

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. DR. h. c. MARTINA MÜLLER-SCHILLING, MHBA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Charakterisierung von Endokrinopathien und Knochenstatus bei behandelten Beta-
Thalassaemie-Patienten

Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rawan Al Kubeitari
2025

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. DR. h. c. MARTINA MÜLLER-SCHILLING, MHBA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Charakterisierung von Endokrinopathien und Knochenstatus bei behandelten Beta-
Thalassaemie-Patienten

Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rawan Al Kubeitari
2025

Dekan: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Martina Müller-Schilling, MHBA

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Christa Büchler

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1 Relevanz des Themas	8
1.2 Aktueller Stand der Therapie und wissenschaftlicher Kontext.....	8
1.2 Zielsetzung der Arbeit:.....	9
2. Hintergrundwissen zur Beta-Thalassaemie.....	10
2.1 Definition und Klassifikation der Beta-Thalassaemie	10
2.2 Pathophysiologie und genetische Aspekte	10
2.3 Inzidenz, Prävalenz und globale Verbreitung der β -Thalassaemie	11
2.4 Diagnostik der β -Thalassaemie	12
2.5 Therapie der β -Thalassaemia major	13
2.5.1 Symptomatische Therapie	13
2.5.2 Kurative Therapieoptionen	13
3. Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie-Patienten	15
3.1 Definition und Typen von Endokrinopathien	15
3.2 Pathophysiologie der Hormon- und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie	15
3.3 Häufige Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie ..	17
3.3.1 Gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus.....	17
3.3.2 Hypothyreose.....	17
3.3.3 Nebenschilddrüsen-Dysfunktion	18
3.3.4 Nebennierenrindeninsuffizienz.....	18
3.3.5 Hypogonadismus	19
3.3.6 Wachstumsstörungen.....	19
3.3.7 Osteoporose und andere Knochenstoffwechselstörungen	20
3.4 Diagnostik und klinisches Management	20
3.4.1 Diagnostische Ansätze für Endokrinopathien bei Beta-Thalassaemie	20
3.4.2 Hormontherapien und andere therapeutische Ansätze zur Behandlung der Endokrinopathien.....	23
3.4.3 Therapie des Diabetes mellitus.....	24
3.4.4 Therapie der Osteoporose	24

4. Material und Methoden.....	26
4.1 Datenerhebung	26
4.2 Patientenbezogene Parameter.....	28
4.3 Klinische Parameter	28
4.3.1 Laborwerte.....	28
4.3.2 Vitalparameter, Körpergröße, Gewicht und Alter	29
4.3.3 Osteodensitometrie (DXA).....	30
4.3.4 Standardabweichung des IGF-1 und ihre klinische Bedeutung in dieser Studie.....	31
4.3.5 WHO-BMI-Kategorien (5–19 Jahre).....	32
4.4 Auswertung und statistische Analyse.....	32
5. Ergebnisse	34
5.1 Patienten	34
5.1.1 Untersuchungsanzahl.....	34
5.1.2 Alter und Geschlecht	34
5.2 Deskriptive Statistik klinischer Parameter	34
5.2.1 Beurteilung der kortikotropen Achse	35
5.2.3 Beurteilung der gonadotropen Achse	40
5.2.4 Beurteilung der somatotropen Achse	40
5.2.5 Beurteilung des Knochenstoffwechsels.....	47
5.2.6 Beurteilung des Glukosestoffwechsels:	51
6. Diskussion.....	52
6.1 Entwicklung der kortikotropen Achse.....	52
6.2 Entwicklung der thyreotropen Achse.....	54
6.2.1 Autoimmunität nach Stammzelltransplantation	54
6.3 Entwicklung der gonadotropen Achse	55
6.4 Entwicklung der somatotropen Achse.....	55
6.4.1 Körperlänge	56
6.4.2 BMI-Entwicklung	56
6.4.3 IGF-1 SD-Werte	56
6.4.5 Zusammenhang der Parameter	57
6.5.1 Calcium- und Vitamin D-Verlauf.....	58
6.6 Entwicklung des Glukosestoffwechsels	59

7. Zusammenfassung.....	60
8. Abkürzungsverzeichnis.....	63
9. Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

1.1 Relevanz des Themas:

Die Beta-Thalassaemia major ist eine schwere, erbliche Hämoglobinopathie, die durch eine verminderte oder fehlende Produktion von Beta-Globin-Ketten definiert ist und zu einer chronischen Anämie führt. Neben der Anämie selbst ist die Beta-Thalassaemia major mit einer Reihe von schwerwiegenden Komplikationen assoziiert, darunter Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen, die die Lebensqualität der Betroffenen deutlich beeinträchtigen und die langfristige Prognose verschlechtern. Die häufigsten beschriebenen endokrinen Komplikationen sind der Hypogonadismus, der Hyposomatotropismus, die Hypothyreose, die Nebenniereninsuffizienz, der Diabetes mellitus sowie die Osteopenie und Osteoporose. Obwohl die Stammzelltransplantation und die CRISPR/Cas9-Gentherapie vielversprechende Behandlungsoptionen darstellen, sind die langfristigen Auswirkungen dieser Therapien auf den Verlauf der Endokrinopathien und der Knochendichte nicht ausreichend untersucht. Diese retrospektive Kohortenstudie am „KUNO-Kollektiv“ der Kinderklinik des Universitätsklinikums Regensburg analysiert ein Kollektiv von an Beta-Thalassaemie Erkrankten, um die Prävalenz und den Verlauf dieser Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen zu charakterisieren. Die Studie umfasst eine detaillierte epidemiologische Datenerhebung, einschließlich Laborwerte (Hormonmessungen, Glukosewerte), Knochendichtemessungen (DXA) sowie klinische Parameter (Größe, Gewicht, Body Mass Index und Vitalparameter). Ergänzende Daten wurden in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I / Kinderklinik (KUNO) erhoben.

1.2 Aktueller Stand der Therapie und wissenschaftlicher Kontext

Während supportive Therapien wie regelmäßige Transfusionen und Eisenchelation den bisherigen Therapiestandard darstellten, ermöglichen kurative Verfahren wie die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation und Gentherapieansätze (z. B. CRISPR/Cas9) inzwischen potenziell eine funktionelle Heilung der Grunderkrankung.

In einer richtungsweisenden Publikation definieren Corbacioglu et al. (2024) kurative Endpunkte für β -Thalassaemie im Zeitalter genetischer Therapien und beschreiben Kriterien zur Bewertung funktioneller Heilung [118]. Im Kapitel „Hemoglobinopathies“ des EBMT-Handbuchs (2024)

wird die die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation zudem als etablierte, wirksame Therapieoption dargestellt, insbesondere unter Verwendung treosulfanbasierter Konditionierungsregime [119]. Die Kombination aus $\alpha\beta$ -T-Zell-Depletion und haploidentischer Transplantation hat sich dabei als effektiv und sicher erwiesen [120].

Trotz dieser Fortschritte ist unklar, inwieweit endokrine Spätfolgen durch die kurative Therapie beeinflusst werden. Erste Daten deuten darauf hin, dass strukturelle Schädigungen vor Therapiebeginn eine vollständige Reversibilität limitieren könnten [118].

Neben kurativen Therapieansätzen werden auch pharmakologische Optionen für spezielle Patientengruppen diskutiert. So kommentierte Corbacioglu (2025) die Anwendung von Mitapivat bei nicht-transfusionsbedürftiger Thalassämie und betonte die Notwendigkeit individueller Therapieentscheidungen basierend auf genetischer Subform, Alter und Komorbiditäten [121].

1.2 Zielsetzung der Arbeit:

Das zentrale Ziel dieser Arbeit ist die umfassende Charakterisierung der genannten Endokrinopathien und des Knochenstatus bei therapierten Beta-Thalassaemie-Patientinnen und Patienten der Kinderklinik des Universitätsklinikums Regensburg unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, Transfusionsfrequenz, Chelattherapie und Therapie mit Stammzelltransplantation bzw. CRISPR/Cas9-Gentherapie. Es soll untersucht werden, wie sich diese Faktoren auf den zeitlichen Verlauf der Endokrinopathien und des Knochenstatus auswirken, ob das Fortschreiten der Endokrinopathien durch diese Therapien verhindert werden kann und ob eine Verbesserung der endokrinen Funktionen erzielt wird. Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, das Verständnis der Pathophysiologie der Beta-Thalassaemie und ihrer Komplikationen zu verbessern und die Grundlagen für optimierte Therapieentscheidungen und -überwachung zu etablieren.

2. Hintergrundwissen zur Beta-Thalassaemie

2.1 Definition und Klassifikation der Beta-Thalassaemie:

Die Beta-Thalassaemie ist eine Gruppe von genetisch bedingten, erblichen Anämien, die durch eine verminderte oder fehlende Synthese der Beta-Globin-Ketten des Hämoglobins verursacht wird (3). Dies führt zu einem Ungleichgewicht im Verhältnis der Globin-Ketten und zu einer Akkumulation von alpha-Globin-Ketten, was die Bildung abnormaler Hämoglobin-Varianten zur Folge hat. Diese abnormalen Hämoglobin-Moleküle sind instabil und führen zu einer verkürzten Erythrozyten-Lebensdauer und einer hämolytischen Anämie (2).

Die Klassifizierung der Beta-Thalassaemie erfolgt hauptsächlich anhand des Schweregrades der Erkrankung, der durch die Menge an produziertem Beta-Globin bestimmt wird. Man unterscheidet:

- **Beta-Thalassaemia minor (β -Thalassaemie-Trait):** Dies ist die heterozygote Form der Erkrankung, bei der ein mutiertes und ein normales Beta-Globin-Gen vorliegen. Die Anämie ist in der Regel leicht und verursacht oft keine klinischen Symptome (1). Die Diagnose erfolgt häufig zufällig durch Blutuntersuchungen.
- **Beta-Thalassaemia intermedia:** Diese Form liegt zwischen der minor und der major und ist klinisch heterogen. Patienten zeigen eine moderate Anämie mit variablen klinischen Manifestationen, die oft erst im Erwachsenenalter klinisch relevant werden. Die Behandlung umfasst in der Regel regelmäßige Bluttransfusionen.
- **Beta-Thalassaemia major (Cooley-Anämie):** Dies ist die homozygote Form der Erkrankung, bei der beide Beta-Globin-Gene mutiert sind. Sie führt zu einer schweren, transfusionsabhängigen Anämie, die bereits im Säuglingsalter zu Symptomen führt (4). Ohne regelmäßige Bluttransfusionen ist die Lebenserwartung erheblich verkürzt.

2.2 Pathophysiologie und genetische Aspekte:

Die Beta-Thalassaemie resultiert aus Mutationen im HBB-Gen auf Chromosom 11p155, (2). Dieses Gen kodiert für die β -Globin-Kette des Hämoglobins, und Mutationen in diesem Gen führen zu einer verminderten oder fehlenden Synthese dieser Kette (1). Diese genetische

Heterogenität, mit Hunderten beschriebener Mutationen (2), erklärt die erhebliche Variabilität im klinischen Phänotyp, der von einer asymptomatischen Trägerform (Beta-Thalassämia minor) bis hin zur schweren, transfusionsabhängigen Beta-Thalassämia major reicht (7).

Das Ungleichgewicht zwischen der α - und β -Globin-Ketten-Synthese ist das zentrale pathophysiologische Charakteristikum der Beta-Thalassaemie. Der Mangel an β -Globin-Ketten führt zur Bildung instabiler Hämoglobin-Komplexe, die eine verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer und hämolytische Anämie zur Folge haben (1). Zusätzlich beeinträchtigt die Akkumulation von überschüssigen α -Globin-Ketten die Erythropoese, wodurch die Erythrozytenproduktion weiter reduziert wird (7). Die daraus resultierende chronische Anämie erfordert in der Regel regelmäßige Bluttransfusionen, was wiederum zu einer signifikanten Eisenüberladung führt (7). Diese Eisenüberladung schädigt verschiedene Organe, einschließlich Leber, Herz und endokrine Drüsen und trägt zu den multiplen Komplikationen der Beta-Thalassaemie bei.

Die aktuelle Forschung konzentriert sich intensiv auf innovative Behandlungsstrategien, einschließlich Gentherapie-Ansätze wie der Gen-Editierung, um die zugrundeliegenden genetischen Defekte zu korrigieren und so die Lebensqualität der Erkrankten zu verbessern (8).

2.3 Inzidenz, Prävalenz und globale Verbreitung der β -Thalassaemie:

Laut einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2008 kommen jährlich über 400,00 Neugeborene mit β -Thalassaemie zur Welt, von denen etwa 255,00 auf Bluttransfusionen angewiesen sind (3).

Weltweit sind etwa 1,5% der Bevölkerung Träger der β -Thalassaemie (6). Die hohe Prävalenz von Beta-Thalassaemien im Mittelmeerraum, im Nahen Osten und auf dem indischen Subkontinent wird durch Migrationsprozesse verstärkt. In einigen europäischen Ländern nimmt die Prävalenz der β -Thalassaemie und anderer wesentlicher Hämoglobinopathien durch Migration zu, sodass diese Erkrankungen mittlerweile die am häufigsten vorkommenden unter den seltenen, genetischen Krankheiten in Europa ausmachen (3, 9, 10, 11, 12, 13).

Daher haben sich die Behandlung und Versorgung dieser Erkrankung zu einer globalen Herausforderung entwickelt (5).

2.4 Diagnostik der β -Thalassaemie:

Anamnese:

- Familienanamnese: Gibt es bekannte Fälle von Thalassaemie oder Trägerschaft in der Familie?
- Herkunft: Stammen die Patienten aus einem Land mit hoher Thalassaemie-Prävalenz?
- Symptomatik: Gibt es Hinweise auf Symptome einer Thalassaemie im 1. Lebensjahr?
- Vorbekannte Anämie: Lag bereits eine mikrozytäre Anämie vor?

Körperliche Untersuchung:

- Symptome einer schweren Anämie mit Blässe, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit
- Hepatosplenomegalie, Ikterus
- Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie Knochendeformierungen
- Sekundäre Komplikationen, insbesondere transfusionsbedingte Eisenüberladung mit Symptomen der Hämochromatose

Labordiagnostik:

- Hämatologische Basisdiagnostik (85):
 - Anämiediagnostik, u. a. Blutbild (hypochrome, mikrozytäre Anämie), Eisenstatus, Hämolysezeichen, Blutausstrich.
- Hämoglobinanalyse (86,87):
 - Hämoglobin-Elektrophorese: HbA0 ($\alpha_2\beta_2$) 0%, HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) normal bis erhöht, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) je nach Form auf einen Anteil von bis zu 100% erhöht, pathologische Hämoglobine: HbH (β_4) und Hb Barts (γ_4) 0%.
 - DNA-Analyse zur Identifizierung der zugrundeliegenden Mutation mittels PCR-basierten Verfahren oder DNA-Sequenzierung von Globin-Genen.

2.5 Therapie der β -Thalassaemia major:

2.5.1 Symptomatische Therapie:

Als symptomatische Therapie werden regelmäßige Erythrozyten-Transfusionstherapien in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verhinderung einer Eisenüberladung des Organismus durchgeführt. Derzeit sind drei Eisenchelatoren verfügbar: Deferoxamin (DFO) war der erste klinisch zugelassene Eisenchelator zur Behandlung der β -Thalassaemie und wird seit den 1980er Jahren regelmäßig angewendet. Es folgten die Zulassungen von Deferipron (DFP) und Deferasirox (DFX) (88). Die wesentlichen Unterschiede zwischen diesen drei Eisenchelatoren liegen in ihrem Verabreichungsweg, dem Dosierungsbereich, der Halbwertszeit und dem Dosierungsschema. Obwohl die Einführung dieser drei Chelatbildner die Lebensqualität der Betroffenen mit β -Thalassaemie verbessert hat, sind dennoch einige Komplikationen unter diesen Chelatoren zu beobachten. Daher ist die Durchführung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen zur Früherkennung schwerer Nebenwirkungen, wie Agranulozytose, Linsentrübung, Hörstörungen und Nieren-/Leberfunktionsstörung obligat.

2.5.2 Kurative Therapieoptionen:

- Die allogene Stammzelltransplantation (89, 90) ist die Therapie der Wahl bei vorhandenem HLA-identischem Spender (i.d.R. Geschwisterkind); sie ist allerdings limitiert durch die begrenzte Verfügbarkeit passender Spender.
- Gentherapie bei Thalassaemie: Eine Methode zur Genmodifikation ist das CRISPR/Cas9-System, welches als revolutionäre Technologie zur Modifizierung von hämatopoetischen Stammzellen ex vivo betrachtet wird. Diese Therapieoption sollte nur unter strenger Indikationsstellung in spezialisierten Behandlungszentren angewendet werden. Casgevy, auch bekannt als "Zynteglo", stellt die erste gentherapeutische Behandlung dar, die auf dem CRISPR/Cas9-System basiert und im Jahr 2019 in der EU zur Behandlung von Betroffenen mit β -Thalassaemie zugelassen wurde (91, 92 ,93).

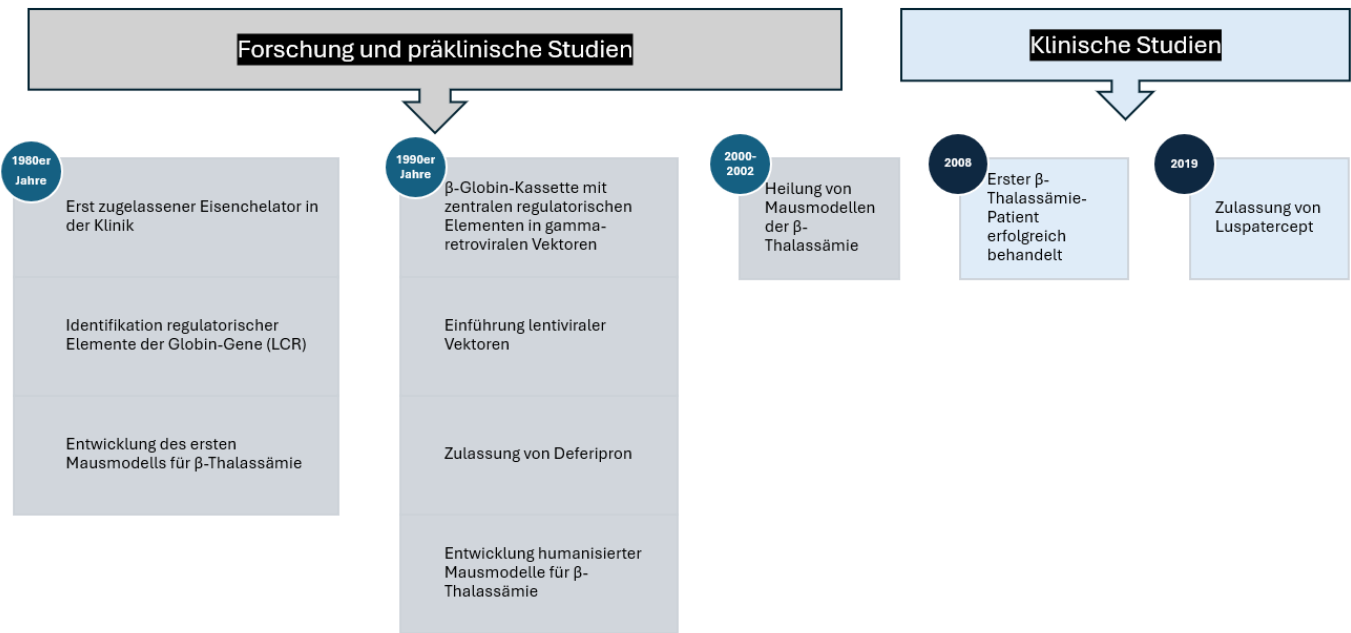


Abbildung 1: Meilensteine der letzten 30 Jahren in der β -Thalassaemie-Forschung modifiziert nach (Laura Grech, Karen Borg, Joseph Bor, publ. 18 Mai 2021)

3. Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie-Patienten

3.1 Definition und Typen von Endokrinopathien:

Die Endokrinopathien beziehen sich auf hormonelle Störungen und Dysfunktionen der endokrinen Drüsen, die bei an β -Thalassaemia major- Erkrankten auftreten können. Diese endokrinen Störungen sind trotz der parenteralen Eisenchelator-Therapie verbreitet.

