



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

Leitlinienreport:

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei angeborenen Anämien

Leitlinienaktualisierung 2015

1. Begründung für die Aktualisierung der Leitlinie
2. Ziele der Leitlinie
3. Patientenzielgruppe, Versorgungssektor, Fachgesellschaften
4. Anwenderzielgruppe
5. Patienteneinbeziehung
6. Verbreitung der Leitlinie
7. Überarbeitung der Leitlinie, Konsensbildung
 - 7.1. Allgemeines
 - 7.2. Schritt 1: Themensammlung
 - 7.3. Schritt 2: Überarbeitung der Einzelkapitel
 - 7.4. Schritt 3: Diskussion des Entwurfes im Umlaufverfahren
 - 7.5. Schritt 4: Abschließende Konferenz
8. Verabschiedung der Leitlinie
9. Bestätigung durch die Fachgesellschaften
10. Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

1. Begründung für die Aktualisierung der Leitlinie

Bis 2010 gab es keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der sekundären Eisenüberladung. Empfehlungen hierzu waren nur in der Leitlinie Thalassämien (LL 025/017) enthalten, für andere Grunderkrankungen (z.B. Sichelzellerkrankheit, Diamond-Blackfan-Anämie, Anämien mit resorptiver Eisenüberladung) gab es keine Empfehlungen. Im Jahr 2010 wurde dann erstmals eine Leitlinie zu diesem Thema auf der Basis einer strukturierten Konsensfindung erstellt (LL 025/029). Planmäßig erfolgte nun die Überprüfung und Aktualisierung der

Leitlinie, um medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklungen sowie Änderungen der Rahmenbedingungen (z.B. Zulassungen) Rechnung zu tragen.

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
 - Gewährung einer guten 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, Sichelzellerkrankung, Diamond-Blackfan-Anämie, Kongenitale Dyserythropoetische 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.

In die Überarbeitung der Leitlinie waren wie in der Ersterstellung neben den Vertretern der DGKJ/GPOH aus dem klinischen Bereich mit Herrn Prof. Eber ein niedergelassener Kinder-Hämato-/Onkologe sowie als Vertreter der DGHO Herr Prof. Gattermann (Mandat der DGHO für Mitarbeit an dieser Leitlinie seit 2009) einbezogen. Wegen der Bedeutung der bildgebenden Verfahren für die Untersuchung der Eisenüberladung wurde bei der jetzigen Überarbeitung zusätzlich mit Herrn Prof. Juchems ein Vertreter der Dt. Röntgen-Gesellschaft (Mandat der DRG seit 2015) beteiligt.

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 Radiologen, 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 bereits bei Ersterstellung 2010 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 2010 geteilt. Die Frage wurde im Rahmen der Aktualisierung nicht neu aufgeworfen

6. Verbreitung der Leitlinie

Die aktualisierte Leitlinie wird wieder bei der AWMF eingereicht, womit eine Veröffentlichung auf der AWMF-Homepage im Internet verbunden wäre. Außerdem erfolgt die Veröffentlichung in der Leitliniensammlung der DGKJ.

7. Überarbeitung der Leitlinie, Konsensbildung

7.1. Allgemeines

Es erfolgte eine strukturierte Konsensbildung unter Anwendung der DELPHI-Technik in einem zweistufigen Umlaufverfahren sowie abschließend, wie bei Ersterstellung der Leitlinie, in einer Konferenz, die mit Ausnahme der Moderation (s.u.) entsprechend der Vorgaben für einen nominalen Gruppenprozess durchgeführt wurde.

7.2. Schritt 1: Themensammlung

Im ersten Schritt wurden die einbezogenen Autoren und Experten zu ihrer Bereitschaft, an der Aktualisierung mitzuwirken, befragt.

