ ischämischer Schlaganfall Ulzerationen des Beins Pulmonale Hypertonie Reproduktionskomplikationen
Während mehrerer Lebensphasen	Aplastische Krise Osteomyelitis Milzsequestration Milzinfarkt Sepsis	Avaskuläre Nekrose Kognitive Störungen Chronische Schmerzen Gallensteine	Priapismus Sichelretinopathie Sichelnierenkrankheit Venöse Thromboembolie
Während allen Lebensphasen	Akute Schmerzen	Akutes Thoraxsyndrom	Ischämischer Schlaganfall

Abbildung 2. Während der Lebensdauer eines Patienten mit Sichelzellkrankheit auftretende Komplikationen. (Entnommen von: Kavanagh 2022).

Die wichtigsten gesundheitlichen Komplikationen bei der Sichelzellkrankheit und ihr Management

Schmerzen

Wiederkehrende und rezidivierende Schmerzen bei SZK-Patienten können bereits im Alter von 6 Monaten auftreten. Bei den Schmerzen kann es sich um akute intermittierende Schmerzen oder chronische tägliche Schmerzen sowie eine Mischung aus beidem handeln (Textfeld 1).

Es erübrigt sich zu betonen, dass Schmerzen profunde negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) des Patienten haben. Die verschiedenen biologischen Mechanismen, die an sichelzellbedingten Schmerzen beteiligt sind, sowie soziologische und psychologische Faktoren können die Ursache von Schmerzen sein oder dazu beitragen (Textfeld 2).

Textfeld 1. Schmerzmechanismus bei SZK	
Art der Schmerzen	Mechanismen
Nozizeptoren-schmerz	- Verletzung/Entzündung des Gewebes (VOC) - Vasospasmus - Freisetzung proinflammatorischer Zytokine - Freisetzung von schmerzproduzierenden Molekülen (Prostaglandin-2, Serotonin)
Neuropathische Schmerzen	Schädigungen des Nervensystems (Ischämie durch VOC, Nervenkompression, Nervenverletzung)
Idiopathische Schmerzen	Schmerzen unbekannter Ursache
VOC: vaso-okklusive Krise (engl.: vaso-occlusive crisis)	

Sozioökonomische Faktoren in Bezug auf ethnische Herkunft und gesellschaftliche Umstände, die für die betroffene Population charakteristisch sind, können das Erleben und die Behandlung von Schmerzen verkomplizieren. Menschen mit SZK berichten über stärkere Schmerzen im Vergleich zu Krebspatienten sowohl mit derselben als auch mit anderer ethnischer Herkunft (Ezenwa 2018). Menschen, die Diskriminierung durch Mitglieder des Teams der Gesundheitsversorgung aufgrund ihrer ethnischen Herkunft oder ihres sozioökonomischen Status erfahren, erleben intensiveren Stress und stärkere Schmerzen (Ezenwa 2015, Haywood 2014).

Schmerzen sind der häufigste Grund, aus dem Patienten sich in die Notfallversorgung begeben. Ein individualisierter, multidisziplinärer Ansatz, der pharmakologische, nichtpharmakologische und integrative therapeutische Interventionen umfasst, ist für das Schmerzmanagement aufgrund seiner Komplexität erforderlich.

Akute Schmerzschübe (Schmerzkrisen)

Eine akute vaso-okklusive Krise (VOC), auch als vaso-okklusive Episode (VOE) bezeichnet, ist das Eintreten schwerer, akuter Schmerzen, die mindestens vier Stunden

Textfeld 2. Soziologische und psychologische Faktoren, die Schmerzereignisse beeinflussen

Soziologische Faktoren	Psychologische Faktoren
Negative Haltung von Gesundheitsdienstleistern Krankheitsstigma Umweltstressoren Traumatische Lebensereignisse Versorgungsdisparitäten	Depression Unruhe Erlernte Hilflosigkeit Schlafstörungen
Quelle: Brandow 2018	

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

lang anhalten und für die es keine andere Erklärung als den Gefäßverschluss gibt (Tanabe 2019). VOC sind die primäre zugrundeliegende Ursache akuter Schmerzen sowie für die meisten Schmerzen, die einer medizinischen Versorgung von Menschen mit SZK bedürfen. Sie werden auch als typische Komplikation der SZK betrachtet.

Schmerzschüben geht eine Früherkennungsphase voran, die sich in Form von Abgeschlagenheit und diffusen Körperschmerzen manifestiert, die ein bis zwei Tage vor Eintreten der Schmerzauftritte. Mit zunehmendem Alter sind die Patienten häufig in der Lage, Selbstversorgungs- und Bewältigungsmechanismen im Umgang mit VOC zu entwickeln. Dennoch bleiben VOC der häufigste Grund, aus dem Patienten die Notfallversorgung aufsuchen (Lanzkron 2010). Risikofaktoren für die Entwicklung von VOC sind extreme Temperaturschwankungen, Dehydration, Veränderungen des Menstruationszyklus, Alkohol oder Stress. Schmerzschübe treten häufig auf, jedoch ohne konkreten Anlass und ohne offenkundige vorherige Warnung (Brosseau 2010; Carroll 2009).

Bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es häufig zu Daktylitis, Schmerzen und Schwellungen in den Fingern und Zehen.

Multidisziplinäres Management

Der Fokus des akuten Schmerzmanagements ist die schnelle Beurteilung der Schmerzen und die Initiierung von Schmerzmitteln. Das Schmerzmanagement sollte innerhalb einer Stunde ab Ankunft in der Einrichtung der Gesundheitsversorgung begonnen werden. Pflegekräfte agieren als Fürsprecher des Patienten, damit sichergestellt ist, dass die passenden Schmerzmittel verabreicht werden.

Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen treten mit zunehmendem Alter des Patienten auf und ca. 30 % bis 40 % der Jugendlichen und Erwachsenen mit SZK erleben chronische Schmerzen (Brandow 2020). Die American Society of Hematology (ASH) definiert chronische Schmerzen in dieser Population als Bericht über fortbestehende Schmerzen, die an den meisten Tagen innerhalb der zurückliegenden 6 Monate an einer oder mehreren Stellen aufgetreten sind (Brandow 2020).

Bei SZK wurden drei Subtypen von chronischen Schmerzen identifiziert:

- chronische Schmerzen ohne assoziierte SZK-Komplikationen wie Ulzerationen des Beins;
- chronische Schmerzen mit beitragenden SZK-Komplikationen;
- Mischpräsentation; Evidenz chronischer Schmerzen aufgrund von SZK-Komplikationen, aber auch offenkundig in keinem Zusammenhang stehende persistente Schmerzen (Dampier 2017).

Im Vergleich zu akuten Schmerzen weisen chronische Schmerzen häufig keine identifizierbare assoziierte Pathologie für die zugrunde liegende SZK auf. Chronische Schmerzen können sich manifestieren als allgemeines Unwohlsein, Stimmungsschwankungen, emotionales Ungleichgewicht und Verhaltensstörungen und die Evidenzlage deutet darauf hin, dass Patienten mit stärkeren chronischen Schmerzen assoziierte Anstiege akuter Schmerzen erleben (Smith 2008). Chronische Schmerzen werden häufig mit Opioiden und nichtopioiden Schmerzmitteln in Kombination mit Anti-Depressiva und niedrig dosierten neuroleptischen Wirkstoffen behandelt.

Multidisziplinäres Management

Das Pflegemanagement bei chronischen Schmerzen umfasst die Zusammenarbeit mit der betroffenen Person zur Ermittlung, welche Arten von chronischen Schmerzen auf welche Interventionen ansprechen und wie sowohl Medikamente als auch nichtpharmakologische Interventionen am effektivsten eingesetzt werden können (Tabelle 1). Eine Konsultation mit einer Fachkraft für Schmerzmanagement kann von Nutzen sein, um einen effektiven Analgesikaplan zu erarbeiten.

Akutes Thoraxsyndrom

Das akute Thoraxsyndrom (ASC) ist eine lebensbedrohliche Komplikation der SZK. Es wird verursacht durch die erhöhte Haftung der gesicherten RBK und Neutrophilen an der pulmonalen Mikrovaskulatur bei Präsenz von Hypoxie. Häufige assoziierte Ätiologien sind:

- Pulmonale Fetteembolie
- Lungeninfarkt
- Hypoventilation (Friend 2023)

Und möglicherweise:

- Atelektase
- Kapillarlecksyndrom/Ödem
- Bronchospasmus (Jain 2017)

Häufig auftretende ACS-Symptome sind:

- Schmerzen in der Brust
- Temperatur > 38,5°C
- Tachypnoe, Keuchen, Anzeichen erhöhter Atemarbeit

Das Syndrom kann schnell voranschreiten und ist die führende Todesursache bei SZK-Patienten (Day 2018). Etwa 50 % der SZK-Patienten erleben mehr als eine ACS-Episode; ACS ist die am häufigsten auftretende Todesursache bei SZK-Patienten und macht nahezu 25 % aller Todesfälle aus (Friend 2023). Die ACS-Inzidenz ist am höchsten unter Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren, jedoch ist der Schweregrad bei Erwachsenen höher. Zu den Risikofaktoren zählen niedriges fetales Hämoglobin,

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

junges Alter, Präsenz von Asthma oder anderen hyperreaktiven Lungenkrankheiten, Rauchen, kürzlich erfolgte Traumatisierung oder chirurgischer Eingriff.

Multidisziplinäres Management

Aufgrund des potenziellen Schweregrads des ACS sind frühzeitige Erkennung und Behandlung von entscheidender Bedeutung – alle Patienten mit ACS sollten hospitalisiert werden. Betroffene Personen benötigen daher Informationen dazu, auf welche Anzeichen/Symptome für ACS sie achten und wann sie sich in medizinische Behandlung begeben sollten.

Neben dem ACS können bei Menschen mit SZK weitere akute und chronische pulmonale Probleme auftreten (Tabelle 1). Asthma und Hyperreaktivität der Atemwege sind signifikante Komorbiditäten der SZK, insbesondere bei Kindern, und werden mit schlechteren Ergebnissen der Erkrankung assoziiert (Field 2011).

Schlaganfall

Bei Kindern und Erwachsenen mit SZK besteht ein Schlaganfallrisiko, z. B. ischämischer Schlaganfall, hämorrhagischer Schlaganfall und stiller Schlaganfall. Das Schlaganfallrisiko ist bei Kindern mit SZK im Vergleich zu Kindern, die nicht an dieser Krankheit leiden, um das 100-fache erhöht (Baker 2015). Am häufigsten kommt es bei Kindern mit SZK zu stillen Hirnschlägen, die bis zu 39 % der betroffenen Kinder bis zum 18. Lebensjahr erleben und die ohne typische äußere Anzeichen des Schlaganfalls wie Schwäche der Arme oder Beine verlaufen, jedoch im Rahmen eines MRT des Gehirns sichtbar werden (American Stroke Association 2024). Stille Schlaganfälle bei Kindern, bei denen es sich um kleine Infarkte handelt, die nur im MRT sichtbar sind, können zu Problemen in Bezug auf die Denk- und Lernfähigkeit sowie die Entscheidungsfindung führen und sind ein Risikofaktor für zukünftige Schlaganfälle.

Während die vorherige Schlaganfallinzidenz bei Patienten im Alter von unter 20 Jahren mit SZK bei ca. 11 % lag, ist dieser Wert durch Screening und

Textfeld 3: Interventionen als Reaktion auf eine Körpertemperatur von über 38,5 °C

- Großes Blutbild
- Blut- und andere relevante Kulturen
- Röntgen-Thorax zur Feststellung respiratorischer Symptome
- Empirische Antibiotika zur Abdeckung von Pneumokokken

Quelle: Piel 2023

Schlaganfallpräventionstherapien bei Hochrisikopatienten deutlich zurückgegangen. Die ASH empfiehlt regelmäßige Bluttransfusionen, um die Inzidenz eines neuen Schlaganfalls, eines rezidivierenden stillen Schlaganfalls oder von beidem bei Kindern mit stillem Schlaganfall

deutlich zu reduzieren (DeBaun 2020).

Eltern von Kindern mit SZK sollte gezeigt werden, wie sie Anzeichen eines Schlaganfalls erkennen (mit Hilfe des Akronyms FAST) und wen sie wann anrufen sollten, wenn diese Anzeichen auftreten:

F = Face drooping (hängende Gesichtspartien)

A = Arm weakness (Schwäche der Arme)

S = Speech difficulty (Sprachschwierigkeiten)

T = Time to call for emergency assistance (Zeit für die Notfallbehandlung)

Textfeld 4: Pflegeinterventionen: avaskuläre Nekrose

- Durchführung einer umfassenden Schmerzbeurteilung zur Feststellung der Präsenz von AVN.
- Bei Verdacht auf AVN Besprechung der Ergebnisse mit dem Hausarzt zur Initiierung der Überweisung an einen orthopädischen Spezialisten.
- Unterstützung von Betroffenen und Angehörigen in Bezug auf das Verstehen der Krankheit und der verschiedenen Verfahren, die zur Linderung der Schmerzen und zur Verhinderung der möglichen Aktivitätseinschränkung in Erwägung gezogen werden können.

Quelle: Tanabe 2019

Zu den weiteren Anzeichen und Symptomen zählen Taubheit oder Schwäche, insbesondere auf einer Körperseite, Sehschwierigkeiten auf einem oder beiden Augen, Schwierigkeiten beim Gehen, Schwindel, Verlust des Gleichgewichts oder mangelnde Koordination, starke Kopfschmerzen ohne bekannte Ursache.