Hierzu zählen folgende Endokrinopathien:

- Glukosestoffwechselstörung und Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Nebenschilddrüsen-Dysfunktion
- Nebenniereninsuffizienz
- Gonadale Insuffizienz
- Wachstumsstörungen
- Knochenstoffwechselstörungen

3.2 Pathophysiologie der Hormon- und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie:

Im Allgemeinen verursachen regelmäßige Transfusionen eine erhöhte Eisenaufnahme und die Ablagerung von Eisen in vielen Organen, hauptsächlich als Ligandproteine wie Ferritin oder Hämosiderin (14). Diese Eisenüberladung, zusammen mit chronischer Hypoxämie, Anämie und erhöhtem oxidativem Stress, begünstigt die Entwicklung einer Organfibrose und führt zu Funktionsstörungen der endokrinen Drüsen. Eine insuffiziente chelatbildende Therapie spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der endokrinen Störungen.

- Zur Entstehung eines Diabetes mellitus bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassaemie tragen verschiedene Pathomechanismen bei: eine beeinträchtigte Insulinsekretion aufgrund von Eisenablagerungen in der Bauchspeicheldrüse, eine Insulinresistenz, eine eisenbedingte Fettsäureoxidation, die zu einem verminderten Glukagonverbrauch führt und ein Zinkmangel werden bei der Pathophysiologie beschrieben (15, 16, 17, 18, 19). Außerdem gelten Virushepatitiden (v. a. HCV-Infektionen), chronische Lebererkrankungen und die

Leberzirrhose infolge der chronischen Eisenüberladung als wesentliche Ursachen für eine gestörte Glukosetoleranz (15, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

- Eine durch den Serumferritinspiegel gemessene Eisenüberladung steht laut einigen Studien nicht in Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse (32, 33, 38, 39, 42, 43).
- Ein Hypogonadismus korreliert mit dem Alter und dem Genotyp von Betroffenen mit β -Thalassaemie, den durchschnittlichen Hb-Werten, den Serumferritinspiegeln sowie dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus, von Hepatitis C Virus (HCV)-Infektionen und Lebererkrankungen (53, 54, 55, 56).
- Ein Wachstumshormonmangel resultiert aus unzureichender hypophysärer Wachstumshormon (GH)-Sekretion, chronischer Anämie und Hypoxie, die zu einer fehlerhaften Produktion von insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) in der Leber sowie zu einer schnellen Zerstörung roter Blutkörperchen führen (82, 83).
Die Pathophysiologie des Knochendichteverlusts bei β -Thalassaemia major ist komplex und wird von mehreren Faktoren beeinflusst: Eine chronische, ineffektive Erythropoese führt zu einer erheblichen Expansion des Knochenmarks, indem die Anzahl der erythroiden Vorläuferzellen um das Sechsfache erhöht wird (69) (Abbildung 2). Diese Expansion des Knochenmarks bewirkt eine mechanische Beeinträchtigung der Knochenbildung, was zu einer Verdünnung der Kortikalis, einer Verformung der Knochen und einer erhöhten Fragilität führt (71). Der Einfluss der Knochenmarkexpansion auf den mit β -Thalassaemie verbundenen Knochenverlust könnte erklären, warum die Lendenwirbelsäule (LW), die überwiegend aus spongiossem Knochen besteht, bei diesen Patientinnen und Patienten stärker betroffen ist (70). Eisenüberladung, andere endokrine Störungen, Vitamin D-Mangel, Lebererkrankungen, Kardiomyopathie, chronische Anämie und begleitende Entzündungsprozesse tragen ebenfalls zur Knochenresorption und Hemmung der osteoblastischen Aktivität bei.

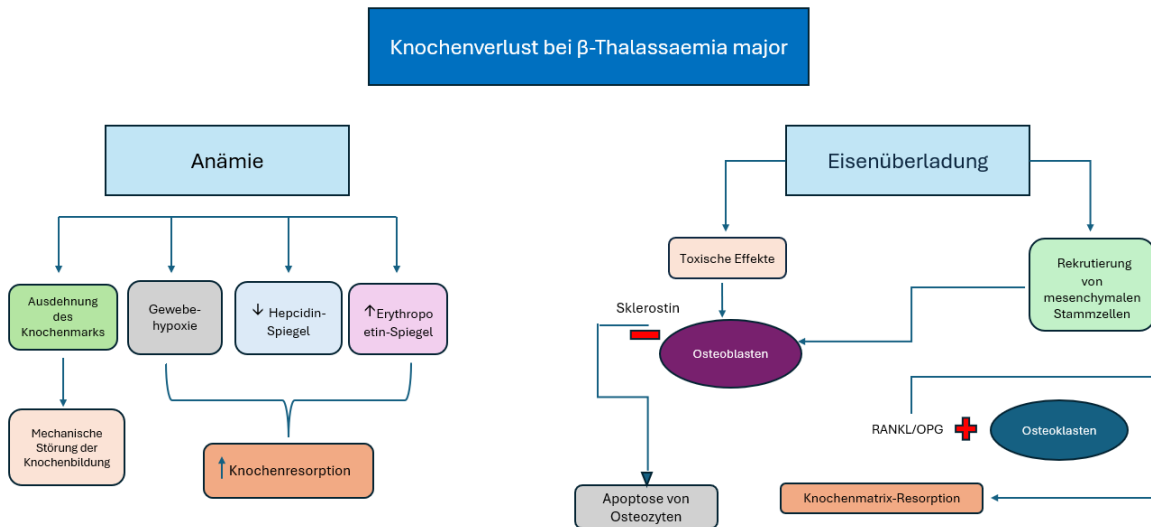


Abbildung 2: Die zugrundeliegenden Mechanismen der Anämie und des eisenüberladungsbedingten Knochenverlustes modifiziert nach (Acta Biomed. 2022 Oct 26;93(5):e2022305.)

3.3 Häufige Endokrinopathien und Knochenstoffwechselstörungen bei Beta-Thalassaemie

3.3.1 Gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus:

Die Prävalenz von Diabetes mellitus bei β -Thalassaemie liegt zwischen 0 % und 35 %*(20, 23, 24, 25, 26, 27). Höheres Alter, ein hoher BMI, erhöhte durchschnittliche Ferritinspiegel im Serum sowie eine Splenektomie in der Vorgeschichte sind Risikofaktoren für eine gestörte Glukosetoleranz (20, 21, 24, 28, 29).

3.3.2 Hypothyreose:

Die Unterfunktion der Schilddrüse umfasst bei β -Thalassaemie-Patientinnen und Patienten primäre manifeste (erhöhtes Thyreoideal-Stimulierende Hormon (TSH), erniedrigte fT3-/fT4-Werte), primäre subklinische (erhöhtes TSH, normale fT3-/fT4-Werte) und sekundäre bzw. hypophysär-bedingte Formen (erniedrigtes TSH und erniedrigte fT3-/fT4-Werte). Die Prävalenz der Hypothyreose liegt zwischen 6,2 % und 52 %*(27, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40).

3.3.3 Nebenschilddrüsen-Dysfunktion:

Es wurde berichtet, dass das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus (Unterfunktion der Nebenschilddrüse) wesentlich mit dem Alter, der durchschnittlichen Anzahl erhaltener Transfusionen, der Gesamtzahl der Transfusionen pro Jahr, einer Splenomegalie, der Vorgeschichte einer Splenektomie, einer Hepatomegalie und der Art der Chelattherapie assoziiert ist (44). Die meisten β -Thalassaemie-Patientinnen und Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus sind asymptomatisch (45). Die Prävalenz des Hypoparathyreoidismus bei an β -Thalassaemia major-Erkrankten liegt zwischen 1 und 38 % *(27, 44, 46, 47, 48). Bei manchen Patientinnen und Patienten wird ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen, aufgrund eines Vitamin-D-Mangels beobachtet. Der Vitamin D-Mangel bei Betroffenen der β -Thalassaemia major ist aufgrund verschiedener Einflussfaktoren sehr häufig (78). Dazu gehören unter anderem eine reduzierte 25-Hydroxylierung von Vitamin D aufgrund einer Leber-Hemosiderose, eine intestinale Malabsorption von Vitamin D, eine defekte Synthese in der Haut aufgrund eines Ikterus sowie einer begrenzten Sonneneinstrahlung (78).

3.3.4 Nebennierenrindeninsuffizienz:

Die Nebenniereninsuffizienz (NNR-I) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine unzureichende Synthese von Gluko- und/oder Mineralokortikoiden gekennzeichnet ist. Diese Erkrankung kann bei β -Thalassaemie-Patientinnen und Patienten vorkommen, wenn eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse vorliegt (primär oder sekundär). Die Prävalenz einer Nebenniereninsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei etwa 8–14 pro 1000,00 Personen (primäre NNR-I) und 15–28 pro 1000,00 Personen (sekundäre oder zentrale NNR-I) (52). Laut eines umfassenden Reviews der Literatur liegt die Prävalenz einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei an einer β -Thalassaemie Erkrankten zwischen 13 und 46 % *(49, 50). Die meisten Betroffenen bleiben asymptomatisch (50).

3.3.5 Hypogonadismus:

Der Hypogonadismus, insbesondere der hypogonadotrope Typ, wird als die am häufigsten auftretende endokrine Komplikation bei β -Thalassaemie angesehen. Mehrere Studien haben berichtet, dass 51 % bis 80 % der transfusionsabhängigen Thalassaemie-Patientinnen und Patienten unter Pubertätsstörungen, sexuellen Funktionsstörungen und/oder Unfruchtbarkeit leiden (53, 56, 57, 58, 59, 60). Pubertas tarda bezeichnet eine fehlende oder nicht-fortschreitende Pubertätsentwicklung im Alter von ♀: 13,5 Jahren und ♂: 14 Jahren (61, 62, 63). Man unterscheidet zwischen einem primären Hypogonadismus infolge von Eisenablagerungen und irreversiblen Schäden der Eierstöcke und Hoden (64, 65) und einem sekundären bzw. hypogonadotropen Hypogonadismus infolge von Eisenüberlagerungen des Hypophysenvorderlappens (54, 56, 66, 67).

3.3.6 Wachstumsstörungen:

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Kleinwuchs eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassaemia major ist. In einer Meta-Analyse von 74 Studien wurde eine gepoolte Prävalenz von Kleinwuchs, Wachstumsstörungen und Wachstumshormonmangel von 48,9 %, 41,1 % und 26,6 % festgestellt, wobei diese Werte in der männlichen Bevölkerung mit β -Thalassaemie höher sind (81). Der Ausfall des Wachstumshormons (GH) führt im Kindesalter zur Wachstumsretardierung und Wachstumsminde- rung mit verminderter Körpergröße. Ein Kleinwuchs liegt vor, wenn die Körpergröße des Betroffenen mehr als zwei Standardabweichungen unter dem Durchschnitt für Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft liegt (79). Eine Wachstumsretardierung liegt vor, wenn die Körpergröße der Person unter dem Wert der mittleren, elterlichen Körpergröße (Mid Parental Height, MPH) beider Eltern liegt (84). Bei Erwachsenen kann der Ausfall des Wachstumshormons zu einem gesteigerten Osteoporoserisiko und zu Störungen des Fett- und Protein- stoffwechsels mit Gewichtszunahme und Muskelschwäche führen, zusätzlich zu Depressionen, Antriebslosigkeit und Müdigkeit (84).

3.3.7 Osteoporose und andere Knochenstoffwechselstörungen:

Die mit β -Thalassaemia major assoziierte Osteoporose ist eine komplexe chronische Erkrankung, die in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Erkrankte einer β -Thalassaemie umfassender untersucht werden, um ihre Lebensqualität durch eine effizient angelegte Diagnostik verbessern zu können. Die Prävalenz der Osteoporose bei gut behandelten Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämia major liegt zwischen 13,6 % und 50 % (72, 73). Sie ist mit einem erhöhten Frakturrisiko von bis zu 44 % assoziiert (74, 75) und betrifft häufig die oberen Extremitäten. Etwa 20 % der Betroffenen einer β -Thalassaemia major und Osteoporose erleiden im Verlauf ihres Lebens eine Fraktur (76).

3.4 Diagnostik und klinisches Management

3.4.1 Diagnostische Ansätze für Endokrinopathien bei Beta-Thalassaemie:

Diabetes mellitus:

Gemäß den internationalen Leitlinien sollten die Nüchternblutzuckerwerte zweimal jährlich ab einem Alter von 5 Jahren geprüft werden. Wenn der Wert >110 mg/dL ($>6,1$ mmol/L) liegt, sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Zusätzlich ist ein 2-stündiger oraler Glukosetoleranztest (2h OGTT) im Alter von 10, 12, 14 und 16 Jahren sowie danach jährlich vorgesehen (15, 19). Außerdem können hyperglykämie Glukosewerte selbst bei normalen Nüchtern- und 2-Stunden-OGTT-Werten mittels eines kontinuierlichen Glukoseüberwachungssystems (CGM) festgestellt werden (19). Der HbA1c kann nicht als Biomarker für die langfristige Bewertung der Glukosekontrolle transfusionspflichtiger β -Thalassaemie-Patientinnen und Patienten angewendet werden (15).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Thalassemia International Federation zur Diagnose von Diabetes mellitus und gestörter Glukosetoleranz bei β -Thalassaemie modifiziert nach De Sanctis, V.; Soliman, A.; Daar, S.; Tzoulis, P.; Di Maio, S.; Kattamis, C (25)

Glukosestoffwechselstörung	Kriterien für die Diagnose
DM (Diabetes mellitus)	Nüchtern-Serumglukose > 126 mg/dL Serumglukose nach 2 Stunden > 200 mg/dL im 2-Stunden-OGTT
IGT (Gestörte Glukosetoleranz)	Serumglukose nach 2 Stunden > 140 mg/dL im 2-Stunden-OGTT

- Zum Ausschluss einer **Hypothyreose** sollten TSH, fT3 und fT4 regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei Verdacht auf eine **Dysfunktion der Nebenschilddrüsen**, zum Beispiel aufgrund abnormer Kalziumkonzentrationen, sollten Parathormon (PTH) und Vitamin D-Spiegel bestimmt werden. Zudem gehören eine Nebenschilddrüsenultraschalluntersuchung und die Bestimmung der Phosphatkonzentration zu den diagnostischen Ansätzen beim Hyperparathyreoidismus.
- Bei Verdacht auf eine **Nebennierenrindeninsuffizienz** sollte die corticotrope Achse laut den Leitlinien der Thalassemia International Federation (TIF) alle 1–2 Jahre überprüft werden, insbesondere, wenn zusätzlich ein Wachstumshormonmangel vorliegt (12). Hierfür sollten Natrium und Kalium im Serum sowie der morgendliche Cortisolspiegel kontrolliert und ein Adrenocorticotropes-Hormon (ACTH)-Stimulationstest durchgeführt werden. Eine Hypotonie und eine ungewollte Gewichtsabnahme sind wichtige Hinweise für das Vorliegen einer manifesten Nebennierenrindeninsuffizienz.
- Bei Verdacht auf einen **Hypogonadismus** sollte eine klinische Untersuchung erfolgen, die unter anderem die Verteilung der Körperbehaarung, einschließlich des Bartwuchses, der Achsel- und Schambehaarung, unter Berücksichtigung des Gewichts, der Körpergröße und des BMIs umfasst. Darüber hinaus sollte die gonadotrope Achse evaluiert werden. Hierzu gehören die Serumspiegelkontrollen von luteinisierendem Hormon (LH), follikelstimulierendem Hormon (FSH), Estradiol und Progesteron bei Frauen sowie

sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und freiem Testosteron beim Mann. Beim hypogonadotropen Hypogonadismus sollte die Bestimmung des Prolaktins im Serum ergänzt werden (67). Serumferritinwerte können als Prädiktor für die sexuelle Entwicklung bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassaemie verwendet werden (21).

- **Osteoporose:** laut den Empfehlungen der TIF sollte die Evaluation der Knochendichte bei Betroffenen einer β -Thalassaemie ab dem Alter von zehn Jahren alle 24 Monate erfolgen. Die Werte von Serum- und Urin-Calcium sowie Phosphat sollten jährlich überprüft werden, ebenso wie die alkalische Phosphatase, Vitamin D und Parathormon im Serum (51). Ideal wäre noch die jeweilige Bestimmung eines Markers für den Knochenauf- und Knochenabbau (Prokollagen-1N-terminales Polypeptid (P1NP) und Beta CrossLaps).
 - **P1NP (Prokollagen-Typ-1-N-Propeptid)** ist ein Marker der Knochenbildungsaktivität und reflektiert die osteoblastäre Aktivität.
 - **Beta-CrossLaps (β -CTX)** hingegen ist ein Marker des Knochenabbaus und zeigt die Aktivität osteoklastischer Resorption an.Die Kombination beider Marker erlaubt eine dynamische Beurteilung des Knochenstoffwechsels.
Empfohlen wird die Bestimmung dieser Marker insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko oder bei geplanten osteoanabolen bzw. antiresorptiven Therapien.
Verschiedene Leitlinien, darunter die der International Osteoporosis Foundation (IOF) und die der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), empfehlen P1NP und β -CTX als Standard-Biomarker in der klinischen Praxis und Forschung (110, 111).
- **Wachstumshormonmangel:** ein Wachstumshormonmangel (GH-Mangel) wird diagnostiziert durch die maximale GH-Konzentration, die während eines provokativen Tests (Insulin-Hypoglykämietest oder Macimorelin-Test) erreicht wird, wobei die Grenzwerte für einen Mangel in Abhängigkeit vom Lebensalter und unabhängig vom BMI zwischen 0,5 und 5 ng/mL variieren (80).

