



AWMF-Register Nr.	025/029	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

1. Pathophysiologie der Eisenüberladung und -toxizität

Unter physiologischen Bedingungen ist der Eisenhaushalt des Menschen ein stabiles, exakt reguliertes System, das im Laufe der Evolution vor allem darauf ausgerichtet wurde, den Zellen des Organismus genügend Eisen zur Verfügung zu stellen. In den letzten Jahren trugen vielfältige Erkenntnisse zu einem immer detaillierteren Verständnis der Regulation der Eisenhomöostase bei. Im Mittelpunkt steht dabei der Hauptregulator, das von der Leber synthetisierte Peptid Heparin, das die Freisetzung von Eisen aus Mukosazellen und Zellen des retikuloendothelialen Systems über das Transportprotein Ferroportin inhibiert. Die Heparinsekretion wird durch verschiedene, teilweise gegenläufige Signale geregelt. Eine erhöhte Transferrinsättigung bewirkt über das Zusammenspiel mehrerer Proteine der Hepatozytenmembran (u.a. Transferrinrezeptor 2, Hämojuvelin, Tmprss6) eine gesteigerte Heparinexpression. Auch inflammatorische Reize (u.a. Interleukin 6) bewirken eine gesteigerte Heparinexpression. Gegenläufig wirkt eine gesteigerte Erythropoese, die durch humorale Faktoren (Erythropoetin, GDF15) die Heparinsekretion hemmt. Störungen in diesen komplexen Regelkreisen verursachen die verschiedenen Formen der hereditären Hämochromatose und die Eisenrefraktäre Eisenmangelanämie(1, 2).

Eine Eisenüberladung (Siderose) ist die Folge eines Überschreitens der physiologischen Kapazität des Transportproteins Transferrin sowie der Fähigkeit der Zellen, überschüssiges Eisen in stabiler Form zu speichern. Bereits ab einer Transferrinsättigung von etwa 75% ist im Blut zusätzlich Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (NTBI) in Form von Mono-, Oligo- oder Polymeren, als Phosphat oder an Albumin in unterschiedlicher Komplexstabilität gebunden nachweisbar. Das labile Plasmaeisen (LPI) wird in nicht regulierter Form von der Zelle aufgenommen. Bei Überschreiten der intrazellulären Verwertungs- und Speicherkapazität kommt es zu einem Anstieg des labilen zellulären Eisenpools (LCI). Das in dieser Form vorliegende Eisen ist aufgrund seiner katalytischen Eigenschaften durch die Generierung von Hydroxylradikalen und die Bildung redoxaktiver Metabolite toxisch. Die Folge sind oxidative Schäden von Membranlipiden und Proteinen sowie DNA-Schäden, die u.a. zur Störung der mitochondrialen und lysosomalen Funktion, zu Veränderungen der Genexpression und auch zu Veränderungen von Tumorsuppressorgenen (p53) führen können (3).

Eine Eisenüberladung kann durch eine parenterale Zufuhr von Eisen in Form regelmäßiger Transfusionen, durch eine verstärkte Eisenresorption (z.B. Hereditäre Hämochromatose, Anämien, vor allem bei ineffektiver Erythropoese) oder gelegentlich alimentär (z.B. jahrelange Eisentherapie bei verkannter Thalassaemia minor)

bedingt sein. Durch die Eisenüberladung bedingte Organschäden betreffen vor allem Herz, Leber sowie endokrine Organe wie Hypophyse, Pankreas, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Gonaden. Herzinsuffizienz und Arrhythmien infolge einer Myokardsiderose sind die häufigsten Todesursachen von Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.

2. Diagnostik bei sekundärer Eisenüberladung und Therapie-Monitoring

2.1. Hintergrund

Um den Beginn und das Ausmaß der Eisenüberladung bestimmen zu können, muss das Nichthäm-Speichereisen im Körper gemessen werden. Ebenso ist die Steuerung der Chelattherapie nur möglich, wenn das Ausmaß der Eisenüberladung überwacht wird. Regelmäßige Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose möglicher Siderose-bedingter Organschäden sind erforderlich. Weitere, regelmäßig durchzuführende Verlaufsuntersuchungen betreffen mögliche Nebenwirkungen der Medikamente zur Eiseneliminationstherapie.

2.2. Untersuchungen zur Beurteilung des Eisenstatus

Serumferritin

Das **Serumferritin** wird als Akut-Phase-Protein von vielen anderen möglichen Begleiterkrankungen beeinflusst. Ein einzelner Serumferritinwert ist daher hinsichtlich der Beurteilung des Körpereisengehaltes nicht verlässlich. Der Serumferritinwert kann bei regelmäßiger Bestimmung als Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Chelattherapie beitragen. Es können Trends erkannt und zur Anpassung der Chelattherapie genutzt werden. Vor Beginn einer Chelattherapie sollte zur Indikationsstellung immer die Lebereisenkonzentration gemessen werden. Auch im Verlauf sind regelmäßige Lebereisenbestimmungen zur exakten Erfassung der Eisenüberladung und zur Prüfung der Verlässlichkeit der Serumferritinwerte als Verlaufsparemeter empfohlen (s.u.).

Lebereisenkonzentration

Die Leber ist neben den Erythrozyten und ihren Vorläufern das Hauptspeicherorgan für Eisen im menschlichen Organismus. Lebereisenkonzentration korreliert linear mit dem Gesamtkörpereisengehalt (4). Für die Untersuchung der Lebereisenkonzentration können verschiedene invasive und nicht-invasive Verfahren eingesetzt werden. Bei der Beurteilung absoluter Messergebnisse aus den einzelnen Verfahren und deren Wertung für die Steuerung der Eiseneliminationstherapie ist zu beachten, dass sich Absolutwerte bezogen auf das Lebertrockengewicht je nach eingesetztem Verfahren unterscheiden und dass ggf. auch ein entsprechender Umrechnungsfaktor von Trocken- auf Feuchtgewicht nötig ist (siehe Anhang I.1.).

1) Kernspintomografie (MRT) der Leber

Als nicht invasive Methode ist die Lebereisenmessung durch Kernspintomografie entwickelt worden. Ein kommerziell verfügbares Verfahren auf der Basis einer von St. Pierre et al. erarbeiteten, MRT-R2 (1/T2)-basierten, standardisierten Methode (spin echo Methode) ist von der FDA positiv begutachtet worden und in der EU zugelassen (FerriScan[®]) (5). Die Messung kann ambulant in dafür ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden (siehe <http://www.resonancehealth.com/find-a-centre/ferriscan.html#breadcrumbs>). Sie hat den Vorteil einer zentralen Qualitätskontrolle und bietet die bislang einzigartige Möglichkeit der Vergleichbarkeit

von Ergebnissen aus einer Vielzahl von Zentren weltweit. Nachteile dieser Methode sind der mit der Auswertung der MR-Daten durch die Fa. Resonance Health (Perth, Australien) verbundene zusätzliche Aufwand und die Kosten. Zu beachten ist außerdem, dass für die FerriScan[®]- Methode aktuell nur eine Zulassung für 1,5T Scanner besteht, wohingegen insbesondere die R2*-Methoden aktuell auf 3T Scannern etabliert werden.

Diese wissenschaftlich vergleichbaren, ebenfalls inzwischen gut validierten MRT-R2*-Methoden werden derzeit in Deutschland bislang nur in wenigen Kliniken angewandt (z.B. Hamburg, Stuttgart, Ulm) (6, 7). Da die Auswertung der Daten durch den Anwender erfolgt, spielt die Erfahrung des Untersuchers bei deren Interpretation eine entscheidende Rolle.

Die von Gandon et al. entwickelte, auf T2-GRE (gradient-recalled echo)-Sequenzen)-beruhende, MRT-SIR (signal intensity ratio) -Methode (8), für die ein offen im Internet zugänglicher Algorithmus zur Berechnung des Lebereisengehaltes eingesetzt wird, ist nur eingeschränkt für Patienten mit hoher Eisenüberladung (z.B. Thalassämiepatienten) geeignet. Diesem Problem kann zumindest teilweise durch eine zusätzliche Sequenz mit verkürzter Echozeit begegnet werden (9). Nachteil auch dieses Verfahrens ist die fehlende Qualitätskontrolle für diese im Wesentlichen uneingeschränkt in allen MR-Abteilungen einsetzbare Methode.

Verschiedene vergleichende Untersuchungen verschiedener MR-Techniken zur Lebereisenmessung zeigen, dass die Ergebnisse differieren können, so dass zu empfehlen ist, bei wiederholten Messungen bei einem Patienten jeweils die gleiche Methode anzuwenden.

Zu beachten ist außerdem, dass verschiedene MRT-Verfahren auf der Basis unterschiedlich verarbeiteter Leberbiopsieproben validiert wurden, so dass die Absolutwerte der Messergebnisse auch aus diesem Grund nur eingeschränkt bzw. nach Konversion vergleichbar sind (siehe Anhang I.1.).

2) Lebersuszeptometrie (SQUID-Biomagnetometer)

Eine nicht invasive, direkte Lebereisenbestimmung ist mit dem SQUID-Biomagnetometer möglich (10). Bei dieser ambulant durchführbaren Untersuchung wird die durch das Hämosiderin- und Ferritin-Speichereisen geprägte magnetische Suszeptibilität der Leber (und Milz) direkt gemessen sowie eine Volumenbestimmung dieser Organe vorgenommen.