Bei Menschen, die veränderte neurologische Zeichen oder Symptome zeigen, ist von einem Schlaganfall auszugehen. Akute Veränderungen des neurologischen Status, einschließlich Veränderungen des Geisteszustands, sollten sofort dem Hausarzt mitgeteilt werden. Eltern sollten darüber informiert werden, dass schlechte schulische Leistungen oder Veränderungen der Leistung ein Warnsignal für potenzielle neurokognitive Defizite sind und dem Gesundheitsversorgungsteam des Kindes gemeldet werden sollten (Tabelle 2).

Infektion

Bei Menschen mit SZK besteht im Verlauf des gesamten Lebens das Risiko der Entwicklung schwerer Infektionen, insbesondere invasiver bakterieller Infektionen. Infektionen sind primär auf splenische Pathologien zurückzuführen, die charakteristisch für die SZK sind. Klinische Manifestationen von Infektionen können in Form von akuten Schüben oder chronischen Erkrankungen auftreten. Akute Manifestationen sind Bakteriämie/Sepsis, Meningitis, Hepatitis, Osteomyelitis und Harnwegs-/Niereninfektionen.

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Frühzeitige Penicillin-Prophylaxe und Immunisierung bei Kindern haben die Inzidenz und den Schweregrad von Infektionen bei Kindern in Ländern, die die Prophylaxe betreiben, gesenkt. Fieber bedarf einer schnellen Beurteilung mit großem Blutbild, Retikulozytenzahl, Blutkultur und empirischer Verabreichung von Breitbandantibiotika.

Eltern/Pflegepersonen sollte die enge Überwachung der Temperatur sowie das Aufsuchen einer Einrichtung der Gesundheitsversorgung bei einer Temperatur von $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ nahegelegt werden. Eine Temperatur von über $38,5^{\circ}\text{C}$ wird in der Regel aggressiv behandelt (**Textfeld 3**). Erwachsene Patienten mit SZK sollten nicht prophylaktisch mit Antibiotika behandelt werden (Forni 2023), um das Risiko der Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz zu vermeiden (Opoku-Asare 2025). Patienten sollten angewiesen werden, Impfaufzeichnungen zu führen und sich unter anderem gegen Meningokokken-, Pneumokokken- und Hämophilus-Infektionen impfen zu lassen.

Textfeld 5: Pflegeinterventionen: Multisystem-Organversagen

- Weitere Beurteilung von Erhöhungen der Atemfrequenz oder sinkender Sauerstoffsättigung, weil dies ein potenzielles frühes Anzeichen eines ACS sein kann; Meldung signifikanter Veränderungen an den Hausarzt
- Überwachung der Nierenfunktion und intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, insbesondere bei Menschen mit Nierenversagen in der Anamnese

Quelle: Tanabe 2019

Avaskuläre Nekrose

Die periodische Unterbrechung der Versorgung des Knochengewebes mit Blut aufgrund der SZK führt zu ischämischen/Reperfusionsschäden, die Knochenödeme und in der Folge avaskuläre Nekrose verursachen (AVN) (De Silva 2012). AVN betrifft ca. 10 % der SZK-Patienten, wie aus einer Studie hervorgeht (Alshurafa 2023), und kann mit späterem Knochenzerfall assoziiert werden. Typischerweise sind die Hüften, die Schultern und die Wirbelsäule betroffen (Kavanagh 2022).

Risikofaktoren für AVN können der Schweregrad der SZK und akutes Thoraxsyndrom (ACS) in der Anamnese sein. AVN tritt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ab dem Alter von nur 5 Jahren auf und zwar häufig im Knochenmark des Hüftkopfes (Oberschenkelknochen) oder des Oberarmkopfes (Oberarmknochen) auf. AVN ist schmerzhaft und kann erhebliche funktionseinschränkende Auswirkungen haben. Das AVN-Management ist häufig herausfordernd und umfasst sowohl konservative als auch chirurgische Optionen; bei einem hohen Schweregrad kann eine Gelenkersatzoperation erforderlich werden (**Textfeld 4**).

Priapismus

Priapismus wird definiert als schmerzhafte Erektion, die über einen Zeitraum von mehr als 4 Stunden hinweg andauert, zu erektiler Funktionsstörung führen und sich nachfolgend auf die Lebensqualität auswirken kann. Priapismus ist eine häufige Komplikation bei Jungen und Männern mit SZK: Inzidenzen von bis zu 48 % der Männer mit SZK wurden gemeldet, mit einer Inzidenzspitze während der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter (Arduini 2018). Rekurrenter oder intermittierender Priapismus (Dauer von < 3 Stunden) ist ein Risikofaktor für schwereren ischämischen Priapismus. Priapismus kann ein unangenehmes Problem für Männer sein, über das sie nur ungern mit einer Partnerin oder einem Partner oder einer Fachkraft des Gesundheitswesens sprechen.

Zu den Präventivmaßnahmen zählen die Einnahme von Schmerzmitteln, Hydratation, körperliche Aktivität/Spaziergehen, regelmäßige Entleerung und warme Bäder zur Verhinderung von Episoden (Tanabe 2019).

Sichelzell-bedingte Nierenkrankheit und Organversagen

Nieren- und Multiorganversagen sind häufige Komplikationen akuter und schwerer VOC im Zusammenhang mit der SZK. Veränderungen der Nierenfunktion zeigen sich bei SZK-Patienten frühzeitig in Form der altersabhängigen, nichtselektiven Proteinurie, die bei ca. 50 % der Patienten im Alter von 36 bis 45 Jahren gemeldet wird. Verschiedene Marker der Nierenfunktion können herangezogen werden, darunter Mikroalbuminurie, die bei ca. 16 % der Kinder und 33 % der Erwachsenen mit SZK auftritt, sowie ACR (Albuminurie-Creatinurie-Verhältnis) und PCR (Proteinurie-Creatinurie-Verhältnis) (Ruffo 2023). Die Präsenz von terminaler Niereninsuffizienz (ESKD) bei Patienten ist ein Risikofaktor für den vorzeitigen Tod. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenkrankheit zählen:

- Alter (junge Erwachsene)
- Hämolyse (LDH)
- Anämie - Hypoxie (Hb)
- Transfusionsbedarf
- Hypertonie
- Proteinurie
- Mikrohämaturie

Menschen mit signifikant erhöhter Albuminurie sollten zur Beurteilung an einen Nephrologen überwiesen werden, und alle SZK-Patienten sollten jährlich, beginnend ab dem Alter von 10 Jahren, einer Beurteilung des Albuminspiegels unterzogen werden (Kavanagh 2022).

Multisystem-Organversagen ist charakterisiert durch die

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Tabelle 1. Die wichtigsten Komplikationen der Sichelzellkrankheit und ihr Management		
Problem	Managementstrategien	Mögliche Komplikationen
Akute Schmerzen (akute VOC oder VOE)	Umfassende und frühzeitige Schmerzbeurteilung, einschließlich Stelle, Intensität, Andauern der Schmerzen; Identifizierung von Maßnahmen, die normalerweise Schmerzen lindern und Beurteilung, ob die Schmerzen VOC-typisch oder auf eine andere Komplikation zurückzuführen sind; schnelle und angepasste Verabreichung von Schmerzmitteln bei regelmäßiger erneuter Beurteilung der Wirksamkeit der Schmerzlinderung; leichte bis mäßige Schmerzen lassen sich zu Hause mit Paracetamol, nicht-steroidalen Entzündungshemmern und schwach dosierten oralen Opioiden behandeln; wird keine Schmerzlinderung erreicht, kann die Opioidtherapie eine Option sein. Zusammenarbeit mit Patienten/Angehörigen an der Identifizierung nichtpharmakologischer Therapien zur Linderung der Schmerzen (d. h. Wärme, kognitive Verhaltenstherapie, Entspannung, Akkupunktur, Kräutertherapien). Zusammenarbeit mit Patienten/Angehörigen an der Identifizierung auslösender Mechanismen. Anregung zu ausreichender Hydratation sowie Bewegung zur Verhinderung von Blutgerinnseln und pulmonalen Komplikationen.	Akutes Multisystem-Versagen, Tod; jüngeres Alter bei Eintritt des Todes.
Chronische Schmerzen	Ermittlung von Art und Stelle der Schmerzen sowie Initiierung geeigneter Interventionen; Einholung einer gründlichen Anamnese, einschließlich Schmerzmitteln mit und ohne Opiode; Beurteilung des Verständnisses des Patienten in Bezug auf die effektive Einnahme von Schmerzmitteln. Kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstherapie und geführte Fantasiereisen können hilfreich sein.	Depression und Angststörungen, Insomnie, Schlafstörungen.
AVN	Umfassende Schmerzbeurteilung, insbesondere wenn der Patient über Schmerzen in der Hüfte oder dem Oberarm klagt; Einholung orthopädischer Konsultation über geeignete Kanäle.	Falls unbehandelt, dauerhafte Ganganomalien und Abweichungen der Länge der Extremitäten, die die Mobilität erheblich beeinträchtigen können.
ACS	Wichtige Maßnahmen sind Schmerzkontrolle, vorsichtige intravenöse Verabreichung von Flüssigkeiten, Antibiotika, zusätzlicher Sauerstoff und Bluttransfusionen. Aggressive Motivationsspirometer- und Atemtherapie alle 2 Stunden zur Verbesserung der Lungenfunktion. Durchführung einer umfassenden respiratorischen Beurteilung, Feststellung selbst subtiler Veränderungen des Respirationsstatus. Überwachung von Sauerstoffsättigung und/oder Hämoglobinstatus: ein signifikanter Rückgang kann auf schwereres ACS hinweisen. Verabreichung von Antibiotika, Sauerstoff invasiver und nichtinvasiver Atmungsunterstützung; Bronchodilatoren, Stickoxid und Corticosteroide können verordnet werden. Es mangelt an Evidenz zur Unterstützung der Verabreichung von einfachen oder Austauschtransfusionen zur Verbesserung der Ergebnisse.	Wiederkehrende ACS-Episoden, interstitielle Lungenkrankheit, pulmonale Hypertonie; Tod.
Schlaganfall	RBK-Transfusion, Verabreichung von Hydroxyharnstoff. Befolgung der institutionellen Protokolle für das Schlaganfall-Management. Patienten hinweisen auf die Notwendigkeit des sofortigen Aufsuchens von medizinischer Versorgung bei entstehenden neurologischen Symptomen; Bereitstellung von Informationen über die Bedeutung des jährlichen transkraniellen Doppler-Sonographie-Screenings von Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren und des MRT des Gehirns alle 2 Jahre ab dem Alter von 5 Jahren.	Progression der Hirninfarkte und zerebralen Vaskulopathie; kognitiver Verfall; Komplikationen in Bezug auf Bluttransfusionen; Hypertonie, die zu schlechteren Ergebnissen führt.
ACS: akutes Thoraxsyndrom (engl.: acute chest syndrome); AVN: avaskuläre Nekrose; VOC: vaso-okklusive Krise (engl.: vaso-occlusive crisis); VOE: vaso-okklusive Episode. Quellen: Brandow 2020; Chou 2020; Howard 2015; Kavanagh 2022; Tanabe 2019		

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Tabelle 2. Häufige und chronische Komplikationen bei Sichelzellkrankheit

Organsystem	Komplikation	Chronische Komplikation	Komorbiditäten
Kardiovaskulär	Plötzlicher Tod, Abgeschlagenheit, Dyspnea Syncope, MI.	Sichel-Kardiomyopathie, diastolische Dysfunktion, eiseninduzierte Kardiomyopathie/Dysrhythmie, endotheliale Dysfunktion, pulmonale Hypertonie	Kardio-Eisen-Toxizität, methadonbedingte QT-Veränderungen, Hyperlipidämie, venöse Thromboembolie
Zentrales Nervensystem	Kopfschmerzen, Schlaganfall, ruptierte Aneurysmen	Chronische Kopfschmerzen, geschwächte exekutive Funktionen, Merkfähigkeitsstörungen, erhöhter zerebraler Blutfluss, zerebrale Aneurysmen	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Prä-/Post-Eklampsie, zerebrale Aneurysmen
Dental	Abszess, Dentalkronenfraktur, Zahnfleischfraktur	Zahnkaries, Gingivitis, Zahnbruch, vorzeitiger Zahnverlust, fehlgestellte Zähne	
Endokrin	Schmerzen während Menstruation, Schwangerschaft und Menopause	Wachstumshormonmangel, verzögerte Pubertät, Hypogonadismus	Diabetes und Schilddrüsenerkrankung durch Eisenüberladung, Hypo-/Hyperthyroidismus
Gallenblase/Bauchspeicheldrüse	Cholelithiasis, Cholezystitis, Gallengangobstruktion, akute Pankreatitis	Dyspepsie, Cholezystitis, Pankreatitis	Pankreatitis mit komorbidem Alkoholmissbrauch
Gastrointestinal	Mesenterialinfarkte	Abdominalschmerzen, Verstopfung, IDS, GERD, ↑ Bauchumfang	Ileus, Syndrom des zyklischen Erbrechens, medikamenteninduzierte Übelkeit und Erbrechen
Hämatopoetisch	Anämie, aplastische Krise, skleraler Ikterus	Hämolyse, Anämie, extramedulläre Hämatopoese, Thrombozytose, Leukozytose, Splenomegalie	Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen, hypoplastische Anämie durch CKD
Hepatisch	Hyperbilirubinämie, hepatische Sequestration, Hepatitis, Transaminitis	Hepatomegalie, hepatische Kongestion, portale Hypertonie	Hepatische Fibrose, infektiöse Hepatitis, hepatorenales Syndrom
Immunsystem	Bakteriämie/Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis	Dentalabszess, Gingivitis, Ulzerationen des Beins	Transfusionsassoziierte Infektion, Salmonellenosteomyelitis
Muskuloskeletal	Knochennekrose, Daktylitis	Vertebrale Kompressionsfrakturen, maxilläre Hyperplasie, Gicht, Osteoporose	Orbitale Knochennekrose, Osteonekrose/avaskuläre Kiefernekrose, ↑ Risiko pathologischer Frakturen
Ophthalmologisch	Netzhautabhebung, Verschluss retinaler Arterien, Makularinfarkt	Sichelretinopathie, Makulopathie	Vorzeitiges Katarakt/Glaukom, ↑ Augeninnendruck
Pulmonal	Pulmonales Fetteembolie-Syndrom, Atelektase durch Hypoventilation, Lungenembolie	Lungenkrankheit, Hypoxämie/Hypoxie, Nachhypoxämie	In-situ-Lungenthrombose, Asthma, obstruktive Schlafapnoe, Rechts-Mittel-Lappensyndrom
Reproduktiv	Spontaner Abgang/Fehlgeburt, intrauterine Wachstumsverzögerung	Niedrige Spermienzahl/ eingeschränkte Spermienfunktion	Hypospermie durch Hydroxyharnstoff, Infertilität
Milz	Akuter Milzinfarkt, Milzabszess	Hypersplenismus	Risiko einer Milzruptur