3.4.2 Hormontherapien und andere therapeutische Ansätze zur Behandlung der Endokrinopathien:

- Alle Betroffenen mit manifester oder subklinischer Hypothyreose sollten mit Levothyroxin substituiert werden, sobald ihr TSH-Spiegel 10 mIU/L übersteigt. Darüber hinaus wird bei an Thallassämie Erkrankten mit TSH-Werten zwischen 4 und 10 mIU/L, die gleichzeitig unter einer Infertilität oder einer Struma leiden oder bei denen Myeloperoxidase- oder Thyreoglobulin-Antikörpern nachgewiesen werden können, eine frühzeitige Behandlung empfohlen (41).
- Bei einem Hypoparathyreoidismus sollte der Calciumspiegel durch eine suffiziente Calcium- und Vitamin D-Substitution im unteren Normbereich liegen.
- Da die meisten Fälle der Nebennierenrindeninsuffizienz subklinisch bleiben, ist eine Behandlung mit Glukokortikoiden lediglich in ausgeprägten Stresssituationen erforderlich (51). Eine Therapie mit Mineralocorticoiden ist erfahrungsgemäß nur äußerst selten erforderlich.
- Die Behandlung eines Hypogonadismus kann aus zwei Gründen begonnen werden: Maskulinisierung bzw. Feminisierung und/oder Induktion der Fertilität. Die hormonelle Behandlung pubertärer Störungen bei Thalassaemie ist aufgrund der zahlreichen begleitenden Komplikationen ein komplexes Thema. Daher muss jede Patientin bzw. jeder Patient individuell beurteilt werden. Eine Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen, Gynäkologen und Andrologen ist entscheidend. Niedrige Dosen von Sexualhormonen (häufig eine Kombination aus Estrogenen und Progesteron bei der Frau, transkutane oder intramuskuläre Testosteronester beim Mann) werden zur Behandlung einer gonadalen Insuffizienz eingesetzt. Die Anwendung einer Kombination aus humanem Choriongonadotropin und rekombinantem FSH hat sich als vielversprechend für die Pubertätsinduktion beim männlichen Patienten erwiesen (54, 57), sowie auch bei Kinderwunsch beim erwachsenen Mann.

- Ein Ausgleich der somatotropen Achse bei Nachweis eines Wachstumshormonmangels erfolgt in der Regel wegen der großen Gefahr der Entwicklung einer Osteoporose, bei allen Kindern, ggf. auch bei Erwachsenen mit STH-Mangel mittels Somatotropin (80, 81, 82, 85).

3.4.3 Therapie des Diabetes mellitus:

Zur Prävention, insbesondere in den frühen Stadien, profitieren die Patienten von einer Chelattherapie mit Deferoxamin in Kombination mit Deferipron. Die Kombination dieser Präparate führt zu einer Reduktion der Insulinresistenz und einer Verbesserung der β -Zell-Funktion im Vergleich zu Patienten, die eine Monotherapie erhalten haben (30). Zudem spielt die Früherkennung und Therapie einer HCV-Infektion eine wichtige Rolle bei der Prävention der Entwicklung eines Diabetes mellitus. Die initiale Therapie der Hyperglykämie bei diesen Patienten umfasst die Lebensstillmodifikation und die Hinzunahme eines oralen Antidiabetikums, Mittel der Wahl ist hier Metformin. Bei Versagen aller anderen Maßnahmen und Erschöpfung der Beta-Zellreserve wird eine Therapieerweiterung bzw. -umstellung auf Insulin benötigt (15, 31).

3.4.4 Therapie der Osteoporose:

Da die Osteoporose eine chronische Erkrankung ist, die einer langfristigen Behandlung bedarf, sollte besonders auf jüngere Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämia major und niedriger Knochendichte geachtet werden. Präventive Maßnahmen sind von größter Bedeutung und umfassen ausreichende Bluttransfusionen, eine optimale Chelattherapie, regelmäßige körperliche Aktivität, ausreichenden Aufenthalt im Freien, eine suffiziente Zufuhr von Calcium und Vitamin D sowie eine Hormonersatztherapie im Falle eines Hypogonadismus und/oder eines Wachstumshormonmangels. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit fortschreitendem signifikantem Verlust der Knochendichte und/oder Fragilitätsfrakturen eine spezifische Osteoporosetherapie mit derzeit verfügbaren anti-resorptiven beziehungsweise osteoanabolen Medikamenten eingeleitet werden (77) (Abbildung 3). Allerdings sind diese Medikamente bei Frauen, die schwanger sind, stillen oder potenziell schwanger werden können kontraindiziert, beziehungsweise sollten nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden.

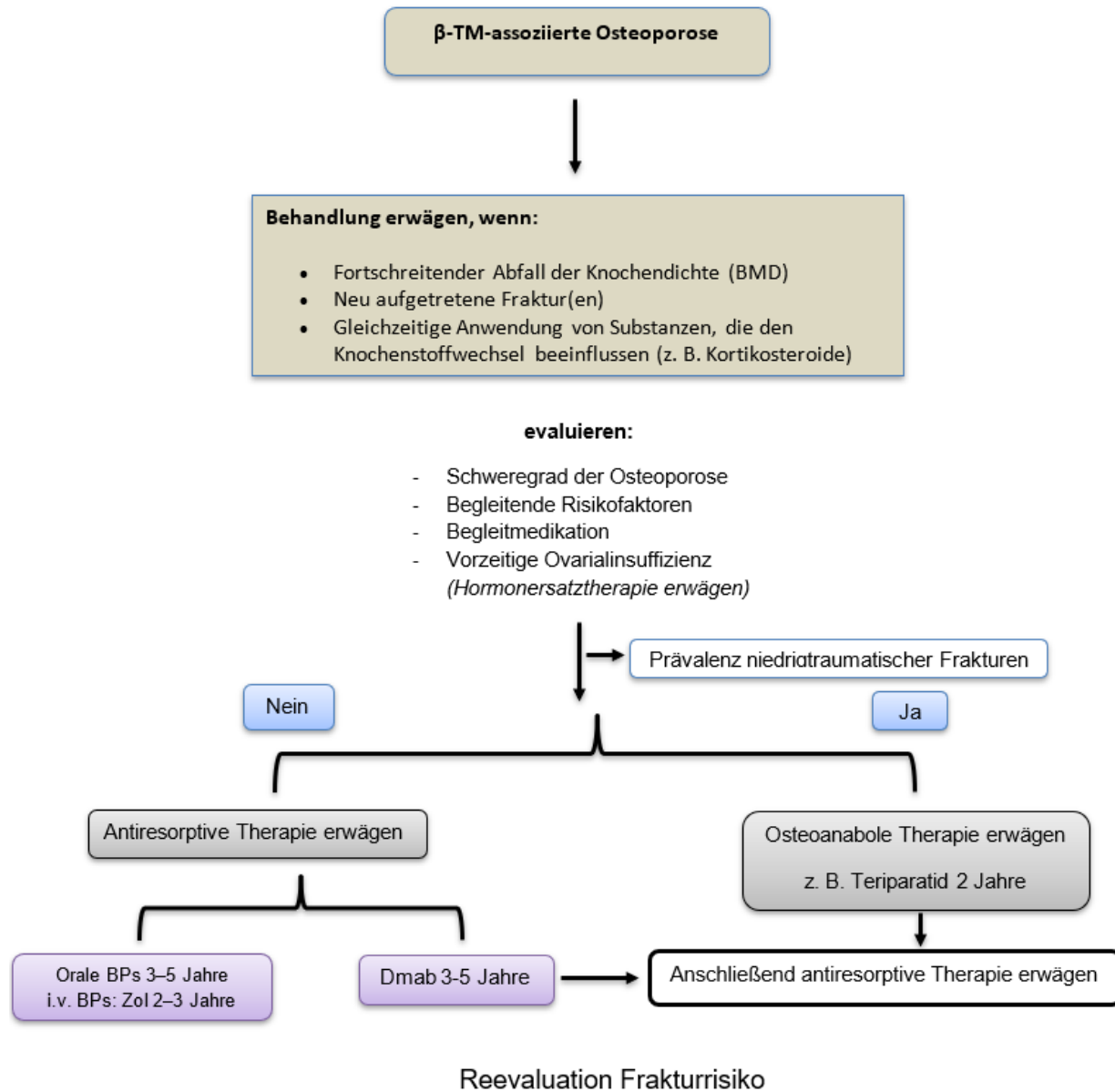


Abbildung 3: Ein vorgeschlagener Therapiealgorithmus für den Einsatz einer spezifischen Osteoporosetherapie bei Osteoporose im Zusammenhang mit β -Thalassaemie major modifiziert nach (Acta Biomed. 2022 Oct 26;93(5):e2022305)

4. Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektiv-prospektive Kohortenstudie, die Daten von Beta-Thalassaemie-Patientinnen und Patienten aus dem Regensburger KUNO-Kollektiv umfasst. Analysiert wurden alle Patientinnen und Patienten, die bis Dezember 2023 am Regensburger KUNO eine kurative Beta-Thalassaemie-Therapie erhielten, anschließend dort weiterbehandelt wurden und regelmäßig zur Nachsorge erschienen. Patientinnen und Patienten ohne kurative Therapie wurden ausgeschlossen.

Die Auswahl der Kohorte basiert auf klinischen Kriterien, wie sie auch in internationalen Studien zur kurativen Therapie der transfusionsabhängigen Beta-Thalassaemie verwendet wurden [119, 120]. Insbesondere orientiert sich das Transplantationsprotokoll am etablierten Regensburger Ansatz mit treosulfanbasierter Konditionierung und $\alpha\beta$ -T-Zell-Depletion, wie er in der multizentrischen Arbeit von Kleinschmidt et al. unter der Mitwirkung von Corbacioglu et al. dargestellt wurde [120]. Auch die Kriterien zur Ein- und Ausschlussfestlegung lehnen sich an diese internationale Vorgehensweise an.

Die Studie verwendet Sekundärdaten aus vergangenen und aktuellen Behandlungen. Der Datenschutz wurde durch die Verwendung verschlüsselter Dateien und anonymisierter Patienten-IDs (Zugriff nur über das Klinikinformationssystem des Universitätsklinikums Regensburg) gewährleistet. Fehlende Daten wurden ebenfalls anonymisiert erhoben. Die vorliegende Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (Ethikvotum: Nr. 24-3700-104, erteilt am 28.03.2024).

- **Ein- und Ausschlusskriterien der Studie:**

Tabelle 2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Analyse der hormonellen Funktion und des Knochenstatus bei Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassaemie major, die eine kurative Therapie mittels Stammzelltransplantation oder CRISPR/Cas9-basierter Gentherapie erhalten haben.

Kriterium	Definition
Einschlusskriterien	
1. Diagnose	Gesicherte Beta-Thalassaemie major (transfusionsabhängig).
2. Kurative Therapie	Behandlung mit Stammzelltransplantation oder CRISPR/Cas9-basierter Gentherapie.
3. Datenverfügbarkeit	Vorliegen vollständiger klinischer und laborchemischer Daten vor und nach der kurativen Therapie (Zeitraum: Erstvorstellung bis 31.12.2023).
4. Altersgruppe	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 5 bis 25 Jahren.
Ausschlusskriterien	
1. Hormonersatz-/Substitutionstherapie	Vorbestehende Hormonersatz- oder Substitutionstherapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung.
2. Unvollständige Datensätze	Fehlende Angaben zur endokrinen Funktion oder zum Knochenstatus.
3. Schwere Begleiterkrankungen	Maligne Erkrankungen oder chronische Organinsuffizienz.
4. Unzureichende Nachbeobachtung	Nachbeobachtungszeit <1 Jahr nach der kurativen Therapie.

4.2 Patientenbezogene Parameter

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs und zur Beurteilung der Studienaussagekraft wurden patientenbezogene Daten mittels des klinikinternen Informationssystems „SAP Patientmanagement“ erhoben. Diese umfassen die Patienten-ID, das Geburtsdatum, das Alter bei Erstvorstellung am KUNO-Regensburg und das Alter zum kurativen Therapiezeitpunkt, das Geschlecht, das Gewicht, die Körpergröße sowie die Vitalparameter. Zusätzlich wurde die Art der kurativen Therapie (Stammzelltransplantation oder CRISPR/Cas9) und deren Durchführungszeitpunkt dokumentiert.

Die Mehrheit der im Kollektiv untersuchten Personen wurde einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen, wie sie auch in Corbacioglu et al. (EBMT-Handbook) als Standard der kurativen Therapie für β -Thalassaemie beschrieben ist [119]. In wenigen Fällen wurde eine CRISPR/Cas9-Gentherapie durchgeführt. Diese Therapien entsprechen den neuen kurativen Therapieformen, wie sie in der aktuellen Literatur diskutiert werden [118,122].

4.3 Klinische Parameter

4.3.1 Laborwerte:

Die Erfassung der Laborwerte für LH, FSH, Estradiol, Testosteron, TSH, fT4, IGF1, Natrium, Kalium, Calcium, Vitamin D, das basale Cortisol und Glukose vor der kurativen Therapie und zwölf Monate nach der Therapie ermöglichen die Beurteilung der hypophysären Hormonachsen, der Glukosestoffwechsellaage und des Knochenstatus, welche im Folgenden detailliert beschrieben werden.

Da unklar war, ob es sich bei den Blutzuckerwerten um Nüchternwerte handelte, wurde ein Cut-off-Wert von 140 mg/dl als pathologisch festgelegt. Gemäß den Richtlinien der American Diabetes Assoziation (ADA) und der World Health Organization (WHO) gilt ein Blutzuckerwert von ≥ 140 mg/dl in einer zufälligen Messung als Hinweis auf eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes, insbesondere wenn weitere Symptome wie Polydipsie oder Polyurie vorliegen. Zwei Personen wurden ausgeschlossen da bei ihnen bereits vor der kurativen Therapie ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde.

Die nachfolgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Laborwerte, deren Abkürzungen und Einheiten sowie die entsprechenden Gründe für ihre Erhebung.

Tabelle 3: Laborwerte

Laborwert	Abkürzung	Einheit	Erhebung zur Beurteilung der/des:
luteinisierendes Hormon	LH	mIU/ml	gonadotropen Achse
follikelstimulierendes Hormon	FSH	mIU/ml	gonadotropen Achse
Estradiol	Öst.	pmol/L	gonadotropen Achse
Testosteron	Testo.	nmol/L	gonadotropen Achse
Basales Cortisol	Cort.	µg/dL	kortikotropen Achse
Serumnatrium	Na	mmol/L	kortikotropen Achse
Serumkalium	K	mmol/L	kortikotropen Achse
thyreoidea-stimulierendes Hormon	TSH	mIU/L	thyreotropen Achse
freies Thyroxin	ft4	ng/dL	thyreotropen Achse
Glukose	BZ	mg/dL	Glukosestoffwechsels
Vitamin D3	Vit. D	nmol/L	Knochenstoffwechsels, Nebenschilddrüsen
Serumcalcium	Ca	mmol/L	Knochenstoffwechsels, Nebenschilddrüsen

4.3.2 Vitalparameter, Körpergröße, Gewicht und Alter:

Um die kortikotrope Achse genauer zu beurteilen, wurden die Blutdruckwerte sowohl vor der Therapie als auch 12 Monate nach der Therapie erfasst. Diese Werte bieten einen retrospektiven Einblick in die Kreislaufstabilität, die bei kortikotroper Insuffizienz bzw.

Nebenniereninsuffizienz erheblich beeinträchtigt sein kann.

Anhand der Körpergröße und des Körpergewichts kann die Wachstumsentwicklung bewertet werden. Dies ermöglicht eine Einschätzung, ob eine Wachstumsretardierung durch die kurative Therapie verbessert werden kann oder nicht. Die vorliegenden Daten umfassen Alters-,

Geschlechts- und Größenangaben von Patientinnen und Patienten aus dem Nahen Osten. Größe und Gewicht wurden anhand von Perzentilenkurven nach WHO-Wachstumsstandards analysiert, um Auffälligkeiten zu identifizieren. Die WHO-Standards basieren auf Daten aus verschiedenen Ländern, die somit für diverse ethnische Gruppen repräsentativ sind.

Da die gonadotrope Achse erst nach Erreichen der Pubertät zuverlässig bewertet werden kann, wurde als Einschlusskriterium für diese Analyse ein Mindestalter von 14 Jahren gewählt. Dies basiert auf der Annahme, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten dieses Alters die Pubertät erreicht haben und eine zuverlässige Beurteilung der LH- und FSH-Werte möglich ist.

Für die Erhebung der o. g. Werte wurde die Dokumentation des klinikinternen Informationssystems „SAP“ verwendet.

4.3.3 Osteodensitometrie (DXA):

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ist ein Verfahren zur Messung der Knochendichte in g/cm^2 (95). Die Messungen erfolgen im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) sowie beidseitig am Femur. Die Abweichung der Knochendichte, von der einer altersgemäßen Referenzgruppe, wird durch den sogenannten Z-Score quantifiziert.

Die Interpretation der Z-Werte im Kindes- und Jugendalter richtet sich nach Empfehlungen der **International Society for Clinical Densitometry (ISCD)**. Dabei gelten folgende Grenzwerte für die Beurteilung der Knochendichte:

- Z-Wert $> -2,0$: normal
- Z-Wert $\leq -2,0$: niedrige Knochendichte bezugnehmend auf das jeweilige Alter

Im Kindesalter darf der Begriff 'Osteoporose' nur verwendet werden, wenn ein Z-Wert $\leq -2,0$ zusammen mit einer Frakturanamnese vorliegt.

Der Z-Score wurde sowohl vor als auch nach der Therapie erfasst, um zu beurteilen, ob die Knochendichte durch die Therapie verbessert werden kann.

4.3.4 Standardabweichung des IGF-1 und ihre klinische Bedeutung in dieser Studie:

- **Was ist der IGF-1?**

Der Insulin-like Growth Faktor 1 (IGF-1) ist ein Hormon, das eine zentrale Rolle im Wachstum und in der Zellregeneration spielt. Es wird hauptsächlich in der Leber produziert und durch das Wachstumshormon (GH, Growth Hormone) reguliert. IGF-1 ist besonders wichtig für die körperliche Entwicklung während der Kindheit und Pubertät und bleibt auch im Erwachsenenalter für Stoffwechselprozesse relevant (112, 113).

