

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 025/029

Entwicklungsstufe:

2

Diagnostik und Therapie der **sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien**

Leitlinienreport

Inhalt

1. [Begründung für die Leitlinienerstellung](#)
2. [Ziele der Leitlinie](#)
3. [Patientenzielgruppe und Versorgungssektor](#)
4. [Anwenderzielgruppe](#)
5. [Patienteneinbeziehung](#)
6. [Verbreitung der Leitlinie](#)
7. [Entwicklung der Leitlinie, Konsensbildung](#)
 - 7.1. Planung der Leitlinie
 - 7.2. Erstellung des Leitlinienentwurfes
 - 7.3. Diskussion des Entwurfes, Festlegung des Konsensverfahrens
 - 7.4. Konsensuskonferenz
8. [Verabschiedung der Leitlinie](#)
9. [Bestätigung durch die Fachgesellschaften](#)
10. [Offenlegung möglicher Interessenskonflikte](#)

1. Begründung für die Leitlinienerstellung

Bisher gibt es keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der sekundären Eisenüberladung. Empfehlungen hierzu sind nur in der Leitlinie Thalassämien (LL 025/017) enthalten, für andere Grunderkrankungen (z.B. Sichelzellerkrankung, Diamond-Blackfan-Anämie, Anämien mit resorptiver Eisenüberladung) gibt es keine Empfehlungen. Die einer sekundären Eisenüberladung zugrunde liegenden Erkrankungen sind selten, so dass zwangsläufig diesbezügliche Erfahrungen in einzelnen Kliniken sehr begrenzt sind. Es gibt wenige Zentren mit ausreichender, langjähriger Erfahrung und Expertise bei der Therapie der sekundären Eisenüberladung insbesondere bei angeborenen Anämien.

Andererseits sind erst seit wenigen Jahren überhaupt mehrere alternative Therapiemöglichkeiten verfügbar, für die in unterschiedlichen Ausmaß Erfahrungen mit diesen Therapieformen und publizierte Daten bezüglich deren Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Auch für die intensivierete Eiseneliminationstherapie stehen seit wenigen Jahren verschiedene, effiziente Methoden zur Verfügung.

Auch im Bereich der Therapieüberwachung, insbesondere der nicht-invasiven Herz- und Leber-Eisenbestimmung, wurden neue Methoden entwickelt und eingeführt.

Daher erscheint jetzt eine Orientierungshilfe zur Diagnostik und Behandlung der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien für die behandelnden Ärzte unabdingbar, um auf notwendige, jetzt mögliche, diagnostische Maßnahmen hinzuweisen, um überflüssige oder aussageschwache Diagnostik vermeiden zu helfen und um sinnvolle und Patienten-adaptierte Wege zur wirksamen, Compliance-sichernden und Nebenwirkungs-armen Behandlung der sekundären

Eisenüberladung aufzuzeigen.

2. Ziele der Leitlinie

1. Vermittlung von Grundlagen für rationale und effiziente Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei angeborenen Anämien
2. Vereinheitlichung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei diesen insgesamt seltenen Krankheitsbildern auf der Basis des aktuellen klinischen und wissenschaftlichen Kenntnisstandes
3. Verbesserung der klinischen Situation und der Lebensqualität von Patienten, insbesondere Kindern und Jugendlichen, mit sekundärer Eisenüberladung durch
 - Vorbeugung von Spätfolgen/-komplikationen der Eisenüberladung, insbesondere der Kardiomyopathie, des Diabetes mellitus und des Hypogonadismus (mit Risiko der Infertilität)
 - Vermeidung von unerwünschten Therapiefolgen/-komplikationen
 - ewährung einer gute Therapiecompliance und Adhärenz

3. Patientenzielgruppe und Versorgungssektor

Die Leitlinie wird für die Behandlung der Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien entwickelt. Dazu gehören Kinder- und Jugendliche mit Thalassämien, Sichelzellkrankheit, Diamond-Blackfan-Anämie, Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämien (CDA) und anderen seltenen Anämien. Darüber hinaus ist die Leitlinie auf die Behandlung erwachsener Patienten mit diesen Erkrankungen zur Fortführung der in der Kindheit und Adoleszenz begonnenen Therapie gerichtet.

Die Behandlung erfolgt überwiegend in ambulanter oder teilstationärer Form, bei Kindern und Jugendlichen in der Regel in Kinderkliniken, bei erwachsenen Patienten sowohl in Kliniken als auch in ambulanten hämatologisch-onkologischen oder transfusionsmedizinischen Schwerpunktpraxen und Zentren.

4. Anwenderzielgruppe

Die unmittelbaren Anwenderzielgruppen sind Kinder-Hämato-/Onkologen und Kinderärzte sowie Internistische Hämato-/Onkologen (insbesondere zur Weiterbetreuung vormals pädiatrischer Patienten), die für die Diagnostik und Behandlung der zugrunde liegenden Anämien und für die Koordination der Diagnostik sowie die Behandlung der Eisenüberladung hauptverantwortlich sind.

Mittelbare Zielgruppen sind Kinder-Kardiologen und Kinder-Endokrinologen sowie deren internistische Fachkollegen sowie Gynäkologen, die bei Folgeerkrankungen einer Eisenüberladung an zentraler Position in die medizinische Versorgung von Patienten mit sekundärer Eisenüberladung einbezogen sind.

5. Patienteneinbeziehung

Aufgrund der sehr speziellen Fragestellungen der Leitlinie, der Komplexität des Inhaltes, der Seltenheit und Vielfalt der Erkrankungen in der Patientenzielgruppe und der damit verbundenen Schwierigkeit, einen einzelnen oder mehrere repräsentative Patientenvertreter zu identifizieren, hielten die Autoren der Leitlinie eine Einbeziehung von Patientenvertretern für begrenzt sinnvoll und schlecht umsetzbar. Daher wurde auf eine Patienteneinbeziehung verzichtet. Diese Einschätzung der Autoren wurde von den Teilnehmern der Konsensuskonferenz (s.u.) geteilt.

6. Verbreitung der Leitlinie

Die Leitlinie wird bei der AWMF eingereicht, womit eine Veröffentlichung auf der AWMF-Homepage im Internet verbunden wäre. Außerdem erfolgt die Veröffentlichung in der Leitliniensammlung der DGKJ. Eine Vorstellung auf Kongressen der nationalen Fachgesellschaften sowie in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird angestrebt. Mittelfristig ist die Erstellung einer Kurzfassung für Patienten angedacht, die dann über Selbsthilfegruppen verteilt werden soll.

7. Entwicklung der Leitlinie, Konsensbildung

7.1. Planung der Leitlinie

Auf einem Expertentreffen zur Behandlung der Eisenüberladung 23.03.2008 wurde einigen der späteren Autoren die Idee zur Erstellung einer Leitlinie zur Eisenüberladung bei angeborenen Anämien entwickelt, in die anschließend die alle Autoren nach persönlicher Absprache einbezogen wurden. Als Koordinator bzw. korrespondierender Autor wurde H. Cario bestimmt. Es wurde ein Treffen vereinbart, dass am 23.10.2008 stattfand. Zu dem Treffen wurden Vorlagen mit möglichen Schwerpunkten sowie Kernfragen der Leitlinie erstellt. Auf dem ersten Treffen der Autorengruppe wurden der Umfang der Leitlinie sowie deren Gliederung in die allgemeinen Kapitel Pathophysiologie, Diagnostik und Therapiemonitoring, Medikamentöse und Aderlass-Therapie, intensivierte Therapie, sowie in die Kapitel zu speziellen Krankheitsbildern (Thalassämie, Sichelzellerkrankung, Diamond-Blackfan-Anämie, andere seltene Anämien mit Transfusionsbedarf, Anämien mit resorptiv bedingter Eisenüberladung, Patienten vor und nach Stammzelltransplantation) besprochen. Es erfolgte eine Aufteilung der Zuständigkeit für die Entwurfserstellung der verschiedenen Kapitel an die einzelnen Autoren. Bereits auf diesem Treffen wurden zentrale Fragen der Behandlung der Eisenüberladung erörtert, z.B. medikamentöse Primärtherapie, Therapiebeginn, Detailfragen zur medikamentösen Therapie, Herzeisenbestimmung, obligate Untersuchungen unter Chelattherapie, Indikationen zu intensiver Therapie und deren Formen. Als Zeitrahmen für die gemeinsame Erstellung eines ersten Entwurfes wurden sechs Monate festgelegt.

7.2. Erstellung des Leitlinienentwurfes

Von den Autoren wurden die einzelnen Kapitel entsprechend der bei dem Treffen im Oktober 2008 vereinbarten Aufteilung erarbeitet. Die Zusammenführung der Kapitel sowie deren redaktionelle Bearbeitung erfolgten durch Herrn Cario. Einzelne Kapitel wurden bereits vor Einbindung in den Gesamtentwurf nach Zirkulation an alle Autoren diskutiert und geändert. Nach Zusammenführung wurde Gesamtentwurf an alle Autoren verteilt und in Rundschreiben diskutiert. Erste Änderungen in unstrittigen Fragen wurden vorgenommen. Strittige Punkte wurden auf einem zweiten Treffen am 19./20.06.2009 zur Diskussion gestellt.

7.3. Diskussion des Leitlinienentwurfes

Auf einem Treffen der Autoren am 19./20.06.2009 wurde zunächst beschlossen, die Leitlinie in einem formalen Konsensusverfahren mit einer beschließenden Konsensuskonferenz weiter zu entwickeln und bei der AWMF als S2-Leitlinie einzureichen. In diese weitere Entwicklung und insbesondere in die abschließende Konsensfindung sollte neben der GPOH die DGHO als zweite Fachgesellschaft einbezogen werden. Nach dem Arbeitsgruppentreffen wurde daher in Absprache mit der Leitlinienkoordinatorin der GPOH die Leitlinie bei der AWMF angemeldet und die Einbeziehung von Vertretern der DGHO mit den zuständigen Leitlinienbeauftragten der DGHO vereinbart. Außerdem wurden Kollegen, die von den Autoren als potentielle Experten für die weitere Entwicklung der Leitlinie und die Konsensuskonferenz erachtet wurden, mit der Frage der Bereitschaft zur Mitarbeit kontaktiert.

Auf dem Arbeitsgruppentreffen wurden die im Vorfeld strittigen Fragen besprochen. Besonders ausführlich wurde über einzelne diagnostische Verfahren diskutiert, die in Tabelle 1 der Leitlinie (Konsensusempfehlung 1) enthalten sind, sowie über den Beginn der Behandlung und die Empfehlungen für Anämien mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung. Zu allen Fragen konnten einstimmig Lösungsvorschläge gefunden werden. Es wurden dann Vorschläge für Themen möglicher Konsensempfehlungen erstellt, die als Extrakt die wichtigsten Inhalte des umfangreichen Leitlinietextes zusammenfassen sollten. Es wurde vereinbart, im weiteren Verlauf sowie in der Konsensuskonferenz den Schwerpunkt auf Diskussion und Beschlussfassung dieser zusammenfassenden Empfehlungen zu setzen. Zu den einzelnen Konsensempfehlungen wurden Entwürfe erarbeitet, die später von Herrn Cario in die Leitlinie eingearbeitet und anschließend unter den Autoren sowie mit den einbezogenen Experten per Rundschreiben diskutiert und abschließend auf der Konsensuskonferenz verabschiedet werden sollten.

Auf dem Arbeitsgruppentreffen wurde eine weitere redaktionelle Bearbeitung beschlossen (Kürzung einzelner Kapitel, Vermeidung von Redundanzen, Verlagerung von Tabellen mit Ausnahme der Tabelle zur Diagnostik als Anhang ans Ende der Leitlinie, Einarbeitung der Konsensempfehlungen am jeweiligen Kapitelende).

Im Anschluss an das Treffen wurden von Herrn Cario die beschlossenen Veränderungen und Ergänzungen in die Leitlinie eingearbeitet. Anschließend wurde der Entwurf wiederum an alle Autoren per Rundschreiben zur erneuten Stellungnahme verteilt. Es folgten einzelne Rückmeldungen und Vorschläge zur erneuten Änderungen, insbesondere formaler Fragen, die überwiegend unter Zustimmung der anderen Autoren direkt eingearbeitet wurden. Eine einzelne inhaltliche Frage zu Beginn der Chelattherapie wurde zur abschließenden Diskussion auf der Konsensuskonferenz vorgesehen.

7.4. Konsensuskonferenz

Im Vorfeld der Konferenz waren verschiedene Experten mit der Frage nach ihrer Bereitschaft, an der Fertigstellung der Leitlinie mitzuwirken und an einer Konsensuskonferenz am 20.11. teilzunehmen, kontaktiert worden. Alle erklärten ihre prinzipielle Bereitschaft zur Mitwirkung. An alle kontaktierten Experten wurden der Entwurf der Leitlinie, eine zusätzliche separate Zusammenfassung der Konsensempfehlungen sowie ein Rückmeldebogen zu den Konsensempfehlungen versandt.

Die Mehrzahl der angeschriebenen Experten sagte auch für die Konsensuskonferenz zu. Von der DGHO wurden zwei Vertreter mit einem Mandat für die Teilnahme an der Konsensuskonferenz ausgestattet, von denen Herr Prof. Dr. Gattermann (Düsseldorf) schließlich an der Konferenz teilnehmen konnte, den später auf der Konferenz ein Vetorecht eingeräumt wurde.

Von den Experten, die nicht an der Konferenz teilnehmen konnten, gaben einige eine Rückmeldung mit Kommentaren und Änderungsvorschlägen entweder telefonisch oder auf dem vorgesehenen Rückmeldebogen. Diese sind am Ende der Leitlinie als "In die Leitliniendiskussion einbezogene Experten" erwähnt. Rückmeldungen erfolgten auch von späteren Teilnehmern der Konsensuskonferenz. Alle Vorschläge wurden von Herrn Cario gesammelt und in einer Vorlage zur Leitliniendiskussion auf der Konsensuskonferenz zusammengestellt, die vor der Konferenz an die Teilnehmer geschickt wurde und bei der Konferenz in Form einer Präsentation als Grundlage und Leitfaden für die Diskussion diente. Zusätzliche Vorschläge auf der Konferenz waren zugelassen.

Für die Konsensuskonferenz wurde ein Zeitrahmen von 2 Stunden geplant. Die Moderation erfolgte durch die Leitlinienkoordinatorin der GPOH, Frau Prof. Dr. Creutzig. Die einzelnen vorab eingereichten Ergänzung- und Änderungsvorschlägen wurden durch Herrn Cario anhand der o.g. Vorlage zur Diskussion gestellt. Vorab wurden allgemeine Aspekte der Leitlinie besprochen sowie Regeln für die Konferenz festgelegt. Ablauf und Inhalte der Konferenz einschließlich der festgelegten Regeln wurden protokolliert. Mit einer Ausnahme, die eine erklärende Darstellung von Beispielsituationen im Anhang der Leitlinie betraf, wurden alle Fragen einstimmig geklärt (im genannten Fall eine Gegenstimme) und alle Punkte sowie die Leitlinie insgesamt einstimmig beschlossen. Zu Details siehe Protokoll der Leitlinienkonferenz.

8. Verabschiedung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde auf der Konsensuskonferenz am 20.11.2009 vorbehaltlich der beschlossenen Änderungen und Ergänzungen, die noch einzuarbeiten waren, einstimmig von den Teilnehmern verabschiedet. Zwei Fragen sollten noch in der Nacharbeit nach Einholung von zusätzlichen Informationen geklärt werden (siehe Protokoll). Für beide Fragen wurden auf der Basis der verfügbaren Informationen Formulierungsvorschläge entwickelt und schriftlich unter den Konferenzteilnehmern diskutiert. Dabei gab es zunächst diskrepante Vorstellungen zu Empfehlung 8 (Therapie bei resorptiv bedingter Eisenüberladung). Schließlich wurde auch für diese Empfehlung eine von allen Teilnehmern akzeptierte Formulierung gefunden und ebenso wie die zur zweiten Frage (Kontrolluntersuchungen bei DFP-Therapie) einstimmig verabschiedet.

Gemeinsam mit der fertigen Leitlinie, die die genannten Änderungen enthielt, wurde das Protokoll der Konsensuskonferenz verteilt und anschließend durch die Teilnehmer bestätigt.

9. Bestätigung durch die Fachgesellschaft

Die fertige Leitlinie wird mit dem Leitlinienreport, dem Protokoll der Konsensuskonferenz, der Anwesenheitsliste der Konferenzteilnehmer sowie der Bestätigung des Mandates des Vertreters der DGHO der Leitlinienkoordinatorin der GPOH, Frau Prof. Dr. U. Creutzig, vorgelegt und anschließend bei der AWMF eingereicht

10. Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Für Jahre 2008-2010 werden folgende potentielle Interessenskonflikte offen gelegt:

Die Autoren der Leitlinie sind als Berater im pädiatrischen Beratergremium (Advisory Board) für Deferasirox bei der Firma Novartis Pharma GmbH (Exjade®, Desferal®) tätig und wurden in diesem Zusammenhang sowie im Rahmen von Studientreffen auch zu Workshops und Symposien eingeladen. Die Autoren Cario, Grosse und Jarisch erhielten von der Firma Novartis Pharma GmbH Referentenhonorare sowie finanzielle Forschungsunterstützung. Die Autorin Grosse erhielt ebenfalls Referentenhonorare von der Firma Swedish Orphan International (Ferriprox®). Die Autoren Cario, Grosse und Jarisch wurden von der Firma Swedish Orphan International (Ferriprox®) zu Workshops und Symposien eingeladen. Die Autoren erklären, dass keine der genannten Formen der

Unterstützung einen Einfluss auf ihre Arbeit an der Leitlinie oder ihre alltägliche Arbeit, insbesondere in Bezug auf die Verordnung von Arzneimitteln, hatte und hat.

PD Dr. H. Cario. H.
Korrespondierender Autor

Ulm, 07.04.2010

[Zurück zur Leitlinie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 04/2010

©: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 15.04.2010; 15:14:23