CKD: chronische Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease); GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit (engl.: gastroösophageal reflux disease); IDS: irritables Darmsyndrom; MI: Herzinfarkt (engl.: myocardial infarction)
Quelle: National Academies of Sciences 2022

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Tabelle 3. Metabolische Probleme im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Thalassämie

Problem	Ursache	Konsequenzen
Chronische hämolytische Anämie	Niedriger Hämoglobinspiegel, ineffektive RBK, Zerstörung von RBK	Gewebehypoxie, die ursächlich ist für ↓ Energielevel, ↓ Verträglichkeit körperlicher Aktivität, verlangsamtes Wachstum. Unbehandelte Anämie kann zu Herzversagen führen
Zerstörung von RBK	Ineffektive Erythropoese führt zur Zerstörung von WBK-Vorläufern, was zu ↓ Kapazität des Immunsystems zur Erkennung und Bekämpfung von Infektionen führt	Entzündung, ↑ Infektionsrisiko
Folsäuremangel	Zerstörung von RBK, ↑ Folatbedarf zur Unterstützung des RBK-Stoffwechsels, ↑ Erythropoese	Abgeschlagenheit, Schwächegefühl, wunde Stellen im Mund, neurologische Probleme (Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwierigkeiten)
Erhöhte Eisenaufnahme	Hepcidin-Suppression (ein Hormon, das in der Leber produziert wird und die Eisenaufnahme und -verfügbarkeit reduziert) durch erythroide Faktoren, die von zerstörten erythroiden Zellen abgegeben werden; Eisenüberladung wirkt sich nachteilig auf die Bindung und Detoxifizierung von Eisen aus	Gelenkschmerzen, Abdominalschmerzen, Schwächegefühl, Herz-/Leberversagen
Disruption der Mikroarchitektur der Knochen	Expansion von erythropoetischem Gewebe führt zu mechanischen Schäden am Knochengewebe, ↑ Knochenresorption, Knochenerkrankung	Erhöhtes Risiko von Knochenfrakturen, Knochendeformitäten, Knochenschmerzen
RBK: rote Blutkörperchen; WBK: weiße Blutkörperchen Entnommen von: Fung 2023		

Funktionsstörung von mindestens zwei von drei wichtigen Organsystemen und zeigt sich häufig nach mehreren Tagen der Behandlung einer VOC im Krankenhaus, wenn die Schmerzen nachlassen. Eine Verschlechterung der Organfunktion verläuft häufig schnell und zeigt sich oft durch signifikante Veränderungen des Respirationsstatus oder der Nierenfunktion.

Sonstige gesundheitliche Komplikationen

Anämie

Chronische hämolytische Anämie ist ein typisches Kennzeichen der SZK. Die Symptome der Anämie sind Blässe, Abgeschlagenheit, verminderte Verträglichkeit von körperlicher Aktivität, Kurzatmigkeit und verminderte kognitive Funktion. Eine schwere Anämie wird mit schwerwiegenden Komplikationen wie Schlaganfällen bei Kindern mit SZK assoziiert. Der Schweregrad der Hämolyse wird mit schweren Komplikationen, einschließlich pulmonaler Hypertonie und chronischer Nierenkrankheit, assoziiert (Kato 2017).

Reproduktionsprobleme

Die reproduktiven und sexuellen Folgen der SZK wurden bisher kaum untersucht. Schwangerschaft wird als hohes Risiko betrachtet und schwangere Frauen sollten engmaschig überwacht werden, insbesondere auf Indikationen für medizinische Komplikationen (d. h. Harnwegsinfektionen, tiefe Venenthrombose), Schwangerschaftskomplikationen (d. h. Plazentainfarkt,

verzögertes fetales Wachstum) und Verschlechterung der SZK.

Neugeborene von Müttern mit SZK können von Problemen wie kleiner Körpergröße, gemessen am Gestationsalter und Frühgeburt, betroffen sein; die Konsequenzen dieser Komplikationen sind noch nicht vollumfänglich erforscht.

Zu den SZK-Komplikationen, die nicht auf ein bestimmtes Organsystem beschränkt sind, zählen:

- Nährstoffmangel durch Anorexie, Vitamin-D-, -E- und -A-Mangel, Zinkmangel, erhöhter Kalorienbedarf (siehe Modul 8);
- Komplikationen der Verfassung wie Abgeschlagenheit, Unverträglichkeit von körperlicher Aktivität;
- Schlafstörungen, Lethargie, chronische Schlaflosigkeit, Hypersomnie.

Psychosoziale Probleme

Neben den krankheits- und behandlungsbedingten Faktoren gibt es zahlreiche soziokulturelle, umweltbezogene, individuelle und wirtschaftliche Faktoren, die die Ergebnisse von Menschen, die mit der SZK leben, über den Verlauf des Lebens hinweg beeinflussen. Die psychosozialen Implikationen des Lebens mit der SZK werden in [Modul 8](#) präsentiert.

Transfusionsabhängige Thalassämie Häufige Komplikationen der TDT und ihr Management

Die Pathophysiologie der Thalassämie kann unabhängig von den verabreichten Behandlungen krankheitsbedingte Probleme verursachen. 2021 führte die UK Thalassemia Society eine Erhebung unter ihren Mitgliedern durch, um Daten zur Inzidenz von sekundären Erkrankungen und den Auswirkungen derselben auf die Lebensqualität zu sammeln. Von den 106 Befragten gaben 97 % an, dass sie mehr als eine sekundäre Erkrankung erworben hatten, 63 % hatten fünf oder mehr sekundäre Erkrankungen erworben und 32 % hatten zehn oder mehr sekundäre Erkrankungen erworben. Chronische Knochen- und Gelenkschmerzen, die zuvor in Publikationen unterrepräsentiert und in den meisten Situationen unterbehandelt waren, traten bei 83 % der Patienten auf und wurden bereits von Kindern im Alter von nur 3 Jahren berichtet (UKTS 2023).

Die wichtigste gesundheitlichen Komplikationen

Metabolisch

Während Fortschritte in Bezug auf das Wissen über und die Behandlung von transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) erzielt wurden, sorgen die Komplikationen, die durch die zugrundeliegende Pathophysiologie der Krankheit entstehen, dafür, dass Morbiditäten weiterhin und in höherer Inzidenz bei Personen mit zahlreichen Risikofaktoren sowie älteren Patienten auftreten (Tabelle 3). Diese Komplikationen können sich erheblich auf physische, mentale und psychosoziale Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auswirken.

Komplikationen aufgrund der Behandlung (d. h. Transfusionen) können aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Blut und Blutprodukten in manchen Regionen der Welt, der inadäquaten Bluttransfusionstherapie, der chronischen Eisenablagerung oder der inadäquaten Anwendung der Chelattherapie auftreten (Tarim 2022). [\[Das Management der Eisenüberladung \(d. h. Chelattherapie\) wird detailliert in Modul 5 dargestellt\]](#). Die sekundäre Eisenüberladung durch regelmäßige Transfusion kann zu Organschäden aufgrund von toxischen Effekten der Eisenansammlung im Herzen, in der Leber und in den endokrinen Drüsen führen. Daher wird die Versorgung von Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, an den klinischen Verlauf und das Profil des einzelnen Patienten angepasst, mit Fokus auf der Verbesserung der Anämie und der Regulierung der Eisenüberladung und ihrer Komplikationen (Taher 2025; Makis 2021).

Endokrine und Wachstumsstörungen

Endokrine Störungen sind die vier Hauptursachen von Komplikationen bei TDT-Patienten und manifestieren sich als Wachstumsverzögerung aufgrund von hypergonadotropem Hypogonadismus, Anomalien im Glucoseprofil, Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus und Knochenerkrankungen (mit assoziierter niedriger Knochenmineraldichte), hohem Risiko für Frakturen, Anomalien bei Knochenumbau markern und Vitamin-D-Mangel. Die primäre Ursache für endokrine Störungen ist die frühzeitige Toxizität von Eisenansammlungen in den endokrinen Drüsen.

Wachstumsbeeinträchtigungen

Wachstumsstörungen treten bei jungen Patienten mit TDT häufig auf und sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, darunter chronische Anämie, Hypoxie, Eisenüberladung, Nährstoffmängel und chronische Lebererkrankung (UKTS 2023).

Multidisziplinäres Management

- Die primäre Behandlung von Wachstumsbeeinträchtigungen ist die Optimierung des Transfusionsplans mit Sicherstellung eines Prä-Transfusions-Hb von 10 g/dL, personalisierter Eisenchelat-Therapie und frühzeitiger Feststellung und Behandlung von Endokrinopathien wie Hypothyreose (Walker 2025).
- Beginnend zum Zeitpunkt der Präsentation und anschließend in Intervallen von 6 Monaten sind Messungen von Körpergröße, Gewicht, Body-Mass-Index, Körpergröße im Sitzen, Wachstumsrate und Tanner-Stadium durchzuführen, um das Wachstum anhand von standardisierten Wachstumsgeschwindigkeitstabellen basierend auf Alter und Geschlecht zu beurteilen.
- Fortführung des Screenings bis zum Erreichen der erwachsenen Körpergröße und Abschluss der pubertären Entwicklung (Casale 2025). Messungen sollten kartographiert und die Wachstumsgeschwindigkeit berechnet werden, um eine schnelle Erkennung von Anomalien zu sicherzustellen.
- Wird Kleinwuchs festgestellt, sind Labortests durchzuführen, um die Ursachen zu ermitteln, z. B. niedriger Hämoglobinspiegel (Anämie), Eisenüberladung, Entzündung, Funktionsstörungen von Leber und Nieren, abweichende Elektrolyten und/oder Nährstoffmängel.
- Wachstumshormonstörungen lassen sich bei Kindern,

die vom Kleinkindalter an ausreichend behandelt werden, grundsätzlich vermeiden.

- Die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon, die Behandlung der Wachstumshormonstörung, gefolgt von der Behandlung des Hypogonadismus kann sich bei Kindern günstig auswirken. Rekombinantes Wachstumshormon wird als subkutane Injektion zur Schlafenszeit verabreicht, um die metabolischen Effekte der normalen Wachstumshormonsekretion so gut wie möglich nachzuahmen.
- Bei Erwachsenen werden Wachstumshormonstörungen mit einem ungünstigen Lipidprofil, vermehrt auftretenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen und verminderter Knochenmineraldichte, Muskelstärke und Fähigkeit zur Ausführung körperlicher Aktivität, kognitiver Funktion und Lebensqualität assoziiert (UKTS 2023). Derzeit gibt es keine starke Evidenz für die Supplementierung von Wachstumshormonen bei Erwachsenen.
-

Hypogonadismus

Hypogonadismus ist primär auf die Eisenüberladung in den Gonaden oder der Hypophyse zurückzuführen, was zu Gonadenversagen bzw. zu Gonadotropinversagen führt. Bei Jugendlichen zeigt sich Hypogonadismus als verzögerte oder nicht vollständig abgeschlossene Pubertät, was definiert wird als fehlende Entwicklung der Brüste bei Mädchen bis zum Alter von 13 Jahren oder primäre Amenorrhö bis zum Alter von 15 Jahren und als fehlende testikuläre Entwicklung bei Jungen bis zum Alter von 14 Jahren (Palmert 2012).

Multidisziplinäres Management

- Anwendung der Einteilung in Tanner-Stadien beginnend ab dem Alter von 10 Jahren zur Beurteilung der pubertären Entwicklung in Abständen von 6 Monaten. Belege für die Wachstumsverzögerung zeigen sich häufige im Alter von 8 bis 12 Jahren.
- Der Zeitpunkt der Initiierung einer Hormonersatztherapie ist schwierig zu bestimmen. Menschen mit verzögerter Pubertät können dennoch über erhebliches Wachstumspotenzial verfügen. Daher ist eine sorgfältige Beurteilung und Überwachung durch ein Expertenteam aus pädiatrischen Endokrinologen ratsam.
- Initiierung von Gesprächen mit Patienten/Angehörigen über die Auswirkungen der verzögerten Pubertät und Beurteilung ihres Verständnisses in Bezug auf mögliche Ursachen und Behandlungen.