Nachteilig ist, dass nur ein Gerät dieser Art in Deutschland zur Verfügung steht (UKE Hamburg).

3) Biopsie

Die quantitative Lebereisenbestimmung mittels Leberbiopsie galt lange als Standard (4). Da Eiseneinlagerungen in der Leber ungleichmäßig erfolgen, hängt es jedoch insbesondere von der Größe und dem Ort der Biopsie ab, ob eine verlässliche Aussage über den Eisengehalt der Leber getroffen werden kann (11). Aus diesem

Grund sowie wegen der bekannten Komplikationsrisiken einer Leberbiopsie wird sie für die ausschließliche Lebereisenbestimmung nicht mehr eingesetzt.

Myokardiale Eisenbeladung

Es hat sich gezeigt, dass trotz niedriger Lebereisenkonzentrationen und niedriger Serumferritinwerte ein erhöhtes Herzeisen vorliegen kann. Da die Siderose-bedingte Kardiomyopathie immer noch die häufigste Todesursache bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung ist und Eisen nur relativ langsam aus dem Herzen cheliiert werden kann, muss eine Eisenüberladung des Herzens frühzeitig erkannt werden. Seit 2001 ist eine nicht invasive Messung des Herzeisens mithilfe der Gradienten-Echo-Methode $T2^*$ bzw. $R2^*$ ($1/T2^*$) in einer MRT-Untersuchung möglich (12, 13). Üblicherweise wird bei dieser Methode die Relaxationszeit $T2^*$ bzw. die transversale Relaxationsrate $R2^*$ im Septum bestimmt. Zusätzlich können bei einer MRT-Untersuchung die Funktionsparameter des linken und insbesondere auch des rechten Ventrikels dreidimensional bestimmt werden. Dies ist von Bedeutung, weil ein Rechtsherzversagen bei einer Siderose-bedingten Kardiomyopathie häufig ist. Die Untersuchung kann in dafür spezialisierten Zentren unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden (z.B. Bremen, Hamburg, Düsseldorf, Ulm, Frankfurt, Berlin, Erlangen, Heidelberg, Stuttgart). Die Bedeutung der Herzeisenmessung konnte eindrucksvoll belegt werden (14). So hat eine $T2^*$ -Relaxationszeit von $<10\text{ms}$ (normal $> 20\text{ms}$) einen hochsignifikanten prädiktiven Wert für das Auftreten einer Herzinsuffizienz oder einer Arrhythmie in den Folgemonaten; das Risiko für diese Komplikationen steigt mit sinkender $T2^*$ -Zeit. So entwickelten 47% der Patienten mit einer $T2^*$ -Relaxationszeit von $<6\text{ms}$ im Folgejahr eine Herzinsuffizienz.

Konsensusempfehlung 1

Welche Untersuchungen sollten zur Erfassung des Eisenstatus, zur frühzeitigen Erkennung Siderose-bedingter Organschäden und zur Therapiekontrolle bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung regelmäßig durchgeführt werden?

Die im Konsens empfohlenen Untersuchungen sind nachfolgend tabellarisch gelistet:

Tabelle 1. Zur Beurteilung der Eisenüberladung, von Organschäden und von Nebenwirkungen der Chelatbildner empfohlene Maßnahmen (N = notwendige Verfahren, E = im Einzelfall nützlich).

Eisenstoffwechsel	Ferritin mtl.	N	Endokrinologie	Wachstumskurve vierteljährl.	N
	Transferrinsättigung	E		Pubertätsstadien jährl. (ab 10 Jahre)	N
	Lebereisengehalt quantitativ jährl. (MRT, SQUID)	N		Knochenalter (ab 10 Jahre)	E
	Kardio-MRT (T2*) jährl. (ab 10 Jahre.)	N		Knochendichtemessung ab 10 Jahre bei Indikation (P. tarda)	E
Hepatology	ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N		ab 16 Jahre jährl.	N
	ChE, Quick, Alb jährl.	N		Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
	Sonographie Abdomen jährl.	N		PTH, Cortisol basal jährl. (ab 10 Jahre.)	N
Kardiologie	Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.)	N		IGF-1, IGFBP-3 jährl. (ab 10 Jahre)	N
	EKG jährl. (ab 10 Jahre.)	N		TSH, fT ₄ jährl. (ab 10 Jahre)	N
	Langzeit-EKG jährl. (ab 16 Jahre)	N		Nüchtern-Glukose jährl.	N
	Kardio-MRT (funktionell) jährl. (ab 10 Jahre.)	N		Orale Glukosetoleranztest jährl. (ab 10 Jahre)	N
				Amylase, Lipase 6-mtl. (ab 10 Jahre) (niedrig bei Pankreas- u. Herzsiderose)	N
<u>Chelatbildnertoxizität</u>				Testosteron/Östradiol, LH, FSH, Prolaktin jährl. (ab 13/15 Jahre)	N
Deferipron	Diff.-Blutbild wöchentlich*	N	Deferasirox	Krea mtl.	N
	Zink i.S. (nüchtern) jährl.	N			im 1. Monat u. bei Dosissteigerung wöchentl. Kontrolle
Deferoxamin	Ophthalm. Untersuchung jährl.	N		Cystatin C mtl.	N
	Audiometrie jährl.	N		Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.)	N
	Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.)	N		ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N
	Cystatin C 3- mtl.	N		im 1. Monat u. bei Dosissteigerung 2-wöchentl. Kontrolle	
	*Empfehlung des Herstellers			Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
				Urin-Stix (Proteinurie?) mtl.	N
				Ophthalm. Untersuchung jährl.	N
				Audiometrie jährl.	N

3. Medikamentöse Therapie zur Eisenelimination (Chelattherapie)

3.1. Beginn und Anpassung der Eiseneliminationstherapie

Für die Indikationsstellung zu einer Eiseneliminationstherapie bei regelmäßig transfundierten Patienten werden die kumulative Transfusionsmenge, der Serumferritinwert und der Lebereisengehalt herangezogen (Beispielsituationen siehe Anhang

II.1.). In die Entscheidung zum Beginn der Chelattherapie gehen vor allem bei Kleinkindern neben den genannten Parametern Überlegungen zur Nutzen-/Risikoabwägung unter Berücksichtigung bekannter Nebenwirkungen der Chelatbildenden Medikamente (z.B. Wachstumsstörung bei zu frühem Beginn einer Therapie mit DFO) ein. Für keinen der derzeit verfügbaren Chelatbildner (siehe Anhang II.2.) gibt es verwertbare Erfahrungen bei Patienten im Alter von < 2 Jahren. Ist bei jüngeren Kindern eine Chelattherapie notwendig, sollte mit einem in der Behandlung der Eisenüberladung erfahrenen Zentrum Kontakt aufgenommen werden.

Vor Beginn und bei Anpassung der Chelattherapie muss das Ziel dahingehend definiert werden, ob eine Reduktion der bestehenden Eisenüberladung oder aber nur eine Vermeidung zusätzlicher Eisenablagerung angestrebt wird. Im Verlauf der Eiseneliminationstherapie ist die stetige Überprüfung der Chelatbildnerdosis in Relation zur vorliegenden Eisenüberladung auf der Basis der regelmäßig untersuchten Serumferritinkonzentration sowie des Leber- und Herzeisengehaltes wichtig, um die Balance zwischen Effektivität und Toxizität zu halten. Eine Anpassung der Eiseneliminationstherapie ist notwendig, wenn eine Zunahme hepatischen und/oder der kardialen Eisenüberladung auftritt, über mehrere Monate ein kontinuierlicher Anstieg der Serumferritinkonzentration zu verzeichnen ist, neue Siderose-bedingte Organschäden auftreten oder vorbestehende Sideroseschäden zunehmen.

Für die Behandlung von Patienten mit sekundärer Eisenüberladung wurde für den Einsatz von Deferoxamin wegen dessen Oto- und Okulotoxizität (s. Kapitel 3.3.) ein Zielbereich der Lebereisenkonzentration festgelegt, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Anhang I.1.). Dieser „akzeptable Bereich“ wurde ursprünglich ausgehend von den klinischen Erfahrungen bei Patienten mit heterozygoter Hämochromatose, bei denen Lebereisenkonzentrationen dieser Größenordnung nicht mit Komplikationen assoziiert sind, abgeleitet (15). Da neben der Eisenkonzentration aber auch die Akkumulationsgeschwindigkeit, die Expositionsdauer und andere Faktoren für die Toxizität von Bedeutung sind, sind prinzipiell auch bei Berücksichtigung dieses akzeptablen Bereiches siderosebedingte Folgeschäden nicht auszuschließen. Neuere Studien zur Therapie mit Deferasirox (siehe Kapitel 3.2.) zeigen zudem, dass auch niedrige Lebereisenkonzentrationen bei diesem Chelatbildner bei sorgfältigem Monitoring nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko assoziiert sind (16). Daher ist prinzipiell zu empfehlen, die Lebereisenkonzentration nicht wesentlich über den Wert, ab dem eine Chelattherapie indiziert ist (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.), ansteigen zu lassen bzw. – bei Verwendung anderer Chelatbildner als Deferoxamin – unter diesen Wert zu senken bzw. dort zu halten. Bei Serumferritinwerten < 500 µg/l oder einer Lebereisenkonzentration von <3mg/g Trockengewicht ist jedoch die Rücksprache mit einem in der Behandlung der Eisenüberladung erfahrenen Zentrum zu empfehlen, um Art und Dosierung der weiteren Therapie zu planen.