- **Was bedeutet die Standardabweichung von IGF-1?**

Da IGF-1-Spiegel individuell und altersabhängig variieren, werden die Werte oft als Standardabweichung (SD-Score, Z-Score) angegeben. Die Standardabweichung gibt an, wie weit ein gemessener Wert vom Durchschnitt (Median) einer gesunden Altersgruppe entfernt ist. Dies erlaubt eine standardisierte Beurteilung pathologischer IGF-1-Werte und ist insbesondere bei Verdacht auf GHD oder hormonelle Dysregulationen klinisch relevant (114, 115).

- **SD = 0** bedeutet, dass der Wert genau dem Durchschnitt der gesunden Vergleichsgruppe entspricht.
- **SD = -1 bis -2** liegt unter dem Durchschnitt, aber noch im normalen Bereich.
- **SD < -2** deutet auf eine pathologisch niedrige IGF-1-Konzentration hin.
- **SD > +2** liegt über dem normalen Bereich und kann auf eine übermäßige IGF-1-Produktion hinweisen.

- **Wann ist die IGF-1-Standardabweichung pathologisch?**

Ein deutlich erniedrigter IGF-1-Wert ($SD < -2$) kann auf eine Wachstumshormon-Defizienz (GHD, Growth Hormone Deficiency) oder eine chronische Erkrankung hinweisen. Dies ist besonders in der Kindheit und Pubertät relevant, da ein Mangel zu Wachstumsstörungen führen kann.

Ein zu hoher IGF-1-Wert ($SD > +2$) kann auf Erkrankungen wie eine Akromegalie oder andere hormonelle Dysregulationen hinweisen.

- **Relevanz der Standardabweichung in dieser Studie**

In der vorliegenden Analyse wurden nicht die absoluten IGF-1-Werte untersucht, sondern die Standardabweichung der IGF-1-Werte. Dies gibt Hinweise darauf, wie variabel die IGF-1-Spiegel in der Patientengruppe sind und ob die Therapie die Streuung der Werte beeinflusst hat.

4.3.5 WHO-BMI-Kategorien (5–19 Jahre):

Die Einteilung des BMI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren erfolgte nach den Wachstumsreferenzdaten der WHO (2007). Der BMI-for-age Z-Score (BMI-SDS) wurde anhand der LMS-Methode berechnet. Diese Methode berücksichtigt die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung und Variabilität des BMI und standardisiert die Werte entsprechend. Sie drückt aus, wie stark der individuelle BMI vom Median der Referenzpopulation abweicht (96, 97, 98).

Die WHO definiert die BMI-for-age-Kategorien wie folgt:

- Starkes Untergewicht: BMI < -3 SD
- Untergewicht: BMI < -2 SD
- Normalgewicht: BMI zwischen -2 SD und +1 SD
- Übergewicht: BMI > +1 SD (entspricht etwa einem BMI von 25 kg/m² bei 19-Jährigen)
- Adipositas: BMI > +2 SD (entspricht etwa einem BMI von 30 kg/m² bei 19-Jährigen)

4.4 Auswertung und statistische Analyse

Alle erhobenen klinischen, laborchemischen und anthropometrischen Daten wurden in einer zentralen Excel-Datenbank (**Microsoft Excel®** für Microsoft 365, Version 2503, Build 16.0.18623.20116) zusammengeführt, überprüft und für die Auswertung strukturiert. Dabei wurden unvollständige oder fehlende Werte dokumentiert (siehe Tabelle 2, alle Daten sollten bekannt sein), und entsprechende Patientinnen und Patienten wurden – je nach Fragestellung – von den jeweiligen Teilanalysen ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden.

Die deskriptive Analyse (Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten) sowie die Erstellung der Grafiken (s, Streudiagramme, Balkendiagramme) erfolgten ebenfalls über Excel.

Für die weiterführenden inferenzstatistischen Analysen wurde die Software **GraphPad Prism®** (Version 93.1, GraphPad Software, LLC, La Jolla, CA, USA) verwendet. Abhängig vom Verteilungsmuster (visuell und statistisch geprüft) kamen sowohl parametrische Tests (z. B. gepaarter t-Test) als auch nicht-parametrische Verfahren (z. B. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) zur Anwendung.

Für alle statistischen Tests wurde ein **zweiseitiger p-Wert < 0,05** als **statistisch signifikant** gewertet. Die Ergebnisse wurden mit entsprechenden **p-Werten, Teststatistiken** und **Konfidenzintervallen** dokumentiert und interpretiert. Zur Kategorisierung von Perzentilen wurde auf die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der **WHO-Wachstumskurven** zurückgegriffen.

Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen (z. B. IGF-1 SD-Werte und Körperlänge) wurden mittels Pearson- oder Spearman-Korrelationsanalyse untersucht. Gruppendifferenzen (z. B. nach Geschlecht oder Therapieart) wurden über entsprechende Vergleichstests dargestellt.

5. Ergebnisse

5.1 Patienten

5.1.1 Untersuchungsanzahl:

Von insgesamt 62 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von der ersten Vorstellung bis Dezember 2023 im KUNO-Kollektiv Regensburg mit der Diagnose Beta-Thalassämia major betreut wurden, erfüllten **22 Personen** die Einschlusskriterien. Das entspricht einem Anteil von 36,7 % der Gesamtgruppe.

Von diesen 22 Patientinnen und Patienten erhielten:

- 4 Personen eine Therapie mittels CRISPR/Cas9.
- 18 Personen eine allogene Stammzelltransplantation.

5.1.2 Alter und Geschlecht:

Von den 22 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 8 (36,4 %) weiblich und 14 (63,6 %) männlich.

Die Altersspanne der Patientinnen und Patienten reichte von **5 bis 25 Jahren** (Durchschnittsalter: **12,1 ± 5,9 Jahre**). Dabei wurde das Alter zum Zeitpunkt der **Erstvorstellung** berücksichtigt.

5.2 Deskriptive Statistik klinischer Parameter

Diese deskriptive Statistik dient der übersichtlichen Darstellung und Aufbereitung der erhobenen klinischen Daten. Die Parameter wurden jeweils zu zwei Zeitpunkten erfasst: zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der **KUNO Kinderklinik Regensburg** sowie **zwölf Monate nach der kurativen Therapie**. Ziel ist es, die Entwicklung der erhobenen Laborwerte und klinischen Parameter im Verlauf darzustellen, auf deren Bedeutung in den folgenden Kapiteln näher eingegangen wird.

An dieser Stelle soll ein Überblick über die zentralen Werte anhand der nachfolgenden Tabelle gegeben werden. Es ist zu beachten, **dass Patientinnen und Patienten, die bereits präinterventionell eine Hormonersatz- oder Substitutionstherapie aufgrund einer**

Endokrinopathie erhielten, von der entsprechenden Auswertung **ausgeschlossen wurden**, um Verzerrungen der endogenen Hormonspiegel zu vermeiden.

5.2.1 Beurteilung der kortikotropen Achse:

- Ein Patient mit substituierter Nebenniereninsuffizienz wurde von dieser Analytik ausgeschlossen.

1. Deskriptive Statistik der basalen Cortisol-Werte

Metrik	vor Therapie	nach Therapie
Mittelwert [$\mu\text{g/dL}$]	7,9	7,45
Standardabweichung	2,6	3,28
Median [$\mu\text{g/dL}$]	7,6	6,6
Minimum [$\mu\text{g/dL}$]	3,5	1
Maximum [$\mu\text{g/dL}$]	13,6	14,2

a. Test auf die Verteilungsannahme

Die Normalverteilung der Differenzen (Cortisol vor/nach Therapie) wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

→ Ergebnis: $p = 1,000$ → Die Differenzen sind normalverteilt.

b. Wahl des statistischen Tests

Da die Differenzen normalverteilt waren, wurde ein t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Aufgrund der geringen Variabilität der Daten (mehrere identische Werte vor und nach Therapie) konnte der t-Test jedoch nicht sinnvoll berechnet werden. Auch ein alternativer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test war aufgrund der Datenstruktur nicht durchführbar.

c. Darstellung der Ergebnisse

Die mittlere Differenz betrug $+05,7 \mu\text{g/dL}$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von $-1,69$ bis $+2,83 \mu\text{g/dL}$.

d. P-Wert

Der berechnete p-Wert lag bei 0,61, was auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Cortisol-Werten vor und nach Therapie hinweist.

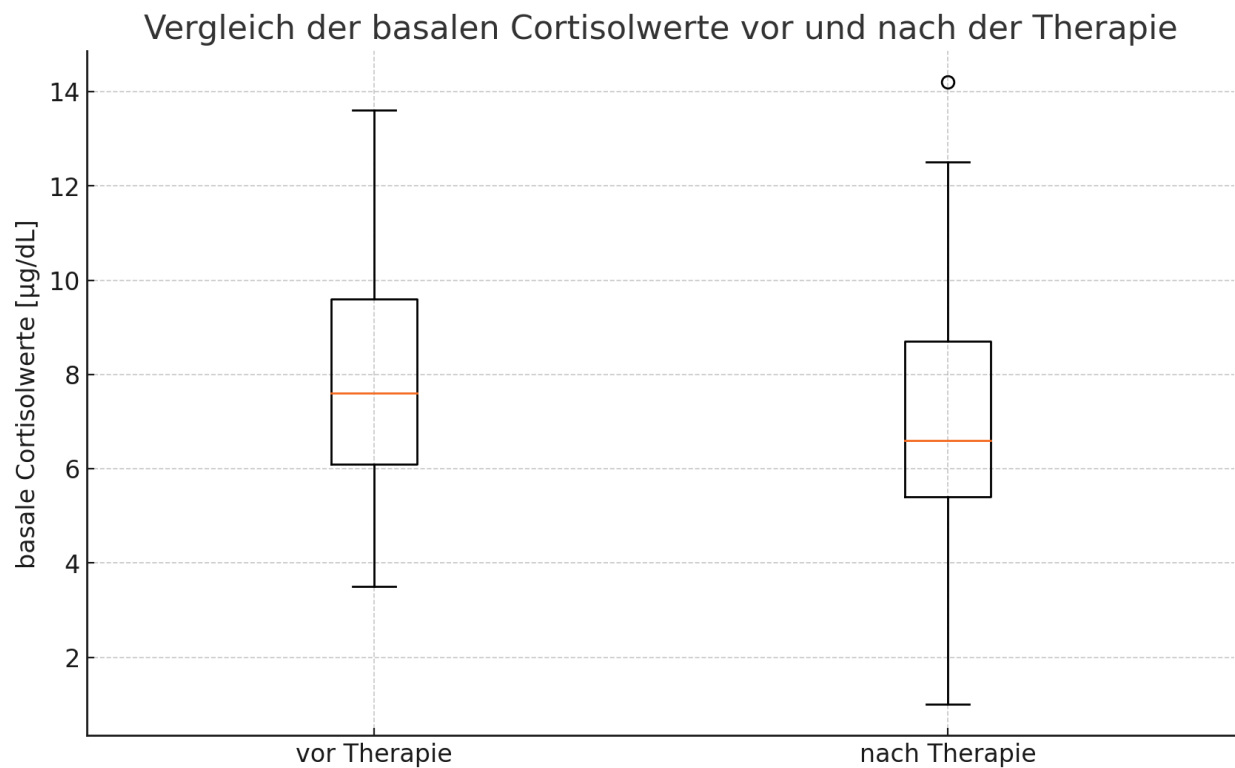


Abbildung 4: Verteilung der Cortisol-Werte vor und nach der Therapie, einschließlich Median, Quartilen und möglichen Ausreißern

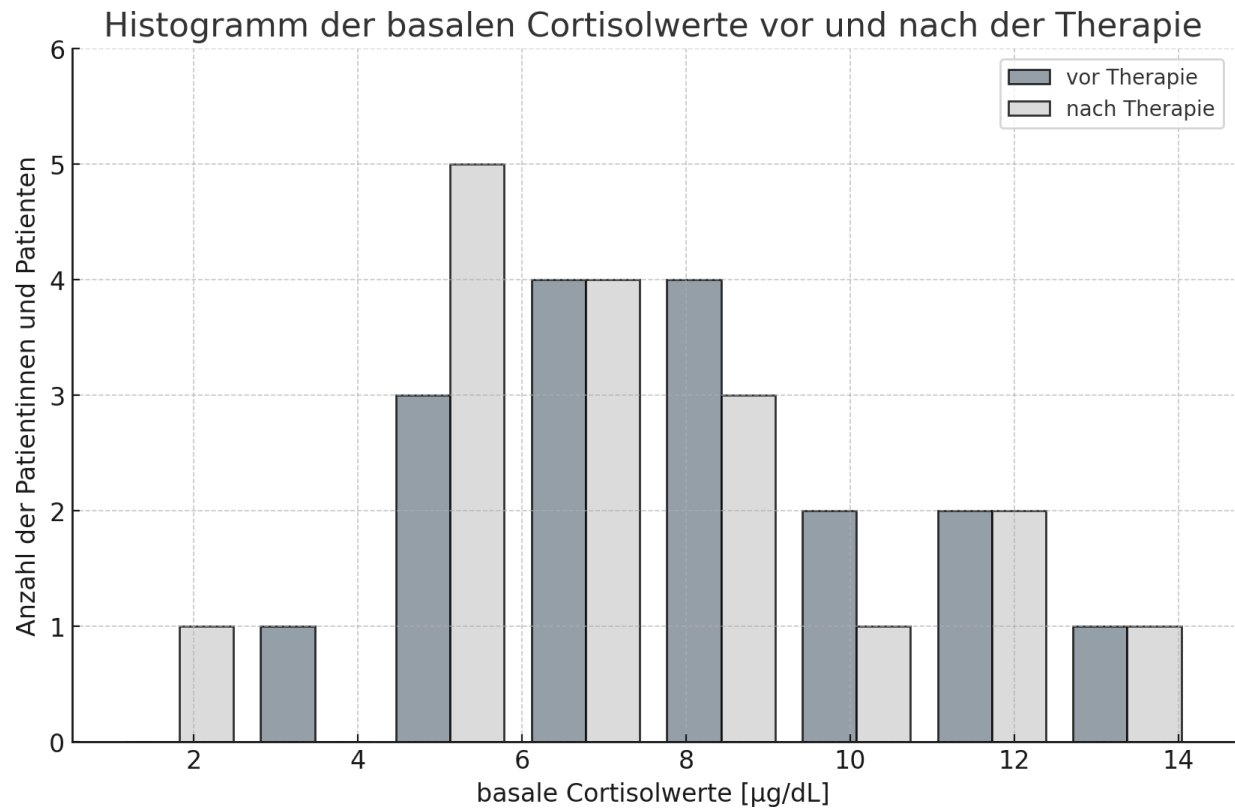


Abbildung 5: Das Histogramm vergleicht die Häufigkeitsverteilung der basalen Cortisolwerten vor und nach der Therapie

2. Deskriptive Statistik für Natrium und Kalium

Parameter	Na_vor (mmol/L)	K_vor (mmol/L)	Na_nach (mmol/L)	K_nach (mmol/L)
Anzahl (n)	21	21	21	21
Mittelwert	137,6	3,8	138,2	4
Standardabweichung	2,8	0,26	2,1	0,27
Minimum	130	3,4	134	3,4

3. Deskriptive Statistik für den Blutdruck (RR)

Parameter	RR_syst_vor (mmHg)	RR_diast_vor (mmHg)	RR_syst_nach (mmHg)	RR_diast_nach (mmHg)
Anzahl (n)	19	19	20	20
Mittelwert	108,6	67,6	112,7	69
Standardabweichung	8,5	8,4	12,3	10,6
Minimum	95	54	79	48

4. Statistische Auswertung mittels gepaartem t-Test der o. g. Werte

Die statistische Auswertung mittels paarweisem t-Test ergab einen signifikanten Unterschied für die Kaliumwerte vor und nach der Therapie ($p = 0,044$). Für die übrigen Parameter, darunter Natrium sowie systolischer und diastolischer Blutdruck, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der systolische Blutdruck wies jedoch eine Tendenz zur Signifikanz auf ($p = 0,085$).

Parameter	p-Wert	Interpretation
Natrium (Na)	0,439	Nicht signifikant
Kalium (K)	0,044	Signifikant ($p < 0,05$)
RR systolisch	0,085	Tendenz zur Signifikanz
RR diastolisch	0,273	Nicht signifikant

5.2.2 Beurteilung der thyreotropen Achse:

Deskriptive Statistik für TSH & fT4

Parameter	Mittelwert vor	Mittelwert nach	t-Wert	p-Wert
TSH	2,2	2,2	0,2	0,845
fT4	1,1	1,1	-1,04	0,305

- Der durchschnittliche TSH-Wert vor der Therapie betrug 2,2 mU/L und nach der Therapie 2,2 mU/L ($p = 0,845$).
- Der durchschnittliche fT4-Wert betrug vor der Therapie 1,1 ng/dL und nach der Therapie 1,1 ng/dL ($p = 0,305$).
- Beide Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

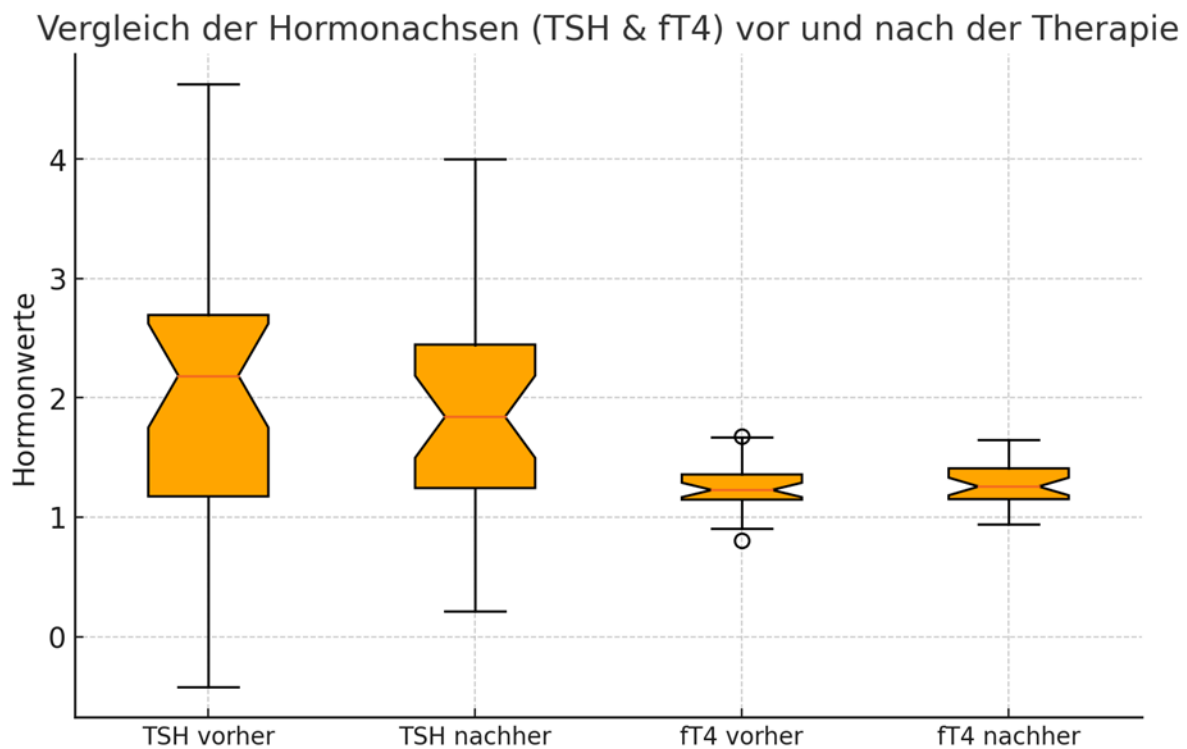


Abbildung 6: Der Boxplot zeigt den Vergleich der TSH- und fT4-Werte vor und nach der Therapie

5.2.3 Beurteilung der gonadotropen Achse:

Von den untersuchten Patientinnen und Patienten erfüllten lediglich drei die Alterskriterien (≥ 14 Jahre) und erhielten zudem keine Substitutionstherapie sowohl zum Zeitpunkt vor als auch nach der Therapie. Darunter befanden sich ein männlicher und zwei weibliche Patienten. Da für den männlichen Patienten keine vollständigen Laborwerte vorlagen, konnte die Analyse lediglich bei zwei Betroffenen durchgeführt werden. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl ist eine statistisch belastbare Bewertung der gonadotropen Achse nicht möglich.

5.2.4 Beurteilung der somatotropen Achse:

Im Rahmen dieser Studie wurde die somatotrope Achse **anhand dreier Parameter systematisch bewertet:**

1. **Körperlänge (Größenverlauf in cm)** – als direktes funktionelles Resultat somatotroper Aktivität.
2. **Serum-IGF-1-Spiegel** – als biochemischer Marker der GH-vermittelten Signalwirkung.
3. **Körpergewicht bzw. Gewichtsentwicklung** – als ergänzender Parameter für das allgemeine somatotrope Ansprechen.

Die Kombination aus klinischen (Länge, Gewicht) und laborchemischen (IGF-1) Parametern erlaubt eine differenzierte Einschätzung der somatotropen Achse im Verlauf der Therapie. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf altersabhängige Einflussfaktoren sowie auf die Differenzierung zwischen therapieassoziiierter Wirkung und physiologischen Wachstumsprozessen (z. B. Pubertät) gelegt.

1. Deskriptive Statistik für Körperlänge

Es wurden fünf Personen ausgeschlossen, da sie während der Zeit der Analyse bereits außerhalb der WHO-relevanten Altersgrenze (>19 Jahre) lagen. Ein weiterer Patient wurde aufgrund unvollständiger Daten von der Analyse ausgeschlossen. Zwei an Thalassaemie Erkrankte mit Wachstumshormon-Substitution wurden ausgeschlossen, um Verzerrungen durch externe Wachstumsfaktoren zu vermeiden. Die Bewertung erfolgte auf Basis der alters- und geschlechtsspezifischen WHO-Perzentilen. Somit konnten 14 Patientinnen und Patienten in die WHO-basierte Längenentwicklungsanalyse eingeschlossen werden.

vor der Therapie:

- 13 von 14 Betroffenen (92,9 %) lagen unterhalb der 3. Perzentile ($<P3$).

nach der Therapie:

- 5 von 14 Betroffenen (35,7 %) zeigten eine Verbesserung, indem sie $<P3$ verlassen haben.

Statistische Auswertung

a. Test auf die Verteilungsannahme

Die Normalverteilung der Differenzen (Körpergröße vor/nach Therapie) wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

→ *Ergebnis:* $p = 0,318$ → Die Differenzen sind normalverteilt.

b. Wahl des statistischen Tests

Da die Differenzen normalverteilt waren, wurde ein t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt.

c. Darstellung der Ergebnisse

Vor der Therapie lagen 13 von 14 Patientinnen und Patienten (92,9 %) unterhalb der 3. Perzentile ($<P3$).

Nach der Therapie zeigten 5 von 14 Betroffenen (35,7 %) eine Verbesserung, indem sie die 3. Perzentile überschritten ($>P3$). Die mittlere Zunahme der Körpergröße betrug +2,8 cm (95%-Konfidenzintervall: +1,9 bis +3,7 cm).

d. **P-Werte und Signifikanz**

Gepaarter t-Test: $t = -7,52$, $p < 0,001$

→ Der Test zeigt eine hochsignifikante Zunahme der Körpergröße nach der Therapie.

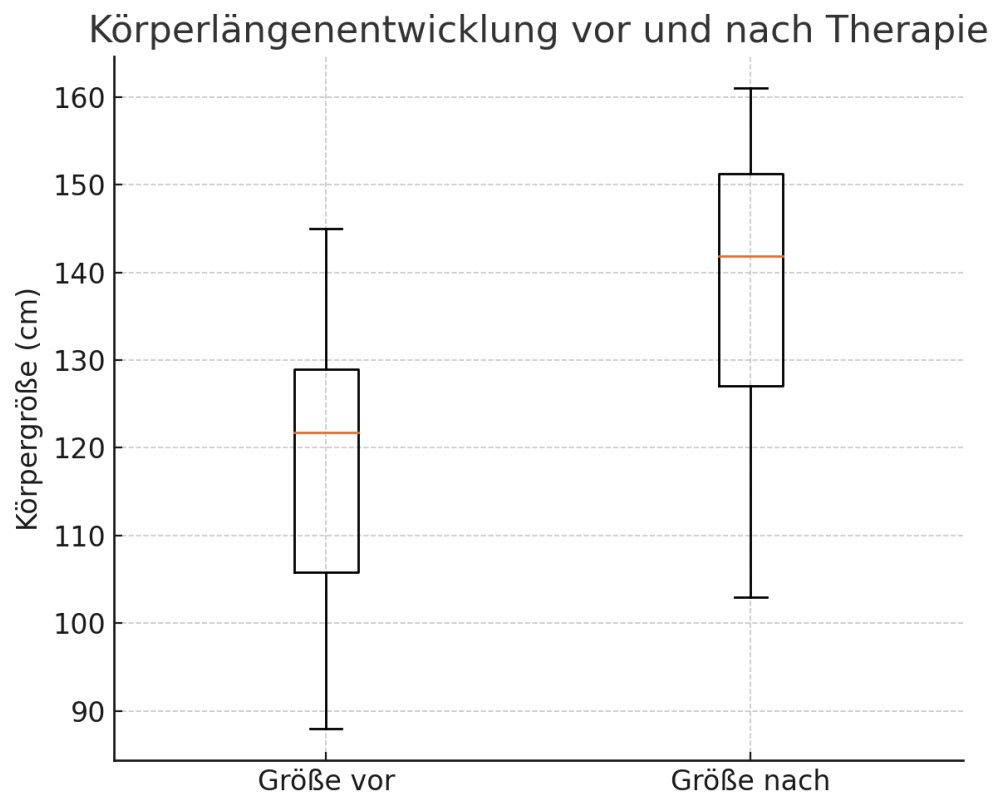


Abbildung 7: Körperlängenentwicklung vor nach Therapie

Ergebnis:

Die Therapie begünstigte eine signifikante Zunahme der Körpergröße.

Zusätzliche Analyse: Einfluss des Alters

Ein Vergleich des Alters zeigt, dass die Erkrankten mit einer Verbesserung der Perzentile im Durchschnitt älter waren (Ø 14,9 Jahre) als jene, die unterhalb der 3. Perzentile verblieben (Ø 12,9 Jahre). Dies unterstützt die Annahme, dass der pubertäre Wachstumsschub eine zusätzliche Rolle bei der beobachteten Längenzunahme spielt.

2. Statistische Auswertung der Standardabweichung des IGF-1

a. Test auf die Verteilungsannahme

Die Normalverteilung der Differenzen (IGF-1 SD-Werte vor/nach Therapie) wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

→ *Ergebnis:* $p = 0,126$ → Die Differenzen sind normalverteilt.

b. Wahl des statistischen Tests

Da die Differenzen normalverteilt waren, wurde ein t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt.

c. Darstellung der Ergebnisse

Die IGF-1 SD-Werte lagen vor der Therapie im Mittel bei $-1,77 \pm 1,13$, nach der Therapie bei $-0,65 \pm 0,61$. Die mittlere Differenz betrug $+1,12$ SD (95%-Konfidenzintervall: $+0,46$ bis $+1,78$ SD).

d. P-Wert und Signifikanz

Gepaarter t-Test: $t = -3,71$, $p = 0,003$

→ Der Unterschied ist **statistisch signifikant**.

Dies zeigt eine signifikante Verbesserung der IGF-1 SD-Werte, was eine positive Beeinflussung der somatotropen Achse durch die kurative Therapie zeigt.

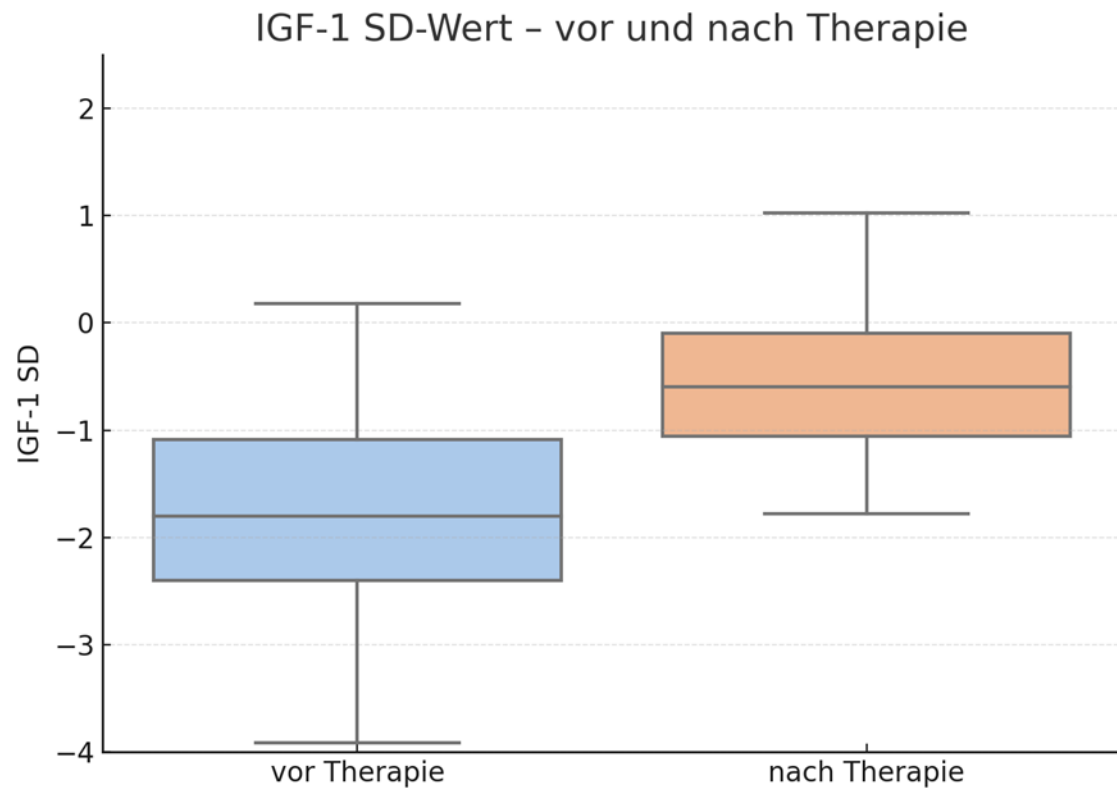


Abbildung 8: Die Verteilung der IGF-1 SD-Werte vor und nach Therapie

3. Deskriptive Statistik des Gewichtsverlaufs:

n = 14 Betroffene wurden in die Analyse eingeschlossen.

Ausschlusskriterien:

- 6 Betroffene mit unvollständigen Daten (z. B. fehlender Körpergröße) wurden ausgeschlossen.
- 2 Betroffene mit Wachstumshormonsubstitution wurden aus Gründen der Verzerrung ebenfalls ausgeschlossen.
- **BMI-Kategorien vor Therapie (n = 14):**
 - Normalgewicht (-2 bis $+1$ SD): 9 Betroffene (69,2 %)
 - Untergewicht (< -2 SD): 2 Betroffene (15,4 %)
 - Starkes Untergewicht (< -3 SD): 1 Betroffene (7,7 %)
 - Adipositas ($> +2$ SD): 1 Betroffene (7,7 %)
- **BMI-Kategorien nach Therapie (n = 14):**
 - Normalgewicht: 10 Betroffene (76,9 %)
 - Untergewicht: 1 Betroffene (7,7 %)
 - Starkes Untergewicht: kein Fall
 - Adipositas: 2 Betroffene (15,4 %)

Tabelle 4: BMI-Klassifikation vor und nach Therapie

Kategorie	n vor	% vor	n nach	% nach
Normalgewicht (-2 bis +1 SD)	9	69.2	10	76.9
Untergewicht (< -2 SD)	2	15.4	1	7.7
Starkes Untergewicht (< -3 SD)	1	7.7	0	0.0
Adipositas ($> +2$ SD)	1	7.7	2	15.4

Statistische Auswertung

Gepaarter t-Test für BMI vor vs. nach Therapie:

$t = -1,14$, $p = 0,277$

Ergebnis:

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im BMI vor und nach der Therapie:

- gepaarter t-Test: $p = 0,277$
- Die meisten Betroffenen ($n = 9$, 69,2 %) wiesen **vor Therapie kein schwerwiegendes Untergewicht** auf, was den Raum für eine signifikante Veränderung im BMI einschränkte.

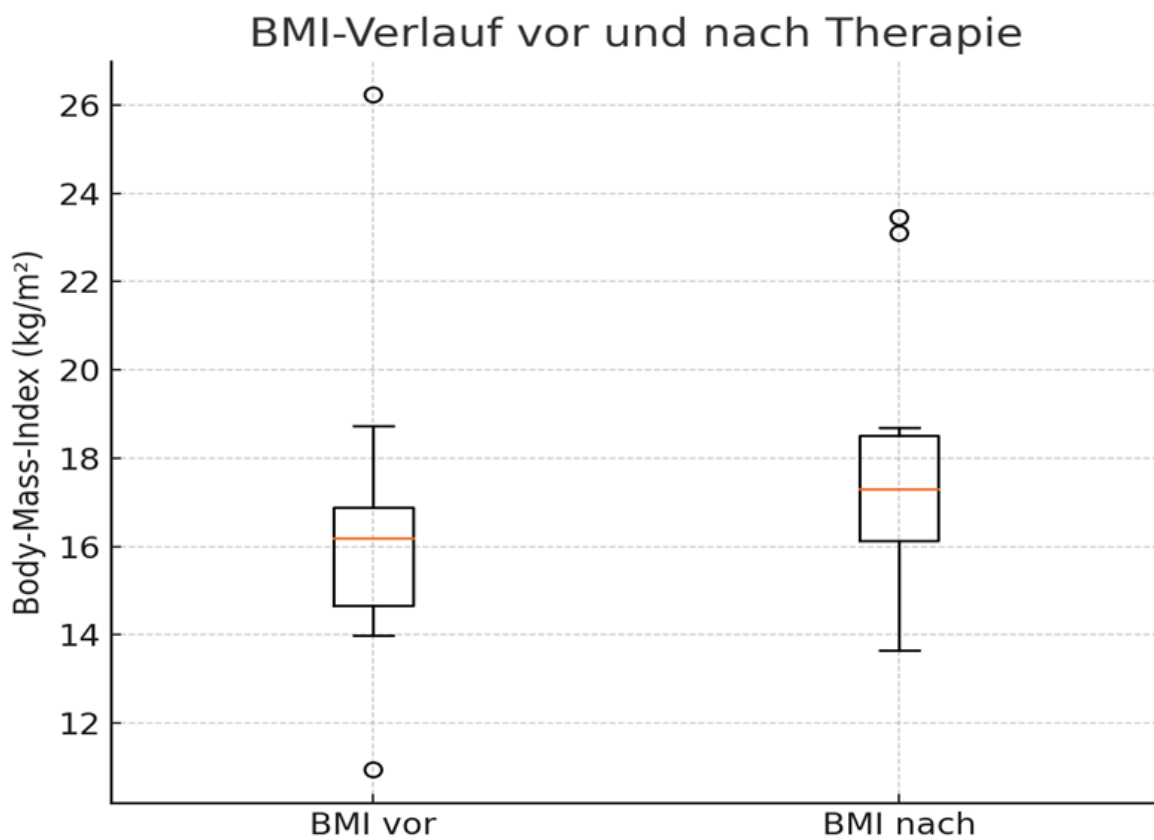


Abbildung 9: BMI der Patientinnen und Patienten vor vs. nach Therapie

5.2.5 Beurteilung des Knochenstoffwechsels:

1. Deskriptive Statistik für Calcium und Vitamin D

Parameter	Mittelwert vor	Mittelwert nach	p-Wert
Calcium (mmol/L)	2,24 ± 0,13	2,4 ± 0,10	0,000
Vitamin D (nmol/L)	38,1 ± 32,0	96,6 ± 164,0	0,167

- Die Vitamin D-Spiegel haben nach der Therapie deutlich zugenommen, da im Rahmen der Therapie möglicherweise eine konsequente Supplementation etabliert wurde.
- Die Calciumwerte waren am Ende des Beobachtungszeitraum signifikant erhöht.

2. Deskriptive Statistik des Z-Wertes (Hüfte gesamt) vor und nach der Therapie

Vor der Therapie wurde bei 10 von 22 Patientinnen und Patienten eine DXA-Messung der Hüfte durchgeführt. Für die Analyse lagen bei allen 10 Patientinnen und Patienten vollständige Z-Werte vor und nach der Therapie vor.

Tabelle 5: Vergleich der Z-Werte vor und nach Therapie

Kennwert	Z-Wert vor Therapie	Z-Wert nach Therapie
Minimum	-4,0	-4,4
Median	-2,4	-3,2
Maximum	-0,6	-0,1

a. Test auf die Verteilungsannahme

Die Normalverteilung der Differenzen (Z-Werte vor/nach Therapie) wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

→ Ergebnis: $p = 0,289$ → Die Differenzen sind normalverteilt.

b. Wahl des statistischen Tests

Da die Differenzen normalverteilt waren, wurde ein t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt.

c. Darstellung der Ergebnisse

Median der Z-Werte vor Therapie: $-2,4$

Median der Z-Werte nach Therapie: $-3,2$

Die mittlere Differenz betrug $-02,5$ Z-Score (95%-Konfidenzintervall: $-09,0$ bis $+04,0$).

d. P-Wert und Signifikanz

Gepaarter t-Test: $t = 0,92$, $p = 0,441$

→ Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Z-Werten vor und nach der Therapie ($p > 0,05$).