Störungen des Glucosemetabolismus

Beeinträchtigungen der Glucoseregulierung und Diabetes mellitus sind häufige und signifikante Komplikationen der Thalassämie (UKTS 2023). Die Hauptursache für diese Störungen sind Eisenansammlungen in der Bauchspeicheldrüse, die die pankreatischen β -Zellen schädigen, und so die Insulinsekretion reduzieren. Lebererkrankungen und HCV können ebenso eine Beeinträchtigung der Glucoseregulierung verursachen. Auch die Sarkopenie bei Erwachsenen kann zu Insulinresistenz beitragen und das Einsetzen von Diabetes beschleunigen.

Management im multidisziplinären Team: Screening

- Jährliche Abnahme des OGTT und Fructosamin-Tests ab dem Alter von ca. 10 Jahren oder früher bei entsprechender Familienanamnese.
- Intensivierung/erneute Evaluierung der Chelattherapie, Erwägung der Kombination von Wirkstoffen zur Normalisierung der Eisenüberladung, evaluiert durch kardiologisches und hepatisches MRT.
- Messung des Fructosamin-Spiegels alle 6 Monate zur Erkennung von Trends der glykämischen Kontrolle; HbA1c und glykiertes Hb-Tests sind bei TDT unzuverlässig.
- Bei Menschen mit Symptomen der Hyperglykämie (Durst, Polyurie, Polydipsie oder Hefepilzinfektionen) sollten unverzüglich Plasmaglukose und Fructosamin-Spiegel bestimmt werden.

Management im multidisziplinären Team: Behandlung

- Aufklärung von Patienten/Angehörigen zum Testen des Blutzuckers zu Hause zur Überwachung der glykämischen Kontrolle und zur Erkennung von Hypoglykämie oder schwerer Hyperglykämie.
- Wenn eine Störung des Glucosemetabolismus diagnostiziert wurde, Bereitstellung von Informationen an Patienten/Angehörige zu einem gesunden Lebensstil (geeignete Ernährung, regelmäßige Aktivität, Gewichtskontrolle, ballaststoffreiche Ernährung).
- Patientenmanagement gemäß den Behandlungszielen und Empfehlungen bei Diabetes Typ 1 und Typ 2.

Kardiovaskulär

Hypertrophe Kardiomyopathie und Herzversagen bleiben eine häufige Todesursache bei Patienten mit TDT und werden sowohl durch die Krankheit selbst als auch durch die Behandlungen verursacht, z. B. durch die Ansammlung von Eisen im Herzen, die aus häufigen Bluttransfusionen resultiert, Hämolyse, erhöhte Eisenaufnahme im Darm und fehlende Eisenausscheidungsmechanismen im Körper

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Tabelle 4. Häufige kardiovaskuläre Probleme bei TDT-Patienten, ihre Ursache und ihr Management

Problem	Ursache	Management
Akutes Herzversagen	Eisenüberladung des Herzens	Sofortige Verabreichung der Chelattherapie mit DFO oder einer Kombination aus DFO + DFP; kardiologische und hämodynamische Überwachung, Verabreichung von Medikamenten gegen akutes Herzversagen
Arrhythmie: 1) Ventrikuläre Tachykardie 2) Vorhofflimmern	Ansammlung von Eisen im Herzen, Inzidenz ↑ mit höherem Alter	Initiierung der Chelattherapie mit DFO zum Management für beide Probleme. 1) Einsetzen eines Schrittmachers 2) Kardioversion

DFP: Deferipron; DFO: Deferoxamin; TDT: transfusionsabhängige Thalassämie (engl.: transfusion-dependent thalassemia)
Quelle: Walker 2025

(Ali 2021; Taher 2021). Kardiale Rhythmusstörungen wie chronisches Vorhofflimmern sind ebenfalls häufige kardiologische Manifestationen der SZK. Heute ermöglicht die verbreitete Anwendung der Eisenchelat-Therapie zur Verhinderung einer exzessiven Eisenladung Patienten das Überleben bis ins höhere Alter, wenngleich die erheblichen kardiovaskulären Probleme, die sie haben, eine kontinuierliche Überwachung und Behandlung erfordern (Walker 2025).

Im Allgemeinen sind kardiovaskuläre Komplikationen primär mit der Eisenspeicherung und chronischer Anämie assoziiert (Tabelle 4).

Management im multidisziplinären Team: Überwachung

- Routinemäßige Kontrolluntersuchungen unter Einbeziehung eines multidisziplinären Teams und Beurteilung der Herzfunktion insgesamt zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Problemen.
- Kinder sollten im Alter zwischen 6 und 8 Jahren ihre erste Überweisung zu einer umfassenden kardiologischen Untersuchung erhalten; nachfolgende Untersuchungen sollten in Abständen durchgeführt werden, die den Symptomen und der Angemessenheit der Chelation entsprechen.
- Überwachung der Eisenkonzentration im Herzen zur Feststellung kardiovaskulärer Probleme. MRT wird zur Beurteilung der Eisenladung im Herzen empfohlen, steht jedoch gegebenenfalls nicht überall zur Verfügung, insbesondere nicht in ressourcenschwachen Ländern. Serum-Ferritin-Messungen stehen in den meisten Kliniken leichter zur Verfügung.
- Echokardiogramm (EKG)
- 24-Stunden-Holter-EKG oder Belastungstest

- Rechtsherzkatheterisierung
- CT-Scan-Angiographie
- Screening und Behandlung von endokrinen und metabolischen Komorbiditäten zur Verhinderungen und Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten

Management im multidisziplinären Team: Prävention

- Beibehaltung eines Hämoglobinwerts vor der Transfusion von 10 g/dL und
- regelmäßige Verabreichung eines effektiven Eisenchelat-Therapieplans.

Management im multidisziplinären Team: Behandlung

- Eisenchelatoren wirken effizient zur Senkung der Eisenladung. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Einhaltung der Therapie zu beurteilen, wenn der Serum-Ferritin-Spiegel steigt oder sich auf hohem Niveau befindet.
- Anweisung und Ermutigung von Patienten zu kardiovaskulären Routineuntersuchungen und zur Meldung von Symptomen von kardiovaskulären Krankheiten (d. h. Kurzatmigkeit, Gefühl eines „rasenden“ Herzschlags, Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust, Schwindel, Schmerzen oder Taubheit in Armen oder Beinen) an Fachkräfte des Gesundheitswesens sowie Besprechung von Bedenken mit Fachkräften des Gesundheitswesens.
- Versicherung gegenüber Patienten/Angehörigen, dass Herzdysfunktionen reversibel sein können, wenn zeitnah eine Therapie eingeleitet wird und dass das Aufsuchen von Einrichtungen der Gesundheitsversorgung im Fall des Auftretens von Symptomen wichtig ist.
- Besprechung von Präventivmaßnahmen mit Patienten/Angehörigen, einschließlich:

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

- o Management von Komorbiditäten;
- o Anpassungen des Lebensstils, z. B. durch regelmäßige körperliche Aktivitäten, Beibehaltung eines normalen Körpergewichts, Verzicht auf Alkohol und Rauchen.

Leber-/Nierenkrankheiten und hepatozelluläres Karzinom

Die Leberkrankheit zählt zu den Hauptmortalitätsursachen bei TDT. Chronische Ablagerungen von Eisen in der Leber begünstigen die Leberfibrogenese und die chronische Erkrankung der Leber führt zur Zirrhose. Zirrhose kann außerdem durch virale Hepatitis-B- (HBV) und -C- (HCV)-Infektionen verursacht werden (Taher 2018; Fung 2023). Die hepatische Eisenüberladung und eine chronische HCV-Infektion können gemeinsam wirken und den Leberschaden verschlimmern; beide sind Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms.

Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom ist das am häufigsten auftretende Malignom bei TDT; als Todesursache ist das hepatozelluläre Karzinom prävalenter geworden und übersteigt mittlerweile die Todesfälle durch Herzerkrankungen bei diesen Patienten (Origa 2025; Walker 2025).

Die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms in dieser Population ist dieselbe wie in der allgemeinen Bevölkerung. Die Diagnose TDT gilt nicht länger als Kontraindikation zur Lebertransplantation als Behandlungsoption bei Patienten ohne schwere pulmonale Hypertonie oder subklinisches Herzversagen.

Management im multidisziplinären Team: Überwachung

- Überwachung von Leberfunktionstests alle 3 Monate oder jeden Monat, wenn die Ergebnisse bei mehr als dem 5-fachen der oberen Grenzen der Normalwerte liegen
- Ultraschalluntersuchung der Leber jährlich oder halbjährlich bei Abweichungen
- Körperliche Untersuchung zur Beurteilung der Anzeichen von Eisenüberschuss wie Hautpigmentierung und Hepatomegalie oder Aszites in späteren Stadien der Lebererkrankung
- Labortests: Aminotransferase, Aspartattransaminase (AST), Alanintransaminase (ALT). Verlängerte Prothrombinzeit, niedriger Albuminspiegel, hoher Serum-Bilirubin-Wert bei schwerer hepatischer Beeinträchtigung
- Frühzeitige Diagnose des hepatozellulären Karzinoms ist der Schlüssel zur Erzielung günstiger Ergebnisse; Screening mit Ultraschall, FibroScan und Alpha-Fetoprotein (AFP) alle 6 Monate.

Management im multidisziplinären Team: Behandlung

- Konsultation mit Hepatologen
- Optimierung der Eisenchelation
- Optimierung der Verabreichung antiviraler Wirkstoffe bei viraler Hepatitis
- Beurteilung der Einhaltung der Chelation durch den Patienten
- Aufklärung von Patienten/Angehörigen über die Bedeutung des regelmäßigen Screenings auf hepatozelluläre Karzinome und Bereitstellung von Informationen über Screening-Zentren.

Knochenerkrankung

Knochenerkrankungen tragen umfassend zur Morbidität bei Menschen mit Thalassämie bei und können durch inadäquate Transfusion, Anwendung von Deferoxamin (DFO), das Nichterreichen der maximalen Knochendichte und progressiven Knochenschwund bei Erwachsenen verursacht werden. Inadäquate Transfusionen können zu Verformungen von Schädel und Gesicht führen. Reduzierte Knochendichte kann durch Knochenmarksexpansion und Eisenüberladung, Auswirkungen der Thalassämie und sekundäre Faktoren wie endokrine Störungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder Nährstoffmängel sowie mangelnde körperliche Aktivität verursacht werden (Casale 2025). Sarkopenie, die zu Knochenfragilität und -frakturen führt, kann ein unterrepräsentierte Risikofaktor für Knochenerkrankungen sein.

Multidisziplinäres Management

- Aufklärung von Patienten/Angehörigen über die Notwendigkeit zur Aufnahme von Calcium über die Nahrung, Änderungen der Ernährungsgewohnheiten sollten als erste Option zur Erreichung der Zielaufnahme erörtert werden, Zinksupplementation (Piga 2017).
- Aufklärung von Patienten/Angehörigen über die Einhaltung gesunder Veränderungen des Lebensstils, die das Erreichen und Beibehalten der maximalen Knochendichte fördern: Rauchentwöhnung, Vermeidung exzessiven Alkoholkonsums, Belastungstraining (UKTS 2023), Exponierung gegenüber Sonnenlicht.
- Rechtzeitige Verabreichung von Bluttransfusionen zur Verhinderung irreversibler Verformungen im Zusammenhang mit der Knochenmarksexpansion
- Überwachung des DFO zur Beibehaltung einer sicheren Dosierung zur Minimierung des Risikos von Knochentoxizität
- Frühzeitige Diagnose und Behandlung von Hypogonadismus und anderen Endokrinopathien

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

- Erwägung von Bisphosphonaten und anderen knochenspezifischen Wirkstoffen bei Patienten mit rückläufiger Knochendichte/Osteoporose
- Überwachung des Vitamin-D-Spiegels ab dem Alter von 2 Jahren alle 3 bis 6 Monate und Bereitstellung von Nahrungsergänzungsmitteln nach Bedarf
- Initiierung von Frakturpräventionsinterventionen bei Personen mit Sturzrisiko wie älteren Patienten (d. h. Aufklärung über die Einrichtung eines sicheren häuslichen Umfelds, Übungen/Therapie zur Verbesserung der Muskelstärke/-masse).

Knochenschmerzen

Knochenschmerzen sind häufig auftretende Beschwerden, die sich nachteilig auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Menschen mit Thalassämie auswirken. Die Beschwerden treten im unteren Rücken, im mittleren Rücken, in den Beinen und im Kopf auf und können lokalisierter oder allgemeiner Natur sein (Oliveros 2013).

Die Schmerzen können akut auftreten oder chronisch sein, können von Fachkräften des Gesundheitswesens nicht ausreichend erkannt werden und der Schweregrad kann mit dem Alter zunehmen.

Multidisziplinäres Management

- Beurteilung der Schmerzen zur Identifizierung der Ursache, sofern möglich.
- Beurteilung des Schweregrades und der Häufigkeit des Auftretens von Schmerzen und ihrer Auswirkungen auf die Aktivitäten des Alltags.
- Schrittweise Verabreichung von Schmerzmitteln, beginnend mit nichtopioiden Medikamenten und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten und übergehend zu starken Opioiden, je nach Anforderung zur Schmerzlinderung. Anweisungen zu und Initiierung von nichtpharmakologischen und kognitiven Methoden, die für einige Patienten hilfreich sein können.