Konsensusempfehlung 2

Wann sollte eine Eiseneliminationstherapie begonnen werden?

Der Beginn der Eiseneliminationstherapie ist indiziert, wenn die Serumferritinkonzentration bei der regelmäßigen Bestimmung wiederholt > 1000 µg/l liegt (und ein vorübergehender, z.B. inflammationsbedingter, Anstieg ausgeschlossen scheint) und/oder der Lebereisengehalt den entsprechenden Grenzwert erreicht (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.). Je nach Transfusionsmenge werden diese

Grenzwerte nach 10-15 Transfusionen (ca. 200ml Erythrozytenkonzentrat/kgKG = ca. 120g Erythrozyten/kgKG) erreicht.

3.2. Eisenelimination mit Deferasirox (DSX, DFX, ICL670)

Deferasirox ist ein oral zu verabreichender Chelatbildner. Die Zulassung umfasst die Primärtherapie für Patienten mit Thalassaemia major ab einem Alter von 6 Jahren. Darüber hinaus ist lt. Zulassung die Behandlung sowohl von jüngeren Thalassämie-Patienten (im Alter von 2-5 Jahren) als auch von Patienten mit einer anderen, der transfusionsbedingten Hämosiderose zugrunde liegenden Erkrankung dann indiziert, wenn für diese Patienten eine DFO-Therapie „kontraindiziert oder unangemessen ist“. Inzwischen wurde die Zulassung mit dem gleichen Vermerk zur DFO-Therapie („kontraindiziert oder unangemessen“) auch auf Patienten mit einer Thalassaemia intermedia ohne oder mit geringer Transfusionstherapie erweitert (siehe Kapitel 4.5). Die empfohlene initiale Tagesdosis beträgt 20 mg/kg Körpergewicht. Eine höhere Startdosis ist für Patienten zu erwägen, bei denen eine deutliche Reduktion der Eisenüberladung angestrebt wird und/oder die einen sehr hohen Transfusionsbedarf haben. Im Fall eines Wechsels von DFO auf DSX sollte eine Anfangsdosis von DSX in Erwägung gezogen werden, die numerisch der Hälfte der Dosis von DFO entspricht. Es wird empfohlen, die DSX-Dosis in viertel- bis halbjährlichen Abständen entsprechend dem Trend der Serumferritinkonzentration anzupassen. Die Maximaldosis gemäß derzeitiger Zulassung beträgt 40 mg/kg/Tag (17).

Die Einnahme von DSX (Tabletten zur Herstellung einer Suspension) sollte ursprünglich gemäß Herstellerempfehlungen einmal täglich möglichst auf nüchternem Magen mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen, nach Lösung in Wasser-, Apfel- oder Orangensaft. Aus Gründen der Verträglichkeit und wegen der damit verbundenen Compliance-Schwierigkeiten bei vielen Patienten wird diese Einnahmepraxis häufig zugunsten einer Vielzahl von Alternativen verlassen. Dazu gehören insbesondere die Einnahme parallel zu einer Mahlzeit sowie die Festlegung eines besser geeigneten Zeitpunktes. Eine Kurzzeit-Studie zu der Frage verschiedener Einnahmemodi kam zu dem Ergebnis, dass trotz damit verbundener Änderungen der Pharmakokinetik zumindest über den kurzen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten keine Zunahme an Nebenwirkungen zu verzeichnen war während zugleich die Verträglichkeit aus subjektiver Sicht der Patienten aber auch bezüglich gastrointestialer Nebenwirkungen deutlich günstiger schien (18). Eine initial einschleichende Dosierung des Medikamentes ist Einzelbeobachtungen zufolge ebenfalls mit einem geringeren Risiko für akute Nebenwirkungen verbunden und sollte daher vor allem bei hohen Zieldosen erwogen werden. Auch die Teilung der täglichen DSX-Dosis auf zwei Gaben führt häufig zu einer besseren Verträglichkeit und scheint auch mit einer besseren Effektivität einher zu gehen (Einzelbeobachtungen und in Abstractform publizierte Kleinserien).

Verschiedene prospektive, darunter für Patienten mit Thalassämie und Sichelzellerkrankung auch randomisierte Studien zeigen eine gute Wirksamkeit von DSX bei der Reduktion sowohl des Lebereisengehaltes als auch der myokardialen Eisenüberladung (19-22). Letztere scheint im Vergleich zu DFP etwas zögerlicher, ein direkter Vergleich der Effektivität beider Medikamente bei der Myokardsiderose ist allerdings bislang nicht erfolgt.

Bei ca 1/3 der Patienten wurden in den klinischen Studien (überwiegend reversible) Anstiege der Serum-Kreatininkonzentration beobachtet. In einzelnen Fällen wurden tubuläre Nierenerkrankungen (Proteinurie, renales Fanconi-Syndrom) bis hin zum

akuten Nierenversagen beschrieben. Aus diesem Grunde wird bei Beginn und Dosissteigerung für 1 Monat die wöchentliche, später die monatliche Kontrolle der Nierenfunktionsparameter, bei entsprechenden Veränderungen gefolgt von einer Reduktion oder Unterbrechung der DSX-Therapie, empfohlen (23, 24). Es wurden auch Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet. Bei den sehr selten beschriebenen Fällen von Leberversagen kann eine mitwirkende oder verstärkende Rolle von DSX nicht ausgeschlossen werden; Lebertransaminasen sollten unter einer Therapie mit DSX zunächst alle 2 Wochen, im Verlauf alle 4 Wochen kontrolliert werden. Bei Patienten mit vorbestehender schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Therapie mit DSX nicht empfohlen.

Bei ca. $\frac{1}{4}$ der Patienten treten gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen bzw. teilweise anhaltende, meist milde Diarrhoe) und in seltenen Fällen auch gastrointestinale Blutungen und Ulzera auf. Exantheme (meist transient, stets reversibel; teilweise mit Pruritus) werden bei knapp 10% der Patienten beobachtet; in seltenen Fällen sind Sehstörungen (Linsentrübung) sowie Hörstörungen aufgetreten.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Zulassung von DSX sind insbesondere bei Patienten mit Knochenmarkerkrankungen vereinzelt Leukopenien, Thrombopenien und Panzytopenien beobachtet worden. Entsprechende Blutbildkontrollen werden unter einer Therapie mit DSX empfohlen.

Zuvor mit DFO oder DFP behandelte Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Ausscheidung des Eisen-Deferasirox-Komplexes ausschließlich über den Darm erfolgt, so dass im Gegensatz zu den anderen bekannten Chelatbildern unter der Therapie keine Rotfärbung des Urins zu beobachten ist.

Hervorzuheben ist, dass derzeit die maximale Beobachtungszeit von Patienten unter einer Therapie mit DSX etwa 12 Jahre beträgt.

3.3. Eisenelimination mit Deferoxamin (Desferrioxamin, DFO)

Deferoxamin ist das einzige für die Primärtherapie der transfusionsbedingten Hämosiderose bei allen zugrunde liegenden Erkrankungen zugelassene Medikament. Die breite, uneingeschränkte Zulassung beruht in erster Linie auf dem frühen Zulassungszeitpunkt und den damals gültigen Zulassungskriterien. Die Wirksamkeit von DFO hinsichtlich des Lebereisengehaltes und in Bezug auf einen Überlebensvorteil für mit DFO behandelte Patienten ist jedoch inzwischen in vielen Studien belegt (25-28).

Beim Kleinkind mit regelmäßiger Transfusionstherapie seit dem Säuglingsalter beginnt die Behandlung in der Regel ab dem vollendeten 3. Lebensjahr. In einigen Fällen, bei denen die Chelattherapie früher indiziert ist, sollte nach Abwägung von Indikation und potentiellen Risiken (Knochenschäden, Wachstumsstörung (29)) in Rücksprache mit einem in der Behandlung der sekundären Eisenüberladung erfahrenen Zentrum ggf. mit einer niedrigen DFO-Dosierung (20mg/kg/d) begonnen oder alternativ eine Behandlung mit Deferasirox erwogen werden. Die Standardtherapie mit DFO besteht in einer täglichen subkutanen Infusion in einer Dosis von 40 mg/kgKG mit einer tragbaren Pumpe über mindestens 12 Stunden an 7 Tagen je Woche über Nacht. Eine seltenere Therapie oder eine kürzere Infusionsdauer (z.B. 5 Tage je Woche, 10 Stunden), ggf. mit einer Dosissteigerung auf bis zu 60 mg/kgKG/d, kann zur Sicherung von Compliance und Adhärenz erforderlich werden. Eine Verabreichung der Tagesdosis über einen längeren Infusionszeitraum ist nicht nur hinsichtlich der

Verträglichkeit, sondern auch in Bezug auf die Effektivität sowie den kontinuierlichen protektiven Effekt gegenüber Nicht-Transferrin-gebundenem Eisen prinzipiell empfehlenswert. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen kann vor allem bei niedrigen Serumferritinkonzentrationen ein therapeutischer Index verwandt werden (siehe Anhang II.3.) (30). Die Lebereisenkonzentration sollte den Wert, ab dem eine Chelattherapie indiziert ist (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.), nicht wesentlich unterschreiten.