Anschließend wurden, wie im nominalen Gruppenprozess üblich, alle Experten aufgefordert, Punkte zu benennen, die aus ihrer Sicht einer Überarbeitung bedürfen. Die benannten Punkte wurden in einer zweiten Runde zur Bewertung ihrer Dringlichkeit zirkuliert. Im Ergebnis wurden folgende zentrale Punkte benannt:

1. Stellenwert der Leberbiopsie in der Beurteilung des Eisenstatus
2. Überprüfung der empfohlenen Diagnostik
3. Überprüfung der Indikation zur und der Ziele der Eisenchelattherapie einschließlich der dazugehörigen Tabelle zu Grenzwerten der Lebereisenkonzentration im Anhang
4. Stellenwert einzelner Chelatoren
5. Novellierung der Empfehlung zur Behandlung der resorptiv bedingten Eisenüberladung
6. Überprüfung der Empfehlungen zur Chelattherapie bei einzelnen Krankheitsbilder
7. Überprüfung der Empfehlungen zur Eisenelimination nach Stammzelltransplantation

7.3. Schritt 2: Überarbeitung der Einzelkapitel

Von den Autoren wurden die einzelnen Kapitel entsprechend der in Schritt 1 gemachten Vorschläge überarbeitet. Die Zusammenführung der Kapitel sowie deren redaktionelle Bearbeitung erfolgten durch Herrn Cario. Dabei wurden im Wesentlichen zu folgenden Punkten Änderungen vorgenommen:

Ad 1.) Änderung der Reihenfolge der Messverfahren im Kapitel

„Lebereisenkonzentration“ und Betonung der untergeordneten Rolle der Biopsie

Ad 2) Ergänzung der Tabelle um Parameter für exokrine Pankreasfunktion

Ad 3) Vorschläge für grundlegende Änderung: Ablösung eines „akzeptablen Bereiches der

Lebereisenkonzentration“ durch einen zu unterschreitenden Schwellenwert, ggf.

Änderung der Tabelle im Anhang – explizit benannt als Diskussionspunkt für abschließende Konsensuskonferenz

Ad 4) Entsprechend der praktischen Relevanz Änderung der Reihenfolge. Wo vorhanden,

Ergänzung um aktuelle Studienergebnisse und Zulassungsänderungen

Ad 5) Änderung entsprechenden Zulassungserweiterung und Studiendaten (diese

Änderung war bereits bei Erstellung der Leitlinie 2010 für die spätere Überarbeitung erwartet worden)

Ad 6) In diesem Schritt wurde keine Änderung der genannten Empfehlungen

vorgenommen – explizit benannt als Diskussionspunkt für abschließende Konsensuskonferenz

Ad 7) In diesem Schritt wurde keine Änderung der genannten Empfehlungen

vorgenommen

7.4. Schritt 3: Diskussion des Leitlinienentwurfes im Umlaufverfahren

Die in Schritt 2 erarbeiteten Änderungen wurden nach Einarbeitung in die Leitlinie als Leitlinienentwurf an alle Experten versandt. Dabei wurde explizit das Einverständnis mit den Änderungen abgefragt, sowie für Punkte, an denen trotz initialer Benennung keine Veränderungen vorgenommen wurden und zu denen die dafür zutreffende Begründung angegeben wurde, eine Stellungnahme erbeten. Außerdem wurden offene Diskussionspunkte als solche markiert. Der Leitlinienentwurf wurde dafür als Datei im Korrekturmodus versandt. In den Rückmeldungen waren die meisten Änderungen klar ohne gegensätzliche Meinung akzeptiert worden.

Zu Punkt 3 (Indikation zur und Ziele der Therapie) wurde als Konsequenz am Ende dieses Schrittes ein Alternativvorschlag zur Abstimmung in der Konsensuskonferenz erarbeitet und versandt. Die Tabelle im Anhang wurde zur Vorbereitung der Diskussion mit Anmerkungen versehen.

Zu Punkt 6 (Chelattherapie bei einzelnen Krankheitsbildern) wurden im Wesentlichen am Beispiel der Thalassaemia major folgende Varianten diskutiert mit Planung eines Konsensbeschlusses auf der abschließenden Konsensuskonferenz:

- Belassen der Empfehlungen wie 2010 konsentuiert (Hauptargumente: keine neuen Daten, die Änderungen erzwingen könnten. Altergrenzen historisch akzeptiert, Altersgrenze 3 Jahre wg. NW von DFO wichtig)
- Inhaltlich bzgl. der Chelatoren belassen, aber Altersgrenzen entsprechend den in der Zulassung gebräuchlichen ändern, damit wäre klare Priorisierung eines Medikaments für <2-jährige verbunden (Hauptargument: Übereinstimmung Altersgrenzen, Vermeidung zu späten Therapiebeginns, absolute Zulassungskonformität)
- Benennung von Deferasirox als Primärtherapie für alle Altersgruppen (Wiedergabe der geübten Praxis, Vermeidung von Therapiewechsel bei Altersgrenzenüberschreitung)

Zu Punkt 7 wurde ein zusätzlicher Änderungsvorschlag gemacht (Priorisierung der Aderlasstherapie zur Behandlung der Eisenüberladung nach SZT, Therapieentscheidung nicht nach festgelegtem Zeitraum, sondern in Abhängigkeit von der Kondition des Patienten).

7.5. Schritt 4: Beschließende Konferenz

Abschließend wurde in Ergänzung zu den vorangegangenen Umlaufrunden, in denen bereits inhaltlich zu nahezu allen Punkten ein Konsens erzielt werden konnte, eine beschließende Konferenz durchgeführt. Die Konferenz wurde angesichts der Tatsache, dass es sich um eine Leitlinienüberarbeitung, nicht um eine Neuerstellung handelt, nur wenige diskussionswürdige Veränderungen erfolgten und diese ganz überwiegend bereits im Vorfeld die Zustimmung aller Experten fanden, in Form einer Telefonkonferenz durchgeführt. Die Terminfestlegung erfolgte per Doodle-Umfrage. Zwei der antwortenden Experten konnten an dem endgültigen Termin nicht teilnehmen. An alle teilnehmenden Experten wurden der Entwurf der Leitlinie mit Markierung der Änderungen und Vorschlägen sowie Kommentaren versandt. Die neutrale Moderation, wie im nominale Gruppenprozess üblich, war aus kurzfristigen terminlichen Gründen nicht möglich. Die Teilnehmer waren sich einig darin, dass aufgrund der wenigen

offenen Fragen und angesichts der guten Terminakzeptanz insgesamt alternativ die Moderation durch den Koordinator dieser Leitlinie erfolgen sollte.

An der Konferenz am 18.06.2015 nahmen 13 Experten teil, darunter Herr Prof. Gattermann (DGHO) und Herr Prof. Juchems (DRG). Die Konferenz dauerte 90 Minuten.

Die Experten, die nicht an der Konferenz teilnehmen konnten, aber zuvor in die Überarbeitung involviert waren, sind am Ende der Leitlinie unter „In die Leitliniendiskussion einbezogene Experten“ mit erwähnt.

Zu Beginn der Konsensuskonferenz wurde festgelegt, dass entsprechend üblicher Regeln ein Konsens dann erreicht ist, wenn die Zustimmung $\geq 75\%$ beträgt. Es wurde außerdem einstimmig beschlossen, dass die einzelnen vorab eingereichten Ergänzung- und Änderungsvorschläge anhand der zuvor versandten Vorlage in der Reihenfolge ihres Erscheinens in der Leitlinie Punkt für Punkt zur Diskussion gestellt und dann einzeln verabschiedet werden.

Alle bereits im Vorfeld akzeptierten Änderungen und zusätzliche, in unmittelbarer Vorbereitung der Konferenz vorgenommene kleinere Ergänzungen wurden auch auf der Konferenz einstimmig bestätigt.

Zu Punkt 3 (Indikation zur und Ziele der Therapie) wurde der Alternativvorschlag mit Festlegung eines Indikationsschwellenwertes für die Lebereisenkonzentration von den Teilnehmern einstimmig angenommen. Die dazugehörige Tabelle im Anhang wurde angepasst (Wegfall einer „Obergrenze des akzeptablen Bereiches“, Revision der Kommentare in der letzten Spalte, Ergänzung der Fußnoten um MRT-Verfahren mit korrespondierenden LIC-Werten).

Zu Punkt 6 (Chelattherapie bei einzelnen Krankheitsbildern) wurden einstimmig entschieden, die Empfehlungen (mit Ausnahme der für Erkrankungen mit resorptiv bedingter Eisenüberladung) in der ursprünglichen Form zu belassen. Die Fußnoten in den einzelnen Konsensusempfehlungen wurden ergänzt, so dass der Hintergrund der Empfehlungen (Zulassungsbeschränkungen, DFO-Toxizität) noch klarer deutlich wird. Bedenken gab es seitens eines Teilnehmers, dass bei den Empfehlungen in der jetzigen Form der Eindruck entstehen könnte, dass bei frühem Beginn einer DSX-Therapie im Alter von 3 Jahren die Notwendigkeit eines automatischen Wechsels angenommen werden könnte, die nicht besteht. Ein anderer Teilnehmer verwies darauf, dass eigentlich die Rolle von DSX auch im Alter von 2-6 Jahren schon in der Primärtherapie liegt, weil in der Regel, nicht im Ausnahmefall, ausreichend Gründe vorliegen, die einen Einsatz auch im Sinne der Zulassung (wo dieses Medikament als Zweitlinientherapie definiert ist) vorliegen, nämlich die Belastung kleiner

Patienten mit invasiven Maßnahmen (Injektionen und Infusionen mit entsprechenden Risiken) bei Anwendung von DFO, die mit DSX-Therapie vermieden werden können. Beide Teilnehmer stimmten aber dennoch der jetzt vorliegenden Formulierung zu.
Zu Punkt 7 wurde der o.g. Änderungsvorschlag einstimmig angenommen

8. Verabschiedung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde auf der Konsensuskonferenz am 18.06.2015 einstimmig von den Teilnehmern verabschiedet.

9. Bestätigung durch die Fachgesellschaften

Die überarbeitete Leitlinie wird mit dem Leitlinienreport, den Angaben zu potentiellen Interessenskonflikten, den Mandaten der DGHO (Prof. Gattermann) und der DRG (Prof. Juchems) der Leitlinienkoordinatorin der GPOH, Frau Prof. Dr. U. Creutzig, vorgelegt und anschließend bei der AWMF eingereicht. Wie bei der Ersterstellung der Leitlinie im Jahr 2010 schlossen die Mandate der Vertreter der DGHO und (neu) der DRG die Teilnahme an der beschließenden Konsensuskonferenz und die Verabschiedung der Leitlinie ein.

10. Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Potentielle Interessenkonflikte wurden offengelegt (siehe gesonderte Aufstellung). Die Autoren und einbezogenen Experten 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. Die in der Auflistung angegebene Mitarbeit mehrerer Autoren/Experten in einem Advisory Board eines der beiden Unternehmen, die die in der Leitlinie besprochenen Medikamente zur Eisenelemination herstellen bzw. vertreten (Novartis Pharma GmbH), wurde von den anderen Autoren/Experten als nicht verzerrend eingestuft, da 1. in den zurückliegenden 5 Jahren einer, davor mehrere der Autoren/Experten ebenso für das einzige andere Unternehmen (Sobi) beratend tätig waren, 2. bereits die Zulassungstexte klare Abgrenzungen bzw. Einstufungen der verschiedenen Medikamente bzgl. der Rolle in der Therapie enthalten, die eine potentielle

Beeinflussung der Wahl des Medikamentes in Hinsicht auf das produzierende/vertreibende Unternehmen unmöglich machen. Die Berücksichtigung der zugrundeliegenden Zulassungsvoraussetzungen wird an verschiedenen Stellen der Leitlinie explizit kommentiert.

Prof. Dr. H. Cario

Korrespondierender Autor

Ulm, 23.06.2015

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