Dentale Komplikationen

Die meisten dentalen Manifestationen von Thalassämie können gehandelt werden und können unter Umständen durch Überwachung und frühzeitige Erkennung verhindert werden. Leider ist das Bewusstsein für dentale Komplikationen unter Ärzten in vielen Gegenden der Welt eingeschränkt ausgeprägt. Daher ist es im Rahmen der Bereitstellung einer hochwertigen Versorgung von essenzieller Bedeutung, dass Zahnärzte Hämatologen konsultieren oder Überweisungen an solche vornehmen, wenn umfassende Dentaleingriffe erforderlich sind.

Zahlreiche orofaziale Manifestationen der Thalassämie können auftreten, wenn auch heutzutage selten

(Textfeld 6). Wenngleich diese Veränderungen nicht zwingend lebensbedrohlich sind, stehen sie eng mit der Gesundheit insgesamt und mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung.

Textfeld 6. Orofaziale Manifestationen

Veränderungen der Gesichts-/Kieferknochen: Vergrößerung des Oberkiefers, maxilläre Sinusreduktion/Nasalobstruktion, medikamentenbedingte Osteonekrose des Kiefers

Zähne: verzögerte dentale Entwicklung; Veränderungen der Dentalmorphologie, Zahnverfärbungen, variierende Grade von Malokklusion (d. h. Überbiss), Dentalkaries, Migration und Abstand der oberen Frontzähne, Zahnfäule

Weichgewebe: Blässe von Zahnfleisch und Mundschleimhaut; Verfärbung von Mundschleimhaut, schmerzhaftes Schwellen der Speicheldrüsen und trockener Mund, wunde/brennende Zunge

Quellen: Kumar 2025; UKTS 2023

Die medikationsbedingte Osteonekrose des Kiefers wird mit der Antiresorptionstherapie assoziiert (z. B. Bisphosphonate), die bei TDT zur Anwendung kommt und kann sich spontan oder nach einem mundchirurgischen Eingriff entwickeln. Vor Beginn einer antiresorptiven Therapie sollten Patienten ein Dental-Screening durchlaufen; Zähne in schlechtem Zustand sollten gezogen, Mundprothesen sollten angepasst und es sollte Beratung zu Mundhygiene und Rauchentwöhnung gegeben werden. Es liegen keine schlüssigen Belege für die Wirksamkeit einer Intervention für das Management einer medikamentenbedingten Osteonekrose des Kiefers vor.

Multidisziplinäres Management

- Einbeziehung von Fachkräften des Gesundheitswesens aus mehreren Disziplinen, darunter Hämatologen und Kinderärzte, in die Patientenversorgung.
- Durchführung einer Risikobeurteilung vor der invasiven dentalen Intervention, gefolgt von geeigneten individualisierten Behandlungsinterventionen.
- Anregung von Patienten/Angehörigen zur Aufrechterhaltung einer regelmäßigen präventiven Zahnpflege.
- Aufforderung von Patienten zur schnellstmöglichen Meldung aller unerwünschten Symptome wie Zahnverlust, Schmerzen oder Schwellungen.
- Bestärkung der Mundpflege, einschließlich der Verwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta.
- Initiierung von dringenden Maßnahmen, einschließlich antimikrobieller Therapie, bei Menschen mit akuten dentalen Infektionen/Abszessen (UKTS 2023; Kumar 2025).

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Sonstige gesundheitsbedingte Komplikationen

TDT ist eine komplexe Krankheit mit zahlreichen langfristigen Auswirkungen auf verschiedene Systeme des Körpers (**Tabelle 5**). Diese Probleme sind primär auf die suboptimale Anämie und/oder Eisenüberladung oder auf die Nebenwirkungen von Behandlungen zurückzuführen (El-Beshlawy 2024). Die Liste der tatsächlichen und

potenziellen Komorbiditäten und Komplikationen bei TDT ist lang – zu lang, um sie in diesem Modul angemessen zu besprechen. Eine vollständige Liste der krankheits- und behandlungsbedingten Komplikationen bei TDT entnehmen Sie bitte den UK Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassemia in the UK und den Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia (TDT) der Thalassemia International Federation.

Tabelle 5. Häufige Komplikationen bei TDT

Komplikation	Ätiologie und Risikofaktoren	Managementstrategien
Gallensteine	Infektion/Entzündung der Gallenblase und des Gallengangs; voranschreitendes Alter	Entfernung der Gallenblase mittels Laparoskopie
Ulzerationen des Beins	Voranschreitendes Alter, Eisenüberladung, Hyperkoagulabilität, Splenektomie	Regelmäßige Untersuchung/Screening auf dermatologische Manifestationen von Ulzerationen des Beins; gute Wundhygiene; Kompressionstherapie nach Bedarf; Management von Komplikationen wie Schmerzen und Infektionen. Verabreichung von CSGF. Bereitstellung von Beratungen zu Veränderungen des Lebensstils, die die Heilung fördern und die Rezidivwahrscheinlichkeit senken, darunter regelmäßiges Spaziergehen, Vermeidung von Beintrauma und Anwendung von Pflegecremes. Überweisung an Dermatologie oder plastische Chirurgie für Hauttransplantationen, falls erforderlich.
Ophthalmologische Manifestationen	Zu den Manifestationen zählen Veränderungen der Augenoberfläche (d. h. trockene Augen), Linsentrübung, DFO-Retinopathie (d. h. Nachtblindheit). Zu den Ätiologien zählen zugrunde liegende Erkrankungen, Eisenüberladung/Eisenchelat-Therapie	Überweisung an Ophthalmologie, enge ophthalmologische Überwachung von Patienten, die kontinuierlich DFO i. v. erhalten.
Nierenkrankheit	Nierensteine, verursacht durch erhöhtes Risiko von Hyperkalzurie. Renale glomeruläre Dysfunktion aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung/Eisenüberladung. Eisenchelation kann zu Nierenverletzungen führen.	Routinemäßige Beurteilung der Nierenfunktion, monatlich bei Patienten, die DFX erhalten. Konsultation mit Nierenspezialisten
Extramedulläre Hämatopoese	Suboptimale Transfusionsunterstützung. Symptome entsprechen der Stelle der Masse und ihren Auswirkungen auf die angrenzenden Organe.	↑ Bluttransfusionen zur Supprimierung der ineffektiven Erythropoese. Verabreichung von Hydroxyharnstoff, niedrigdosierte Strahlentherapie, dekompressiver chirurgischer Eingriff oder paraspinale Massen.
Infektionskrankheiten	HCV und assoziierte Lebererkrankung. Große Variabilität der Arten von Infektionen, je nach geographischem Standort und Zugang zur Gesundheitsversorgung. Weitere Ursachen: Eisenüberladung, ineffektive Erythropoese, Hämolyse, Anämie, Splenektomie, Bluttransfusionen, Stammzelltransplantation.	Leukodepletion von Einheiten roter Blutkörperchen. Aufklärung von splenektomisierten Patienten zum erhöhten Infektionsrisiko, zur Vermeidung von Infektionen und zu Maßnahmen, die bei Infektionen zu ergreifen sind. Impfung gegen HBV, Grippe, Pneumokokken- und Meningokokken-Infektionen. Prophylaktische Antibiotikatherapie bei Patienten, die sich einer Splenektomie unterziehen. Gute Körperhygiene, Desinfektion der Phlebotomiestelle.
Abgeschlagenheit	Orale Chelation, Anämie, psychosoziale Ursachen.	Anregung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität, Beratung des Patienten bei der Planung und Priorisierung der täglichen Aktivitäten und zum Trinken von Wasser/Tee in ausreichender Menge. Pharmazeutische Wirkstoffe: Luspatercept

CSGF: kolonie-stimulierender Wachstumsfaktor (engl.: colony stimulating growth factor); DFO: Deferoxamin; DFX: Deferasirox; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; i. v.: intravenös

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Literaturverzeichnis

Ali S, Mumtaz S, Shakir, HA, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genom Med* 2021; 9:e1788.

Alshurafa A, Soliman AT, DeSanctis V, et al. Clinical and epidemiological features and therapeutic options of avascular necrosis in patients with sickle cell disease (SCD): a cross-sectional study. *Acta Biomed* 2023; 94(5). DOI: 10.23750/abm.v94i5.14603.

American Stroke Association. Sickle cell disease and pediatric stroke risk. 2024. Verfügbar in: Sickle Cell Disease and Stroke | American Stroke Association. Abruf: März 2025.

Arduini GAO, Trovo de Marqui AB. Prevalence and characteristics of priapism in sickle cell disease. *Hemoglobin* 2018; 42:73-77.

Baker C, Grant AM, George MG, et al. Contribution of sickle cell disease to the pediatric stroke burden among hospital discharges of African Americans 1997-2012. *Pediatric Blood Cancer* 2015; 62:2076-2081.

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Advances* 2020; 4(12):2656-2702.

Brandow AM, DeBaun MR. Key components of pain management for children and adults with sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2018; 32:535-550.

Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA* 2010; 303:1288-1294.

Carroll CP, Haywood C, Fagan P, Lanzkron S. The course and correlates of high hospital utilization in sickle cell disease: evidence from a large, urban Medicaid managed care organization. *Am J Hematology* 2009; 84:666-670.

Casale M, Baldini M, Giusti A, et al. Growth Abnormalities, Endocrine, and Bone Disease. In: *Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT)*, 5. Ausgabe, 2025. Taher AT, et al (ed). *Thalassemia International Federation*, Cyprus.

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances* 2020; 4:327-355.

Dampier C, et al. AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *Journal of Pain* 2017; 18(5):490-498.

Day ME, Rodeghier M, DeBaun MR. Children with HbS β 0 thalassemia have higher hemoglobin levels and lower incidence rate of acute chest syndrome compared

to children with HbSS. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(11):e27352.

DeBaun MR Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Advances* 2020; 4(8):1554-1588.

De Silva Junior GB, et al. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Journal* 2012; 34(2):156-164.

El-Beshlawy A, Dewedar H, Hindawi S, et al. Management of transfusion-dependent beta-thalassemia (TDT): expert insights and practical overview from the Middle East. *Blood Review* 2024; 63:101138.

Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, et al. Differences in sensory pain, expectation, and satisfaction reported by outpatients with cancer or sickle cell disease. *Pain Management Nursing* 2018; 19:322-332.

Ezenwa MO, Molokie RE, Wilkie DJ, et al. Perceived injustice predicts stress and pain in adults with sickle cell disease. *Pain Management Nursing* 2015; 16:294-306.

Field JJ, Stocks J, Kirkham FJ, et al. Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia. *Chest* 2011; 139:563-568.

Forni GL, Giansin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with beta-thalassemia major followed over 50 years. *American Journal of Hematology* 2023; 98:381-387.

Friend A, Settlemeyer TP, Girzadas D. Acute Chest Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28722902.

Fung EB, Schryver T, Angastiniotis M. Nutrition in thalassemia & pyruvate kinase deficiency: a guideline for clinicians. *Thalassemia International Federation* 2023.

Haywood C, Diener-West M, Strouse J, et al. Perceived discrimination in health care is associated with a greater burden of pain in sickle cell disease. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48:934-943.

Howard J, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British Journal of Hematology* 2015; 169(4):492-505.

Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 2017;30:191-201.

Kato G, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *Journal of Clinical Investigation* 2017; 127:750-760.

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a

Module VII: Umgang mit häufig auftretenden Problemen in Bezug auf Pathophysiologie und Behandlung von Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

review. JAMA 2022; 328:57-68.

Kumar N, Hattab FN. Oral and Dental Care. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT), 5. Ausgabe, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassaemia International Federation, Cyprus.

Lanzkron S, et al. The burden of emergency department use for sickle-cell disease: an analysis of the national emergency department sample database. American Journal of Hematology 2010; 85(10):797-799.

Liem RI, Lanzkron S, Coates D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. Blood Advances 2019; 3:3867-3897.

Makis A, Voskaridou E, Papassotiriou I, Hatzimichael E. Novel therapeutic advances in beta-thalassemia. Biology (Basel) 2021; 10:546. doi: 10.3390/biology10060546.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press, 2022.

Oliveros O, Trachtenberg F, Haines D, et al. Pain over time and its effects on life in thalassemia. American Journal of Hematology 2013 88. doi: 10.1002/ajh.23565.

Opoku-Asare B, Ntim OK, Awere-Duodu A, Donkor ES. Sickle cell disease and antimicrobial resistance: a systematic review and meta-analysis. Infec Dis Rep 2025; 17:32

Origa R, Giancesin B, Zappu A, et al. Luspatercept for transfusion-dependent beta-thalassemia: real-world experience in a large cohort of patients from Italy. Am J Hematol 2025; 100:1651-1655

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. New England Journal of Medicine 2012; 366:443-453.

Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. Lancet Haematolog 2023; 10:e633-686.

Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1):272-277.

Ruffo GB, Russo R, Casini T, et al. Nephrological complications in hemoglobinopathies : SITE Good Practice. J Clinical Medicine 2023; 12:7476

Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. Annals of Internal Medicine 2008; 148(2):94-101

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia

International Federation 2025. Verfügbar in: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. NEJM 2021; 384:727-743

Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of beta-thalassemia in adults. Blood 2018; 132:1781-1791.

Tanabe P, Spratling R, Smith D, et al. Understanding the complications of sickle cell disease. American Journal of Nursing 2019; 119(6):26-35.