Interpretation:

Der p-Wert (0,441) ist weit über dem Signifikanzniveau von 0,05, was bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Z-Werten (Hüfte gesamt) vor und nach der Therapie gibt. Die Medianwerte deuten auf eine leichte Verschlechterung der Knochendichte (Z-Werte) nach der Therapie hin ($-2,4 \rightarrow -3,2$). Insgesamt konnte jedoch keine statistisch signifikante Veränderung der Knochendichte festgestellt werden.

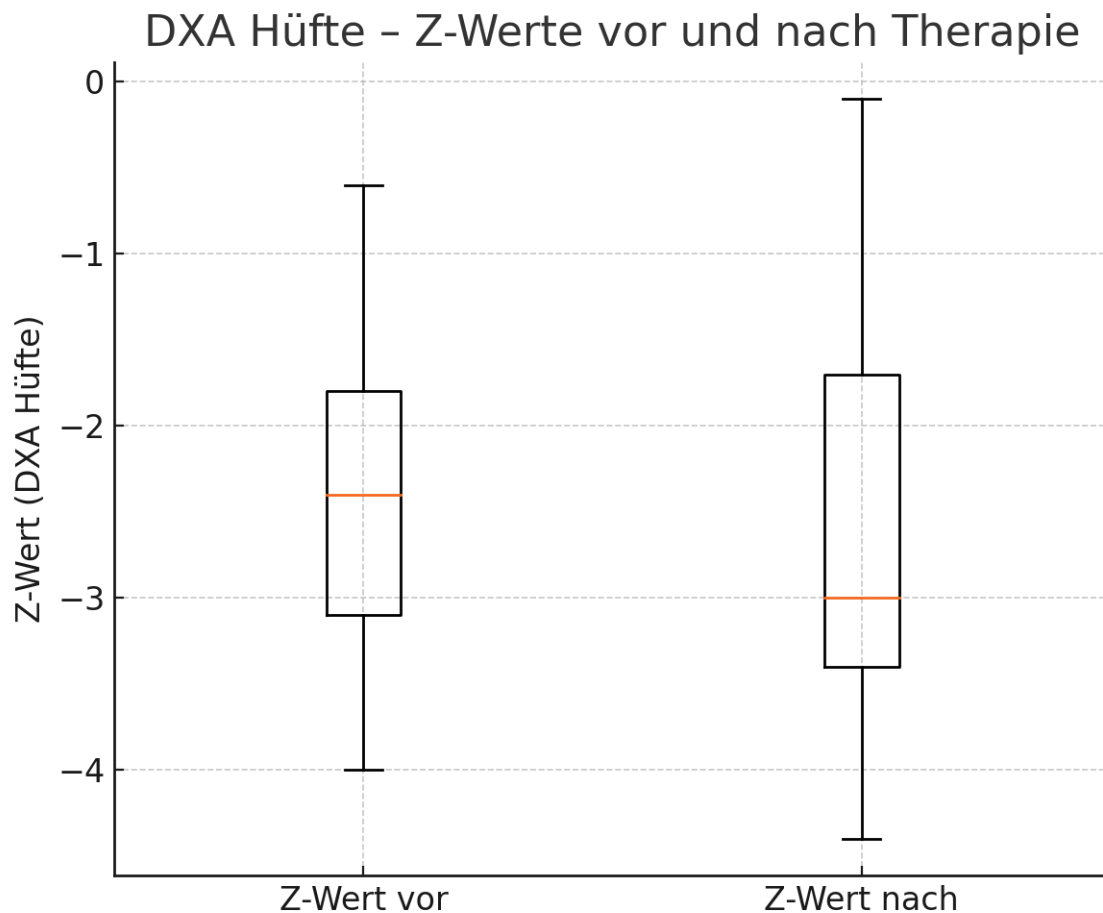


Abbildung10: Z-Werte vor und nach der Therapie zeigt die Verteilung der Werte mit Median und Spannweite. Die Werte sind nach der Therapie insgesamt sehr ähnlich zu denen vor der Therapie, ohne deutliche Veränderung.

Klinische Einordnung der analysierten Patientinnen und Patienten (n = 10):

- **Vor Therapie:**
 - Alle 10 Patientinnen und Patienten wiesen Z-Werte $< -2,0$ auf → **100 % mit niedriger Knochendichte.**
- **Nach Therapie:**
 - Alle 10 Patientinnen und Patienten verblieben bei Z-Werten $< -2,0$ → **keine Normalisierung** im Sinne der Definition.

Korrelation zwischen Alter und Veränderung des Z-Werts:

- **Pearson-Korrelation:** $r = 0,24$, $p = 0,499$
- **Spearman-Korrelation:** $\rho = 0,20$, $p = 0,572$

Interpretation:

Es besteht **kein signifikanter Zusammenhang** zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und der Veränderung des Z-Werts (Δ Z-Wert). Der Trend ist leicht positiv, aber **statistisch nicht relevant**.

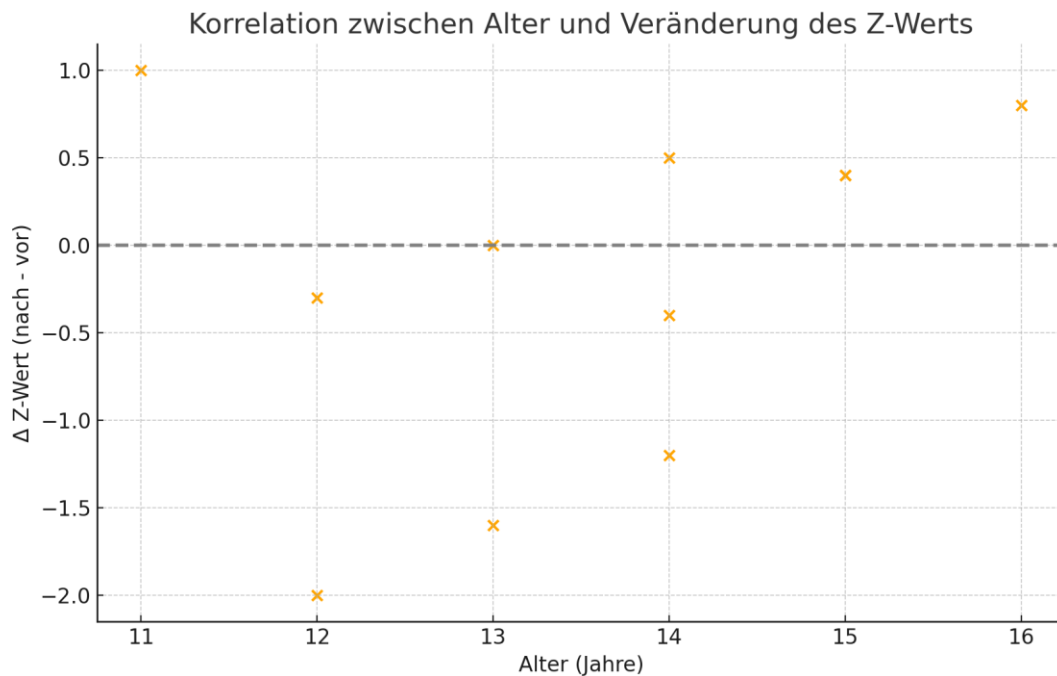


Abbildung 11: Scatterplot zur Korrelation zwischen Alter und DXA-Veränderung zeigt eine leichte, aber nicht signifikante Tendenz zu einer Verbesserung bei älteren Patienten

5.2.6 Beurteilung des Glukosestoffwechsels:

- Die Analyse der Blutzuckerwerte zeigt, dass abgesehen von den bereits prätherapeutisch bekannten Diabetikern und daher von der Analyse ausgeschlossenen Studienteilnehmenden, **keine weiteren Patientinnen und Patienten vor oder nach der Therapie pathologische Gelegenheitsblutzuckerwerte (≥ 140 mg/dl) aufwiesen.**
- Der **Mittelwert des Gelegenheitsblutzuckers vor der Therapie** betrug 100 mg/dl, der **Median** 95 mg/dl.
- Der **Mittelwert des Gelegenheitsblutzuckers nach der Therapie** betrug 98 mg/dl, der **Median** 92 mg/dl.

Interpretation:

Diese Untersuchung zeigte, dass die Beta-Thalassaemie keinen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel der teilnehmenden Patientinnen und Patienten hatte. Daher war **keine signifikante Veränderung der Gelegenheitsblutzuckerwerte durch die Therapie zu erwarten**. Die Ergebnisse bestätigen diese Annahme, da sowohl vor als auch nach der Therapie keine pathologischen Gelegenheitsblutzuckerwerte festgestellt wurden. **In dieser Analyse konnte keine Verschlechterung oder Verbesserung des Glukosestoffwechsels durch die Stammzell- oder CRISPR-Cas 9-Therapie beobachtet werden.** Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf andere metabolische Parameter (z. B. Nüchternblutzucker oder orale Glukosetoleranztests konzentrieren), um langfristige Auswirkungen der Therapie zu bewerten.

6. Diskussion

Die vorliegende Analyse bezieht sich auf die hormonelle Funktion und den Knochenstatus von Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassaemie, die entweder eine Stammzelltransplantation oder eine CRISPR/Cas9-basierte Gentherapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine Hormonersatz- oder Substitutionstherapie erhielten, wurden von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen, um die Beurteilung der endogenen Hormonfunktion nicht zu verfälschen.

6.1 Entwicklung der kortikotropen Achse

Ein Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der kortikotropen Achse. Die Cortisolwerte vor der Therapie lagen im Mittel bei $8,56 \pm 2,78 \mu\text{g/dL}$ und nach der Therapie bei $8,42 \pm 3,35 \mu\text{g/dL}$. Der statistische Vergleich mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab einen p-Wert von 0,832, was auf keinen signifikanten Unterschied hindeutet. Die größere Streuung der Werte nach der Therapie könnte auf individuelle Reaktionen auf die Behandlung (zum Beispiel eine unmittelbar während der kurativen Therapie verabreichte Begleitmedikation mit Glukokortikoiden), infektiöse Komplikationen oder andere sekundäre endokrine Störungen zurückzuführen sein. Da die kortikotrope Achse unter anderem durch Entzündungsmediatoren beeinflusst wird, könnten Unterschiede in der Immunantwort auf die jeweiligen Therapien ebenfalls eine Rolle spielen.

Zur weiteren funktionellen Einschätzung der Nebennierenrindenfunktion wurden ergänzend der Elektrolythaushalt und der Blutdruck betrachtet. Die Natriumwerte ohne Substitution lagen bei 137,6 mmol/L und 138,2 mmol/L nach der Therapie. Die Kaliumwerte stiegen leicht von 3,82 auf 3,99 mmol/L. Diese Veränderungen liegen innerhalb des physiologischen Normbereichs und sprechen nicht für eine relevante Störung der Nebennierenfunktion. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz wäre typischerweise durch Hyponatriämie und Hyperkaliämie gekennzeichnet, was bei den untersuchten Patientinnen und Patienten nicht festgestellt wurde. Auch die Blutdruckwerte zeigen keinen Hinweis auf eine relevante Störung der Regulation. Der systolische Blutdruck lag im Mittel vor der Therapie bei 108,6 mmHg und nach der Therapie bei 112,7 mmHg. Der diastolische Blutdruck veränderte sich nur geringfügig von 67,6 auf 69,1 mmHg. Da Cortisol eine permissive Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hat,

wäre bei einer signifikanten Störung der kortikotropen Achse eine Hypotonie zu erwarten. Die erhobenen Werte deuten jedoch auf eine erhaltene Funktion der kortikotropen Achse hin.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich bei einer Patientin prätherapeutisch eine **inkomplette, kombiniert primäre bzw. sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz** mit Hinweis auf eine gestörte corticotrope Achse. Die Ursache kann bei Patientinnen mit β -Thalassämia major sowohl an einer hypophysären (sekundär) als auch an einer direkten Schädigung der Nebennieren (primär) infolge von Eisenüberladung oder entzündlicher Beteiligung liegen. Die ACTH-Werte der Patientin ließen keinen eindeutigen Rückschluss auf die Genese der Nebenniereninsuffizienz zu.

Nach der **kurativen CRISPR/Cas9-basierte Gentherapie** zeigte sich bei dieser Patientin eine **Normalisierung der corticotropen Achse** – d. h., der ACTH-Stimulationstest ergab eine adäquate Kortisolantwort, sodass die Diagnose einer Nebennierenrindeninsuffizienz nicht länger bestand.

Dieser Befund weist auf eine eventuelle funktionelle Reversibilität der HPA-Achsen-Dysfunktion nach erfolgreicher hämatologischer und metabolischer Therapie hin. Die Normalisierung kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden:

- Rückgang der Eisenüberladung durch Beendigung der Transfusionsabhängigkeit
- Erholung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse nach Wegfall chronischer systemischer Belastung
- Stabilisierung der metabolischen und inflammatorischen Umgebung

In Anbetracht der oft multifaktoriellen Genese endokriner Störungen bei β -Thalassämia major könnte die in dieser Studie dokumentierte **Reversibilität einer corticotropen Insuffizienz** ein wichtiges klinisches Signal darstellen. Dies könnte insbesondere darauf hindeuten, dass **nicht alle im Rahmen der β -Thalassämia major entstehenden endokrinen Störungen irreversibel sind**, insbesondere wenn sie funktionell bedingt und nicht strukturell manifest sind (116,117).

6.2 Entwicklung der thyreotropen Achse

Bezüglich der thyreotropen Achse wurden keine signifikanten Veränderungen der TSH- und fT4-Werte beobachtet. Da bei den untersuchten Patientinnen und Patienten vor der Therapie keine Schilddrüsenfunktionsstörungen dokumentiert waren, ist das Fehlen signifikanter Veränderungen erwartungsgemäß. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch die kurativen Therapieformen keine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion zu erwarten ist. Eine längerfristige Nachbeobachtung wäre dennoch sinnvoll, um potenzielle Spätfolgen zu erkennen.

In der vorliegenden Studie entwickelte ein Patient nach kurativer Therapie eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto. Diese posttherapeutische Autoimmunthyreoiditis ist im Kontext der durchgeführten Stammzelltransplantation von klinischer Bedeutung (siehe 6.2.1).

6.2.1 Autoimmunität nach Stammzelltransplantation (99, 100, 101):

Nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation kann es zu immunologischer Dysregulation kommen, die eine Autoimmunreaktion gegen körpereigene Gewebe begünstigt. Besonders häufig sind Schilddrüsenerkrankungen, die als häufigste autoimmune Endokrinopathie nach Stammzelltransplantation gelten. Mögliche pathophysiologische Mechanismen beinhalten:

- gestörte Reifung oder Ungleichgewicht regulatorischer T-Zellen
- subklinische oder chronische GvHD
- HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger
- autoreaktive Lymphozyten im Rahmen der Immunrekonstitution

Die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto bei einem unserer Patienten unterstreicht daher die Bedeutung einer strukturierten endokrinologischen Langzeitnachsorge.

6.3 Entwicklung der gonadotropen Achse

Die Analyse der gonadotropen Achse war aufgrund unvollständiger Laborwerte stark eingeschränkt. Lediglich bei zwei Betroffenen über 14 Jahren lagen verwertbare Daten vor, sodass keine belastbaren Aussagen getroffen werden konnten. Zudem bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren tatsächlich die Pubertät erreicht hatten, da der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns individuell variiert. Für zukünftige Untersuchungen wäre eine standardisierte Erfassung des pubertären Entwicklungsstandes, beispielsweise über die Tanner-Stadien, sowie eine größere Stichprobe erforderlich. Bei **zwei Studienteilnehmenden bestand prä- und posttherapeutisch eine gonadotrope Insuffizienz**, die durch eine entsprechende Hormonersatztherapie behandelt wurde. Die persistierende Insuffizienz der gonadotropen Achse verdeutlicht die Tatsache, dass nicht alle endokrinen Störungen durch die kurative Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr rückläufig sind. Gerade die Gonadenfunktion scheint bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämia major besonders vulnerabel zu sein – sowohl durch Eisenüberladung als auch durch gonadotoxische Chemotherapeutika im Rahmen der Stammzelltransplantation.

Diese Befunde stützen die Notwendigkeit einer engmaschigen, langfristigen endokrinologischen Vorsorge, insbesondere mit Blick auf die Pubertätsentwicklung und Fertilität. Eine frühzeitige Substitution ist essenziell, um sekundäre Auswirkungen wie Osteopenie, Wachstumsverzögerung und psychosexuelle Reifungsverzögerung zu vermeiden.

6.4 Entwicklung der somatotropen Achse

Die vorliegende Analyse liefert ein umfassendes Bild zur Beurteilung der somatotropen Achse von Patientinnen und Patienten mit β -Thalassaemie nach kurativer Therapie. Betrachtet wurden die Körperlänge, der Body-Mass-Index (BMI) sowie die standardisierten IGF-1-Werte – als integrale Marker für lineares Wachstum, Ernährungsstatus und Funktion der somatotropen Achse.

6.4.1 Körperlänge:

Die signifikante Zunahme der Körpergröße in der Gesamtkohorte ($p < 0,001$) zeigt, dass die Therapie einen klaren Einfluss auf das Längenwachstum hatte. Insbesondere 5 von 14 Patientinnen und Patienten (35,7 %) konnten die kritische Schwelle der 3. Perzentile überschreiten und sich in höhere WHO-Perzentilkategorien entwickeln. Dieses Ergebnis weist auf eine verbesserte Wachstumsdynamik hin, die vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten mit größerem pubertärem Wachstumspotenzial deutlich sichtbar wurde. Die WHO-Referenzkurven berücksichtigen den pubertären Wachstumsschub, sodass die Ergebnisse auch im Alterskontext aussagekräftig bleiben.

6.4.2 BMI-Entwicklung:

Im Gegensatz zur Körperlänge zeigte der BMI keine signifikante Veränderung nach der Therapie. Dies lässt sich durch die Ausgangssituation erklären: Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lag bereits vor der Therapie im Normalbereich, sodass sich nur begrenzter Spielraum für eine auffällige BMI-Zunahme ergab. Einzelne Verschiebungen von Untergewicht in den Normbereich und eine leichte Zunahme der Adipositasrate wurden beobachtet, waren jedoch nicht statistisch signifikant.

