Forum Sanitas
Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck
Oktober 2026

Behandlung von Alpha- und Beta-Thalassämien: Mitapivat als erste krankheitsmodifizierende Therapieoption



Prof. Dr. med. Ferras Alashkar

Oberarzt Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen

Behandlung von Alpha- und Beta-Thalassämien: Mitapivat als erste krankheits-modifizierende Therapieoption

Als Thalassämien werden bestimmte genetisch bedingte Störungen in der Hämoglobinbildung bezeichnet. Ursächlich sind Deletionen oder Punktmutationen im α- oder β- Globin-Gen. Sowohl bei der Alpha-Thalassämie als auch bei der Beta-Thalassämie hat dies zur Folge, dass Hämoglobin nur noch reduziert bis gar nicht mehr gebildet werden kann. Für die Therapie sind Symptomlast, ggf. bestehender Transfusionsbedarf, Eisenüberladung, Organrisiken und Lebensqualität entscheidend. Mitapivat erweitert das Spektrum um eine erste orale, krankheitsmodifizierende Option für Erwachsene mit transfusionspflichtiger oder nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie – und stellt damit erstmals eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption bereit.

Alpha- und Beta-Thalassämien bilden eine heterogene Gruppe chronischer Erkrankungen. Die Symptomatik wird insbesondere durch ineffektive Erythropoese, Hämolyse und chronische Anämie mit Fatigue sowie – je nach Krankheitsausprägung – durch Transfusionsbedarf und Eisenüberladung bestimmt. Die pragmatische Einteilung in nicht-transfusionsabhängige (NTDT) und transfusionsabhängige Thalassämien (TDT) ist dabei nicht als starre oder unveränderliche Kategorisierung zu verstehen, da sich der Transfusionsbedarf im Krankheitsverlauf verändern kann. Neben Bluttransfusionen, Eisenchelation und einem strukturierten Organmonitoring gewinnen zunehmend krankheitsmodifizierende Therapieansätze an Bedeutung. Diese zielen darauf ab, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse zu beeinflussen und dadurch sowohl primäre Krankheitsmanifestationen als auch sekundäre Folgekomplikationen potenziell zu reduzieren.

Thalassämiesyndrome sind durch eine verminderte Synthese der α- beziehungsweise β-Globinketten gekennzeichnet. Das daraus resultierende Ungleichgewicht der Globinketten führt zu erhöhtem oxidativem Stress in erythroiden Vorläuferzellen und reifen Erythrozyten. Ineffektive Erythropoese und Hämolyse verursachen eine chronische Anämie. Kompensatorische Mechanismen können eine Expansion von Knochenmark (extramedulläre Hämatopoese (EMH)) und eine gesteigerte intestinale Eisenresorption zur Folge haben. Das klinische Spektrum reicht von (zunächst) milden Verlaufsformen, deren Morbidität im Laufe des Lebens zunimmt, bis hin zu schweren, bereits im Kindesalter regelmäßig transfusionsbedürftigen Erkrankungen.[1–3]



Prof. Dr. med. Ferras Alashkar

Die individuelle Krankheitslast lässt sich daher nicht anhand eines einzelnen Hämoglobinwertes (Hb) adäquat beurteilen. Auch bei einem stabilen Hb-Wert können eine ausgeprägte Fatigue, verminderte körperliche Belastbarkeit, Schmerzen und relevante Organkomplikationen bestehen. Eine umfassende klinische Beurteilung sollte deshalb neben Ausmaß und Dynamik von Anämie und Hämolyse auch die subjektive Symptomlast, den Transfusionsbedarf, den Eisenstatus, mögliche Organmanifestationen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigen.

Zentrale Therapieziele sind die Vermeidung symptomatischer Anämie, die Verringerung ineffektiver Erythropoese und Hämolyse, die Reduktion der Transfusions- und Eisenlast, die Prävention irreversibler Organschäden sowie die Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Diese Ziele sind miteinander verknüpft: Weniger Transfusionen können die sekundäre Eisenaufnahme reduzieren, ersetzen jedoch weder die laufende Eisenchelation noch das entsprechende Monitoring. Ebenso ist ein Hb-Anstieg nur dann klinisch überzeugend, wenn er sich in stabiler Symptomatik, Belastbarkeit oder weniger transfusionsbezogenem Aufwand niederschlägt.