Tarim HS, Öz F. Thalassemia major and associated psychosocial problems: a narrative review. Iran Journal of Public Health 2022; 51:12-18.

United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS). Standards of the Clinical Care of Children and Adults living with Thalassaemia in the United Kingdom, 4th Edition. 2023. Verfügbar in: Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf.

Walker JM, Farmakis D. Cardiovascular Disease. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (Ed). Thalassaemia International Federation, Cyprus.

Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014; 10:1033-1048.

Notes

Zusammenfassende Punkte

- Die Anerkennung der Herausforderungen, vor denen Menschen mit Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie stehen, kann helfen, die Lebensqualität und das emotionale Wohlbefinden dieser Patienten zu verbessern.
- Patienten und ihre Pflegepersonen brauchen Aufklärung und Unterstützung, damit sie sich sowohl um ihre Gesundheit als auch um ihren Alltag kümmern können.
- Junge Menschen sollten unterstützt und ermutigt werden, Verantwortung für die Selbstversorgung und für das Treffen von Entscheidungen zur Gesundheitsversorgung zu übernehmen.
- Eine Beurteilung der Lebensqualität (QoL) sollte Teil der regelmäßigen Überprüfung der Fortschritte jedes Patienten sein und kann hilfreich für die Hervorhebung tatsächlicher und potenzieller Probleme sein.
- Patienten dabei zu helfen, einen persönlichen „gesunden Lebensstil“ zu definieren, umfasst die Fragestellung, was sie zufrieden und glücklich macht.
- Bei älteren Patienten besteht unabhängig davon, wie leicht ihre krankheits- und behandlungsbedingten Symptome sind, kontinuierlich ein gewisser Grad an Verschlechterung der Funktionsweise der Endorgane, je nach Genotyp der Krankheit, genetischem Hintergrund, Lebensstil, Zugang zu Gesundheitsversorgung und Umfeld.

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Zusammenfassende Punkte:

- A Auswirkungen der Krankheit und der Behandlung auf die gesundheitsbezogene
 - i) Bei Kindern und Jugendlichen
 - ii) Bei Erwachsenen
 - iii) Bei Eltern und Pflegepersonen
- B Förderung eines gesunden Lebensstils
- C Ernährung
- D Übergang von pädiatrischen zu adulten Diensten der Gesundheitsversorgung
- E Herausforderungen bei älteren Erwachsenen mit Sichelzellkrankheit und transfusionsabhängiger Thalassämie

Literaturverzeichnis

Auswirkungen der Krankheit und der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wenngleich Patienten mit optimal behandelter Sichelzellerkrankung (SZK) und transfusionsabhängiger Thalassämie (TDT) heute ein nahezu normales Leben führen können, bleibt die Versorgung global gesehen in vielen Ländern suboptimal. Das Leben der betroffenen Personen wird durch soziokulturelle und sozioökonomische Faktoren beeinflusst, die die Auswirkungen der Krankheit verstärken können, insbesondere bei solchen Personen, die ethnischen Minderheiten angehören (National Academy of Sciences 2022). Die mit der Krankheit und Behandlung assoziierten Komplikationen können sich auf die mentale Gesundheit von Menschen, die mit SZK oder TDT leben, auswirken: Das Risiko von Depressionen ist erhöht, und die Bewältigungskompetenz wird umfassend herausgefordert. Bei Kindern und Jugendlichen können die schulischen Leistungen beeinträchtigt sein, bei Erwachsenen die Beschäftigungsaussichten und die Beibehaltung einer Beschäftigung. Die Bereitstellung von psychosozialer Versorgung ist daher eine essenzielle Komponente der ganzheitlichen Versorgung von Menschen mit einer Hämoglobinopathie. Dies kann Patienten und Pflegepersonen helfen, die emotionalen Auswirkungen der Krankheit zu bewältigen, Unruhe und Depression zu lindern und die Lebensqualität (QoL) zu verbessern (UKTS 2023).

Alle Mitglieder des multidisziplinären Teams sollten die psychosozialen, anthropologischen und unterstützungsbezogenen Bedürfnisse dieser Patienten berücksichtigen. Darüber hinaus sollten bei der Bereitstellung von Versorgung der familiäre Kontext und die Entwicklung/Lebensphase der Person berücksichtigt werden, damit sichergestellt ist, dass die Versorgung und die Behandlungsempfehlungen auf den einzelnen Patienten zugeschnitten und für diesen geeignet sind. Zusätzlich zu den physischen und psychosozialen Symptomen der Krankheit und ihren Auswirkungen auf die Familie, die Beziehungen, das emotionale Wohlbefinden und die Lebensqualität muss das Kind oder der Erwachsene sich auch invasiven, komplexen und fordernden Behandlungen unterziehen und häufige Krankenhausbesuche auf sich nehmen und ist lebenslang auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten angewiesen.

Die Diagnose SZK kann sich in Kombination mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status negativ

auf die Ergebnisse auswirken. Krankheitsbedingte Komplikationen können die mentale Gesundheit von Menschen mit SZK belasten, weil sie das Risiko einer Depression erhöhen und die Bewältigungsressourcen überfordern können. 20 % bis 57 % der Jugendlichen und Erwachsenen mit SZK leiden an depressiven Störungen, und 6 % bis 29 % berichten über Angststörungen. Diese Anteile sind höher als in der allgemeinen Bevölkerung (Treadwell 2023). Kinder und Jugendliche haben unter Umständen Schwierigkeiten, ihre akademischen Ziele zu erreichen, und Erwachsene haben Probleme, ihre Beschäftigung zu halten. Für einige ähnelt das Leben mit SZK dem wiederholten Auftreten eines psychologischen Traumas (Wilson 2023).

Es überrascht nicht, dass Thalassämie, insbesondere TDT, und die Behandlungen (d. h. Transfusionen und Chelat-Therapie) erhebliche Auswirkungen auf die QoL von Erwachsenen haben können. Im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung sind die Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRGoL) im physischen und emotionalen Bereich sowie in Bezug auf die Sozialfunktion bei Erwachsenen mit TDT niedriger (Gan 2016; Scalone 2008). Darüber hinaus sind Ängste, Depressionen und wahrgenommene Behandlungshürden, einschließlich der Schwierigkeiten und Kosten im Zusammenhang mit der fortgesetzten Behandlung, erheblich negative Prediktoren für die HRQoL bei erwachsenen Patienten (Maheri 2020).

Kinder und Jugendliche

Kindern sind anfälliger für emotionale und verhaltensbezogene Probleme, die durch die stressbeladenen Umstände, in denen sie leben, verursacht werden. Kinder im schulpflichtigen Alter verpassen unter Umständen den Unterricht aufgrund von Behandlungsplänen oder Nebenwirkungen der Krankheit, was zu verhaltensbezogenen gesundheitlichen Komplikationen führt. Ein häufig übersehenes psychosoziales Problem, das sich auf die QoL von Kindern und Jugendlichen auswirkt, ist das mit SZK oder TDT einhergehende Stigma. Die Angst vor Diskriminierung beeinträchtigt den Wunsch eines Kindes, zu einer Schulkasse oder sozialen Gruppe zu gehören.

Zu den Strategien zur Verbesserung der QoL und zur Linderung des Gefühls von Depression und Isolation bei Kindern und Jugendlichen zählt die Bereitstellung relativ einfacher psychologischer Interventionen wie:

- altersgerechte Aufklärung von Kindern über die Krankheit und die Behandlung;
- Demonstration von Techniken im Umgang mit Stress und Förderung von Entspannungsübungen;
- Angebot von Hilfe bei der Kontrolle negativer Emotionen;

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

- Anregung zu Interaktion und Kommunikation mit Freunden und Kollegen;
- Unterstützung bei der Planung von Arztbesuchen und Transfusionen im Einklang mit Unterrichtsplänen und sozialen Aktivitäten.

Im Internet zur Verfügung stehende Selbsthilfeprogramme können ebenfalls wertvoll sein, wenn es darum geht, jungen Patienten bei der Bewältigung ihrer Situation zu helfen.

Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRGoL) vermindert sein, weil sie unter Umständen Wachstumsverzögerungen, einen verzögerten Eintritt in die Pubertät und soziale Isolation erleben. Wenn die Vermutung besteht, dass kognitive oder entwicklungsbezogene Probleme vorliegen, sollte eine Überweisung an die klinische Psychologie und bei Bedarf auch an einen Neuropsychologen erfolgen.

Erwachsene

Bei Erwachsenen sind Ängste, Depressionen und wahrgenommene Behandlungshürden, einschließlich der Schwierigkeiten und Kosten im Zusammenhang mit der fortgesetzten Behandlung, erheblich negative Prediktoren für die QoL (Maheri 2020).

Zu den Interventionen, die Erwachsenen bei der Bewältigung ihrer Situation helfen sollen, zählen:

- Routinemäßiges Screening und Fragen zu Gefühlen von Depression, Ängsten und anderen sozialen und verhaltensbezogenen Gesundheitskomponenten;
- Nachfragen zu möglichen finanziellen Herausforderungen, einschließlich der Bezahlung von Medikamenten, und Verweis auf Finanzierungsquellen nach Bedarf;
- Verweis an Sozialarbeiter oder Fallmanager zur Unterstützung in Bezug auf Krankenversicherung, Reisen, Unterkunft und Beschäftigungsfragen.

Eine QoL-Beurteilung sollte Teil der regelmäßigen Überprüfung der Fortschritte jedes Patienten sein. Dazu stehen verschiedene Tools zur Verfügung, die sich einfach anwenden lassen und in klinischen Studien validiert wurden. Die Ergebnisse der Beurteilung sollten an die Mitglieder des multidisziplinären Teams weitergegeben werden, damit tatsächliche und potenzielle Probleme erkannt und geeignete Interventionen erarbeitet werden können. Beispiele für solche Tools sind:

- TranQoL (Fragebogen zur transfusionsabhängigen Lebensqualität);
- PedsQL TM (Pediatric Quality of Life Inventory TM);
- QoL-Tool der Weltgesundheitsorganisation;

- SF-36 (kurzer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).

Patienten und ihre Pflegepersonen stehen vor dauerhaften physischen und psychosozialen Herausforderungen, die unter anderem damit zusammenhängen, dass die Betroffenen ihre Verantwortung für die Verbesserung und Erhaltung ihrer Gesundheit zurückgewinnen und eine gleichwertige Partnerschaft in Bezug auf ihre Versorgung eingehen und halten müssen. Die Befähigung von Patienten wird definiert als ein Prozess, durch den Menschen mehr Kontrolle über Entscheidungen und Handlungen gewinnen können, die ihre Gesundheit beeinflussen (Weltgesundheitsorganisation). Beispiele für die Befähigung von Patienten sind die Unterstützung über maßgeschneiderte Interventionen zur Aufklärung, die Einrichtung eines Dialogs mit Fokus auf Zuhören statt Handeln auf Seiten der Fachkraft des Gesundheitswesens, die aktive Einbeziehung des Patienten in die Versorgung sowie die Anerkennung der Präferenzen und Werte des Patienten (Wakefield 2018). In diesem Zusammenhang ist auch zu überlegen, wann Patienten keine vollständige Ehrlichkeit in Bezug auf lebens einschränkende Krankheiten benötigen, wenn es um ihre Befähigung geht (Abb. 1). Die Befähigung von Patienten und ihren Pflegepersonen zur aktiven Teilhabe an der Entscheidungsfindung und dem Gesundheitsmanagement ist von entscheidender Bedeutung für die Stärkung ihrer Selbstwahrnehmung und Unterstützung auf ihrem Weg.

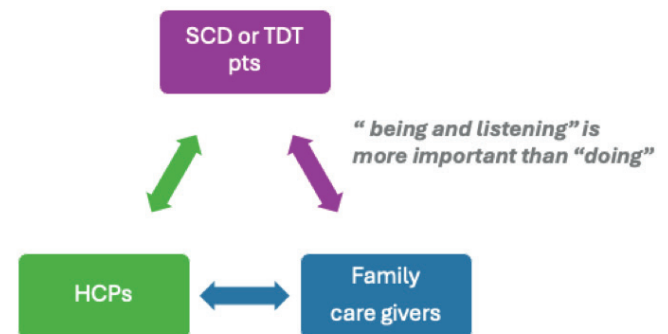


Abbildung 1. Befähigung von Patienten auf dem Patientenpfad, Beibehaltung der funktionalen Kommunikation zwischen Patienten, Gesundheitsdienstleistern (HCP) und Angehörigen/Pflegepersonen (Wakefield 2018).

Eltern und Pflegepersonen

Wenn ein Kind die Diagnose SZK oder TDT erhält, ist dies eine Herausforderung für die Angehörigen, und geeignete Unterstützung ist bereitzustellen, um die Familie in die Lage zu versetzen, über gegebenenfalls entstehende Probleme zu sprechen.

Die Herausforderungen der mentalen Gesundheit, vor

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

denen Pflegepersonen von Kindern mit SZK oder TDT stehen, wurden bisher nicht umfassend untersucht. Einige dieser Herausforderungen sind:

- das Erleben von Unwohlsein, Schmerzen oder Leid des Kindes;
- finanzielle und psychologische Probleme;
- der chronische Verlauf von SZK und TDT;
- Pläne und Komplikationen der Behandlungen;
- fehlende Unterstützungsnetzwerke/soziale Kontakte;
- Mangel an Gesundheitsdiensten;
- Unsicherheit in Bezug auf die Zukunft des Patienten;
- Überwindung des in manchen Kulturen vorhandenen Stigmas in Bezug auf SZK und TDT;
- Schuldgefühle, weil das kranke Kind versorgt werden muss und nicht genügend Zeit für andere Familienmitglieder bleibt (Punaglom 2019; Yousuf 2022).