6.4.3 IGF-1 SD-Werte:

Die signifikante Verbesserung der IGF-1 SD-Werte ($p = 0,003$) weist auf eine positive Regeneration der somatotropen Achse hin. Die Zunahme des IGF-1-Spiegels in Richtung altersentsprechender Normbereiche unterstreicht die hormonelle Wirksamkeit der kurativen Therapie und stellt einen potenziellen biologischen Mechanismus dar, der das beobachtete Körperlängenwachstum plausibel erklärt. Da Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormon-Substitution ausgeschlossen wurden, kann der beobachtete Anstieg eindeutig als endogene Reaktion interpretiert werden.

6.4.5 Zusammenhang der Parameter:

Die parallele Verbesserung von Körpergröße und IGF-1-Werten in Teilen der Kohorte deutet auf eine funktionelle Wiederherstellung hormoneller Regelkreise hin. Während der BMI als stabiler und weniger dynamischer Parameter keinen signifikanten Wandel zeigte, reflektieren IGF-1 und Körperlänge sensibler den Therapieeffekt – sowohl auf hormoneller als auch auf struktureller Ebene.

6.5 Entwicklung der Knochendichte nach kurativer Therapie

Studien belegen, dass es nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSCT) jeglicher Indikation insbesondere im ersten Jahr zu einem deutlichen Rückgang der Knochenmineraldichte (BMD) kommen kann – insbesondere an Hüfte und Lendenwirbelsäule. Der Verlust beträgt typischerweise 5–20 % und wird maßgeblich durch Glukokortikoide im Rahmen der GvHD-Prophylaxe oder -Therapie verursacht. Diese Medikamente fördern die Knochenresorption, hemmen die Osteoblastenaktivität und beeinflussen den Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechsel negativ (102,103,104).

In der vorliegenden Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassaemie major, die eine kurative Therapie erhielten, zeigte sich hingegen kein signifikanter Rückgang der DXA-Z-Werte an der Hüfte – trotz systemischer Glukokortikoidtherapie während der allogenen Stammzelltransplantation bzw. CRISPR/Cas9-Gentherapie. Gleichzeitig verblieben aber alle Patientinnen und Patienten im Bereich einer niedrigen Knochendichte (Z-Wert $\leq -2,0$) – es kam also auch nicht zu einer Verbesserung. Dieses Ergebnis mag auf den ersten Blick widersprüchlich erscheinen, ist jedoch vor dem Hintergrund der physiologischen Knochendichteentwicklung im Kindes- und Jugendalter gut erklärbar.

Die wissenschaftliche Literatur zeigt klar, dass der Aufbau der Knochenmasse im Kindesalter relativ langsam verläuft und erst während der Pubertät durch den Einfluss von Wachstumshormon, IGF-1, Estrogen und Testosteron stark zunimmt. Der maximale Knochenzuwachs („peak bone accrual“) tritt typischerweise etwa ein Jahr nach dem Höhepunkt des Längenwachstums auf (105, 106). Wenn die Patientinnen und Patienten diesen Zeitpunkt zum Untersuchungszeitraum noch nicht erreicht haben – was bei unseren Patientinnen und Patienten im prä- oder peripubertären Alter anzunehmen ist – ist auch keine spontane Verbesserung der Knochendichte zu erwarten.

Im Gegenzug stellt die ausbleibende Verschlechterung der Knochendichte trotz bekannter Risikofaktoren ein positives Signal dar. Während in der Literatur klare Hinweise auf posttransplantationsbedingte Knochendichteverluste bestehen, blieb der Knochstoffwechselverlauf in der hier untersuchten Kohorte stabil. Mögliche Erklärungsansätze dafür beinhalten:

- eine gute GvHD-Kontrolle mit limitierter Glukokortikoidbelastung,
- supportive Maßnahmen wie Vitamin-D-Supplementierung oder frühzeitige endokrinologische Begleitung,
- individuelle Verbesserung der Schutzfaktoren wie Stabilisierung der Eisenparameter, günstige Stoffwechselparameter z. B. optimaler Calciumspiegel und Rückgang der Entzündung.

6.5.1 Calcium- und Vitamin D-Verlauf:

Die Analyse der Serumcalciumwerte ergab einen signifikanten Anstieg von 2,24 auf 2,40 mmol/L ($p = 0,0001$). Trotz der geringen absoluten Differenz ist der Unterschied statistisch bedeutsam, was vermutlich auf die geringe Streuung der Werte zurückzuführen ist. Der beobachtete Anstieg könnte auf eine verbesserte intestinale Resorption oder eine bessere metabolische Regulation durch die Therapie hindeuten. Die Vitamin-D-Konzentrationen stiegen von 38,1 auf 96,6 nmol/L an, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,1676$). Die hohe Streuung nach der Therapie (Standardabweichung ± 164) spricht für eine große interindividuelle Variabilität, möglicherweise bedingt durch Unterschiede in der Supplementierung, der Therapietreue oder der Jahreszeit. Ein Vergleich der Parathormon-Werte war nicht möglich, da nur bei wenigen Patientinnen und Patienten entsprechende Messungen durchgeführt wurden.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer langfristigen multidisziplinären Nachsorge mit regelmäßiger DXA-Messung, endokrinologischer Evaluation und gezielter Ernährungstherapie bzw. Supplementation, um das Risiko für eine persistierende Osteopenie oder spätere Osteoporose zu minimieren.

6.6 Entwicklung des Glukosestoffwechsels

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die Beurteilung des Glukosestoffwechsels. Da die Blutzuckermessungen nicht standardisiert durchgeführt wurden und unklar blieb, ob es sich um nüchterne oder postprandiale Werte handelte, ist die Aussagekraft dieser Daten limitiert. Für zukünftige Studien wäre eine klare Unterscheidung zwischen nüchternen und postprandialen Werten essenziell, um potenzielle metabolische Veränderungen infolge der Therapie sicher beurteilen zu können.

Bei zwei Studienteilnehmenden der Kohorte bestand ein Typ-3c-Diabetes infolge der β -Thalassaemie. Diese Form des Diabetes ist meist sekundär durch Eisenablagerungen in der Bauchspeicheldrüse bedingt und geht häufig mit einer Insulinresistenz sowie einer relativen Insulinsekretionseinschränkung einher (107). Bei diesen beiden Betroffenen zeigte sich im Verlauf kein Rückgang des Insulinbedarfs – im Gegenteil: insbesondere infolge einer postinterventionell intermittierend eingeschränkten Therapieadhärenz mit inkonsequent unzureichender Blutzuckerkontrolle und Insulintherapie wurde eine leichte Verschlechterung beobachtet, trotz eingeleiteter Therapie mit Metformin bzw. eines GLP-1-Rezeptoragonisten.

In der Literatur ist beschrieben, dass sich ein Diabetes infolge von Thalassaemie häufig durch persistierende Eisenüberladung nur begrenzt bessert, selbst nach kurativer Stammzelltransplantation. Besonders bei bestehender endokriner Pankreasinsuffizienz bleiben die metabolischen Veränderungen oft bestehen. Verschiedene Studien betonen die Bedeutung der frühzeitigen und konsequenten Chelattherapie, um eine irreversible Zerstörung der Langerhans-Inselzellen zu vermeiden (108). Zudem zeigen Daten, dass begleitende Therapien wie Metformin oder GLP-1-Analoga allein nicht ausreichen, um den Glukosemetabolismus bei fortgeschrittener Insulinresistenz entscheidend zu verbessern, wenn die metabolische Grunderkrankung (Eisenüberladung) fortbesteht (109).

Diese Beobachtung unterstreicht, dass der Glukosestoffwechsel bei Thalassaemie-bedingtem Diabetes engmaschig überwacht werden sollte und ein interdisziplinärer Therapieansatz notwendig ist.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der endokrinen Funktion sowie des Wachstums- und Knochenstatus bei Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassaemia major der Kohorte der KUNO-Kinderklinik des Universitätsklinikums Regensburg nach kurativer Therapie mittels allogener Stammzelltransplantation oder CRISPR/Cas9-Gentherapie. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 25 Jahren über einen Zeitraum von 2015 bis Ende 2023. Analysiert wurden unter anderem die kortikotrope, thyreotrope und gonadotrope Achse sowie Parameter des Elektrolythaushalts, der Knochendichte (DXA), des Wachstums und des Vitamin-D- und Kalzium-Stoffwechsels.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine kurative Therapie (allogene Stammzelltransplantation oder CRISPR/Cas9-Gentherapie) bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassaemia major unterschiedliche Effekte auf den endokrinen Haushalt und den Stoffwechsel entfalten kann. Während einzelne Achsen eine funktionelle Erholung aufwiesen, blieben andere dauerhaft beeinträchtigt.

Besonders hervorzuheben ist die beobachtete Reversibilität der partiellen corticotropen Insuffizienz bei einer Patientin, was auf eine funktionelle Regenerationsfähigkeit der adrenocorticotropen Achse nach metabolischer Stabilisierung hindeuten könnte. Auch ein präinterventioneller Hypoparathyroidismus erwies sich postinterventionell als nicht persistent. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei zwei Patientinnen und Patienten eine fortbestehende gonadotrope Insuffizienz, welche durch eine Hormonsubstitution behandelt werden musste und somit die Vulnerabilität der Gonadenfunktion gegenüber eisenbedingter oder chemotherapieinduzierter Schädigung unterstreicht. Zudem entwickelte ein Patient nach der kurativen Therapie eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto, was die Notwendigkeit einer endokrinologischen Langzeitüberwachung insbesondere im Hinblick auf Autoimmunphänomene nach Stammzell-Transplantation unterstreicht.

Die Analyse der somatotropen Achse ergab bei einem relevanten Teil der Kohorte eine signifikante Verbesserung von IGF-1-Werten und Körpergröße, wobei vor allem ältere Patientinnen und Patienten mit pubertärem Wachstumspotenzial profitierten. Der BMI blieb insgesamt stabil.

Hinsichtlich der Knochengesundheit zeigte sich eine stabile Knochendichte trotz bekannter Risikofaktoren wie einer periinterventionellen Glukokortikoidexposition. Die DXA-Z-Werte blieben unterhalb des Normbereichs, was angesichts des jungen Alters und des noch ausstehenden „peak bone accrual“ altersphysiologisch erklärbar ist. Die beobachtete Stabilität kann als positives Signal gewertet werden, möglicherweise unterstützt durch verbesserte Kalziumspiegel und Vitamin-D-Zufuhr.

Der Glukosestoffwechsel zeigte sich bei zwei Patientinnen und Patienten mit Thalassaemie-assoziiertem Typ-3c-Diabetes weiterhin beeinträchtigt. Trotz antihyperglykämischer Therapie mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten kam es zu keiner Abnahme des Insulinbedarfs. Dies stimmt mit der Literatur überein, welche auf die fortbestehende Pankreasdysfunktion durch persistierende Eisenablagerung hinweist.

Insgesamt bestätigt die Analyse die Multisystemnatur der β -Thalassaemie und hebt die Notwendigkeit einer langfristigen, interdisziplinären Betreuung hervor – insbesondere zur Überwachung und Therapie endokriner Folgeerkrankungen, des Wachstums, der Knochendichte und des Glukosestoffwechsels.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass kurative Therapieansätze wie die allogene Stammzelltransplantation und die CRISPR/Cas9-basierte Gentherapie das Potenzial haben, endokrine Dysfunktionen bei Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämia major zu stabilisieren oder sogar rückgängig zu machen. Gleichzeitig bleiben bestimmte Organsysteme – insbesondere die gonadotrope Achse und der Glukosestoffwechsel – vulnerabel gegenüber irreversiblen Schädigungen. Dies unterstreicht die Bedeutung einer strukturierten endokrinologischen Nachsorge auch nach erfolgreicher kurativer Therapie. Künftige Studien sollten größere Kohorten über längere Zeiträume hinweg einschließen, um prognostische Marker

für die endokrine Erholung zu identifizieren und individuelle Therapiestrategien weiter zu optimieren.

Diese Studie liefert wichtige Erkenntnisse zur endokrinen Regenerationsfähigkeit nach kurativen Therapieansätzen bei β -Thalassämia major und zeigt auf, welche hormonellen Achsen besonders anfällig für persistierende Funktionsstörungen bleiben. Die differenzierte Analyse endokriner Folgeerscheinungen nach Stammzelltransplantation und Gentherapie legt die Grundlage für personalisierte Nachsorgekonzepte und zielgerichtete Interventionen. Die beobachtete partielle Reversibilität einzelner Achsen eröffnet neue Perspektiven für eine frühzeitige diagnostische Stratifizierung und therapeutische Steuerung. Translational betrachtet betonen die Ergebnisse die Notwendigkeit, endokrinologische Parameter systematisch in zukünftige Studien zur Bewertung kurativer Therapien zu integrieren – sowohl als Surrogatmarker für Therapieerfolg als auch zur Identifikation möglicher Interventionsfenster.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACTH = adrenocorticotropes Hormon

BMD = bone mineral density

BPs = Bisphosphonate

β -TM = β -Thalassämia major

CGM = continuous glucose monitoring

CRISPR = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

Dmab = Denosumab

fT3 = freies Trijodthyronin

fT4 = freies Thyroxin

GH = Growth hormone (=STH = Somatotropin)

HCV = Hepatitis C- Infektion

MSCs = mesenchymal stem cells

NNR-I = Nebennierenrindeninsuffizienz

OGTT = oraler Glukosetoleranztest

OB = Osteoblast

OC = Osteoclast

OPG = Osteoprotegerin

PTH = Parathormon

RANKL = Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand.

TIF = Thalassemia International Federation

TSH = Thyroidea stimulierendes Hormon

Zol = Zoledronat

9. Literaturverzeichnis

- [1] Thein, S. L. (2012). Beta-thalassaemia. *The New England Journal of Medicine*, 366(21), 2046-2055.
- [2] Weatherall, D. J. (2010). Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassemias. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 85-93.
- [3] Modell, B., & Darlison, M. G. (2008). Beta-thalassemia. *The Lancet*, 372(9648), 1171-1180.
- [4] Borgna-Pignatti, C., et al. (2004). Bone mineral density in patients with beta-thalassemia major. *American Journal of Hematology*, 75(3), 180-185.
- [5] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155–167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6.
- [6] Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3: 103-11
- [7] Rachmilewitz, E. A. (2000). Beta-thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 343(14), 1017–1028.
- [8] Piel, F. B., et al. (2017). Gene editing for β -thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 376(19), 1835–1837
- [9] Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2010; 95:724-729
- [10] Canatan D. Haemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Thalassemia Rep*. 2011;1(Suppl 2): e4.
- [11] De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et al. β -thalassemia distribution in the Old World: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9:e2017018.
- [12] World Health Organization and Thalassaemia International Federation. Management of haemoglobin disorders – report of Joint WHO-TIF meeting 2007
- [13] Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:97.

- [14] Safarinejad MR. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous β -thalassemia major. *The Journal of urology*. 2008; 179(6): 2327–2332. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.03
- [15] De Sanctis, V. The icet-a recommendations for the diagnosis and management of disturbances of glucose homeostasis in thalassemia major patients. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2016, 8, 2016058.
- [16] Cario, H.; Holl, R.W.; Debatin, K.-M.; Kohne, E. Insulin Sensitivity and β -Cell Secretion in Thalassaemia major with Secondary Haemochromatosis: Assessment by Oral Glucose Tolerance Test. *Eur. J. Pediatr.* 2003, 162, 139–146.
- [17] Chatterjee, R.; Bajoria, R. New Concept in Natural History and Management of Diabetes Mellitus in Thalassemia Major. *Hemoglobin* 2009, 33, S127–S130.
- [18] Suvarna, J.; Ingle, H.; Deshmukh, C.T. Insulin Resistance and Beta Cell Function in Chronically Transfused Patients of Thalassemia Major. *Indian Pediatr.* 2006, 43, 393–400.
- [19] De Sanctis, V.; Daar, S.; Soliman, A.T.; Tzoulis, P.; Karimi, M.; Di Maio, S.; Kattamis, C. Screening for Glucose Dysregulation in β -Thalassemia Major (β -TM): An Update of Current Evidence and Personal Experience. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2022, 93, e2022158.
- [20] Hafez, M.; Youssry, I.; El-Hamed, F.A.; Ibrahim, A. Abnormal Glucose Tolerance in β -Thalassemia: Assessment of Risk Factors. *Hemoglobin* 2009, 33, 101–108.
- [21] Meloni, A.; Pistoia, L.; Gamberini, M.; Ricchi, P.; Cecinati, V.; Sorrentino, F.; Cuccia, L.; Allò, M.; Righi, R.; Fina, P.; et al. The Link of Pancreatic Iron with Glucose Metabolism and Cardiac Iron in Thalassemia Intermedia: A Large, Multicenter Observational Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5561.
- [22] Hashemieh, M.; Radfar, M.; Azarkeivan, A.; Noghabaei, G.; Sheibani, K. T2* Magnetic Resonance Imaging Study of Pancreatic Iron Overload and Its Relationship with the Diabetic State in Thalassemic Patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017, 39, 337–340.
- [23] Chern, J.P.S.; Lin, K.-H.; Lu, M.-Y.; Lin, D.-T.; Lin, K.-S.; Chen, J.-D.; Fu, C.-C. Abnormal Glucose Tolerance in Transfusion-Dependent β -Thalassemic Patients. *Diabetes Care* 2001, 24, 850–854.