Die Gabe von Vitamin C (50-100 mg pro Tag) ist nur bei nachgewiesenem Vitamin-C-Mangel erforderlich. Eine Substitution sollte in diesem Fall erst einige Wochen nach Initiierung der Chelattherapie begonnen werden; die tägliche Gabe erfolgt frühestens 30 Minuten nach Start der subkutanen Infusion (15). Bei Siderosebedingter Kardiomyopathie ist Vitamin-C-Substitution absolut kontraindiziert.

Die häufigste Nebenwirkung der subkutanen Behandlung mit DFO sind Hautreaktionen in Form von Induration und Rötung an den Injektionsstellen. Auch generalisierte urtikarielle und nicht-urtikarielle Exantheme treten auf. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Arthralgien und Myalgien. Gelegentlich wurden gastrointestinale Nebenwirkungen und asthmatische Beschwerden berichtet.

Bei Beginn einer regelmäßigen DFO-Therapie vor Vollendung des 3. Lebensjahres wurden in Abhängigkeit von der Dosis Wachstumsverzögerungen und Knochenformitäten unterschiedlichen Ausmaßes beschrieben.

Gefürchtete Nebenwirkungen sind Innenohrschwerhörigkeit und Tinnitus (gelegentlich) sowie Visusverlust durch Retinaschädigung (selten). Zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen sind eine Audiometrie und eine augenärztliche Untersuchung (Visus, Farbsehvermögen, Perimetrie, Fundus) in jährlichen Abständen zu empfehlen. Bei Anzeichen eines Hörverlustes im Hochtonbereich muss DFO ausgesetzt und das Hörvermögen wöchentlich kontrolliert werden. Bei Normalisierung des Hörvermögens kann die DFO-Therapie in reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Bei pathologischen ophthalmologischen Befunden oder Sehstörungen ist analog wie bei der Hörstörung zu verfahren.

Selten führt die DFO-Therapie zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen (Neutropenie, Thrombopenie), Katarakt, kardiovaskulären und neurologischen Störungen (Schwindel, Parästhesie, Neuropathie).

Folgende Nebenwirkungen traten ausschließlich bei hohen intravenös verabreichten Dosen oder bei Überchelierung auf: Krämpfe, Koma, Optikusatrophie, interstitielle Lungenveränderungen mit bedrohlichen pulmonalen Symptomen.

Bei Patienten mit Eisenüberladung wurde eine durch DFO erhöhte Infektionsanfälligkeit für Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* und pseudotuberculosis beobachtet. Bei Fieber vor allem in Kombination mit Bauchschmerzen oder Enteritis muss die DFO-Therapie daher unterbrochen werden.

3.4. Eisenelimination mit Deferipron (DFP, L1)

Deferipron ist ein oral zu verabreichender Chelatbildner. Die aktuelle Zulassung schränkt die Indikation auf die Patienten mit Thalassaemia major ein, bei denen die Behandlung mit DFO „kontraindiziert oder inadäquat ist“. Vom Hersteller wird angeführt, dass für Kinder zwischen 6 und 10 Jahren nur begrenzte, für Kinder jünger als 6 Jahre keine publizierten Daten vorliegen. Die Dosis beträgt 75-100 mg/kg/d in 3 Einzeldosen, die möglichst gleichmäßig über 24 Stunden verteilt werden sollen. Eine zusätzliche Vitamin-C-Substitution ist nicht empfohlen.

Verschiedene retrospektive Analysen und eine prospektive randomisierte Studie zeigen eine besonders gute, im Vergleich zu DFO überlegene Wirksamkeit von DFP bei der Behandlung der Myokardsiderose (31). Für Thalassämie-Patienten mit deutlicher Myokardsiderose trotz zufrieden stellender Lebereisenkonzentration ist daher der bevorzugte Einsatz von DFP zu erwägen. Demgegenüber erscheint in den Augen vieler Behandler DFO hinsichtlich der hepatozellulären Eisenelimination überlegen, wenngleich dies in den wenigen prospektiv vergleichenden Studien nicht so deutlich wird (32). Die offensichtlich besondere organbezogene Effektivität beider Chelatbildner ist eine der Grundlagen für die kombinierte Verwendung von DFP und DFO in der intensiven Chelattherapie (s.u.).

Die klinisch bedeutendste Nebenwirkung der Deferiprontherapie ist die schwere Neutropenie. Unter einer Therapie mit DFP werden daher wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen empfohlen (33). Eine schwere Neutropenie (Gesamtneutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$) wurde mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 2% beobachtet. Eine Neutropenie mit einer Gesamtneutrophilenzahl $< 1500/\mu\text{l}$ wurde insgesamt bei 6,5 % der behandelten Patienten (3,5 Fälle / 100 Behandlungsjahre) festgestellt, der Anteil war bei splenektomierten Patienten deutlich geringer als bei Patienten mit intakter Milz. Einzelne fatale Krankheitsverläufe nach schwerer Neutropenie wurden berichtet, vor allem bei Patienten mit Knochenmarkerkkrankungen (außerhalb der Zulassung) und bei Nichtbeachtung der notwendigen regelmäßigen Verlaufskontrollen. Alle anderen Fälle waren nach Absetzen des Medikamentes vollständig reversibel. Der erneute Beginn der Therapie nach Normalisierung der Gesamtneutrophilenzahl führte bei vielen Patienten zu einem Rezidiv der Neutropenie, so dass davon generell abgeraten wird.

Andere häufige Nebenwirkungen, die ebenfalls in der Regel nach Absetzen des Medikamentes oder Dosisreduktion reversibel waren, sind Arthralgien bei 6-20 % der Patienten (Patienten mit schwerer Siderose stärker betroffen), Übelkeit und Erbrechen bei ca. 15% (8-24%) der Patienten, Bauchschmerzen bei ca. 14% der Patienten sowie transiente Transaminasenerhöhungen bei etwa 7% der Patienten. Eine persistierende ALT-Erhöhung war nur bei einzelnen Patienten zu beobachten. Bei einigen Patienten wurden erniedrigte Zinkspiegel gemessen, die sich unter Substitution normalisierten.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre mehr als das 2,5-fache der empfohlenen Höchstdosis von 100mg/kg/d verabreicht wurde, sind neurologische Störungen (u.a. zerebelläre Störungen, Diplopie, Nystagmus, Verlangsamung) beobachtet worden, die nach Absetzen allmählich abklingen.

3.5. Intensivierte Eiseneliminationstherapie

Einige Patienten entwickeln trotz der verordneten Chelattherapie, meist aufgrund einer mangelnden Compliance, eine schwere Eisenüberladung. Zur raschen Detoxifikation (und anhaltenden Reduktion der Eisenüberladung) ist bei diesen Patienten eine intensivierete Eiseneliminationsbehandlung notwendig.

Mögliche Therapieoption einer intensiven Eiseneliminationstherapie ist die kontinuierliche (24-stündige) subkutane, bei schweren Störungen intravenöse (über einen permanenten zentralvenösen Katheter) Infusionstherapie mit Deferoxamin (34). Insbesondere bei kardialen Problemen hat sich in vielen Studien eine Kombination von kontinuierlicher subkutaner (oder auch intravenöser) Deferoxamintherapie mit einer oralen Deferiprontherapie als wirksam erwiesen, wobei neben der organspezifischen besonderen Wirksamkeit der einzelnen Medikamente die durch die Kombination erzielbaren additiven und synergistischen Effekte zum Tragen kommen (27, 35). In einer von Elalfy et al 2015 veröffentlichten randomisierte Studie wurde erstmals die Sicherheit und Effektivität einer oralen Kombinationstherapie mit Deferasirox und Deferipron im Vergleich zu der seit vielen Jahren eingesetzten Kombination von Deferoxamin und Deferipron untersucht (36). Die Kombination erwies sich als effektiver bezüglich der Myokardsiderose bei vergleichbarer Effektivität bezüglich des Lebereisens. Wesentliche Nebenwirkungen waren nicht häufiger als unter den jeweiligen Monotherapien zu sehen, so dass diese Kombination bei Patienten die u.g. Kriterien erfüllen, eine geeignete Option für eine intensivierete Eiseneliminationstherapie darzustellen scheint, insbesondere bei mangelnder Compliance bezüglich einer kontinuierlichen DFO-Therapie und einer Kontraindikation zur Implantation eines zentralen Katheters. Jedoch entspricht diese Kombinationstherapie ebenso wie einige der o.g. Therapieoptionen (Kombination DFO/DFP, höher dosierte intravenöse Deferoxamintherapie) nicht der Zulassung der jeweiligen Medikamente. Ihr Einsatz ist daher außerhalb von Studien im Sinne eines individuellen Heilversuches mit der Notwendigkeit der entsprechenden Aufklärung und Führung des Patienten bzw. seiner Familie zu betrachten.

Es wird empfohlen, bei Verdacht auf Notwendigkeit einer intensiven Chelattherapie Kontakt mit einem in der Behandlung von Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung erfahrenen Zentrum aufzunehmen. Dies ist auch insbesondere vor dem Hintergrund potentieller, sehr schwerer Nebenwirkungen einer hochdosierten Deferoxamintherapie (Optikusneuropathie/-atrophie, pulmonale Komplikationen, Nierenfunktionseinschränkungen) von Bedeutung.

Konsensusempfehlung 3

Wann sollte eine intensivierete Eiseneliminationstherapie begonnen werden?

Der Beginn einer intensivierten Eiseneliminationstherapie wird bei folgenden Indikationen empfohlen:

Absolute Indikationen

- *kardiale MRT-T2*-Werte < 10 ms*
- *neu auftretende Herzrhythmusstörungen o. Herzinsuffizienz*

Relative Indikationen

- *Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes (siehe Anhang I.1.)*
- *gestörte Glukosetoleranz / Diabetes mellitus*

Bei Bestehen einer relativen Indikation sollte vor Beginn einer intensivierten Eiseneliminationstherapie erwogen werden, die bisherige Eiseneliminationstherapie z.B. durch Anpassung der Dosis oder Erzielung einer besseren Compliance zu optimieren.

3.6. Aderlasstherapie

Bei besonderen Krankheitsbildern (z.B. kongenitale dyserythropoetische Anämien) oder in besonderen klinischen Situationen (z.B. Z.n. Stammzelltransplantation bei Thalassaemia major) kann eine Aderlasstherapie zur Reduktion der Eisenüberladung analog der Behandlung der hereditären Hämochromatose eingesetzt werden. In der Regel wird im Abstand von 2-3 Wochen je Aderlass ein Blutvolumen von etwa 7ml/kgKG entfernt. Voraussetzung für eine Aderlasstherapie und maßgeblich für die Aderlassfrequenz ist ein ausreichend hoher Hämoglobingehalt. Eine Lebereisenbestimmung sollte zur Ermittlung des Therapiebedarfes sowie zur Kontrolle des Therapieerfolges vorgenommen werden. Ziel sollte eine Lebereisenkonzentration unterhalb der unteren Grenze des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereiches sein. Da eine gute Korrelation zwischen Lebereisengehalt und Gesamtkörpereisengehalt besteht, kann die Menge des durch die Aderlasstherapie zu entfernenden Eisens auf der Basis des Lebereisengehaltes gut abgeschätzt werden (siehe Anhang II.5.)

4. Spezielle Krankheitsbilder

4.1. Thalassaemia major

Die Thalassaemia major ist diejenige Krankheit, für die die umfangreichsten Erfahrungen mit der Behandlung der sekundären Eisenüberladung bestehen. Die Eisenüberladung ist in erster Linie transfusionsbedingt. Insbesondere bei nicht suffizienter Transfusionstherapie und daraus folgender anhaltend gesteigerter, ineffektiver Eigenerythropoese kommt zusätzlich ein bemerkenswerter Beitrag aus der Nahrung resorbierten Eisens zur Gesamteisenüberladung hinzu. Für Grundlagen zum Krankheitsbild sei auf die AWMF-Leitlinie 025/017 „Thalassämie“ verwiesen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>). Für die Behandlung der Eisenüberladung treffen die in Kapitel 3 enthaltenen Angaben zu, da diese Empfehlungen im Wesentlichen auf Erfahrungen bei Patienten mit Thalassaemia major beruhen.

Konsensempfehlung 4

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Thalassaemia major empfohlen?

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
< 3 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	
3 – 6 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox
> 6 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	Deferipron

Die Empfehlung berücksichtigt die derzeit geltende Einschränkung der Zulassung von DSX für Patienten im Alter von 2-6 Jahren (s. Kap. 3.2.). DFO ist für diese Patienten uneingeschränkt zugelassen. Gerade bei sehr jungen Patienten (< 3 Jahre) muss die potentielle Knochentoxizität von DFO beachtet werden (s. Kap. 3.3.)

4.2. Sichelzellkrankheit

Die Sichelzellkrankheit ist eine angeborene Störung der Hämoglobinsynthese, die durch lebenslang auftretende Komplikationen wie Schmerzen, Infektionen, Hämolyse und chronische Organschäden gekennzeichnet ist (siehe AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>).

Im Gegensatz zur β -Thalassämie gibt es bei der Sichelzellkrankheit keine Hinweise für eine primäre Eisenüberladung, so ist die Eisenresorption aus dem Darm normal. Die intravasale Hämolyse und der Eisenverlust über eine Hämoglobinurie können stattdessen bei diesen Patienten durchaus zum Eisenmangel führen (37).

Etwa 90% der erwachsenen Patienten mit Sichelzellkrankheit erhalten im Laufe ihres Lebens eine oder mehrere Erythrozytentransfusionen. Obwohl auch heute die Indikation zur Transfusion bei Sichelzellkrankheit unter strengen Gesichtspunkten gestellt wird (siehe Leitlinie „Sichelzellkrankheit“) steigt die Zahl der chronisch transfundierten Patienten. Die Hauptindikation für ein chronisches Transfusionsprogramm bei Sichelzellkrankheit ist die primäre und sekundäre ZNS-Infarkt-Prophylaxe. So werden derzeit Kinder mit einem pathologischen transkranialen Dopplerbefund zwischen 2 und 16 Jahren regelmäßig transfundiert (38, 39). Vor dem Hintergrund der noch unveröffentlichten Daten der TWITCH-Studie wird sich das in Zukunft vermutlich zugunsten einer Hydroxycarbamid-Therapie ändern.

Das Serumferritin, das bei Thalassämie major (TM) zur Einschätzung der Eisenüberladung regelmäßig kontrolliert wird, ist bei Sichelzellpatienten ein weniger verlässlicher Parameter. So kommt es bei Schmerzkrisen zu einer über Wochen anhaltenden Erhöhung des Serumferritin (40). Daher ist für Patienten mit Sichelzellkrankheit unter Transfusionstherapie die regelmäßige Lebereisenmessung mit Hilfe der MRT von besonderer Bedeutung.

Das über Erythrozytenkonzentrate applizierte Eisen wird in den Makrophagen und später in den Hepatozyten gespeichert. Die therapiebedingte Eisenüberladung führt zu Leberzirrhose und ist nach einer Studie von Darbari et al bei 7 % von 141 Patienten mit Sichelzellkrankheit die Todesursache (41). Nur 10% der Patienten zeigen insbesondere bei einer fortgeschrittenen Eisenüberladung auch eine Vermehrung des myokardialen Eisens. Endokrine Störungen durch Eisenüberladung sind selten.

Es gibt Hinweise auf einen negativen Einfluss der Eisenüberladung auf Schwere und Häufigkeit von Schmerzkrisen bei Patienten mit Sichelzellkrankheit (37).

Das Ausmaß der Eisenüberladung kann durch den Einsatz von Austauschtransfusion versus on-top - Transfusion verringert werden. Für eine Austauschtransfusion können entfernte und transfundierte Eisenmenge wie folgt berechnet werden:

Eisen [mg]= entferntes/transfundiertes Blutvolumen [ml] x Hämatokrit x 1,08

Bei der medikamentösen Behandlung der Eisenüberladung kommen Deferoxamin und Deferasirox zum Einsatz. Deferipron hat zur Behandlung der Eisenüberladung bei Sichelzellkrankheit keine Zulassung. Hierzu existieren bis heute nur wenige

Studien mit sehr kleinen Fallzahlen (42, 43). Die Chelattherapie mit DFO gilt zwar bei der Sichelzellkrankheit bisher als Standardtherapie, wenngleich die Belastung durch den Applikationsmodus und damit ein möglicher Verlust an Compliance berücksichtigt werden sollte.

Mehr als 300 Patienten mit Sichelzellkrankheit sind bis heute in Studien mit Deferasirox behandelt worden. Die Verträglichkeit ist vergleichbar zu Patienten mit TM mit leichten bis mäßigen gastrointestinalen Beschwerden und einem milden Anstieg des Serumkreatinins bei einem Drittel der Patienten (44-46). Die Dosierung und Applikation der Chelatbildner erfolgen entsprechend den Empfehlungen in Kapitel 3. Bei der Dosierung des Chelatbildners ist darüber hinaus die Transfusionsmenge zu berücksichtigen (s. Kap. 3.1.).

Konsensempfehlung 5

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Sichelzellkrankheit empfohlen?

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
< 3 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	
> 3 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox*

**Die Empfehlung berücksichtigt die derzeit geltende Einschränkung der Zulassung von DSX (s. Kap. 3.2.). DFO ist für alle Patienten uneingeschränkt zugelassen. Gerade bei sehr jungen Patienten (< 3 Jahre) muss die potentielle Knochentoxizität von DFO beachtet werden (s. Kap. 3.4.)*

4.3. Diamond-Blackfan-Anämie

Die Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) ist eine angeborene Knochenmarkerkrankung mit einer Ausreifungsstörung der erythrozytären Reihe. Sie ist charakterisiert durch eine makrozytäre Anämie, Retikulozytopenie sowie ein weitgehendes Fehlen der Erythropoese im Knochenmark (47). Mit wechselnder Häufigkeit sind bei DBA-Patienten auch, sich im Verlauf der Erkrankung entwickelnde, Thrombozytopenien und Leukozytopenien beschrieben (48, 49).

Bis zu 40 Prozent der Patienten sind unter oder nach Therapie mit Steroiden transfusionsunabhängig und entwickeln keine relevante sekundäre Eisenüberladung. Patienten, die nicht zufrieden stellend auf die Steroid-Therapie ansprechen, sind auf regelmäßige Bluttransfusionen angewiesen (49, 50). Die Indikation zur Chelattherapie ist gegeben, wenn kein Ansprechen auf die Steroid-Therapie (Steroid-Versuch im Alter von ca. 12 Monaten und zweiter Steroid-Versuch im Alter von 24 Monaten) vorliegt und die im allgemeinen Teil dieser Leitlinie definierten Kriterien der Eisenüberladung vorliegen (s. Kap. 3.1.).

Die Studienlage zur Chelattherapie bei DBA-Patienten ist insgesamt nicht zufrieden stellend. Roggero et al. zeigten, dass die Prävalenz von schwerer Eisenüberladung sowie inadäquater Chelierung bei DBA-Patienten höher ist, als bei einer vergleichbaren Gruppe von Thalassämie-Patienten (51). Ein zusätzlicher Mechanismus, durch den es bei DBA insbesondere auch zu einer Erhöhung des

toxischen Nicht-Transferrin-gebundenen Eisens kommt, ist der niedrige Transferrineisen-Umsatz (52). Bei DBA-Patienten findet man häufiger und vorzeitiger als bei Patienten mit anderen transfusionsbedürftigen Anämien eine extrahepatische Eisenüberladung (53), sodass das Screening auf extrahepatische Eisenüberladung (Kardio-MRT ab 10 Jahre) besonders relevant ist.

Die Therapie der ersten Wahl bei DBA-Patienten stellt Deferoxamin dar. Mit diesem Medikament liegen seit vielen Jahrzehnten neben einer Vielzahl von klinischen Studien bei Thalassämie-Patienten auch langjährige Erfahrungen außerhalb von klinischen Studien vor. Bezüglich der Nebenwirkungen scheint es keine grundlegenden Differenzen zwischen DBA- und z.B. Thalassämie-Patienten zu geben. Für den oralen Chelatbildner Deferasirox liegen bisher nur eingeschränkte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei DBA-Patienten vor, es ist jedoch ebenfalls zugelassen ab dem Alter von 2 Jahren. Die Wirksamkeit scheint, ähnlich wie bei Thalassämie-Patienten, vergleichbar mit der von DFO zu sein (20, 24). Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen nicht möglich. Inwieweit bei kongenitaler Knochenmarkerkrankung das Risiko z.B. für die Entwicklung von Zytopenien erhöht ist, lässt sich derzeit nicht sicher abschätzen. Daher wird der Einsatz von DSX nur als Zweit-Linien-Therapie bei Unverträglichkeit von oder fehlender Compliance mit DFO empfohlen. Diese Patienten sollten möglichst im Rahmen von Studien und in Absprache mit der DBA-Studienleitung in Freiburg behandelt werden.

Von einer Behandlung mit Deferipron wird bei Patienten mit DBA aufgrund des Nebenwirkungsprofils (33), insbesondere des Neutropenie-Risikos, abgeraten (54, 55). Es liegt hierfür auch keine Zulassung vor. Inwieweit DFP in Einzelfällen z.B. im Rahmen einer Kombinationstherapie mit DFO oder zur Behandlung der kardialen Eisenüberladung dennoch indiziert sein kann, müssen zukünftige Studien klären.

Konsensempfehlung 6

Welches Medikament wird für die Eiseneleminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie empfohlen?

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
< 3 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	
> 3 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox*

**Die Empfehlung berücksichtigt die derzeit geltende Einschränkung der Zulassung von DSX (s. Kap. 3.2.). DFO ist für alle Patienten uneingeschränkt zugelassen. Gerade bei sehr jungen Patienten (< 3 Jahre) muss die potentielle Knochentoxizität von DFO beachtet werden (s. Kap. 3.4.)*

4.4. Seltene Anämien mit Transfusionsbedarf

Für eine Vielzahl von angeborenen oder erworbenen Anämien mit regelmäßigem Transfusionsbedarf gibt es aufgrund ihrer Seltenheit keine systematischen Studien zur Chelattherapie. Dazu gehören u.a. schwere Formen der alpha-Thalassämie, der Pyruvatkinasemangel, kongenitale sideroblastische Anämien, Anämien bei angeborenen Hämatopoesesstörungen, z.B. der Fanconi-Anämie, sowie Anämien im Rahmen einer erworbenen Schwere Aplastischen Anämie. Als Medikament der

ersten Wahl gilt für diese seltenen Erkrankungen Deferoxamin. Deferasirox wird entsprechend seiner Zulassung eingesetzt, wenn eine Behandlung mit DFO kontraindiziert ist oder als unangemessen erachtet wird. Deferipron ist für keine dieser Erkrankungen zugelassen. Ein Einsatz außerhalb der Zulassung erscheint insbesondere für Anämien im Rahmen von allgemeinen Hämatopoesestörungen aufgrund des Neutropenie-Risikos kontraindiziert.

4.5. Thalassaemia intermedia und kongenitale dyserythropoetische Anämien

Patienten mit einer Thalassaemia intermedia (TI), oder einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie (CDA) erhalten oft gar nicht, oder nur sporadisch Bluttransfusionen. Bedingt durch die chronische Anämie und die ineffektive Erythropoese kommt es bei diesen Krankheitsbildern zu einer Unterdrückung der Hepcidinbildung. Diese führt, ähnlich wie bei der hereditären Hämochromatose, zu einer gesteigerten Eisenresorption über den Darm. Die Patienten leiden, im Gegensatz zu chronisch transfundierten Patienten, typischerweise primär unter einer Lebersiderose, jedoch nicht unter einer Myokardsiderose (56). Der Serumferritinwert ist bei dieser Patientengruppe oft nur leicht erhöht und liegt deutlich unterhalb der bei regelmäßig transfundierten Patienten beobachteten Werte. Dies spiegelt jedoch nicht den Grad der Eisenüberladung wider, es besteht bei diesen Patienten eine deutliche Diskordanz zwischen Lebereisen- und Serumferritinwerten (56). Daher kann bei TI- oder CDA-Patienten der Serumferritinwert nicht als Indikator für die Eisenüberladung dienen. Spätestens ab Pubertätsbeginn sollte regelmäßig die Lebereisenkonzentration bestimmt werden.

Bei entsprechender Eisenüberladung (s. Kap. 3.1.) muss auch bei diesen Patienten eine Eiseneliminationstherapie begonnen werden. Für TI-Patienten wurde gezeigt, dass ab einem Lebereisengehalt von 6mg/g d.w. das Risiko für endokrine und Knochenschäden, ab 7mg/g d.w. auch das für vaskuläre Komplikationen deutlich steigt (57). Internationale Empfehlungen sprechen sich daher für eine Indikation zu einer Eiseneliminationstherapie ab einem Lebereisengehalt von 5mg/g d.w. aus (57-59). Das entspricht weitgehend der Indikationsgrenze für Patienten mit sekundärer Eisenüberladung aufgrund regelmäßiger Transfusionen.

Bei einigen Patienten mit CDA ist aufgrund ausreichend hoher, stabiler Hämoglobinwerte eine Aderlasstherapie möglich (s. Kap. 3.6.), andere Patienten benötigen eine medikamentöse Chelattherapie. Möglich sind Intervallbehandlungen oder eine kontinuierliche Langzeittherapie mit Deferoxamin oder Deferasirox. Es gab lange keine systematischen Studien zur Chelattherapie bei Patienten mit resorptiv bedingter Eisenüberladung. Inzwischen wurden in der umfangreichen THALASSA-Studie Effektivität und Sicherheit einer Behandlung mit Deferasirox im Vergleich zu Placebo untersucht und mit guten Daten belegt (60). Auch bei Absinken des Lebereisengehaltes unter 3mg/g d.w. wurde keine erhöhte Rate oder Schwere von Nebenwirkungen beobachtet (16). Je nach Höhe des Ausgangswertes für den Lebereisengehalt ist eine Startdosis von 5-10 mg/kgKG empfohlen, die anschließend in Abhängigkeit vom Ansprechen gesteigert wird. Auf der Basis der THALASSA-Studie wurde die Zulassung von Deferasirox auf die Behandlung der nicht regelmäßig transfundierten Patienten mit Thalassämien erweitert, wenn für diese Patienten „eine DFO-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist“.

Die Verlaufskontrollen unter Chelattherapie erfolgen entsprechend den o.g. Empfehlungen (s. Kap. 2).

Patienten mit CDA, die in einem regelmäßigen Transfusionsprogramm behandelt werden, zeigen selbst hierunter verhältnismäßig niedrige Serumferritinwerte. Dennoch kann eine deutliche Eisenüberladung vorliegen, so dass auch bei diesen Patienten frühzeitig eine regelmäßige Lebereisenmessung erfolgen sollte. Für die Eiseneliminationstherapie bei regelmäßig transfundierten CDA-Patienten treffen die Ausführungen zu anderen seltenen transfusionsabhängigen Anämien (Kap. 4.4.) zu.

Konsensempfehlung 7

Wann sollte bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythropoetische Anämien) mit einer Eiseneliminationstherapie begonnen werden?

Wegen der im Vordergrund stehenden hepatischen Siderose und der fehlenden Verlässlichkeit der Serumferritinwerte bei diesen Patienten kann die Indikation zur Eiseneliminationstherapie nur anhand des Lebereisengehaltes gestellt werden. Eine Therapie sollte begonnen werden, wenn der Lebereisengehalt die untere Grenze des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereiches (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.) übersteigt.

Konsensempfehlung 8

Welche Therapie wird für die Eisenelimination bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythropoetische Anämien) empfohlen?

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
jedes	Deferoxamin	Deferasirox*

**Reihenfolge gemäß Zulassungsstatus, nicht auf der Basis vergleichender Untersuchungen*

4.5. Eiseneliminationstherapie und Stammzelltransplantation

Eine Eisenüberladung und Siderose-bedingte Organschäden können das Ergebnis einer Stammzelltransplantation entscheidend beeinflussen (61). Studien der Pesaro-Gruppe zeigten, dass das Vorliegen von Hepatosplenomegalie, Leberfibrose und unregelmäßiger Chelattherapie (Pesaro Risiko Klassifikation) das Risiko für transplantationsbedingte Komplikationen (TRM und Abstoßung) bei Patienten mit Thalassaemia major deutlich erhöht (62, 63). In der Vorphase einer Stammzelltransplantation sollte eine Untersuchung des Lebereisens erfolgen. Die Indikation für eine intensivierete Chelattherapie ist in Abhängigkeit vom Lebereisengehalt zu prüfen.

Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation bei Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung können durch eine Eiseneliminationstherapie Spätfolgen der Hämosiderose verhindert werden (64, 65). Daher ist nach Stammzelltransplantation eine Untersuchung der Eisenüberladung entsprechend o.g. Empfehlungen notwendig.

Konsensempfehlung 9

Wann ist bei Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung nach erfolgreicher Stammzelltransplantation eine Eiseneliminationstherapie indiziert?

Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation von Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung kann zur Vermeidung von Siderose-bedingten Organschäden eine weitere Eiseneliminationstherapie notwendig sein. Diese kann vorzugsweise in Form einer regelmäßigen Aderlasstherapie (s. Kap. 3.6.) ab dem Vorliegen einer stabilen Erythropoese, alternativ bei fehlender Kontraindikation einschließlich der Verwendung nephrotoxischer Medikamente durch eine Chelattherapie erfolgen. Ziel ist ein Lebereisengehalt unterhalb der Indikationsgrenze für eine Eiseneliminationstherapie (s. Kap. 3.1.).

4.6. Eiseneliminationstherapie und Schwangerschaft

Tierexperimentelle Daten ergaben für DFP bei Tieren ohne Eisenüberladung eine Teratogenität und Embryotoxizität auch im niedrigen Dosisbereich. Für DFO und DSX wird eine Reproduktionstoxizität vor allem in Form von Skelettveränderungen und –fehlbildungen bei Verabreichung maternaltoxischer Dosen berichtet. Keines der gegenwärtig verfügbaren Medikamente ist daher für die Eisenelimination in der Schwangerschaft empfohlen, DFP gilt als streng kontraindiziert, für DSX gilt angesichts der noch zeitlich begrenzten Erfahrung in der klinischen Anwendung besondere Vorsicht. In der Literatur findet man mehr als 40 Fallberichte über die Anwendung von DFO zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft (66). Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität ergaben sich dabei nicht. In Einzelfällen einer schweren Eisenüberladung erscheint es angesichts des Komplikationsrisikos ohne Therapie (Cave: Herzinsuffizienz) bei zugleich in der Regel steigender Eisenzufuhr (erhöhter Transfusionsbedarf) unter Abwägung des Vorteils der Mutter gegenüber dem Risiko des Kindes daher gerechtfertigt, ab dem 4. Schwangerschaftsmonat eine Eisenelimination mit DFO durchzuführen. Für eine generelle Empfehlung ist die gegenwärtige Datenlage nicht ausreichend. In den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten sollte keine medikamentöse Chelattherapie erfolgen. Im Fall einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit Eisenüberladung sind über die gesamte Schwangerschaft hinweg engmaschige kardiologische Untersuchungen sowie eine sorgfältige Verlaufsdagnostik hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus unabdingbar.

Literatur

1. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46(7):678-84.
2. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance--systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients.* 2013;5(8):3034-61.
3. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol.* 2002;76(3):219-28.
4. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 2000;343(5):327-31.
5. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-61.
6. Meloni A, Rienhoff HY, Jr., Jones A, Pepe A, Lombardi M, Wood JC. The use of appropriate calibration curves corrects for systematic differences in liver R2* values measured using different software packages. *Br J Haematol.* 2013;161(6):888-91.
7. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood.* 2005;106(4):1460-5.
8. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363(9406):357-62.
9. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol.* 2006;77(2):145-9.
10. Fischer R, Piga A, Harmatz P, Nielsen P. Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:350-7.
11. Ambu R, Crisponi G, Sciort R, Van Eyken P, Parodo G, Iannelli S, et al. Uneven hepatic iron and phosphorus distribution in beta-thalassemia. *J Hepatol.* 1995;23(5):544-9.
12. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22(23):2171-9.
13. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, et al. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(4):535-43.
14. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120(20):1961-8.
15. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997 1997/02/01;89(3):739-61.
16. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Approaching low liver iron burden in chelated patients with non-transfusion-dependent thalassemia: the safety profile of deferasirox. *Eur J Haematol.* 2014;92(6):521-6.
17. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol.* 2009;147(5):752-9.

18. Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, Esposito J, Paley C, Vichinsky E. The palatability and tolerability of deferasirox taken with different beverages or foods. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1507-12.
19. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
20. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-66.
21. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014;123(10):1447-54.
22. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai YR, El-Beshlawy A, Elalfy M, et al. Sustained improvements in myocardial T2* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. *Am J Hematol*. 2015;90(2):91-6.
23. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
24. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.
25. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-7.
26. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331(9):567-73.
27. Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr*. 2007;219(3):158-65.
28. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*. 1996;95(1):26-36.
29. DeSanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr*. 1996;155(5):368-72.
30. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73(3):403-9.
31. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107(9):3738-44.
32. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):196-208.
33. Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs*. 1999;58(3):553-78.

34. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta -thalassemia. *Blood*. 2000;95(4):1229-36.
35. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005;90(10):1309-14.
36. Elalfy, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy Y. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron-overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol*. 2015 Jan 20. doi: 10.1111/ejh.12507. [Epub ahead of print]
37. Koduri PR. Iron in sickle cell disease: a review why less is better. *Am J Hematol*. 2003;73(1):59-63.
38. de Montalembert M. Management of sickle cell disease. *BMJ*. 2008;337:a1397.
39. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013:447-56.
40. Brownell A, Lawson S, Brozovic M. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. *J Clin Pathol*. 1986;39(3):253-5.
41. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2006;81(11):858-63.
42. Tsironi M, Polonifi K, Deftereos S, Farmakis D, Andriopoulos P, Moysakis I, et al. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassemia. *European journal of haematology*. 2005;75(4):355-8.
43. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Stamoulakatou A, Meletis J, Ourailidis A, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Annals of hematology*. 2005;84(7):434-40.
44. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011;154(3):387-97.
45. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136(3):501-8.
46. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1068-73.
47. Ellis SR, Lipton JM. Diamond Blackfan anemia: a disorder of red blood cell development. *Curr Top Dev Biol*. 2008;82:217-41.
48. Buchanan GR, Alter BP, Holtkamp CA, Walsh EG. Platelet number and function in Diamond-Blackfan anemia. *Pediatrics*. 1981;68(2):238-41.
49. Janov AJ, Leong T, Nathan DG, Guinan EC. Diamond-Blackfan anemia. Natural history and sequelae of treatment. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(2):77-8.
50. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;142(6):859-76.
51. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol*. 2009;84(11):729-32.

52. Porter JB, Walter PB, Neumayr LD, Evans P, Bansal S, Garbowski M, et al. Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2014;167(5):692-6.
53. Kaushik N, Eckrich MJ, Parra D, Yang E. Chronically transfused pediatric sickle cell patients are protected from cardiac iron overload. *Pediatric hematology and oncology.* 2012;29(3):254-60.
54. Henter JI, Karlen J. Fatal agranulocytosis after deferiprone therapy in a child with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2007;109(12):5157-9.
55. Hoffbrand AV, Bartlett AN, Veys PA, O'Connor NT, Kontoghiorghe GJ. Agranulocytosis and thrombocytopenia in patient with Blackfan-Diamond anaemia during oral chelator trial. *Lancet.* 1989;2(8660):457.
56. Taher AT, Musallam KM, Wood JC, Cappellini MD. Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. *Am J Hematol.* 2010;85(4):288-90.
57. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51(1):35-8.
58. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):512-23.
59. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Defining serum ferritin thresholds to predict clinically relevant liver iron concentrations for guiding deferasirox therapy when MRI is unavailable in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Br J Haematol.* 2015;168(2):284-90.
60. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood.* 2012;120(5):970-7.
61. Lee JW, Kang HJ, Kim EK, Kim H, Shin HY, Ahn HS. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(12):793-7.
62. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood.* 1996;87(5):2082-8.
63. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med.* 1990;322(7):417-21.
64. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood.* 1997;90(3):994-8.
65. Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br J Haematol.* 1995;89(4):868-73.
66. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol.* 1999;60(1):24-6.

Anhang

I. Zu Kapitel 2

I.1. Empfohlene Grenzwerte zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie anhand der Lebereisenkonzentration (LIC) (nach Fischer et al. (10))

LIC <i>in vivo</i> ^a		LIC <i>tb</i> ^b	LIC <i>frisch</i> ^c	LIC <i>paraffin</i> ^d	Kommentar
(mg/g _{liver})	(μ mol/g _{w.w.})	(mg/g _{d.w.})	(mg/g _{d.w.}) [§]	(mg/g _{d.w.}) ^{&}	
1	18	3,33	4,5 \pm 0,8	5,5 \pm 1,0	Indikation zur Chelattherapie bei Erreichen dieser LIC. Ziel: LIC unterhalb dieser Schwelle.
4,5	80	15	20,1 \pm 3,6	24,6 \pm 4,5	Risiko für schwere Organsiderose [#]

^a LIC *in vivo* aus direkter *in vivo* Bestimmung durch SQUID oder Feuchtgewichtsanalyse aus Biopsat. ^b LIC *tb* kalkuliert mit Konversionsfaktoren basierend auf 70% Wassergehalt, definiert 1977 in *Ciba-Geigy, Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ltd. Basel*, ^c LIC *frisch* Bestimmung aus frischem Lebergewebe, ^d LIC *paraffin* Bestimmung aus in Paraffin eingebetteten Proben. d.w. = Trockengewicht, w.w. = Feuchtgewicht

[#] Patienten mit Lebereisenkonzentrationen oberhalb dieses Schwellenwertes haben ein deutlich erhöhtes Risiko insbesondere kardialer Siderosekomplikationen¹⁷

[§] Die Bestimmung der LIC aus frischem Lebergewebe bildete die Grundlage für die Entwicklung der MRT-Methode durch St. Pierre et al (FerriScan®). Daher sind bei Interpretation von Ergebnissen bei Anwendung dieser MR-Methode diese Grenzwerte zu verwenden.

[&] Die Bestimmung der LIC aus in Paraffin eingebettetem Lebergewebe bildete die Grundlage für die Entwicklung der MRT-Methode durch Gandon et al. Daher sind bei Interpretation von Ergebnissen bei Anwendung dieser MR-Methode diese Grenzwerte zu verwenden.

Anmerkung:

II. Zu Kapitel 3

II.1. Beginn der Eiseneliminationstherapie

Empfohlenes Vorgehen in konkreten Situationen:

Situation 1:

- Serumferritin-Konzentration: > 1.000 μ g/l **UND**
- regelmäßige Transfusionen: < 15 (Transfusionsvolumen < 200 ml/kg)
- Empfehlung für LIC-Bestimmung; bei LIC > Indikationsgrenze für Chelattherapie
- INDIKATION FÜR CHELATTHERAPIE

Situation 2:

- Serumferritin-Konzentration < 1.000 μ g/l **UND**
- regelmäßige Transfusionen: > 15 (Transfusionsvolumen > 200 ml/kg)
- Empfehlung für LIC-Bestimmung; bei LIC > Indikationsgrenze für Chelattherapie
- INDIKATION FÜR CHELATTHERAPIE

Situation 3:

- Serumferritin-Konzentration > 1.000 µg/l **UND**
 - regelmäßige Transfusionen: > 15 (Transfusionsvolumen > 200 ml/kg)
- **INDIKATION FÜR CHELATTHERAPIE (EMPFEHLUNG: LIC VOR THERAPIE)**

II.2. Eigenschaften derzeit zugelassener Medikamente zur Eisenelimination bei transfusionsbedingter Eisenüberladung - Zusammenfassung

Eigenschaft	Deferoxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox (DSX)
Chelatbildner : Eisen	1:1 (Hexadentat)	3:1 (Bidentat)	2:1 (Tridentat)
Standardddosis (mg/kg/day)	(20-)40-60	75-100	(10-)20-40
Verabreichung	Subkutan, intravenös (12 h, 7 Tage/Woche)	Oral 3x täglich	Oral 1x täglich
Halbwertszeit	20–30 Minuten	3–4 Stunden	12–16 Stunden
Ausscheidung	Urin, Faeces	Urin	Faeces

II.3. Therapeutischer Index für die Therapie mit Deferoxamin (s. Kap. 3.2.)

Therapeutischer Index = mittlere DFO-Tagesdosis [mg/kg][#] / Serumferritin [µg/l]

Zielindex= < 0.025

[#]mittlere Tagesdosis= Tagesdosis x Anz. Therapietage je Woche/7

II.4. Berechnung des Körpereisengehaltes und der Menge des durch Aderlasstherapie zu entfernenden Eisens auf der Basis des Lebereisengehaltes (s. Kap. 3.6.).

Gesamtkörpereisengehalt [mg/kgKG] = Lebereisenkonzentration [mg/g d.w.] x 10,6

Beispiel: Zur Reduktion des Lebereisengehaltes um 5 mg/g d.w. ist eine Reduktion des Gesamtkörpereisengehaltes um 53mg/kg notwendig. Bei einem Hämatokrit von 40 % beträgt der erythrozytäre Eisengehalt des Blutes etwa 0,45 mg/ml. Zur Entfernung von 53mg Eisen /kgKG ist damit die Entfernung von ca. 120ml Blut /kgKG erforderlich.

Verfahren zur Konsensusbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

Die Leitlinie wurde 2010 entsprechend der Methodischen Empfehlungen der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe S2k auf der Basis einer formalen Konsensfindung entwickelt und 2015 ebenso überarbeitet.

Zur Überarbeitung der Leitlinie wurden zunächst im DELPHI-Verfahren von den Autoren und der einbezogenen Expertengruppe Änderungsvorschläge und Fragen gesammelt, anschließend zirkuliert und dann priorisiert. Danach wurde von den Autoren ein Revisionsvorschlag erstellt und wiederum zirkuliert. Dabei wurden offene Punkte hervorgehoben. Kommentare und Änderungsvorschläge seitens der Autoren und Experten zu dem Revisionsvorschlag wurden für eine beschließende Konferenz aufgearbeitet und in Vorbereitung letzterer gemeinsam mit möglichen Alternativformulierungen für die Leitlinie zirkuliert. Die abschließende Konferenz wurde in Form eines nominalen Gruppenprozesses durchgeführt, wobei in Abweichung zu den dafür geltenden Vorgaben die Moderation durch den Koordinator dieser Leitlinie erfolgte. In der Konferenz wurden die Vorschläge für Änderungen und Ergänzungen abschließend diskutiert und die Leitlinie schließlich in einstimmigem Konsens verabschiedet.

Zu Details der Leitlinienentwicklung und des Konsensverfahrens siehe [Leitlinienreport](#).

Mitglieder der Expertengruppe:

Autoren:

Cario, H. (Ulm), Grosse, R. (Hamburg), Janßen, G. (Düsseldorf), Jarisch, A. (Frankfurt), Strauss, G. (Berlin), Meerpohl, J. (Freiburg, Version 2010), Hainmann, I. (Freiburg, Version 2015)

In die Leitliniendiskussion 2015 außerdem einbezogene Experten:

Dickerhoff, R. (Düsseldorf), Eber, S. (München, niedergelassener Kinder-Hämatologe/-Onkologe), Gattermann, N. (Düsseldorf, DGHO), Juchems, M. (Konstanz, DRG), Kulozik, A.E. (Heidelberg), Kunz, J. (Heidelberg), Lobitz, S. (Berlin), Minkov, M. (Wien), Pekrun, A. (Bremen), Wlodarski, M. (Freiburg)

Teilnehmer der beschließenden Konsensuskonferenz am 18.06.2015:

Cario, H. (Ulm), Gattermann, N. (Düsseldorf, DGHO), Grosse, R. (Hamburg), Hainmann, I. (Freiburg), Janßen, G. (Düsseldorf), Jarisch, A. (Frankfurt), Juchems, M. (Konstanz, DRG), Kunz, J. (Heidelberg), Lobitz, S. (Berlin), Minkov, M. (Wien), Pekrun, A. (Bremen), Wlodarski, M. (Freiburg), Strauss, G. (Berlin)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), vertreten durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG)

Korrespondierender Autor

Prof Dr. med. H. Cario
Kinder-Hämatologie und -Onkologie
Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendmedizin
Eythstrasse 24
89075 Ulm

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Ursula Creutzig
Leitlinienkoordinatorin der GPOH
Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover

Erstellungsdatum: 04/2010

Überarbeitung von: 06/2015

Nächste Überprüfung geplant: 06/2020

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 bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online