Eine strukturierte Versorgung umfasst regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen, Serum-Ferritin-Trends, MRT-basierte Quantifizierung des hepatischen- und des kardialen Eisens, kardiale, hepatische, endokrine, renale und ossäre Überwachung sowie psychosoziale Aspekte.[2,3]

Nicht-transfusionspflichtige Thalassämiesyndrome (NTDT)

NTDT bezeichnet ein heterogenes Spektrum von Thalassämiesyndromen, bei denen initial keine regelmäßige Transfusionstherapie zur Aufrechterhaltung eines klinisch akzeptablen Hämoglobinspiegels erforderlich ist. Hierzu zählen sowohl Formen der Alpha-Thalassämie, insbesondere die HbH Krankheit, als auch verschiedene Beta-Thalassämie-Genotypen. Das Fehlen einer regelmäßigen Transfusionsbedürftigkeit ist jedoch keinesfalls mit einem milden Krankheitsverlauf gleichzusetzen. Pathophysiologische Folgen der chronischen Anämie und Gewebehypoxie, ineffektive Erythropoese und Hämolyse können im Langzeitverlauf zu Hyperkoagulabilität, pulmonaler Hypertonie, EMH, ossären und endokrinen Manifestationen sowie zu weiteren Organkomplikationen führen. Darüber hinaus kann infolge einer gesteigerten intestinalen Eisenresorption auch ohne regelmäßige Transfusionen eine klinisch relevante Eisenüberladung (Siderose) entstehen und progredient akkumulieren.[1–3] Interkurrente Infektionen, Schwangerschaft, operative Eingriffe oder eine Progression der Grunderkrankung können eine vorübergehende oder dauerhafte Transfusionsbedürftigkeit sowie gegebenenfalls die Einleitung einer Eisenchelation erforderlich machen.

Ergebnisse der Phase-III-Studie ENERGIZE

ENERGIZE war eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 194 Erwachsenen mit nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie und einem Hb ≤10 g/dL. NTDT war definiert als höchstens fünf transfundierte Erythrozyteneinheiten in den 24 Wochen vor Randomisierung sowie keine Transfusion innerhalb von acht Wochen vor Einwilligung und im Screening.

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zu Mitapivat 100 mg zweimal täglich (n=130) oder Placebo (n=64) für 24 Wochen, gefolgt von einer offenen Verlängerung.[4,5] 62 der 194 randomisierten Patienten (32,0%) litten an einer Alpha-Thalassämie/HbH-Krankheit.

Die Randomisierung war nach Ausgangs-Hb und Thalassämie-Genotyp stratifiziert. Damit wurde die klinisch wichtige Alpha-Thalassämie/HbH-Gruppe prospektiv berücksichtigt. Das vollständige Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der primäre Endpunkt der ENERGIZE-Studie war ein Anstieg des durchschnittlichen Hb-Wertes um mindestens 1,0 g/dL von Woche 12 bis 24 gegenüber dem Ausgangswert. Diesen Endpunkt erreichten 55/130 Patienten (42,3%) unter Mitapivat und 1/64 (1,6%) unter Placebo; die bereinigte Differenz betrug 40,9 Prozentpunkte (95%-KI 32,0–49,8; p<0,0001).[4,5]

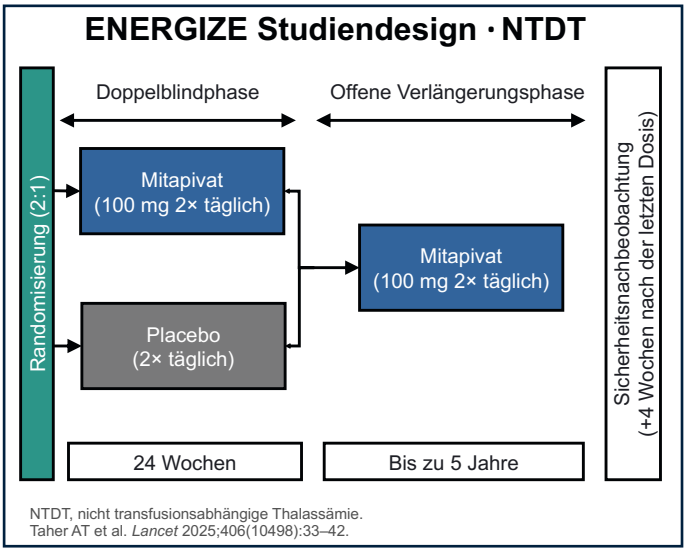
Für die klinische Einordnung ist es besonders wichtig, dass beide hierarchisch getesteten sekundären Endpunkte ebenfalls signifikant waren. Die bereinigte Differenz der mittleren Hb-Änderung betrug 0,96 g/dL (95%-KI 0,78–1,15; p<0,0001).

Der FACIT-Fatigue-Score verbesserte sich im Mittel stärker unter Mitapivat; die LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo betrug 3,40 Punkte (95%-KI 1,21–5,59; p=0,0026). Da höhere FACIT-Fatigue-Werte eine geringere Fatigue anzeigen, verbindet die Studie einen hämatologischen mit einem unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt.[4,5]

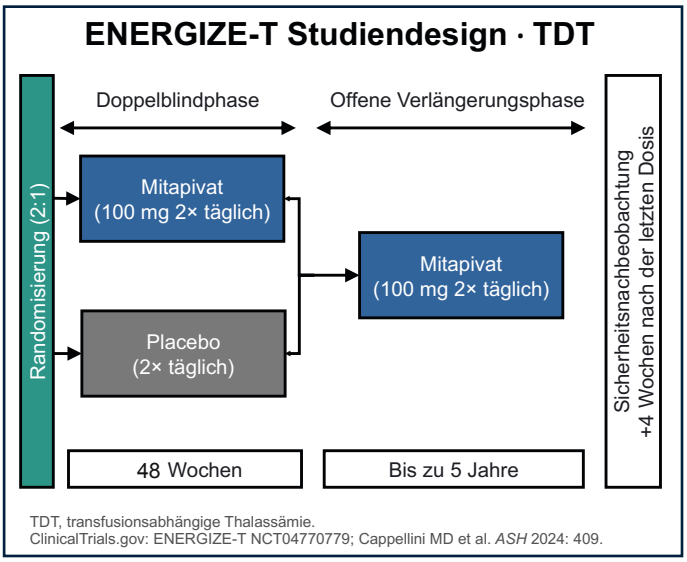
Ergänzend verbesserte sich die 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Placebo um 23,36 m (95%-KI 6,90–39,83). Die wesentlichen Endpunkte sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der ENERGIZE-Studie zeigen, dass ein Teil der Erwachsenen mit Alpha- oder Beta-NTDT sowohl hämatologisch als auch symptomatisch profitiert. Nicht jeder Patient erreicht jedoch ein Hb-Ansprechen; Therapieentscheidungen sollten deshalb nicht auf einen erwarteten „Klasseneffekt" gestützt werden. Besonders plausibel ist ein Therapieversuch bei persistierender symptomatischer Anämie, relevanter Fatigue oder Funktionsbeeinträchtigung, sofern Nutzen und Risiken individuell besprochen und messbare Therapieziele festgelegt werden.

Abbildung 1



NTDT, nicht transfusionsabhängige Thalassämie.
Taher AT et al. *Lancet* 2025;406(10498):33–42.



TDT, transfusionsabhängige Thalassämie.
ClinicalTrials.gov: ENERGIZE-T NCT04770779; Cappellini MD et al. *ASH* 2024: 409.

Transfusionspflichtige Thalassämiesyndrome (TDT)

Bei TDT sichern regelmäßige Erythrozytentransfusionen eine ausreichende Gewebeoxygenierung, unterdrücken ineffektive Erythropoese und verhindern potentielle Folgekomplikationen. Gleichzeitig erzeugen sie jedoch eine kontinuierliche Eisenüberladung und einen hohen organisatorischen Aufwand. Die Versorgung umfasst ein individualisiertes Transfusionsregime, Antikörperdiagnostik, Eisenchelation, Adhärenzförderung sowie engmaschiges Organmonitoring.

Ergebnisse der Phase-III-Studie ENERGIZE-T

ENERGIZE-T war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 258 Erwachsenen mit transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie. Eingeschlossen wurden Patienten mit 6–20 transfundierten Erythrozyteneinheiten und einem transfusionsfreien Intervall von höchstens sechs Wochen in den 24 Wochen vor Randomisierung.

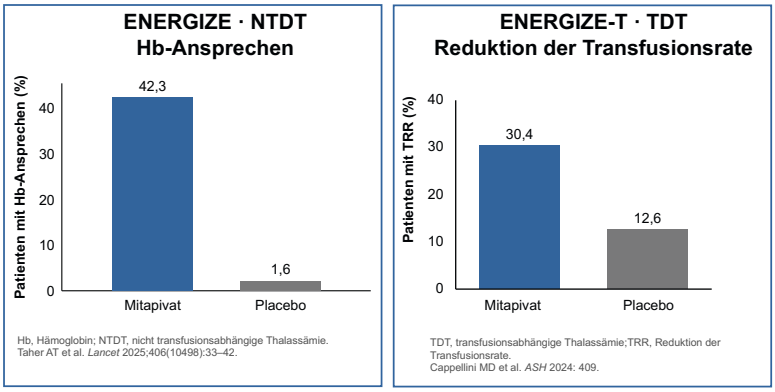
Die Patienten erhielten 2:1 Mitapivat 100 mg zweimal täglich (n=171) oder Placebo (n=87) über 48 Wochen, gefolgt von einer offenen Verlängerung.[5–7] Nur 12/258 Patienten (4,7%) litten an einer Alpha-Thalassämie/HbH-Krankheit; Aussagen zur TDT-Alpha-Subgruppe sind deshalb statistisch begrenzt.

Die 48-wöchige Doppelblindphase war notwendig, um kurzfristige Schwankungen des Transfusionsbedarfs von einer anhaltenden Reduktion zu unterscheiden (Studiendesign siehe Abbildung 1).

Der primäre Endpunkt, die Transfusionsreduktionsantwort (TRR), verlangte eine Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um

Abbildung 2

Beide Studien erreichten die primären und sekundären Endpunkte



Hb, Hämoglobin; NTDT, nicht transfusionsabhängige Thalassämie.
Taher AT et al. *Lancet* 2025;406(10498):33–42.

TDT, transfusionsabhängige Thalassämie;TRR, Reduktion der Transfusionsrate.
Cappellini MD et al. *ASH* 2024: 409.

mindestens 50% und mindestens zwei Einheiten in einem beliebigen zusammenhängenden 12-Wochen-Zeitraum bis Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert. TRR wurde von 52/171 Patienten (30,4%) unter Mitapivat und 11/87 (12,6%) unter Placebo erreicht; die bereinigte Differenz betrug 17,6 Prozentpunkte (95%-KI 8,0–27,2; p=0,0003).[5–7]

Auch alle drei hierarchisch getesteten Schlüsselendpunkte waren signifikant: mindestens 50% Reduktion in einem beliebigen zusammenhängenden 24-Wochen-Zeitraum (13,5% vs. 2,3%; p=0,0003) (TTR2), mindestens 33% Reduktion in Woche 13–48 (14,6% vs. 1,1%; p<0,0001) (TTR3) und mindestens 50% Reduktion in Woche 13–48 (7,6% vs. 1,1%; p=0,0056) (TTR4). Transfusionsunabhängigkeit für mindestens acht aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 48 erreichten 9,9% versus 1,1%; drei Patienten unter Mitapivat blieben während des gesamten 48-wöchigen Doppelblindzeitraums transfusionsfrei[5].

ENERGIZE-T zeigt keinen universellen Ersatz der Transfusionstherapie, sondern einen klinisch relevanten Responder-Anteil. Für den Alltag bedeutet dies: Ausgangslast und Transfusionsschwelle müssen sauber dokumentiert sein. Während der Behandlung sollten Einheiten, Intervalle, Prätransfusions-Hb, Symptome und Eisenparameter gemeinsam bewertet werden. Eine geringere Transfusionslast kann langfristig die Eisenakkumulation vermindern, rechtfertigt aber keine vorschnelle Reduktion der Chelation ohne objektive Verlaufskontrolle.

Mögliche Nebenwirkungen

In der 24-wöchigen Doppelblindphase von ENERGIZE zeigten 83% der mit Mitapivat und 79% der mit Placebo behandelten Patienten ein therapieassoziiert neu aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE); schwere TEAE Grad ≥3 traten bei 14% versus 3%, schwerwiegende TEAE bei 6% versus 0% und Therapieabbrüche aufgrund von TEAE bei 3% versus 0% auf. [4]

In ENERGIZE-T über 48 Wochen lagen die entsprechenden Raten bei 90% versus 84% für TEAE insgesamt, 19% versus 14% für Grad ≥3, 11% versus 15% für schwerwiegende TEAE und 6% versus 1% für Abbrüche.[6,7] Die längere Beobachtungsdauer und unterschiedlichen Kollektive sind bei Vergleichen zu beachten. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit; häufig sind Schwindel, Palpitationen, Pruritus, Ausschlag, Arthralgie und Extremitätenschmerz. Gelegentlich wurden Hypertransaminasämie und Proteinurie berichtet. Bei Männern wurden häufig Laborveränderungen der Sexualhormone beobachtet, darunter erniedrigtes Östron/Östradiol und erhöhtes Testosteron. Hepatozelluläre Schädigungen traten typischerweise innerhalb der ersten sechs Monate auf. Lebertests sind vor Behandlungsbeginn und anschließend in den ersten sechs Monaten monatlich sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei klinisch signifikanten Leberwerterhöhungen oder ALT >5-fach oberhalb der Norm ist die Behandlung zu unterbrechen.

Mitapivat als neuer oraler Therapieansatz

Die Europäische Kommission erteilte am 22. Mai 2026 die zentralisierte Zulassung für Mitapivat zur Behandlung von Anämie bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger sowie nicht-transfusionsabhängiger Alpha- oder Beta-Thalassämie. [8,9]. Zudem wurde Mitapivat 2022 sowohl von der FDA als auch von der EMA für die Behandlung von Erwachsenen mit einem Pyruvatkinase-Mangel (PKD) zugelassen.

Mitapivat bindet direkt an das Pyruvatkinase-Tetramer und erhöht die Aktivität der erythrozytären Pyruvatkinase. Bei Thalassämie verbessert dies die Energiehomöostase, erhöht die ATP-Spiegel, verlängert die Lebensdauer der Erythrozyten, vermindert Hämolyse und beeinflusst die ineffektive Erythropoese günstig.[5] Der Ansatz korrigiert nicht den zugrunde liegenden Globingendefekt, greift aber krankheitsmodifizierend in gemeinsame nachgeschaltete Stoffwechsel- und Schädigungsmechanismen ein. Damit ist erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapieoption für Erwachsene mit Alpha-Thalassämie verfügbar. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung; die Tabletten werden unzerteilt eingenommen.[5]

Ein Therapieversuch ist insbesondere bei Erwachsenen mit klinisch relevanter Symptomatik plausibel: Bei NTDT bei symptomatischer chronischer Anämie, relevanter Fatigue oder funktioneller Einschränkung sowie mit dem Ziel, langfristige krankheitsbedingte Komplikationen zu vermeiden bzw. zu reduzieren; bei TDT insbesondere bei hoher oder belastender Transfusionslast.

Zusammenfassung

Das moderne Therapiemanagement der Alpha- und Beta-Thalassämie ist multidimensional. NTDT erfordert Aufmerksamkeit für chronische Anämie, Fatigue, primäre Eisenüberladung und schleichende Organschäden; bei TDT stehen neben einer sicheren Transfusionsstrategie die Reduktion der Transfusions- und Eisenlast im Vordergrund.

ENERGIZE zeigte bei NTDT einen signifikanten Hb-Anstieg und eine Verbesserung von Fatigue, ENERGIZE-T eine signifikante Reduktion der Transfusionslast.

Mitapivat ist seit Mai 2026 in der EU für Erwachsene mit transfusionspflichtiger oder nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie zugelassen. Die Neuerung ist besonders für Alpha-Thalassämie bedeutsam, da erstmals eine zugelassene medikamentöse Option verfügbar ist.

Entscheidend für den Behandlungserfolg bleibt ein klar definierter Therapieversuch mit fachinformationsgerechtem Lebermonitoring, Interaktionsprüfung und gemeinsamer Bewertung von Laborwerten, Transfusionsdaten, Organrisiken und Lebensqualität.

Literatur

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384:727–743.
2. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 4th ed. 2021.
3. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of α-Thalassaemia. 2023.
4. Taher AT, et al.; ENERGIZE investigators. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha-thalassaemia or beta-thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025;406:33–42. doi:10.1016/S0140-6736(25)00635-X.
5. Pyrukynd 100 mg Filmtabletten. Fachinformation, Stand Mai 2026.
6. Cappellini MD, et al. ENERGIZE-T: A Global, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mitapivat in Adults with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia. Blood. 2024;144(Suppl 1):409.
7. ClinicalTrials.gov. NCT04770779 (ENERGIZE-T). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770779.
8. European Commission. Community Register of orphan medicinal products: EU/3/23/2827; centralised authorisation under Pyrukynd dated 22 May 2026. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2827.htm.
9. European Medicines Agency. Pyrukynd EPAR. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pyrukynd.
10. ClinicalTrials.gov. NCT04770753 (ENERGIZE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770753.
11. Agios Pharmaceuticals. Positive results from Phase 3 ENERGIZE-T study. 8 Dec 2024. https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/agios-presents-positive-results-phase-3-energize-t-study.

Informationen

■ **Prof. Dr. med.**
Ferras Alashkar
Oberarzt Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Westdeutsches Tumorzentrum Essen
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
D-45147 Essen
https://haematologie.uk-essen.de