- [24] El-Samahy, M.H.; Tantawy, A.A.; Adly, A.A.; Abdelmaksoud, A.A.; Ismail, E.A.; Salah, N.Y. Evaluation of Continuous Glucose Monitoring System for Detection of Alterations in Glucose Homeostasis in Pediatric Patients with β -Thalassemia Major. *Pediatr. Diabetes* 2019, 20, 65–72.
- [25] De Sanctis, V.; Soliman, A.; Daar, S.; Tzoulis, P.; Di Maio, S.; Kattamis, C. Glucose homeostasis and assessment of β -cell function by 3-hour oral glucose tolerance (ogtt) in patients with β -thalassemia major with serum ferritin below 1000 ng/dl: Results from a single icet-a centre. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2023, 15, e2023006.
- [26] De Sanctis, V.; Soliman, A.T.; Daar, S.; Tzoulis, P.; Di Maio, S.; Kattamis, C. Longitudinal Study of ICET-A on Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity and β -Cell Secretion in Eleven β -Thalassemia Major Patients with Mild Iron Overload. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2023, 94, e2023011.
- [27] Multicentre Study on Prevalence of Endocrine Complications in Thalassaemia Major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases. *Clin. Endocrinol.* 1995, 42, 581–586.
- [28] Ibrahim, A.S.; Abd El-Fatah, A.H.; Abd El-Halim, A.F.; Mohamed, F.F. Serum Ferritin Levels and Other Associated Parameters with Diabetes Mellitus in Adult Patients Suffering from Beta Thalassemia Major. *J. Blood Med.* 2023, 14, 67–81.
- [29] Pinto, V.M.; Bacigalupo, L.; Gianesin, B.; Balocco, M.; De Franceschi, L.; Malagò, R.; Wood, J.; Forni, G.L. Lack of Correlation between Heart, Liver and Pancreas MRI-R2*: Results from Long-Term Follow-up in a Cohort of Adult β -Thalassemia Major Patients. *Am. J. Hematol.* 2018, 93, E79–E82.
- [30] Christoforidis, A.; Perifanis, V.; Athanassiou-Metaxa, M. Combined Chelation Therapy Improves Glucose Metabolism in Patients with β -Thalassaemia Major. *Br. J. Haematol.* 2006, 135, 271–272
- [31] De Sanctis, V.; Soliman, A.T.; Elsedfy, H.; Pepe, A.; Kattamis, C.; El Kholy, M.; Yassin, M. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev. Hematol.* 2016, 9, 401–408.
- [32] Gathwala, G.; Das, K.; Agrawal, N. Thyroid Hormone Profile in Beta-Thalassemia Major Children. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 2009, 35, 71–72. [Google Scholar] [CrossRef]

- [33] Abdel-Razek, A.-R.A.; Abdel-Salam, A.; El-Sonbaty, M.M.; Youness, E.R. Study of Thyroid Function in Egyptian Children with β -Thalassemia Major and β -Thalassemia Intermedia. *J. Egypt. Public Health Assoc.* 2013, 88, 148–152.
- [34] Haghpanah, S.; Jelodari, S.; Karamifar, H.; Saki, F.; Rahimi, R.; De Sanctis, V.; Dehbozorgian, J.; Karimi, M. The Frequency of Hypothyroidism and Its Relationship with HCV Positivity in Patients with Thalassemia Major in Southern Iran. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2018, 89, 55–60.
- [35] Magro, S.; Puzzonia, P.; Consarino, C.; Galati, M.C.; Morgione, S.; Porcelli, D.; Grimaldi, S.; Tancre, D.; Arcuri, V.; De Santis, V.; et al. Hypothyroidism in Patients with Thalassemia Syndromes. *Acta Haematol.* 1990, 84, 72–76.
- [36] Zervas, A.; Katopodi, A.; Protonotariou, A.; Livadas, S.; Karagiorga, M.; Politis, C.; Tolis, G. Assessment of Thyroid Function in Two Hundred Patients with β -Thalassemia Major. *Thyroid* 2002, 12, 151–154.
- [37] Landau, H.; Matoth, I.; Landau-Cordova, Z.; Goldfarbs, A.; Rachmilewitz, E.A.; Glaser, B. Cross-Sectional and Longitudinal Study of the Pituitary-Thyroid Axis in Patients with Thalassaemia Major. *Clin. Endocrinol.* 1993, 38, 55–61.
- [38] Bazi, A.; Harati, H.; Khosravi-Bonjar, A.; Rakhshani, E.; Delaramnasab, M. Hypothyroidism and Hypoparathyroidism in Thalassemia Major Patients: A Study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2018, 16, e13228.
- [39] Filosa, A.; Di Maio, S.; Aloj, G.; Acampora, C. Longitudinal Study on Thyroid Function in Patients with Thalassemia Major. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006, 19, 1397–1404.
- [40] Baghersalimi, A.; Rad, A.H.; Koohmanaee, S.; Darbandi, B.; Mirzaee, M.M.; Aminzadeh, V.; Medghalchi, A.; Dalili, S. The Cutoff of Ferritin for Evaluation of Hypothyroidism in Patients with Thalassemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019, 41, 515–518.
- [41] Khandelwal, D.; Tandon, N. Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Drugs* 2012, 72, 17–33.
- [42] Sabato, A.R.; De Sanctis, V.; Atti, G.; Capra, L.; Bagni, B.; Vullo, C. Primary Hypothyroidism and the Low T3 Syndrome in Thalassaemia Major. *Arch. Dis. Child.* 1983, 58, 120–127.

- [43] Chirico, V.; Antonio, L.; Vincenzo, S.; Luca, N.; Valeria, F.; Basilia, P.; Luciana, R.; Carmelo, S.; Teresa, A. Thyroid Dysfunction in Thalassaemic Patients: Ferritin as a Prognostic Marker and Combined Iron Chelators as an Ideal Therapy. *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, 785–793.
- [44] Bazi, A.; Harati, H.; Khosravi-Bonjar, A.; Rakhshani, E.; Delaramnasab, M. Hypothyroidism and Hypoparathyroidism in Thalassemia Major Patients: A Study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2018, 16, e13228.
- [45] Zafeiriou, D.I.; Athanasiou, M.; Katzos, G.; Economou, M.; Kontopoulos, E. Hypoparathyroidism and Intracranial Calcifications in β -Thalassemia Major. *J. Pediatr.* 2001, 138, 411.
- [46] De Sanctis, V.; Soliman, A.T.; Canatan, D.; Elsedfy, H.; Karimi, M.; Daar, S.; Rimawi, H.; Christou, S.; Skordis, N.; Tzoulis, P.; et al. An ICET- A Survey on Hypoparathyroidism in Patients with Thalassaemia Major and Intermedia: A Preliminary Report. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2018, 88, 435–444.
- [47] Angelopoulos, N.G.; Goula, A.; Rombopoulos, G.; Kaltzidou, V.; Katounda, E.; Kaltsas, D.; Tolis, G. Hypoparathyroidism in Transfusion-Dependent Patients with β -Thalassemia. *J. Bone Miner. Metab.* 2006, 24, 138–145.
- [48] Tangngam, H.; Mahachoklertwattana, P.; Poomthavorn, P.; Chuansumrit, A.; Sirachainan, N.; Chailurkit, L.; Khlairit, P. Under-Recognized Hypoparathyroidism in Thalassemia. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018, 10, 324.
- [49] Huang, K.E.; Mittelman, S.D.; Coates, T.D.; Geffner, M.E.; Wood, J.C. A Significant Proportion of Thalassemia Major Patients Have Adrenal Insufficiency Detectable on Provocative Testing. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015, 37, 54–59. [Google Scholar] [CrossRef]
- [50] Poomthavorn, P.; Isaradisaikul, B.; Chuansumrit, A.; Khlairit, P.; Sriphrapadang, A.; Mahachoklertwattana, P. High Prevalence of “Biochemical” Adrenal Insufficiency in Thalassemics: Is It a Matter of Different Testings or Decreased Cortisol Binding Globulin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 4609–4615.
- [51] Farmakis, D.; Porter, J.; Taher, A.; Domenica Cappellini, M.; Angastiniotis, M.; Eleftheriou, A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia. *HemaSphere* 2022, 6, e732.

- [52] Chabre O., Goichot B., Zenaty D., Bertherat J. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann. Endocrinol.* 2017; 78:490–494. doi: 101,016/j.ando.20171,00,10
- [53] Albu, A.; Barbu, C.G.; Antonie, L.; Vladareanu, F.; Fica, S. Risk Factors Associated with Hypogonadism in β -Thalassemia Major Patients: Predictors for a Frequent Complication of a Rare Disease. *Postgrad. Med.* 2014, 126, 121–127.
- [54] Abdelrazik, N.; Ghanem, H. Failure of Puberty in Egyptian Beta Thalassemic Patients: Experience in Northeast Region—Dakahlia Province. *Hematology* 2007, 12, 449–456.
- [55] Al-Rimawi, H.S.; Jallad, M.F.; Amarin, Z.O.; Obeidat, B.R. Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in Adolescent Females with Beta-Thalassemia Major. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2005, 90, 44–47.
- [56] De Sanctis, V.; Soliman, A.T.; Yassin, M.A.; Di Maio, S.; Daar, S.; Elsedfy, H.; Soliman, N.; Kattamis, C. Hypogonadism in Male Thalassemia Major Patients: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2018, 89, 6–15.
- [57] De Sanctis V, Soliman A, Mohamed Y. Reproductive health in young male adults with chronic diseases in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10:284–296
- [58] De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Di Maio S, Canatan D, Soliman N, Karimi M, Kattamis C. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassemia major: an update for clinicians caring for thalassemia. *Expert Rev Hematol.* 2017;10:1095–1106. doi: 101,080/174740862,0171,398080
- [59] Bozdağ, M.; Bayraktaroğlu, S.; Aydınok, Y.; Çallı, M.C. MRI Assessment of Pituitary Iron Accumulation by Using Pituitary-R2 in β -Thalassemia Patients. *Acta Radiol.* 2018, 59, 732–739
- [60] Balducci, R.; Toscano, V.; Finocchi, G.; Municchi, G.; Mangiantini, A.; Boscherini, B. Effect of HCG or HCG + Treatments in Young Thalassemic Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism. *J. Endocrinol. Investig.* 1990, 13, 1–7
- [61] Malliou-Becher, Frank-Herrmann: eingreifen In: Gynäkologische Endokrinologie. Band: 21, Nummer: 1, 2023, doi: 101,007/s10304-022-00493-zp.3-10.

- [62] Nitsche: Pubertät – Normalität, Normvarianten und AbweichungenIn: Der Gynäkologe. Band: 54, Nummer: 9, 2021, doi: 101,007/s00129-021-04852-yp.626-639.
- [63] Hiort et al.: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 1. Auflage Springer Verlag 2010, ISBN: 978-3-642-01911-1.
- [64] Shahid, Z.; Hassan, S.; Ghazanfar, S.; Kaneez, M.; Khan, M.S.; Tariq, H.T.; Jawad, A.; Shuaib, A.; Bhatti, A.A.; Razzaq, M.T. Investigating the Role of Ferritin in Determining Sexual Underdevelopment in Beta-Thalassemia Major Patients: A Cross-Sectional Analysis From Pakistan. Cureus 2021, 13, e15572.
- [65] De Sanctis, V.; Soliman, A.T.; Daar, S.; Di Maio, S.; Yassin, M.A.; Canatan, D.; Vives Corrons, J.-L.; Elsedfy, H.; Kattamis, A.; Kattamis, C. The Experience of a Tertiary Unit on the Clinical Phenotype and Management of Hypogonadism in Female Adolescents and Young Adults with Transfusion Dependent Thalassemia. Acta Bio-Medica Atenei Parm. 2019, 90, 158–167.
- [66] Grundy, R.G.; Woods, K.A.; Savage, M.O.; Evans, J.P. Relationship of Endocrinopathy to Iron Chelation Status in Young Patients with Thalassaemia Major. Arch. Dis. Child. 1994, 71, 128–132.
- [67] Singh, P.; Samaddar, S.; Parakh, N.; Chandra, J.; Seth, A. Pubertal Development and Its Determinants in Adolescents with Transfusion-Dependent Thalassemia. Indian Pediatr. 2021, 58, 635–638.
- [68] Acta Biomed. 2022 Oct 26;93(5): e2022305.
- [69] Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassemia major. Blood. 2000;96(10):3624–3629.
- [70] Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A. Pathogenesis of Thalassemia Major-associated Osteoporosis: A Review with Insights from Clinical Experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(2):110–117.
- [71] Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. Br J Haematol. 2004;127(2):127–139.
- [72] Baldini M, Forti S, Marcon A, et al. Endocrine and bone disease in appropriately treated adult patients with beta-thalassemia major. Ann Hematol. 2010;89(12):1207–1213.

- [73] Leung TF, Chu Y, Lee V, et al. Long-term effects of pamidronate in thalassemic patients with severe bone mineral density deficits. *Hemoglobin*. 2009;33(5):361–369.
- [74] Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 2004;127(2):127–139.
- [75] Ekbote V, Padidela R, Khadilkar V, et al. Increased prevalence of fractures in inadequately transfused and chelated Indian children and young adults with beta thalassemia major. *Bone*. 2021;143:115649.
- [76] Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Thalassemia Clinical Research N. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res*. 2009;24(3):543–557.
- [77] Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(1):152
- [78] *Acta Biomed*. 2022 Oct 26;93(5):e2022305.
- [79] Al Akhras A, Badr M, El Safy U, et al. Impact of genotype on endocrinal complications in β thalassemia patients. *Biomedical reports*. 2016; 4(6): 728–736.
- [80] Hoffman DM, O’Sullivan AJ, Ho K, Baxter R. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *The Lancet*. 1994; 343(8905): 1064–1068.
- [81] Arab-Zozani, M.; Kheyrandish, S.; Rastgar, A.; Miri-Moghadam, E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -Thalassemia Major Patients. *Ann. Glob. Health* **2021**, *87*, 48.
- [82] Badfar G, Parizad Nasirkandy M, Shohani M, et al. Prevalence of short stature, underweight and delayed puberty in Iranian patients with thalassemia major: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 7(4): 245–259.
- [83] 7.GS C, MK S. Pattern of Growth Retardation and Sexual Maturation in Children having Beta Thalassaemia. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2016; 36(1).
- [84] Hasibuan FD, Atmakusuma TD. Correlation between Pancreatic MRI T2* and Iron Overload in Adult Transfusion Dependent Beta Thalassemia Patients with Growth Retardation: A Single Centre Study in Indonesia. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 4907–4907.

- [85] S1-Leitlinie Thalassaemie Stand: 2016.
- [86] Hartevelde, Higgs: α -thalassaemiaIn: Orphanet Journal of Rare Diseases. Band: 5, Nummer: 1, 2010.
- [87] PREVENTION AND DIAGNOSIS OF HAEMOGLOBINOPATHIES Stand: 2016.
- [88] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
- [89] Baronciani et al.: Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010In: Bone Marrow Transplantation. Band: 51, Nummer: 4, 2016, doi: 10.1038/bmt.20152,93p.536-541.
- [90] Bone Marrow Transplantation (BMT) in β -thalassaemia Stand: 2018
- [91] Biffi: Gene Therapy as a Curative Option for β -ThalassemiaIn: New England Journal of Medicine (NEJM). Band: 378, Nummer: 16, 2018, doi: 10.1056/nejme1802169p.1551-1552.
- [92] Thompson et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -ThalassemiaIn: New England Journal of Medicine. Band: 378, Nummer: 16, 2018, p.1479-1493.
- [93] Cavazzana-Calvo et al.: Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemiaIn: Nature. Band: 467, Nummer: 7313, 2010, p.318-322.
- [94] Laura Grech, Karen Borg, Joseph Bor, publ. 18 May 2021
<https://doi.org/10.1111/bcp.14918>
- [95] Bischoff: Praxis der konservativen Orthopädie. Georg Thieme Verlag 2007, ISBN: 978-3-131-42461-7
- [96] de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660–7.
- [97] <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>

- [98] CDC Extended BMI-for-Age Percentiles Versus Percent of the 95th Percentile
Cynthia L. Ogden, PhD; David S. Freedman, PhD; Craig M. Hales, MD Address
correspondence to Cynthia L. Ogden, PhD, National Center for Health Statistics/CDC,
3311 Toledo Rd, Hyattsville, MD 20782.
- [99] Silva MF et al. Autoimmune thyroid disease after hematopoietic stem cell
transplantation in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):503–507.
- [100] Choi CW et al. Autoimmune diseases after hematopoietic stem cell transplantation.
Bone Marrow Res. 2012;2012: Article ID 209158.
- [101] Bhatia M et al. Thyroid abnormalities after hematopoietic stem-cell transplantation
in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(9):738–743.
- [102] Bredella MA et al. Skeletal changes after bone marrow transplantation in children
and adolescents. *Radiology.* 1999;210(3):899–904.
- [103] Krempien R et al. Bone loss after allogeneic stem cell transplantation: a long-term
follow-up. *Cancer.* 2008;112(10):2190–2199.
- [104] Schulte CM et al. Bone loss after allogeneic stem cell transplantation in children:
longitudinal analysis and prevention. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(8):807–813
- [105] Weaver CM et al. The National Osteoporosis Foundation’s position statement on
peak bone mass development and lifestyle factors. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281–1386.
- [106] Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence.
Trends Endocrinol Metab. 2001;12(1):22–28.
- [107] Noetzli LJ, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am
J Hematol.* 2009;84(9):523–527.
- [108] Farmaki K, et al. Normalisation of glucose metabolism by intensification of iron
chelation therapy in patients with β -thalassaemia major. *Haematologica.* 2006;91(3):362–
364.
- [109] De Sanctis V, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an
update. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(4):401–408.
- [110] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction
of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference
standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391–420. doi:10.1007/s00198-010-1501-1

- [111] International Osteoporosis Foundation (IOF) and IFCC. Bone marker standards working group.
- [112] Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol.* 2000;183(1):1–9. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>30.CO;2-Z
- [113] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587–609. doi:10.210/jc.2011-0179
- [114] Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(3):744–52. doi:10.210/jcem.78.3.8126148.
- [115] Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-1 assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1712–21. doi:10.210/jc.2013-3059.
- [116] Carsote M, Capatina C, Gheorghiu ML. Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement (Thalassemic Endocrine Disease). *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1921. doi:10.3390/diagnostics12081921.
- [117] Savvidis C, Ilias I. Endocrine dysfunction in homozygous beta-thalassemia: An underrecognized and undertreated consequence of prolonged survival. *World J Clin Cases.* 2025;13(24):107612. doi:10.12998/wjcc.v13.i24.107612.
- [118] Corbacioglu S, Cappellini MD, Origa R, Porter JB, Taher A, Vichinsky EP, et al. Defining curative endpoints for transfusion-dependent β -thalassemia in the era of gene therapy and gene editing. *Am J Hematol.* 2024 Mar;99(3):422–429. doi:10.1002/ajh.27166. PMID:38100154.
- [119] Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Thalassemia). In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 8th ed. Springer; 2024. Chapter 80. PMID:39437055.

- [120] Kleinschmidt K, Penkivech G, Tröger A, Ebinger M, Burkhardt B, Klingebiel T, et al. $\alpha\beta$ T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation for pediatric and young adult patients with transfusion-dependent thalassemia. *Bone Marrow Transplant*. 2025 May;60(5):682–689. doi:10.1038/s41409-025-02546-w. PMID:40102568.
- [121] Corbacioglu S. Mitapivat for non-transfusion-dependent thalassaemia. *Lancet*. 2025 Jul 5;406(10498):2–3. doi:10.1016/S0140-6736(25)00565-3. PMID:40544856.
- [122] Frangoul H, Ho TW, Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. Reply. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):e91. doi:10.1056/NEJMc2103481. PMID:34107197.
- *Endocrinopathies in Hemoglobinopathies: What Is the Role of Iron? by Paschalis Evangelidis, Theodora-Maria Venou 2, Barmpageorgopoulou Fani 3, Efthymia Vlachaki and Eleni Gavriilaki 1, on behalf of the International Hemoglobinopathy Research Network (INHERENT), Published: 13 November 2023.