Strategien zur Unterstützung von Eltern und Pflegepersonen:

- Bemühungen zur Etablierung einer starken und vertrauensvollen Beziehung zu Eltern/Pflegepersonen;
- Sicherstellung, dass Eltern/Pflegepersonen über ein adäquates Verständnis in Bezug auf SZK und TDT verfügen;
- Verweis von Eltern/Pflegepersonen an Unterstützungsgruppen und Ermutigung zur Ausübung von spirituellen und religiösen Aktivitäten, sofern diese für sie wichtig sind;
- Verweis von Eltern/Pflegepersonen auf Informationsquellen für finanzielle Unterstützung.

Förderung eines gesunden Lebensstils

Ein gesunder Lebensstil ist wichtig, und bei Menschen mit SZK oder TDT geht es beim gesunden Lebensstil auch um das Management der Krankheit. Beide Krankheiten lassen sich gut managen, wenn der Patient/die Pflegeperson die Bedeutung der Inanspruchnahme regelmäßiger medizinischer Versorgung und der Einhaltung der Medikations- und Transfusionspläne zur Senkung des Risikos des Entstehens von Komplikationen versteht. Weitere Aspekte eines gesunden Lebensstils sind die Aktualisierung des Impfstatus, eine ausgewogene Ernährung (siehe den folgenden Abschnitt), Sport und die Verbindung und Interaktion mit Menschen sowie der Beitrag zur Gesellschaft (Angastiniotis 2025).

Textfeld 1. Strategien zur Unterstützung von Patienten, Angehörigen und Pflegepersonen zu einem besseren Leben mit SZK und TDT

- Mitglieder des multidisziplinären Teams sollten sich der Bedeutung von kulturellen Einflüssen auf die Gesundheit bewusst sein.
- Die psychosozialen Bedürfnisse und Herausforderungen der betroffenen Personen im Verlauf ihres Lebens sollten priorisiert werden, um eine umfassende und effektive Versorgung zu bieten.
- Psychologische Unterstützung durch Fachleute sollte zu kritischen Meilensteinen bereitgestellt werden, einschließlich Erstdiagnose, erste Transfusion, Pubertät, Übergang zur Erwachsenenversorgung und anderer wichtiger Lebensereignisse wie Universitátsaufnahme, erstes Beschäftigungsverhältnis, Heirat, Schwangerschaft und Elternschaft.
- Es sollten Gelegenheiten für Zusammenkünfte von Patienten in Selbsthilfegruppen geschaffen werden.
- Änderungen der Behandlung sollten mit den Patienten/Pflegepersonen vollumfänglich besprochen und die Gründe erläutert werden. Informationen zu Behandlungsoptionen, einschließlich der Vor- und Nachteile, sollten ebenfalls vollumfänglich besprochen werden.
- Unterstützungsnetzwerke sollten vorhanden sein und hinzugezogen werden, wenn der betroffenen Person schlechte Neuigkeiten überbracht werden müssen. Das multidisziplinäre Team sollte sich der Möglichkeit von Depressionen, Selbstmordgedanken und Selbstschädigung als Reaktion auf schlechte Neuigkeiten bewusst und entsprechend vorbereitet sein.

Impfungen: Kleinkinder, ältere Kinder und Jugendliche sollten die geplanten Impfungen und weitere Impfungen nach Empfehlung des Hausarztes erhalten. Erwachsene sollten sich regelmäßig gegen Grippe impfen lassen.

Sport: Regelmäßige körperliche Aktivität gehört zu einem insgesamt gesunden Lebensstil und hilft dabei, bessere Gesundheitsergebnisse zu erzielen. Bestimmte anstrengende Sportarten können unter Umständen nicht ausgeübt werden, aber die meisten Kinder und Erwachsenen können sich moderat sportlich betätigen, z. B. Fahrradfahren, Laufen, Spaziergehen, Yoga und Schwimmen.

Beziehungen: Jugendliche und junge Erwachsene vermeiden unter Umständen das Eingehen intimer Beziehungen, weil sie Angst davor haben, als anders angesehen zu werden. Unterstützende Beziehungen zu pflegen ist jedoch ein wichtiger Teil des Lebens. Freunde, Kollegen, Klassenkameraden und Familienmitglieder können im Umgang mit SZK und TDT sowie bei der Bewältigung von Stress im Alltag helfen.

Bildung: Der Besuch einer Schule oder Universität ist ein hilfreicher Schritt in Richtung sozialer Integration. Unterstützung innerhalb der Familie und ein

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

guter Gesundheitszustand helfen dem Patienten, Bildungserfolge zu erzielen. In manchen Ländern wird Schülern oder Studenten mit SZK oder TDT finanzielle Unterstützung zur Deckung der Bildungsausgaben angeboten.

Ein gutes Gefühl zur eigenen Person (d. h. glücklich und zufrieden sein, ein Gefühl der Sinnhaftigkeit erleben und Selbstwertgefühl) und der sozialen Integration sind wichtige Komponenten für das Wohlbefinden insgesamt. Soziale Isolation, Marginalisierung und Diskriminierung, seien sie empfunden oder real, werden mit schlechten psychosozialen und mentalen gesundheitlichen Ergebnissen assoziiert.

Weitere Maßnahmen zur Unterstützung von Patienten bei Entscheidungen für einen gesunden Lebensstil:

- Ermutigung des Patienten, Verantwortung für den eigenen Gesundheitszustand zu übernehmen, (d. h. Einnahme von Medikamenten gemäß Verordnung, Ergreifen von Maßnahmen zur Verhinderung von Infektionen);
- Anregung des Patienten zur Ausübung von Aktivitäten, die die spirituelle Entwicklung stärken;
- Gemeinsam mit dem Patienten Ermittlung von stressauslösenden Ereignissen und Maßnahmen, die ihm helfen können, den Stress im Alltag zu reduzieren (z. B. Auswahl und Ausübung von körperlichen Aktivitäten, die Freude bereiten, Atem- und Entspannungsübungen, Anhören von entspannenden Audioaufnahmen, Gespräche mit einem Berater);
- Unterstützung des Patienten bei der Definition eines persönlichen „gesunden Lebensstils“: Was macht ihn/ sie zufrieden und glücklich und womit kann er/sie sich gelegentlich belohnen?

Ernährung

Die Bedeutung einer ausgewogenen Ernährung wird in Bezug auf SZK und TDT weitgehend unterschätzt, und ein Nährstoffmangel kann bei einer signifikanten Anzahl von Patienten auftreten. Die Mangelernährung variiert in diesen Populationen erheblich je nach Herkunftsland, wobei in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen die Prävalenz der Mangelernährung am größten ist (Fung 2023). Mangelernährung kann zahlreiche und schwere Folgen haben, darunter Wachstumsstörungen, verzögerte pubertäre Entwicklung, gestörte Immunfunktion und Insulinsekretion sowie Veränderungen des Lipidprofils (Fung 2023). Bei der SZK werden Mikronährstoffmängel mit einer Zunahme akuter Schmerzschübe in Verbindung gebracht (Darbari 2020). Eine ausgewogene Ernährung, sowohl was die Kalorienaufnahme, als auch was die Qualität der Lebensmittel betrifft (d. h. Inhalt an

Mikronährstoffen) ist die Voraussetzung für adäquates Wachstum und die Erhaltung einer optimalen Gesundheit. Nährstoffmangel andererseits wird von vielen Faktoren beeinflusst, z. B. kulturellen und wirtschaftlichen Faktoren sowie individuellen Vorlieben und Verträglichkeiten.

Eine verbesserte Strategie für die Ernährungsunterstützung sollte Teil des Engagements insgesamt zur Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens dieser Menschen sein. Zunächst sollten vor allem Ernährungsberater aktive Mitglieder des multidisziplinären Versorgungsteams sein.

Textfeld 2. Empfehlungen zur Erreichung einer ausgewogenen Nährstoffaufnahme

- Routinemäßiges Screening von Patienten auf Mangelernährung/ Risiko der Mangelernährung durch Fachkräfte des Gesundheitswesens mit entsprechender Kompetenz und Ausbildung
- Patienten, bei denen ein hohes Risiko der Entwicklung von Nährstoffmängeln besteht, sollten eine Ernährungsbeurteilung durch einen Ernährungsberater erhalten, und es sollte ein Ernährungsplan erarbeitet werden
 - o Variablen, die sich auf den Ernährungsstatus auswirken können, z. B. Infektionsrisiko, Dehydration, Gebrechlichkeit, gastrointestinale Erkrankungen und medikamentöse Behandlungen (Transfusion, Eisenüberladung) sind bei der Erstellung des Ernährungsplans zu berücksichtigen
- Routinemäßige Messung von Parametern in Bezug auf Wachstum und Ernährung
- Aufklärung von Patienten/Angehörigen über die Bedeutung einer abwechslungs- und nährstoffreichen Ernährung mit hohem Antioxidantienanteil (Obst und Gemüse)
- Zinkergänzung bei Patienten mit Zinkmangel, schlechtem Wachstum und reduzierter Knochendichte
- Vitamin-D-Ergänzung bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel
- Tägliche Multivitamin-/Mineralergänzung kann bei Patienten hilfreich sein, sollte jedoch eine ausgewogene, gesunde, nährstoffreiche Ernährung nicht ersetzen

Eine Warnung für TDT-Patienten: Einige Lebensmittel sind von Natur aus sehr eisenlastig, während andere mit Eisen angereichert werden. Eisen ist in Fleisch, Fisch und bestimmtem Gemüse (z. B. Spinat) enthalten. Anderen Produkten wie Getreideflocken und Orangensaft kann Eisen zugesetzt werden.

Übergang von pädiatrischen zu adulten Diensten der Gesundheitsversorgung

Der Übergang wird definiert als zweckgerichteter geplanter Prozess im Umgang mit den medizinischen, psychosozialen, bildungsbezogenen und beruflichen Anforderungen von

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen medizinischen und physischen Erkrankungen, während sie vom Gesundheitsversorgungssystem für Kinder in das für Erwachsene wechseln (Blum 1993). Dieser Übergangszeitraum birgt ein hohes Risiko für die Nichtinanspruchnahme von Gesundheitsdiensten und für die Nichteinhaltung der Therapie. In den meisten Fällen geht der Übergang mit physischen, biologischen, entwicklungsbezogenen und psychosozialen Veränderungen im Zusammenhang mit der Adoleszenz einher.

Der Übergang von der pädiatrischen zur adulten Versorgung ist ein schwieriger und nicht einheitlich verlaufender Vorgang bei jungen Menschen mit Hämoglobinopathie. Häufig finden sich auf diesem Weg Hindernisse wie mangelnde Unterstützung und Widerstand auf Seiten des jungen Menschen. Häufig werden dann Folgetermine bei dem neuen Gesundheitsdienst nicht eingehalten, und sie wenden sich stattdessen wieder an den Kinderarzt oder die Notfallversorgung. Verpasste Termine können zu irreversiblen, verhinderbaren Komplikationen und sogar zum Tod führen (Bell 2007).

Junge Menschen können besorgt auf den Übergang in die Erwachsenenversorgung reagieren. Solche Sorgen können das Verlassen des Kinderarztes, das Kennenlernen neuer Dienstleister, die Kompetenz und Expertise neuer Dienstleister, die Fortsetzung der Versorgung und die Flexibilität des Übergangs betreffen, einschließlich der adäquaten Vorbereitung durch Dienstleister (Bryant 2011). Die von Bryant durchgeführte Studie ergab unter

jungen Menschen Gefühle von Trauer und Angst vor dem Unbekannten in Bezug auf den Wechsel in das unbekannte Erwachsenen Umfeld. Einige junge Menschen bestätigten, dass sie sich zum Wechsel in die adulte Versorgung gedrängt fühlten, ohne richtig darauf vorbereitet worden zu sein (Bryant 2011). Andererseits geben Eltern die Kontrolle über die medizinische Versorgung des Jugendlichen unter Umständen nur zögerlich ab und machen sich Sorgen um die Einhaltung der Medikation nach dem Übergang in die adulte Versorgung.

Um den Übergang zu erleichtern, empfiehlt Bryant (2011) die Aufnahme von Gesprächen mit dem jungen Erwachsenen lange vor dem Übergang in die adulte Versorgung und zwar bereits ab dem Alter von 12 Jahren (UKTS 2023). Wegen des Gefühls der Isolation während der Übergangsphase kann sich ein Peer-Monitoring, also die Unterstützung und Anleitung durch eine ältere Person mit Erfahrung, als hilfreich erweisen. Die Fachpflegekraft ist in einer idealen Position, um in diesem Setting die konsistente Versorgung und Aufklärung zu initiieren. Um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen, sollte das multidisziplinäre Team Zeit investieren, um sich während des Übergangs um Patienten und Angehörige zu kümmern.

Das Programm „Got Transition“ (White 2020) empfiehlt die folgenden Interventionen zur Unterstützung von jungen Erwachsenen und ihren Eltern/Pflegepersonen beim Übergang in die adulte Versorgung. Vorschläge für die Implementierung eines individualisierten und umfassenden Übergangs werden in **Tabelle 1** gegeben.

Tabelle 1. Empfehlungen zur Erleichterung des Übergangs von der pädiatrischen in die adulte Versorgung

Übergangsphase	Actions
Beurteilung der Bereitschaft für den Übergang	Regelmäßige Überprüfung der Bereitschaft für den Übergang, beginnen im Alter von 14 bis 16 Jahren, zur Identifizierung von Anforderungen und Besprechung derselben mit dem jungen Menschen und seinen Eltern/Pflegepersonen, was die Selbstversorgung und die Nutzung von Gesundheitsdiensten betrifft. Angebot von Aufklärung und Ressourcen zu erforderlichen Kompetenzen während der Beurteilung der Bereitschaft für den Übergang.
Übergangsplanung	Erarbeitung und regelmäßige Aktualisierung des Versorgungsplans, einschließlich der Ergebnisse der Beurteilung der Bereitschaft, der Ziele und priorisierten Maßnahmen des jungen Menschen, des Pflegeplans, der medizinischen Zusammenfassung und des Notfallversorgungsplans. Individualisierung des Plans zur Berücksichtigung persönlicher und kultureller Präferenzen. Vorbereitung des jungen Menschen und der Eltern/Pflegepersonen auf eine erwachsene Herangehensweise an die Versorgung, einschließlich rechtlicher Herausforderungen bei der Entscheidungsfindung sowie Datenschutz und Einwilligung, Selbstfürsorge und Zugang zu Informationen. Feststellung der Notwendigkeit von Unterstützung bei Entscheidungsfindungen, gegebenenfalls Verweis an Rechtsberater. Planung des optimalen Timings des Übergangs des jungen Menschen in die adulte Versorgung. Berücksichtigung kultureller Präferenzen bei der Übergangsplanung.
Versorgungsübergang	Vorbereitung von Unterlagen für den Übergang, einschließlich der abschließenden Beurteilung der Bereitschaft, des Versorgungsplans mit Übergangszielen, der medizinischen und pflegerischen Berichte und der Rechtsdokumente (falls erforderlich). Bestätigung der Rolle des Kinderarztes bei der Versorgung, bis der junge Mensch bei einem Gesundheitsdienstleister für Erwachsene vorstellig geworden ist.
Nachverfolgung des Übergangs	Kontaktaufnahme mit dem jungen Menschen und/oder den Eltern/Pflegepersonen zur Bestätigung der Wahrnehmung des ersten Termins in der Erwachsenenversorgung. Bestätigung des Wechsels zu einem Gesundheitsdienstleister für Erwachsene.
Entnommen von: White 2020	

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Vorschläge für Pflegekräfte zur Unterstützung junger Patienten bei der Anpassung an die adulte Versorgung:

- Planung eines Teils der Arzttermine ohne Anwesenheit von Eltern/Pflegepersonen zum Aufbau von Gesundheitsversorgungsautonomie;
- Ermutigung zur Äußerung von Ängsten und Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang;
- Bereitstellung von Aufklärung zu Diagnose, Behandlung und Präventivmaßnahmen direkt an den jungen Erwachsenen zur Anregung zur Übernahme der Verantwortung für die Selbstversorgung;
- Ermutigung des jungen Erwachsenen zur Teilnahme an Gesprächen über Behandlungsentscheidungen (Bryant 2011).

Herausforderungen bei älteren Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung und transfusionsabhängiger Thalassämie

Aufgrund der fest etablierten standardisierten Behandlung und der Fortschritte in Bezug auf das Verständnis von SZK und TDT wurden signifikante Verbesserungen in Bezug auf das Überleben von Patienten mit diesen Hämoglobinkerkrankungen erzielt. Jedoch sind altersbedingte Komplikationen im Zusammenhang mit SZK und TDT, die in der Vergangenheit kaum auftraten, heute zunehmend Herausforderungen für Gesundheitsdienstleister sowie für die betroffenen Patienten und ihre Pflegepersonen (Tabelle 2). Eine longitudinale Studie unter SZK-Patienten ergab, dass ca. die Hälfte der Patienten in ihrer fünften Lebensdekade eine Form der irreversiblen Schädigung von Lunge, Nieren, Gehirn, Netzhaut oder Knochen aufwies, die die QoL signifikant beeinträchtigte (Powars 2005). Das deutet darauf hin, dass Patienten mit diesen Krankheiten, unabhängig davon, wie leicht ihre krankheits- und behandlungsbedingten Symptome sind, kontinuierlich einen gewissen Grad an Verschlechterung der Funktionsweise der Endorgane, je nach Genotyp der Krankheit, genetischem Hintergrund, Lebensstil, Zugang zu Gesundheitsversorgung und Umfeld erleben (Shet 2019). Ebenso zeigen sich mit dem Älterwerden der Population von Menschen mit TDT zuvor nicht umfassend beschriebene Komplikationen wie das hepatozelluläre Karzinom und das Vorhofflimmern (Taher 2018) sowie die Leberfibrose und Zirrhose (UKTS 2023) in zunehmender Häufigkeit.

Ältere Patienten mit SZK und TDT benötigen mehr Unterstützung im Umgang mit den zahlreichen krankheitsbedingten Komplikationen, die während des Alterns auftreten, zusätzlich zu den Erkrankungen, die

mit dem physiologischen Altern einhergehen (Thein 2018). Nicht nur patientenzentrierten Herausforderungen sondern auch die mangelnde Anerkennung der wachsenden Population älterer Erwachsener mit Hämoglobinopathien und die unzureichende Verfügbarkeit von Ressourcen zum Umgang mit diesen Menschen zeigen, dass keine einheitliche empfohlene und angemessene Versorgung bereitgestellt wird (Shet 2019).

Ältere Patienten sollten in regelmäßigen Abständen eng überwacht werden. Patienten, die stabil sind und dann mit einer Verschlechterung des Zustands vorstellig werden, sollten sofort auf die Präsenz neuer Komorbiditäten untersucht werden. Die Koexistenz weiterer chronischer Krankheiten, insbesondere wenn diese schlecht kontrolliert sind, kann zu einer Verschlechterung der SZK oder TDT führen. Wie es auch bei älteren Menschen ohne Hämoglobinopathien der Fall ist, sollten die Medikation dieser Patienten routinemäßig überprüft, Dosisanpassungen nach Bedarf vorgenommen und ihr soziales Umfeld regelmäßig beurteilt werden.

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Tabelle 2. Komplikationen bei älteren Patienten	
Altersbedingte Komplikationen	Management
Jede klinische Komplikation	Enge, regelmäßige Überwachung älterer Patienten, um eine frühzeitige Erkennung und Intervention zu ermöglichen. Überweisung an Spezialisten.
Herz-Kreislauf-Erkrankungen bleiben eine signifikante Ursache von Morbidität; Arrhythmien treten zunehmend bei Erwachsenen auf, die in der Vergangenheit eine Eisenüberladung gezeigt haben.	Bereitstellung von Aufklärung über Anzeichen/Symptome von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und darüber, wann medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen ist. Behandlung von Arrhythmien gemäß der Standardpraxis in der allgemeinen Bevölkerung.
Knochenerkrankungen werden durch zahlreiche Faktoren verursacht und stehen mit einer signifikanten Reduzierung der QoL des Patienten in Zusammenhang, weil sie zu Schmerzen führen und die Mobilität einschränken.	Nahrungsergänzung in Form von Vitamin D, Calcium, Bisphosphonaten. Physiotherapie. Beurteilung der Schmerzen und der Auswirkungen auf den Alltag; Unterstützung von Patienten bei der Priorisierung von Aktivitäten, Einnahme von Schmerzmitteln nach Verordnung
Krebsrisiko (hepatozelluläres Karzinom, andere solide und hämatologische Tumore)	Bereitstellung von Informationen über das Risiko an Patienten/Pflegepersonen; Beratung zu regelmäßigen Checkups und Krebs-Screenings/Früherkennungstests. Behandlung wie in der allgemeinen Bevölkerung.
Nierenfunktionsstörung	Beurteilung auf Komorbiditäten wie Hypertonie und Diabetes. Früherkennung ist essenziell → regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion; Überwachung der Dosis und der Art der Chelat-Therapie. Überweisung an die Nephrologie. Nierenersatztherapie gegebenenfalls erforderlich.
Anämie	Abnahme von Hämoglobinspiegel; Beurteilung auf zugrunde liegende Ursachen, ausschließlich der Primärdiagnose. Vitamin-B12 -Ergänzung, Beurteilung der Nährstoffaufnahme und Korrektur von Mängeln.
Pulmonal	Beurteilung von beeinträchtigter Sporttoleranz, Nachfrage zu Atemproblemen beim Schlafen. Lungenfunktionstests, Screening auf andere Ursachen (Lungenkrebs).
Schlaganfall, vorübergehende ischämische Anfälle.	Evaluierung der zugrundeliegenden Risikofaktoren (Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie, Vorhofflimmern; Bluttransfusion.
Chronische Schmerzen	Beurteilung von Art, Intensität, Stelle, derzeitiger Anwendung von Schmerzmitteln und Wirkung. Konsultation mit Schmerzspezialisten. Anpassung/Hinzugabe von Schmerzmitteln, Opioiden zur Erreichung der Verbesserung/Wiederherstellung der QoL.
Entnommen von: Motta 2020; Shet 2019	

Textfeld 3. Empfohlene Gesundheitsmaßnahmen und ambulantes Management bei älteren Patienten mit Hämoglobinkrankheiten
• Bereitstellung von altersangepasster Aufklärung für Patienten und Pflegepersonen • Verabreichung geeigneter Immunisierungen • Jährliches Screening auf durch Blut übertragene Krankheiten (Hepatitis C, HIV) bei transfusionsabhängigen Patienten • Screening und Prävention von chronischen Komplikationen (Eisenüberladung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Hypertonie) • Jährliche ophthalmologische Untersuchung auf Retinopathie • Beurteilung von Knochengesundheit und Ulzerationen des Beins • Beurteilung von Stress und Depression • Beurteilung von Schmerzen und Anwendung von Narkotika • Beurteilung der Blutparameter und physiologischer Messungen (Sauerstoffsättigung, Blutdruck)
Quelle: Thein 2017

Module VIII: Bereitstellung von Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Literaturverzeichnis

Angastiniotis M, Fung EB. Lifestyle and Quality of Life. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Bell L. Adolescents' dialysis patient transition to adult care: a cross-sectional survey. *Pediatric Nephrology* 2007; 22:720-726.

Blum RW, Garell DM, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health* 1993; 14:570-576.

Bryant R, Young A, Cesario S, Binder B. Transition of chronically ill youth to adult health care: experience of youth with hemoglobinopathy. *Journal of Pediatric Health Care* 2011; 25:275-283.

Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. *European Journal of Haematology* 2020; 105:237-246.

Fung EB, Angastiniotis M. Nutrition. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) 5. Ausgabe, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Gan GG, Hue YL, Sathar J. Factors affecting quality of life in adult patients with thalassaemia major and intermedia. *Ann Acad Med Singapore*. 2016; 45: 520-523.

Maheri M, Rohban A, Sadeghi R, Joveini H. Predictors of quality of life in transfusion-dependent thalassemia patients based on the PRECEDE model: a structural equation modeling approach. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(2): 157-163.

Motta I, Mancarella M, Macron A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with β -thalassemia. *Expert Review in Hematology* 2020; 13:85-94.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press 2022.

Powars DR, Chan LS, Hiti A, et al. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005; 84:363-376.

Punaglom N, Kongvattananon P, Somprasert C. Experience of parents caring for their children with thalassemia: challenges and issues for integrative review. *The Bangkok Medical Journal* 2019; 15(1):100-106

Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1905-1917.

Shet AS, Thein SL. A growing population of older adults with sickle cell disease. *Clinical Geriatric Medicine* 2019; 35:349-367.

Taher AT. Thalassemia. *Lancet* 2018;391:155-167

Thein SL, Tisdale J. Sickle cell disease—unanswered questions and future directions in therapy. *Seminars in Hematology* 2018; 55:51-52.

Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology* 2017; 49:1-9.

Treadwell MJ. Mental health and psychological resilience in sickle cell disease. *The Lancet Hematology* 2023; 10:E569-E571.

United Kingdom Thalassemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4. Ausgabe, 2023. Verfügbar in: Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf. Abruf: Mai 2025.

Yousuf R, Akter S, Wasek SM, et al. Thalassemia: a review of the challenges to the families and caregivers. *Cureus* 2022; 14(12):e32491.

Wakefield D, Bayly J, Selman LE, et al. Patient empowerment, what does it mean for adults in the advanced stages of a life-limiting illness: a systematic review using critical interpretive synthesis. *Palliative Medicine* 2018; 32:1288-1304

White P, Schmidt A, Shorr J, et al. Six Core Elements of Health Care Transition™ 3.0. Washington, DC: Got Transition, The National Alliance to Advance Adolescent Health, July 2020. Verfügbar in: Six Core Elements - Transitioning Youth to an Adult Health Care Clinician Package. Abruf: Juni 2025.

Wilson SR. Mental health disorders are prevalent and influence outcomes in patients with sickle cell disease. *Hematologist* 2023; 20. doi.org/10.1182/hem.V20.6.202366

Rückseite:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Maria-Domenica Cappellini (Mailand, Italien)

Lucia De Franceschi (Verona, Italien)

Georgiadi Elpida (Athen, Griechenland)

Giada Giuliani (Verona, Italien)

Carol Krcmar (Deutschland)

Luhanga Musumadi (Riad, Saudi-Arabien)

Nowell Ngwenya (Dublin, Irland)

Silvia Vitale (Verona, Italien)

Datum der Erstellung: 11.2025

Copyright© 2025, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten