

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

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

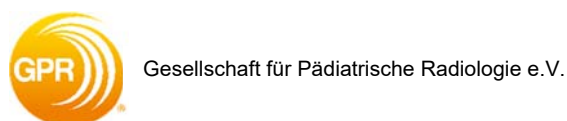
Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

S2k-Leitlinie der

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

und

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
 Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
 Deutsche Röntgen-Gesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie (DRG)



Version: 025/029_V3

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende	4
Was gibt es Neues?	4
Die konsentierten Empfehlungen auf einen Blick	5
Geltungsbereich und Zweck	7
1. Zielsetzung und Fragestellung	7
2. Versorgungsbereich	7
3. Patient*innenzielgruppe	7
4. Adressaten	7
5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
Leitlinientext: Hintergrund und Empfehlungen	9
1. Pathophysiologie der Eisenüberladung und –toxizität	9
2. Diagnostik bei sekundärer Eisenüberladung und Therapie-Monitoring	10
2.1. Hintergrund	10
2.2. Untersuchungen zur Beurteilung des Eisenstatus	10
3. Medikamentöse Therapie zur Eisenelimination (Chelattherapie)	14
3.1. Beginn und Anpassung der Eiseneliminationstherapie	14
3.2. Eisenelimination mit Deferasirox (DSX, DFX, ICL670)	15
3.3. Eisenelimination mit Deferoxamin (Desferrioxamin, DFO)	17
3.4. Eisenelimination mit Deferipron (DFP, L1)	18
3.5. Intensivierte Eiseneliminationstherapie	20
3.6. Aderlasstherapie	21
4. Spezielle Krankheitsbilder	21
4.1. Thalassaemia major (TM)/ Transfusions-abhängige Thalassämie (TDT)	21
4.2. Sichelzellkrankheit	22
4.3. Diamond-Blackfan-Anämie	24
4.4. Seltene Anämien mit Transfusionsbedarf	25
4.5. Thalassaemia intermedia (TI) / Nicht-Transfusions-abhängige Thalassämie (NTDT) und kongenitale dyserythropoetische Anämien	26
4.6. Eisenüberladung und Stammzelltransplantation	27
4.7. Eisenüberladung und Gentherapie	29
4.8. Eiseneliminationstherapie und Schwangerschaft	30
5. Anhang	31

Zusammensetzung der Leitliniengruppe	34
1. Leitlinienkoordinator	34
2. Leitliniensekretariat	34
3. Beteiligte Autoren Aktualisierung 2022	34
4. Beteiligte Autoren frühere Versionen	34
5. In die Leitliniendiskussion 2022 außerdem einbezogene Experten	34
6. Teilnehmer der beschließenden Konsensuskonferenz am 09.12.2021	35
7. Patient*innen-Beteiligung	35
8. Methodische Begleitung	35
Informationen zu dieser Leitlinie	35
1. Methodische Grundlagen	35
2. Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz	36
3. Strukturierte Konsensfindung	36
4. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	37
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	38
6. Externe Begutachtung und Verabschiedung	39
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	39
Literaturverzeichnis	40

Herausgebende

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Bitte wie folgt zitieren:

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

Aktualisierung 02/2022

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>

Zugriff am (Datum):

Was gibt es Neues?

1. Neufassung der Tabelle mit empfohlenen Untersuchungen zur Erfassung des Eisenstatus für zur frühzeitigen Erkennung Siderose-bedingter Organschäden und zur Therapiekontrolle bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung
2. Einfügung einer zusätzlichen Konsensempfehlung zu Zielwerten der Eiseneliminationstherapie
3. Ergänzung der Empfehlung zu Indikationen für eine Intensivierung der Eiseneliminationstherapie
4. Einfügung einer zusätzlichen Konsensempfehlung zur Steuerung einer Aderlasstherapie zur Eisenelimination
5. Neufassung der Konsensempfehlungen zur Eiseneliminationstherapie bei einzelnen Krankheitsbildern, insbesondere Anpassung der altersspezifischen Empfehlungen
6. Neufassung der Konsensempfehlungen zur Eiseneliminationstherapie im Kontext Stammzelltransplantation
7. Einfügung eines Kapitels und einer Empfehlung zur Eiseneliminationstherapie im Kontext Gentherapie

Die konsentierten Empfehlungen auf einen Blick

[EG: Empfehlungsgrad KS: Konsistenzstärke]

1. Folgende Untersuchungen **sollten** zur Erfassung des Eisenstatus, zur frühzeitigen Erkennung Siderose-bedingter Organschäden und zur Therapiekontrolle bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung regelmäßig durchgeführt werden (Verweis auf Tabelle 1).
EG: B; KS: 85%
2. Der Beginn der Eiseneliminationstherapie bei Patienten unter Transfusionstherapie **ist indiziert**, wenn das Serumferritin 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. *EG: B; KS: 100%*
3. Die Lebereisenkonzentration **soll** nicht wesentlich über dem Wert, ab dem eine Chelattherapie indiziert ist (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.) liegen bzw. – bei Verwendung anderer Chelatbildner als Deferoxamin – unter diesen Wert gesenkt und dort gehalten werden. Im Kardio-MRT zur Erfassung der myokardialen Eisenbeladung **ist** eine T2*-Relaxationszeit von ≥ 20 ms **anzustreben**. Bei Serumferritin < 500 µg/l oder einer Lebereisenkonzentration von < 3mg/g Trockengewicht Anpassung der Therapie in Rücksprache mit einem in der Behandlung der Eisenüberladung erfahrenen Zentrum. *EG: A; KS: 100%*
4. Der Beginn einer intensivierten Eiseneliminationstherapie **wird** bei folgenden Indikationen **empfohlen**:
 - a. Absolute Indikationen
 - kardiale MRT-T2*-Werte < 10 ms
 - neu auftretende Herzrhythmusstörungen o. Herzinsuffizienz
 - b. Relative Indikationen
 - Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes (siehe Anhang I.1.)
 - gestörte Glukosetoleranz / Diabetes mellitus
 - Vorbehandlung vor SZT bei starker EisenüberladungBei 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. *EG: B; KS: 100%*
5. Voraussetzung für eine Aderlasstherapie und maßgeblich für die Aderlassfrequenz ist ein ausreichend hoher Hämoglobingehalt. Eine Lebereisenbestimmung **sollte** zur Ermittlung des Therapiebedarfes erfolgen sowie in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden

Erkrankung und dem Serumferritinverlauf auch zur Kontrolle des Therapieerfolges vorgenommen werden. **Ziel ist** eine Lebereisenkonzentration unterhalb der Grenze, ab der eine Chelattherapie indiziert wäre (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.). *EG: B; KS: 100%*

6. Für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Thalassaemia major **werden** in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente **empfohlen** (Verweis auf nachstehende Tabelle, siehe dort). *EG: A; KS: 100%*
7. Für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Sichelzellkrankheit **werden** in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente **empfohlen** (Verweis auf nachstehende Tabelle, siehe dort). *EG: A; KS: 92%*
8. Für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie **werden** in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente **empfohlen** (Verweis auf nachstehende Tabelle, siehe dort). *EG: A; KS: 100%*
9. 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. *EG: B; KS: 100%*
10. Für die Eisenelimination bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythropoetische Anämien) **werden** in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente **empfohlen** (Verweis auf nachstehende Tabelle, siehe dort). *EG: A; KS: 100%*
11. Für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Stammzelltransplantation **wird** ein Vorgehen anhand der Konsensus-Empfehlungen der Pediatric Disease Working Party der EBMT (siehe Text, ref. (86)) **empfohlen**. *EG: A; KS: 100%*
12. Mangels dezidierter Daten zu Eisenüberladung in Kontext einer Genterapie sollte für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Genterapie (nach vorhergehender Konditionierung) ein Vorgehen analog zum Vorgehen bei HSZT und damit entsprechend der Konsensus-Empfehlungen der Pediatric Disease Working Party der EBMT (siehe Text, ref.(86)) erwogen werden. *EG: B; KS: 100%*

Geltungsbereich und Zweck

1. Zielsetzung und Fragestellung

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 Patient*innen, insbesondere Kindern und Jugendlichen, mit sekundärer Eisenüberladung durch
 - Vorbeugung von Spätfolgen/-komplikationen der Eisenüberladung, insbesondere von Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und Hypogonadismus (mit Risiko der Infertilität)
 - Vermeidung von unerwünschten Therapiefolgen/-komplikationen
 - Gewährung einer guten Therapie-Compliance und Adhärenz

2. Versorgungsbereich

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.

3. Patient*innenzielgruppe

Die Leitlinie wird für die Behandlung der Eisenüberladung bei Patient*innen 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 Patient*innen mit diesen Erkrankungen zur Fortführung der in der Kindheit und Adoleszenz begonnenen Therapie anwendbar (s. Beteiligung DGHO)

4. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Kinder-Hämato-/Onkolog*innen und Kinderärzt*innen sowie Internistische Hämato-/Onkolog*innen (insbesondere zur Weiterbetreuung vormals pädiatrischer Patient*innen) und Radiolog*innen und Kinder-Radiolog*innen und dient zur Information für Kinder-Kardiolog*innen und Kinder-Endokrinolog*innen sowie deren internistische Fachkolleg*innen sowie Gynäkolog*innen.

5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

QUERVERWEIS ZU

AWMF-LEITLINIE 025/016 SICHELZELLKRANKHEIT UND AWMF-LEITLINIE 025/017 THALASSÄMIEN

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>

ONKOPEDIA-LEITLINIE β - THALASSÄMIEN

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>

Leitlinientext: Hintergrund und Empfehlungen

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 Eisen-refraktäre 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 Transferrin Sättigung 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 Verlaufuntersuchungen 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. Es ist bekannt, dass ein im Rahmen der akuten Phase sekundär erhöhtes Ferritin eventuell erst nach Wochen absinkt. 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. Die 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 die Absolutwerte je nach eingesetztem Analyse-Verfahren unterscheiden und dass ggf. Konversionsfaktoren zur Umrechnung von Lebereisen pro Einheit Lebertrockengewicht in Lebereisen pro Einheit Feuchtgewicht (und vice versa), aber auch zur Anpassung und Vergleichbarkeit unterschiedlich ermittelter, dann auf Lebertrockengewicht bezogener Ergebnisse eingesetzt werden müssen (siehe Anhang I.1.; (92))

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 inzwischen in einigen Kliniken angewandt (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 („MRQuantif“; <https://imagedmed.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/about>), 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 oben und Anhang I.1.).

2) 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 (10). Aus diesem Grund sowie wegen der bekannten Komplikationsrisiken einer Leberbiopsie wird sie für die ausschließliche Lebereisenbestimmung nicht mehr eingesetzt, kann aber für spezielle Diagnostiken z.B. z.A. einer Zirrhose im Rahmen einer geplanten Stammzelltransplantation sinnvoll sein.

Myokardiale Eisenkonzentration

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 (11, 12). 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 und vor dem Linksherzversagen auftreten kann. Die Untersuchung kann in dafür spezialisierten Zentren unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden (siehe www.kinderblutkrankheiten.de). Die Bedeutung der Herzeisenmessung konnte eindrucksvoll belegt werden (13). 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.

Pankreatische Eisenkonzentration

Die Eisenüberladung und der Fettgehalt des Pankreas sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines Siderose-bedingten Diabetes mellitus. Dabei hat sich gezeigt, dass eine Korrelation zwischen dem Auftreten von pankreatischer und myokardialer Eisenüberladung besteht. In einigen Zentren wird bereits die Pankreaseisen Messung im Rahmen einer MRT-Lebereisenmessung benutzt, um eine myokardiale Eisenüberladung auszuschließen.

Für die Pankreaseisenmessung eignet sich die nicht invasive Gradienten-Echo-Methode $T2^*$ bzw. $R2^*$ ($1/T2^*$) in einer MRT (14, 15). Die Eisenüberladung des Pankreas ist nicht homogen, und hat wahrscheinlich mit der Verteilung der beta-Zellen für die endokrine Funktion, als auch der Azinuszellen für die exokrine Funktion, zu tun. Der exokrine Anteil macht die Hauptmasse aus.

<u>Empfehlung: 1</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Folgende Untersuchungen (Tabelle 1) sollten zur Erfassung des Eisenstatus, zur frühzeitigen Erkennung Siderose-bedingter Organschäden und zur Therapiekontrolle bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung regelmäßig durchgeführt werden (siehe Tabelle 1)	
<u>Konsensstärke:</u> 85 % (11/13), 2 Enthaltungen	

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	Endokrine Funktion	Wachstumskurve vierteljährl.	N
	Transferrinsättigung	E		Pubertätsstadien jährl. (ab 10 J.)	N
	Lebereisengehalt quantitativ jährl. (MRT)	N		Knochenalter (ab 10 J.)	E
	Kardio-MRT (T2*) jährl. (ab 10 J.)	N		Knochendichtemessung #	E
Leber	ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl. ChE, Quick, Alb jährl. Sonographie Abdomen jährl.	N N N		Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
				PTH, jährl. (ab 10 J.)	N
				Cortisol: 24h-Urinausscheidung	E
Herz	Echokardiographie jährl. (ab 10 Jahre.) EKG jährl. (ab 10 J.) Langzeit-EKG jährl. (ab 16 Jahre) Kardio-MRT (funktionell) jährl. (ab 10 J.)	N N N N		IGF-1, IGFBP-3 jährl. (ab 10 J.)	N
				TSH, ft ₄ jährl. (ab 10 J.)	N
				Nüchtern-Glukose jährl.	N
				Oraler Glukosetoleranztest jährl. (ab 10 J.)	N
<u>Chelatbildnertoxizität</u>				Amylase, Lipase (ab 10 J.) ^{##}	E
Deferipron	Diff.-Blutbild 2-4-wöchtl.* im 1. Jahr wöchentl. Kontrolle Zink i.S. (nüchtern) jährl.	N N		Testosteron/Östradiol, LH, FSH, jährl. (ab 13/15 Jahre [f/m])	N
				GnRH- Test, STH-Tests, ggf. nächtl. STH-Sekretionsprofil	E
Deferoxamin	Ophthalm. Untersuchung jährl. Audiometrie jährl. Cystatin C 3- mtl. Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 J.)	N N N E		Deferasirox	Krea mtl.
			Deferasirox	im 1. Monat u. bei Dosissteigerung wöchentl. Kontrolle	
				Cystatin C mtl.	N
				Blutgasanalyse (HCO ₃ ⁻) 3- mtl.	N
Deferasirox	Ophthalm. Untersuchung jährl. Audiometrie jährl. Cystatin C 3- mtl. Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 J.)	N N N E	Kreatinin-Clearance 24h-SU	E	
			ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N	
			im 1. Monat u. bei Dosissteigerung 2-wöchentl. Kontrolle		
			Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N	
Deferasirox	Ophthalm. Untersuchung jährl. Audiometrie jährl.	N N	Urin-Stix (Proteinurie?) 3- mtl. [#]	N	
			Ophthalm. Untersuchung jährl.	N	
Deferasirox	Ophthalm. Untersuchung jährl. Audiometrie jährl.	N N	Audiometrie jährl.	N	

Indikationen für eine Knochendichtemessung können sein: Pubertas tarda, Vitamin D-Mangel, Thal. intermedia, unzureichend behandelte Thal. major, Thal. unter Luspatercept-Therapie, klinische Symptome

^{##}kann ggf. orientierend bei myokardialer Eisenbeladung und im Behandlungsverlauf zur Beurteilung des Therapieerfolgs dienen, insbesondere bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Kardio-MRT (T2*); außerdem als orientierende Untersuchung zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion

*siehe Kapitel 3.4.

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 Chelat-bildenden Medikamente (z.B. Wachstumsstörung bei zu frühem Beginn einer Therapie mit Deferoxamin) ein. Daten für Patienten im Alter von < 2 Jahren gibt es in nur sehr begrenztem Maße, darunter eine Studie zu Deferipron (n=61), die explizit den sehr frühen Beginn einer Chelattherapie zum Inhalt hatte, sowie eine vergleichende, randomisierte Studie zu Deferipron vs. Deferasirox (n=23) (16, 17). Der einzige auch für dieses Alter zugelassene Chelatbildner ist Deferoxamin (18). Wenn die Kriterien zum Beginn einer Eiseneliminationstherapie im Alter von < 2 Jahren erreicht werden, muss Deferoxamin aufgrund des Risikos von Nebenwirkungen besonders vorsichtig dosiert werden. In diesen Fällen ist eine Rücksprache mit einem in der Behandlung der Eisenüberladung erfahrenen Zentrum dringend zu empfehlen.

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. Selbstverständlich ist darüber hinaus die regelmäßige Dosisanpassung an das Körpergewicht.

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 oberhalb der Indikationsgrenze für eine Chelattherapie 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 (19). 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. Studien zur Therapie mit Deferasirox (siehe Kapitel 3.2.) zeigten andererseits, dass auch niedrige Lebereisenkonzentrationen bei diesem Chelatbildner bei sorgfältigem Monitoring nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko assoziiert sind (20). 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. Bei Patienten mit Eisenüberladung wurde eine durch Deferoxamin erhöhte Infektionsanfälligkeit für Infektionen mit Yersinia enterocolitica und pseudotuberculosis beobachtet (18). Bei Fieber vor allem in Kombination mit Bauchschmerzen oder Enteritis sollte eine Chelattherapie daher unterbrochen werden.

<u>Empfehlung: 2</u>	<u>Überprüft / Stand 2021</u>
<p>Der Beginn der Eiseneliminationstherapie bei Patienten unter Transfusionstherapie ist indiziert, wenn das Serumferritin 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.</p>	
<p><u>Konsensstärke: 100 %</u></p>	

Empfehlung für Patienten ohne regelmäßige Transfusionstherapie siehe Kap. 4.5.

<u>Empfehlung: 3</u>	<u>Neu / Stand 2021</u>
<p>Die <u>Lebereisenkonzentration</u> soll nicht wesentlich über dem Wert, ab dem eine Chelattherapie indiziert ist (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.) liegen bzw. – bei Verwendung anderer Chelatbildner als Deferoxamin – unter diesen Wert gesenkt und dort gehalten werden.</p> <p>Im <u>Kardio-MRT</u> zur Erfassung der myokardialen Eisenbeladung ist eine T2*-Relaxationszeit von ≥ 20ms anzustreben.</p> <p>Bei <u>Serumferritin</u> < 500 µg/l oder einer Lebereisenkonzentration von < 3mg/g Trockengewicht Anpassung der Therapie in Rücksprache mit einem in der Behandlung der Eisenüberladung erfahrenen Zentrum.</p>	
<p><u>Konsensstärke: 100%</u></p>	

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 Häm siderose zugrunde liegenden Erkrankung dann indiziert, wenn für diese Patienten eine DFO-Therapie „kontraindiziert oder unangemessen ist“ (21, 22). Letzteres („DFO-Therapie kontraindiziert oder unangemessen“) trifft auch auf die Indikation bei Patienten mit einer Thalassaemia intermedia ohne oder mit geringer Transfusionstherapie zu (siehe Kapitel 4.5).

In Deutschland ist Deferasirox in Form von Filmtabletten erhältlich. Diese sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut gegeben werden. Sollten dennoch Schwierigkeiten bei der Einnahme der Filmtabletten auftreten, besteht

im Einzelfall die Möglichkeit, über die Auslandsapotheker Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension (= Standardform von DSX bis zur Einführung der Filmtabletten) zu beziehen. Dabei sind abweichende Dosisempfehlungen aufgrund der unterschiedlichen Galenik und Bioverfügbarkeit zu beachten. Die Einnahme von DSX sollte gemäß Herstellerempfehlungen einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit, entweder auf nüchternem Magen oder in Verbindung mit einer kleinen Mahlzeit erfolgen. Letzteres (die Einnahme parallel zu einer kleinen Mahlzeit) scheint in der täglichen Praxis sowohl hinsichtlich der Verträglichkeit als auch bzgl. der Effektivität vorteilhaft zu sein (23).

Die empfohlene initiale Tagesdosis für DSX in Form von Filmtabletten beträgt 14 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. Für den Fall eines Wechsels von DFO auf DSX sollte berücksichtigt werden, dass hinsichtlich der Eisenexkretionskapazität eine Dosis von 14mg/kg/d DSX etwa der von 40mg/kg/d 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 28 mg/kg/Tag.

Eine initial einschleichende Dosierung des Medikamentes scheint 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 geht mit einer besseren Effektivität einher (nicht randomisiert getestet) (24, 25).

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 (21, 26-30). Letztere scheint im Vergleich zu DFP etwas zögerlicher, ein direkter Vergleich der Effektivität beider Medikamente bei der Myokardsiderose ist (außer für Kombinationstherapien, s. Kap. 3.5) allerdings bislang nicht erfolgt.

Nephrotoxizität ist die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung von DSX, die sich als akute oder chronische Einschränkung der GFR oder Tubulopathie zeigen kann (21, 31-33). Sehr selten wurden Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben. Bei ca. 1/3 der behandelten Patienten besteht eine Einschränkung der GFR. Die Nephrotoxizität scheint dosisabhängig, altersabhängig (v.a. <16 und >65 Jahre), abhängig von der Geschwindigkeit der Eisnelimination, eher nicht-progredient und reversibel zu sein. Aus diesem Grunde werden vor Beginn zweimalig und dann sowie nach jeder Dosissteigerung für einen Monat wöchentliche, später monatliche Kontrollen der Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, eGFR und/oder Cystatin C) und des Urinstatus empfohlen (22).

Bei einer eGFR <60 ml/min/KOF ist eine Therapie mit DSX kontraindiziert (22). Eine Therapiereduktion um eine Dosis von ca. 7 mg/kg sollte bei einer zweimaligen Erhöhung des Kreatininwerts von mehr als 33% über dem Durchschnittswert vor Behandlung resp. altersabhängigen Normwert oder einer Einschränkung der eGFR unter den altersabhängigen Normwert erfolgen. Erwogen werden sollte eine Dosisreduktion bei Auftreten einer anhaltenden Proteinurie, Glukosurie, Hypoelektrolytämie (Kalium, Phosphat, Magnesium) oder metabolischen Azidose, die nicht durch andere Erkrankungen erklärt sind. Bei anhaltender GFR-Einschränkung und/oder manifestem sekundärem Fanconi-Syndrom trotz Dosisreduktion sollte eine Therapieunterbrechung erfolgen. Besondere Vorsicht sollte bei Komedikation mit potenziell nephrotoxischen Medikamenten gelten. Aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiten in Studien (< 5 Jahre) sind Langzeiteffekte auf die Nierenfunktion unklar.

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

vor Beginn und dann alle 2 Wochen, im Verlauf alle 4 Wochen kontrolliert werden (22). Eine Dosisreduktion sollte bei anhaltender Erhöhung der Transaminasen über den 5-fachen Altersnormwert erwogen werden, Transaminasen oberhalb des 10-fachen Altersnormwertes sollten zu einer Therapieunterbrechung führen. Die meisten Fälle einer Transaminasenerhöhung sind spontan und auch ohne Dosisreduktion rückläufig (34, 35). Bei Patienten mit vorbestehender schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Therapie mit DSX nicht empfohlen.

Bei ca. ¼ der Patienten treten gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen bzw. teilweise anhaltende, meist milde Diarrhoe) und gelegentlich (<1%) auch gastrointestinale Blutungen und gastrale und duodenale Ulzera (einschließlich multipler Ulzera) sowie Pankreatitiden (sehr selten) auf. Besondere Vorsicht ist daher insbesondere bei zusätzlicher Einnahme anderer Substanzen mit ulzerogenem Potential (NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate) sowie bei Patienten unter Antikoagulanzen u./o. mit Thrombozytopenie geboten. Meist transient verlaufende Exantheme (stets reversibel; teilweise mit Pruritus) werden bei knapp 10% der Patienten beobachtet; in seltenen Fällen sind Sehstörungen (Katarakt, Makulopathie) sowie Hörstörungen aufgetreten.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Zulassung von DSX sind insbesondere bei Patienten mit Knochenmarkerkrankungen vereinzelt Leukozytopenien, Thrombozytopenien 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.

3.3. Eisenelimination mit Deferoxamin (Desferrioxamin, DFO)

Deferoxamin ist das einzige für die Primärtherapie der transfusionsbedingten Häm siderose bei allen zugrundeliegenden Erkrankungen zugelassene Medikament (18). 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 (36-38).

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. Für Patienten, die eine subkutane Therapie nicht tolerieren, ist alternativ eine intravenöse Verabreichung als kontinuierliche Infusion, z.B. über einen permanenten zentralvenösen Katheter, möglich. Dieser Verabreichungsmodus spielt darüber hinaus für die intensive Chelattherapie eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit subkutaner Therapie und eingeschränkter Therapiedisziplin ist die zusätzliche intravenöse Verabreichung von DFO parallel zur Transfusion (in entsprechend reduzierter Dosis) möglich.

Die Lebereisenkonzentration sollte unter DFO-Therapie den Wert, ab dem eine Chelattherapie indiziert ist (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.), nicht wesentlich unterschreiten.

Die zusätzliche Gabe von Vitamin C (50-100 mg pro Tag) bei nachgewiesenem Vitamin-C-Mangel führt zur Steigerung der Effektivität der Chelierung mit Deferoxamin. Da Vitamin C selbst in Anwesenheit überschüssigen Eisens ohne parallele Chelierung zu einer Verstärkung oxidativen Stresses beiträgt, sollte eine Substitution in jedem Fall erst einige Wochen nach Initiierung der Chelattherapie begonnen werden; die tägliche Gabe erfolgt frühestens 30 Minuten nach Start der subkutanen Infusion (19). Bei Siderose-bedingter 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 (18).

Bei Beginn einer regelmäßigen DFO-Therapie vor Vollendung des 3. Lebensjahres wurden in Abhängigkeit von der Dosis Wachstumsverzögerungen und Knochendeformitäten unterschiedlichen Ausmaßes beschrieben (39). In Fällen, bei denen die Chelattherapie früher indiziert ist, sollte nach Abwägung von Indikation und potentiellen Risiken in Rücksprache mit einem in der Behandlung der sekundären Eisenüberladung erfahrenen Zentrum ggf. mit einer niedrigen DFO-Dosierung (20mg/kg/d) begonnen werden.

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 (>3000 – 6000 [-12500] Hz) um mehr als 25 dB sollte DFO ausgesetzt und das Hörvermögen wöchentlich kontrolliert werden. Bei Normalisierung des Hörvermögens kann die DFO-Therapie ggf. in angepasster Dosis fortgesetzt werden, falls kein Wechsel auf einen anderen Chelatbildner möglich ist (40). Auch bei pathologischen ophthalmologischen Befunden oder Sehstörungen ist ähnlich zu verfahren (vorübergehender Stopp, ggf. Wechsel oder Neubeginn in reduzierter Dosis) (41).

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.

3.4. Eisenelimination mit Deferipron (DFP, L1)

Deferipron ist ein oral zu verabreichender Chelatbildner (42, 43). Die aktuelle Zulassung schränkt die Indikation auf die Patienten mit Thalassaemia major ein, bei denen die Behandlung mit DFO „kontraindiziert oder inadäquat ist“. Außerdem ist Deferipron bei Patienten mit Thalassaemia major für die Kombination mit einem anderen Chelatbildner zugelassen, wenn eine Monotherapie mit einem Chelatbildner ineffektiv ist oder eine schwere und bedrohliche Eisenüberladung (vor allem des Herzens) dies erforderlich macht (44). Vom Hersteller wird in der Fachinformation angeführt, dass für Kinder zwischen 6 und 10 Jahren nur begrenzte, für Kinder jünger als 6 Jahre keine publizierten Daten vorliegen (44). Tatsächlich wurden aber in den letzten Jahren insbesondere für Kinder unter 6 Jahren mehr Studiendaten zu Deferipron als zu den anderen Chelatoren veröffentlicht. Dazu gehörten eine Studie zu Deferipron, die explizit den sehr frühen Beginn einer

Chelattherapie (< 2 J.) zum Inhalt hatte (n=61), eine vergleichende, randomisierte Studie Deferipron vs. Deferasirox (DEEP-2, n=59 < 6J.) sowie die Beobachtungsstudie DEEP-3 (n=112 < 6 J.) (16, 17, 45).

Die tägliche DFP-Dosis beträgt 75-100 mg/kg, derzeit in 3 Einzeldosen, die möglichst gleichmäßig über 24 Stunden verteilt werden sollen. Eine retardierte Form von Deferipron mit der Möglichkeit der Verabreichung in 2 Einzeldosen wird in Kürze verfügbar sein.

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 (46) (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 (47). 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 (43, 48). Unter einer Therapie mit DFP werden daher im ersten Jahr der Behandlung wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen empfohlen. Bei Patienten, bei denen im ersten Jahr der Behandlung mit Deferipron keine Neutropenie auftritt, kann die Häufigkeit der Differenzialblutbildkontrollen den Abständen der Bluttransfusionen angepasst werden (alle 2 – 4 Wochen). Eine schwere Neutropenie (Gesamtneutrophilenzahl < 500/ μ l) wurde mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 2% beobachtet. Eine Neutropenie mit einer Gesamtneutrophilenzahl < 1500/ μ 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 Knochenmarkerkrankungen (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 häufig zu einem Rezidiv der Neutropenie, so dass davon generell abgeraten wird.

Andere 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. Einzelne bereits vor dem 10. Lebensjahr behandelte Patienten mit Arthralgien zeigten persistierende Knorpel und Knochenveränderungen (49).

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

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 (50).

Insbesondere bei kardialen Problemen hat sich in vielen Studien eine Kombination von kontinuierlicher subkutaner oder 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 (51).

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 (52). 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.

Deferipron ist inzwischen für die Behandlung von Patienten mit Thalassaemia major für die Kombination mit einem anderen Chelatbildner zugelassen, wenn eine Monotherapie mit einem Chelatbildner ineffektiv ist oder eine schwere und bedrohliche Eisenüberladung (vor allem des Herzens) dies erforderlich macht (44). Dabei ist ggf. Notwendigkeit der Dosisanpassung zu beachten (43).

Auch durch die Kombination von Deferasirox und Deferoxamin sind synergistische Effekte zu erzielen, so dass diese Kombination eine gute Alternative vor allem für Patienten darstellt, bei denen eine Behandlung mit Deferipron kontraindiziert oder unverträglich ist (53-56).

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.

<u>Empfehlung: 4</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Eine intensivierete Eiseneliminationstherapie wird bei folgenden Indikationen empfohlen :	
<u>Absolute Indikationen</u>	
<ul style="list-style-type: none">• kardiale MRT-T2*-Werte < 10 ms• neu auftretende Herzrhythmusstörungen o. Herzinsuffizienz	
<u>Relative Indikationen</u>	
<ul style="list-style-type: none">• Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes (siehe Anhang I.1.)	

- gestörte Glukosetoleranz / Diabetes mellitus
- Vorbehandlung vor SZT bei starker Eisenüberladung

Bei Vorliegen 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.

Konsensstärke: 100 %

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 (57). Voraussetzung für eine Aderlasstherapie und maßgeblich für die Aderlassfrequenz ist ein ausreichend hoher Hämoglobingehalt. In der Regel wird im Abstand von 2-3 Wochen je Aderlass ein Blutvolumen von etwa 7 ml/kgKG entfernt. 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.). Ziel der Aderlasstherapie ist eine Lebereisenkonzentration unterhalb der Grenze sein, ab der eine Chelattherapie indiziert wäre (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.).

Empfehlung: 5

Modifiziert / Stand 2021

Voraussetzung für eine Aderlasstherapie und maßgeblich für die Aderlassfrequenz ist ein ausreichend hoher Hämoglobingehalt. Eine Lebereisenbestimmung **sollte** zur Ermittlung des Therapiebedarfes erfolgen sowie in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung und dem Serumferritinverlauf auch zur Kontrolle des Therapieerfolges vorgenommen werden. **Ziel ist** eine Lebereisenkonzentration unterhalb der Grenze, ab der eine Chelattherapie indiziert wäre (methodenabhängig, siehe Anhang I.1.).

Konsensstärke: 100 %

4. Spezielle Krankheitsbilder

4.1. Thalassaemia major (TM)/ Transfusions-abhängige Thalassämie (TDT)

Die Thalassaemia major (ICD-10 D56.1, D56.2) 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 Eigenerthropoese 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“

(<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>)

und die Onkopedia-Leitlinie „Thalassämie“

(<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/>) verwiesen. 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.

Empfehlung: 6	Modifiziert / Stand 2021
Für die Eisneliminationstherapie bei Patienten mit Thalassaemia major werden in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente empfohlen (siehe Tabelle):	
Konsensstärke: 100 %	

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
< 2 Jahre	Deferoxamin	
2 – 6 Jahre	Deferoxamin o. Deferasirox*	
> 6 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	Deferipron

* Die Zulassung von DSX im Alter von 2-6 Jahren ist eingeschränkt auf Patienten, bei denen eine Therapie mit DFO kontraindiziert oder unangemessen ist (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. 3.3.)

4.2. Sichelzellkrankheit

Die Sichelzellkrankheit (ICD-10 D57.0, D57.1, D57.2) ist eine angeborene Störung der Hämoglobinsynthese, die durch lebenslang auftretende Komplikationen wie Schmerzen, Infektionen, Hämolyse und chronische Organschäden gekennzeichnet ist (siehe AWMF-Leitlinie „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 (58)(37).

Etwa 90% der erwachsenen Patienten mit Sichelzellkrankheit haben im Laufe ihres Lebens eine oder mehrere Erythrozytentransfusionen erhalten. Obwohl 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 erfolgt derzeit bei Kindern mit einem pathologischen transkranialen Dopplerbefund zwischen 2 und 18 Jahren eine regelmäßige Transfusions- bzw. Austausch-Transfusionstherapie mit dem Ziel, den HbS-Anteil im Blut <30% zu halten (s. AWMF-Leitlinie Sichelzellkrankheit 025/016, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>).

Das Serumferritin, das bei Thalassaemia major (TM) zur Einschätzung der Eisenüberladung vor allem basierend auf Trends regelmäßig untersucht wird, ist bei Sichelzellpatienten ein weniger verlässlicher Parameter. So kommt es bei Schmerzkrisen zu einer über Wochen anhaltenden Erhöhung des Serumferritins (59). 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 (60). 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 (58).

Das Ausmaß der Eisenüberladung kann durch den Einsatz von Austauschtransfusionen, insbesondere durch Erythrozytapheresen, anstelle von on-top - Transfusionen verringert werden.

Bei der medikamentösen Behandlung der Eisenüberladung kamen vor allem Deferoxamin und Deferasirox zum Einsatz. Deferipron hat bisher zur Behandlung der Eisenüberladung bei Sichelzellkrankheit keine Zulassung

Die Chelattherapie mit DFO gilt zwar bei der Sichelzellkrankheit bisher als Standardtherapie, allerdings müssen die Belastung durch den Applikationsmodus und damit assoziierte potentielle Compliance-Probleme berücksichtigt werden.

Inzwischen sind viele Patienten mit Sichelzellkrankheit in und außerhalb von Studien mit Deferasirox behandelt worden. Die Verträglichkeit ist vergleichbar zu der bei Patienten mit TM mit leichten bis mäßigen gastrointestinalen Beschwerden und einem milden Anstieg des Serumkreatinins bei einem Drittel der Patienten (61, 62).

Auch zu Deferipron gibt es inzwischen einige Studien bei Patienten mit Sichelzellkrankheit, die eine der von Deferoxamin und Deferasirox vergleichbare Wirksamkeit bei der Behandlung der Eisenüberladung zeigen (16, 63, 64).

Die Dosierung und Applikation der Chelatbildner erfolgen entsprechend den Empfehlungen in Kapitel 3 und Tabelle II.2. Bei der Dosierung des Chelatbildners ist darüber hinaus die Transfusionsmenge zu berücksichtigen (s. Kap. 3.1.).

<u>Empfehlung: 7</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Sichelzellkrankheit werden in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente empfohlen (siehe Tabelle):	
<u>Konsensstärke: 92 % (11/12), 1 Enthaltung</u>	

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
2-6 Jahre	Deferoxamin o. Deferasirox*	
> 6 Jahre	Deferoxamin o. Deferasirox*	Deferipron*

*DSX: Bei Sichelzellkrankheit nur Zulassung zur Zweitlinientherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit DFO kontraindiziert oder unangemessen ist (s. Kap. 3.2.). DFP: bisher nur für Thalassaemia major zugelassen. DFO: 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; ICD-10 D61.0) ist eine angeborene Systemerkrankung mit Störung der Funktion der Ribosomen, die sich oft in Form einer Knochenmarkerkrankung mit einer Hypoplasie der erythrozytären Reihe präsentiert. Sie ist charakterisiert durch eine meistens makrozytäre Anämie, Retikulozytopenie sowie ein weitgehendes und meist isoliertes Fehlen der Erythropoese im Knochenmark und Mutationen in Genen, die an der Funktion von Ribosomen beteiligt sind (65, 66). Häufig findet man angeborene Fehlbildungen (v.a. faciale Stigmata, Herz, Daumen) (65). Auch das Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Kolonkarzinome und Osteosarkome ist erhöht (67).

Bis zu 40 Prozent der Patienten sind unter oder nach Therapie mit Steroiden transfusionsunabhängig und entwickeln in der Regel keine relevante sekundäre Eisenüberladung. Allerdings sollten auch transfusionsunabhängige Patienten eine regelmäßige Evaluation des Eisenstatus zum Ausschluss einer Eisenüberladung erhalten.

Anämische Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Steroid-Therapie ansprechen, sind auf regelmäßige Bluttransfusionen angewiesen, meistens im 3- bis 4-Wochen-Rhythmus (65, 67). Die Indikation zur Chelattherapie ist bei transfusionsabhängigen Patienten in Abhängigkeit von Beginn und Frequenz der Transfusionen teilweise schon zwischen dem ersten und zweiten nicht erfolgreichen Steroidversuch (zwischen einem Alter von 12 und 24 Monaten), meistens aber ab dem 2. Geburtstag zu stellen, neben den im allgemeinen Teil dieser Leitlinie definierten Kriterien des Therapiebeginns bei Eisenüberladung (s. Kap. 3.1.; (65)).

Die Studienlage zur Chelattherapie bei DBA-Patienten ist insgesamt noch nicht zufrieden stellend. Langzeitdaten fehlen. Roggero et al. zeigten, dass die Prävalenz einer schweren Eisenüberladung bei DBA-Patienten höher ist, als bei einer vergleichbaren Gruppe von Thalassämie-Patienten und dass die Hämosiderose früher auftritt (68). Berdoukas et al. berichteten, dass bei DBA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer Thalassämie, CDA oder SCD häufiger eine extrahepatische Hämosiderose auftritt (69), sodass das Screening auf extrahepatische Eisenüberladung (v.a. Herz, aber auch Pankreas) besonders relevant ist. Ein Mechanismus, durch den es bei einer DBA insbesondere auch zu einer Erhöhung des toxischen Nicht-Transferrin-gebundenen Eisens kommt, ist der niedrige Transferrineisen-Umsatz (70). Zusätzlich scheint eine vermehrte und regulatorische gestörte Hpcidin-Synthese vorzuliegen und eine wesentliche Rolle bei der frühen und v.a. extrahepatischen Eisenüberladung zu spielen, die der Hauptgrund für einen fatalen Verlauf bei transfundierten Patienten sein kann (67, 71, 72).

Für die Chelattherapie bei DBA-Patienten stehen Deferoxamin (in jedem Alter) mit langjähriger Erfahrung und Deferasirox (ab 2 Jahren) als offiziell zugelassene Chelatoren zur Verfügung (65, 72). Für Kinder unter 2 Jahren ist nur DFO zugelassen. In Abwägung der potentiellen Risiken einer DFO-Behandlung ist in einzelnen Fällen dennoch die alternative Behandlung mit DSX zu erwägen. Eine vorherige Rücksprache mit der GPOH-DBA-Studienzentrale oder einem in der Behandlung der Eisenüberladung bei DBA erfahrenen Zentrum ist zu empfehlen. Oft ist bei älteren DBA-Patienten mit oder ohne Zunahme des notwendigen Transfusionsvolumens eine Kombinationstherapie erforderlich.

Bezüglich der Nebenwirkungen der Chelattherapie scheint es keine grundlegenden Differenzen zwischen DBA- und anderen transfusionsabhängigen Patienten zu geben. Für beide Chelatoren existiert ausreichend Evidenz in der Behandlung von DBA-Patienten (27, 65, 67, 73). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen allerdings bisher

nicht möglich. Es existieren einige Fallserien zum sekundären Fanconi-Syndrom bei DBA-Patienten bei allerdings nicht adäquat überwachter und hochdosierter Therapie mit DSX (74). Sonstige seltene Nebenwirkungen sind in der Literatur und im deutschen DBA-Register nicht berichtet, ebenso lässt sich kein erhöhtes Risiko für Zytopenien erkennen.

Eine Behandlung mit Deferipron kann in Einzelfällen bei Patienten mit DBA trotz der fehlenden Zulassung und des bekannten Neutropenie-Risikos im Sinne einer off-label-Therapie notwendig sein (75, 76). Dies betrifft neben der Unverträglichkeit von oder Kontraindikation gegenüber anderen Chelatoren insbesondere Kombinationstherapie mit DFO, vor allem zur Behandlung der kardialen Eisenüberladung. Hier sind ein strenges Monitoring des Blutbilds und ein frühzeitiger Behandlungsabbruch bei Auftreten einer Neutropenie notwendig.

<u>Empfehlung: 8</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Für die Eisneliminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie werden in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente empfohlen (siehe Tabelle):	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

<u>Alter</u>	<u>Primärtherapie</u>	<u>Sekundärtherapie</u>
< 2 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox*
> 2 Jahre	Deferasirox* o. Deferoxamin	

*DSX: Bei DBA nur Zulassung zur Zweitlinientherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit DFO kontraindiziert oder unangemessen ist (s. Kap. 3.2.). DFO: 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 (ICD-10 D56.0), der Pyruvatkinasemangel (ICD-10 D55.2), kongenitale sideroblastische Anämien (ICD-10 D64.3), Anämien bei angeborenen Hämatopoesestörungen, z.B. der Fanconi-Anämie (ICD-10 D61.0), sowie Anämien im Rahmen einer erworbenen Schweren 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 (TI) / Nicht-Transfusions-abhängige Thalassämie (NTDT) und kongenitale dyserythropoetische Anämien

Patienten mit einer Thalassaemia intermedia (TI), oder einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie (CDA; ICD-10 D64.4) 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 Hepsidinbildung. 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 (77). 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 (77). Daher kann bei TI- oder CDA-Patienten der Serumferritinwert nicht als Indikator für die Eisenüberladung dienen. Spätestens ab Pubertätsbeginn sollte alle zwei Jahre die Lebereisenkonzentration bestimmt werden. Darüber hinaus sollte eine Bestimmung der Lebereisenkonzentration erfolgen, wenn der Serumferritinwert 300ng/ml übersteigt (78-80). Wenn eine Lebereisenmessung z.B. aus technischen Gründen nicht möglich ist, wird spätestens ab einem Serumferritin von >800ng/ml, im Fall zusätzlicher Zeichen für eine Eisenüberladung bereits bei 300-800ng/ml der Beginn einer Chelattherapie empfohlen (79, 80). Ansonsten wird auch bei Patienten mit NTDT oder CDA bei entsprechender Lebereisenüberladung (s. Kap. 3.1.) eine Eiseneliminationstherapie begonnen. 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 (81). Internationale Empfehlungen sprechen sich daher für eine Indikation zu einer Eiseneliminationstherapie ab einem Lebereisengehalt von 5mg/g d.w. aus (78, 80, 81). Das entspricht weitgehend der Indikationsgrenze für Patienten mit sekundärer Eisenüberladung aufgrund regelmäßiger Transfusionen.

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 (82, 83). Auch bei Absinken des Lebereisengehaltes unter 3mg/g d.w. wurde keine erhöhte Rate oder Schwere von Nebenwirkungen beobachtet (20). Je nach Höhe des Ausgangswertes für den Lebereisengehalt ist eine Startdosis von 3-7 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. 2.2).

Bei einigen Patienten mit CDA ohne Transfusionsbedarf 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.

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 Eisneliminationstherapie bei regelmäßig transfundierten CDA-Patienten treffen die Ausführungen zu anderen seltenen transfusionsabhängigen Anämien (Kap. 4.4.) zu.

<u>Empfehlung: 9</u>	<u>Geprüft / Stand 2021</u>
Wegen der im Vordergrund stehenden hepatischen Siderose und der fehlenden Verlässlichkeit der Serumferritinwerte bei diesen Patienten kann die Indikation zur Eisneliminationstherapie 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.	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

<u>Empfehlung: 10</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Für die Eisnelimination bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythro-poetische Anämien) werden in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente empfohlen (siehe Tabelle):	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

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

* Die Zulassung von DSX umfasst Patienten, bei denen eine Therapie mit DFO kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.6. Eisenüberladung und Stammzelltransplantation

Hintergrund:

Eine transfusionsbedingte Eisenüberladung (iron overload = IOL) und die daraus resultierende Gewebeschädigung haben einen negativen Einfluss auf die Prognose nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) (84). IOL ist mit einem erhöhten Risiko für frühe Komplikationen verbunden, einschließlich verzögertem Engraftment, sinusoidalem Obstruktionsyndrom (SOS/VOD), Infektionen und Graft-versus-Host-Krankheit (85). Darüber hinaus können eisenbedingte langfristige Organschäden zu unspezifischer Leberdysfunktion und – fibrose, Herzinsuffizienz sowie endokrinen Komplikationen führen (85, 86). Vor und nach einer HSZT werden eine adäquate Diagnostik und ein entsprechendes Management empfohlen mit dem

Ziel, das Körpereisen auf ein für chronisch transfundierte Patienten definierten Normalwert zu reduzieren (86), siehe Anhang I.1.

Mit dem Ziel, die supportive Therapie während der pädiatrischen HSZT in Europa zu harmonisieren, hat die Pediatric Diseases Working Party (PDWP) der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in den Jahren 2017 und 2018 spezielle Workshops veranstaltet. Der dabei erarbeitete Konsens bezüglich Eisenüberladung und HSZT wird in folgenden Punkten zusammengefasst (86):

Empfehlung vor HSZT

- Bei jedem Patienten mit der Anamnese einer regelmäßigen Transfusionstherapie und Verdacht auf eine Eisenüberladung vor HSZT sollte eine Eisenmessung (alle: Lebereisenbestimmung, Patienten > 10 J.: zusätzlich Herzeisenbestimmung) mittels einer validierten Methode durchgeführt werden.
- Anzustrebende Befunde für Herz- und Lebereisen vor Durchführung einer HSZT: T2*-Relaxationszeit im Kardio-MRT > 20 ms, LIC < 5 mg/g d.w. (nach FerriScan® oder analoge Grenzwerte, siehe Tabelle I.1.)
- Bei Vorliegen einer dokumentierten Eisenüberladung vor HSZT sollte eine Intensivierung der Chelattherapie in Betracht gezogen werden.
- Die klinische Entscheidung, eine HSZT zugunsten einer intensivierten Chelattherapie zu verschieben vs. eine HSZT trotz relevanter Eisenüberladung durchzuführen, muss bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig und individuell getroffen werden.

Selbst bei gut chelierten Patienten, die vor HSZT Lebereisenwerte < 5mg/g dw aufwiesen, können diese nach HSZT wieder erhöht sein. Im Rahmen der Vorbereitung auf die HSZT wird häufig eine höherfrequente Transfusionstherapie zur Suppression der Erythropoese durchgeführt. Zusätzlich kann es durch die Konditionierung zu einer massiven Mobilisierung von Eisen aus dem Knochenmark kommen (87). Daher ist bei allen Patienten nach Stammzelltransplantation eine Untersuchung der Eisenüberladung entsprechend o.g. Empfehlungen notwendig.

Insbesondere in der post-HSZT-Periode kann das SF jedoch aufgrund von Infektionen oder Graft-versus-Host-Krankheit in einem höheren Maße als üblich verändert sein und ist insbesondere bei Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie nicht für die Abschätzung der IOL geeignet. Daher müssen insbesondere in der Zeit nach der HSZT validierte Methoden (MRT) zur Beurteilung der Lebereisenkonzentration (LIC) und zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie verwendet werden. Auch nach erfolgter HSZT soll ein LIC < 5 mg/g d.w. angestrebt werden.

Die bevorzugte Therapie zur Reduktion des Eisens ist die Aderlasstherapie. Bei Patienten mit schwierigem Venenzugang oder einer Anämie (z.B. nach HSZT von einem Spender mit Thal. minor) ist auch eine orale Chelattherapie mit Deferasirox (Beginn mit 7 mg/kg/d) möglich (84, 88, 89). Dabei sollte die Leber-, Nieren- und Tubulusfunktion regelmäßig überwacht werden.

Empfehlung nach HSZT:

- Bei jedem Patienten mit der Anamnese einer regelmäßigen Transfusionstherapie sollte 3 bis 6 Monate nach HSZT eine Lebereisenmessung mittels einer validierten Methode durchgeführt werden.

- Aufgrund des schlechten prädiktiven Werts von SF für die Abschätzung der IOL insbesondere in der Zeit nach der HSZT müssen validierte Methoden (MRT) zur Beurteilung der Lebereisenkonzentration (LIC) und zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie verwendet werden.
- Methode der Wahl zur Reduktion des LIC ist die Aderlasstherapie sofern dies technisch möglich ist (venöser Zugang, Hb-Wert). Siehe auch Kapitel 3.6.
- Wenn Chelatbildner verwendet werden, sollte die Anfangsdosis niedriger sein als allgemein empfohlen, wobei die Leber-, Nieren- und Tubulusfunktion genau überwacht werden sollte.
- Aderlasstherapie und Eiseneliminationstherapie mit Deferasirox sind sicher und effektiv für die Reduktion der IOL nach HSZT. Zielwert: LIC <5 mg/g d.w.

<u>Empfehlung: 11</u>	<u>Modifiziert / Stand 2021</u>
Für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Stammzelltransplantation wird ein Vorgehen anhand der Konsensus-Empfehlungen der Pediatric Disease Working Party der EBMT (siehe Text, ref. (86)) empfohlen .	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

4.7. Eisenüberladung und Genterapie

Die Behandlungsoption der Genterapie für Patienten mit Hämoglobinopathien ist derzeit nur im Rahmen klinischer Studien verfügbar. Das Produkt Zynteglo® der Firma BluebirdBio steht aktuell (Stand November 2021) in Europa, trotz einer Zulassung durch die EMA für eine Subgruppe von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, nicht zur Verfügung.

Allen derzeit zugelassenen oder in fortgeschrittenen klinischen Studien befindlichen genterapeutischen Verfahren ist gemeinsam, dass vor Verabreichung der modifizierten hämatopoetischen Stammzellen eine Konditionierungsbehandlung mit Busulfan erforderlich ist, deren Nebenwirkungen auch das Spektrum der unerwünschten Ereignisse der Genterapien prägen. In diesem Zusammenhang ist die erhöhte Inzidenz eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms (SOS/VOD) hervorzuheben.

Zu Fragen der Eisenüberladung liegen bislang nur beschreibende Daten sowie - für Zynteglo® - pragmatische Empfehlungen des Herstellers zum Vorgehen vor.

<u>Empfehlung: 12</u>	<u>Neu / Stand 2021</u>
Mangels dezidierter Daten zu Eisenüberladung in Kontext einer Genterapie sollte für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Genterapie (nach vorhergehender Konditionierung) ein Vorgehen analog zum Vorgehen bei HSZT und damit entsprechend der Konsensus-Empfehlungen der Pediatric Disease Working Party der EBMT (siehe Text, ref.(86)) erwogen werden.	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

4.8. Eiseneleminationstherapie 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 maternal toxischer Dosen berichtet. Keines der gegenwärtig verfügbaren Medikamente ist daher für die Eisenelemination in der Schwangerschaft empfohlen, DFP gilt als streng kontraindiziert. Für DSX gilt trotz positiver Einzelfallberichte angesichts der begrenzten Erfahrung in der klinischen Anwendung besondere Vorsicht (90). In der Literatur findet man hingegen mehr als 40 Fallberichte über die Anwendung von DFO zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft (91). 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 Eisenelemination 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.

5. Anhang

I. Zu Kapitel 2

I.1. Empfohlene Grenzwerte zur Steuerung der Eiseneleminationstherapie anhand der Lebereisenkonzentration (LIC) (nach Fischer et al. (92))

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

^a LIC *in vivo* aus direkter *in vivo* Bestimmung durch SQUID oder Feuchtgewichtsanalyse aus Biopsat. ^b LIC *th* 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[®])(5). 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. (8). Daher sind bei Interpretation von Ergebnissen bei Anwendung dieser MR-Methode diese Grenzwerte zu verwenden.

Anmerkung:

II. Zu Kapitel 3

II.1. Beginn der Eiseneleminationstherapie

Empfohlenes Vorgehen in konkreten Situationen:

Situation 1:

- Serumferritin-Konzentration: > 1.000 μg/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 μg/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	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DSX)
Chelatbildner : Eisen	1:1 (Hexadentat)	3:1 (Bidentat)	2:1 (Tridentat)
Standarddosis (mg/kg/d)	(20-)40-60	75-100	(7-)14-28
Verabreichung	Subkutan, intravenös (12 h, 7 Tage/Woche)	Oral 3 ED (standard) 2 ED (retard)	Oral 1 ED (o- 2 ED)
Halbwertszeit	20–30 Minuten	3–4 Stunden	12–16 Stunden
Ausscheidung	Urin, Faeces	Urin	Faeces
häufige Nebenwirkungen	Reaktion an Injektionsstelle, Hörstörung, Retinopathie, Wachstumsstörung bei Kindern, Infektionen mit Yersinia	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Anstieg der Transaminasen, Arthralgie, Neutropenie	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Ausschlag, Anstieg der Transaminasen, Nierenfunktionsstörung, Tubulopathie
CAVE	keine schnelle i.v.-Infusion	Agranulozytose, Infektionen in Neutropenie	Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, gastrointestinale Blutung
Zulassung	alle Transfusionshämosiderosen, primäre Hämochromatose, Hämosiderose bei Porphyria cutanea tarda, Eisenvergiftung keine Altersbegrenzung	Thalassaemia major Zulassung auch für Kombinationstherapie Alter > 6 Jahre	Thalassaemia major >6 J. bei KI/unangemessener Therapie mit DFO für Patienten mit Thalassämie u.a. transfusionsabhängige Anämien > 2 Jahre, nicht-transfusionsabhängige Thalassämien > 10 Jahre

II.3. 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.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1. Leitlinienkoordinator

Prof. Dr. med. Holger Cario
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Zentrum für seltene Störungen der Hämatopoese und für Immundefekte (ZSHI)
Universitätsklinikum Ulm
holger.cario@uniklinik-ulm.de

2. Leitliniensekretariat

Prof. Dr. med. Ursula Creutzig
Leitlinienbeauftragte der GPOH
ursula@creutzig.de

3. Beteiligte Autoren Aktualisierung 2022

Prof. Dr. Holger Cario	Universitätsklinikum Ulm	GPOH, DGKJ
Regine Grosse	[ehem.] Universitätsklinikum Hamburg (UKE)	GPOH, DGKJ
Dr. Andrea Jarisch	Universitätsklinikum Frankfurt	GPOH, DGKJ
PD Dr. Lena Oevermann	Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin	GPOH, DGKJ
Dr. Alexander Puzik	Universitätsklinikum Freiburg	GPOH, DGKJ

4. Zusätzliche Autoren früherer Versionen

Dr. Gisela Janßen	Universitätsklinikum Düsseldorf	GPOH, DGKJ
Dr. Gabriele Strauß	Helios-Klinikum Berlin-Buch GmbH	GPOH, DGKJ
Dr. Jörg Meerpohl (Version 2010)	[ehem.] Universitätsklinikum Freiburg	GPOH, DGKJ
Dr. J. Hainmann (Version 2015)	Universitätsklinikum Bonn	GPOH, DGKJ

5. In die Leitliniendiskussion 2022 außerdem einbezogene Experten

Prof. Dr. Meinrad Beer	Universitätsklinikum Ulm	GPR
Prof. Dr. Stefan Eber	Schwerpunktpraxis f. Päd. Häm.- Onk., München	APOH, GPOH
Prof. Dr. Norbert Gattermann	Universitätsklinikum Düsseldorf	DGHO
Dr. Anette Hoferer	Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart	DGHO
Prof. Dr. Markus Juchems	Klinikum Konstanz	DRG
Prof. Dr. Andreas E. Kulozik	Universitätsklinikum Heidelberg	GPOH, DGKJ
PD Dr. Joachim Kunz	Universitätsklinikum Heidelberg	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Leo Kager	St.-Anna-Spital, Wien, Österreich	GPOH, AGPHO/OGKJ
Dr. Stephan Lobitz	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Koblenz	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Hans-J. Mentzel	Universitätsklinikum Jena	GPR
Prof. Dr. Arnulf Pekrun	Gesundheit Nord gGmbH Klinikverbund Bremen	GPOH, DGKJ
Dr. Yvonne Pritschow	Universitätsklinikum Ulm	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Markus Schmutz	Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz	SPOG, GPOH

6. Teilnehmer der beschließenden Konsensuskonferenz am 09.12.2021*

Prof. Dr. Meinrad Beer	Universitätsklinikum Ulm	GPR
Prof. Dr. Holger Cario	Universitätsklinikum Ulm	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Norbert Gattermann	Universitätsklinikum Düsseldorf	DGHO
Dr. Anette Hoferer	Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart	DGHO
Dr. Andrea Jarisch	Universitätsklinikum Frankfurt	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Markus Juchems	Klinikum Konstanz	DRG
PD Dr. Joachim Kunz	Universitätsklinikum Heidelberg	GPOH, DGKJ
Dr. Stephan Lobitz	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Koblenz	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Hans-J. Mentzel	Universitätsklinikum Jena	GPR
PD Dr. Lena Oevermann	Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Arnulf Pekrun	Gesundheit Nord gGmbH Klinikverbund Bremen	GPOH, DGKJ
Dr. Yvonne Pritschow	Universitätsklinikum Ulm	GPOH, DGKJ
Dr. Alexander Puzik	Universitätsklinikum Freiburg	GPOH, DGKJ
Prof. Dr. Markus Schmugge	Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz	SPOG, GPOH
Prof. Dr. Ursula Creutzig	Leitlinien-Beraterin, Hannover	GPOH, DGKJ

7. Patient*innen-Beteiligung

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 geteilt. Die Frage wurde im Rahmen der Aktualisierung nicht neu aufgeworfen.

8. Methodische Begleitung

Bei der Aktualisierung wurde die Leitlinie durch Frau Prof. Dr. U. Creutzig, AWMF-Leitlinienberaterin, methodisch begleitet, die auch die Konsensuskonferenz leitete.

Informationen zu dieser Leitlinie

1. Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

2. Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildet die bestehende Leitlinie. Die für einzelne Schwerpunkt-Kapitel zuständigen Autoren führten nach der ersten Runde des nominalen Gruppenprozesses (s.u.) in Bezug auf die zu bearbeitenden Fragestellungen eigenständig Literaturrecherchen zu diesem Thema durch. Die Ergebnisse der Recherche wurden gemeinsam mit dem überarbeiteten Kapiteltext an die anderen Autoren zu Mitbewertung weitergeleitet.

Eine systematische Recherche und kritische Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß der Stufe der Leitlinie (S2k) nicht.

3. Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses mit abschließender strukturierter Konsenskonferenz unter unabhängiger Moderation. Der Ablauf war wie folgt:

Im ersten Schritt wurden die in die Erstellung der Vorversion einbezogenen Autor*innen und Expert*innen zu ihrer Bereitschaft, an der Aktualisierung mitzuwirken, befragt. Einige der an früheren Versionen beteiligten Autor*innen waren daraufhin auf eigenen Wunsch an der Überarbeitung nicht mehr beteiligt, dafür wurden neue Autor*innen gewonnen (s.o.)

Danach erfolgte der Versand der früheren LL-Version an die Autor*innen mit der Aufforderung, zunächst schriftlich Punkte zu benennen, die aus ihrer Sicht einer Überarbeitung bedürfen. Anschließend wurden diese Punkte in einer einstündigen Videokonferenz der Autor*innen diskutiert und konsentiert. Es folgte die Überarbeitung der jeweiligen Abschnitte durch die zuständigen Autor*innen auf der Basis einer individuell vorgenommenen Evidenz-Recherche.

Anschließend wurden überarbeiteten Texte in einem LL-Dokument zusammengeführt und das aktualisierte Referenzverzeichnis erarbeitet. Danach folgte der Versand an die Autor*innen mit Bitte um Kommentierung und Ergänzung. Dabei ergab sich kein Diskussionsbedarf.

Danach Versand der überarbeiteten Leitlinienversion an alle Expert*innen, die initial ihre Bereitschaft signalisiert hatten, mit der Bitte um Rückmeldung einschließlich Ergänzungs-, Überarbeitungs-, Korrekturvorschlägen.

Anschließend wurden in dem Leitlinientext Korrekturvorschläge umgesetzt, Änderungs- und Ergänzungsvorschläge entweder als markierter Text in den Ursprungstext eingefügt oder als Kommentar bei Nutzung der entsprechenden Funktion in MS Word in der Kommentar- und Überarbeitungsspalte rechts eingefügt.

Die so überarbeitete und markierte Text wurde in Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz an alle Expert*innen versandt.

Die Konsensuskonferenz fand am 9.12.2021 als Videokonferenz über WebEx statt, sie wurde von Frau Prof. Creutzig (LL-Beauftragte der GPOH, AWMF-LL-Beraterin) geleitet. Zu dieser Konferenz wurde ein gesondertes Protokoll erstellt, das auf Nachfrage über das Leitliniensekretariat einsehbar ist.

Zunächst stellte Frau Creutzig die Grundlagen der Konferenz einschließlich Voraussetzungen und Regeln für Konsensfindung usw. vor. Danach wurde gemeinsam die im Vorfeld erstellte Übersicht über potentielle Interessenkonflikte der Expert*innen diskutiert und festgestellt, dass alle Expert*innen stimmberechtigt sind.

Inhaltlich wurden dann zunächst nacheinander die insgesamt 12 Konsensempfehlungen diskutiert und abgestimmt.

Jeweils vor abschließender Abstimmung zu einer einzelnen Empfehlung wurde noch einmal explizit gefragt, ob potentielle Interessenkonflikte einzelner Autor*innen und/oder Expert*innen zu diesem Punkt vorliegen. Das war bei keiner der Empfehlungen der Fall

Für die Konsensempfehlung 1 (empfohlene Untersuchungen) wurde die Konsensstärke für jeden zuvor diskutierten Punkt einzeln sowie abschließend die Zustimmung zur Empfehlung als Ganzes ermittelt. In der Leitlinie dokumentiert wurde die geringste Konsensstärke von 85%, basierend auf 2 Enthaltungen (2/13) bei der Frage der regelmäßigen Untersuchung von Cystatin C.

Nach der Abstimmung der einzelnen Konsensempfehlungen wurde chronologisch der Text der Leitlinie hinsichtlich der im Vorfeld von der Expert*innen eingebrachten Ergänzungs- und Änderungsvorschläge durchgegangen, wenn notwendig besprochen und zum Teil gesondert abgestimmt. Dabei ergab sich jeweils vollständiger Konsens. Da es sich um Textbestandteile, nicht explizite Empfehlungen handelt, ist diese Abstimmung in der LL nicht aufgeführt.

Am Ende der Konsensuskonferenz wurde abschließend die Frage gestellt, ob alle Teilnehmer*innen mit den Empfehlungen einverstanden sind oder ob noch Einwände vorliegen würden. Das war nicht der Fall, so dass die Konsensuskonferenz, wie geplant, nach ca. 2 Stunden beendet werden konnte.

4. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Die Empfehlungsgraduierung erfolgte dreistufig. Dabei wurde sowohl, wenn vom Empfehlungstext her möglich, eine verbale Abstufung der Empfehlungsstärke vorgenommen, als auch der Empfehlungsgrad A-C angegeben. Auf letzteres wird eigentlich gemäß AWMF bei S2k-LL verzichtet. Da aber der Empfehlungstext nicht in jedem Fall klar abstufbare Schlüsselwörter enthielt, erfolgte diese Angabe in der zusammenfassenden Tabelle der jeweiligen Empfehlung

Verwendete Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	Soll / Soll nicht
Empfehlung	Sollte / Sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

Die Konsensstärke wurde jeweils in Prozent angegeben. Zusätzlich wurde bei Abweichung von 100% angegeben, ob es sich bei den nicht-zustimmenden Voten um Ablehnungen oder Enthaltungen handelte.

Generell zutreffend ist die Einschätzung der Konsensstärke lt. AWMF gemäß folgender Tabelle:

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Für jede Empfehlung wurde eine Tabelle eingefügt (Neuerung zur Vorversion), die die Empfehlung enthielt, Angaben darüber, ob es sich um eine Überarbeitung oder eine neue Empfehlung handelt, sowie welcher Empfehlungsgrad und welche Konsensstärke vorliegt.

Beispiel für Darstellung einer Konsensempfehlung

<u>Empfehlung: X</u>	<u>Modifiziert/ Neu / Stand 2021</u>
[Empfehlungstext]	
<u>Konsensstärke: N % (n /n), n Enthaltungen/ n Gegenstimmen</u>	

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Eine externe Finanzierung der Leitlinienüberarbeitung erfolgte nicht.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben der Autor*innen und Expert*innen erfolgten im Vorfeld der Leitliniendiskussion und Konsensuskonferenz auf dem von der AWMF bereitgestellten Formblatt von 2018. Es erfolgte der Übertrag in die veröffentlichte Tabelle. Die Bewertung der Interessenskonflikte erfolgte durch Frau Prof. Creutzig, LL-Beauftragte der GPOH und AWMF-LL-Beraterin.

Als geringer Interessenkonflikt wurde eine Tätigkeit als Berater/Gutachter, eine Vortrags- und Schulungstätigkeit oder eine bezahlte Autorenschaft gewertet, als moderat eine Mitarbeit in Advisory Boards, der Bezug von Mitteln für Forschungsvorhaben sowie für klinische Studien. Als hoher Interessenkonflikt wurden vor allem Eigentumsinteressen gewertet. Dies traf auf keine der Autor*innen und Expert*innen zu.

Nicht im Sinne eines Interessenkonflikts gewertet wurde eine Tätigkeit für Unternehmen, die Medikamente im Kontext der Leitlinie produzieren, so lange diese Tätigkeit nicht diese Medikamente zum Thema hatte. Als moderater Interessenkonflikt gewertet wurde hingegen eine der oben aufgeführten Tätigkeiten für Unternehmen, die Medikamente im Kontext der Leitlinie produzieren, wenn diese beratende Tätigkeit diese Medikamente zum Thema hatte.

Dabei wurden, wie von der AWMF gefordert, nur die letzten 3 Jahre berücksichtigt.

Wäre dieser Zeitraum länger zu veranschlagen, so würde der zuletzt genannte moderate Interessenskonflikt auf alle Autor*innen und die Mehrheit der Expert*innen zutreffen. Das liegt in der Spezifität der Leitlinie und der Seltenheit der Erkrankungen und der damit assoziierten geringen Zahl von Expert*innen begründet. Zu berücksichtigen ist dabei, dass es insgesamt nur drei Medikamente im Kontext der Leitlinie gibt (= Chelatbildner), von denen zwei vom gleichen Unternehmen produziert werden und für die jeweils sehr dezidierte Vorgaben zum Einsatz in den jeweiligen Zulassungstexten vorliegen, so dass eine wirkliche Verzerrung durch die genannten moderaten Interessenkonflikte nicht möglich scheint, zumal dabei alle Unternehmen betroffen waren. Ein entsprechender Kommentar ist in der Fußnote zur COI-Tabelle (Formblatt) angebracht.

Vor diesem Hintergrund wurde angesichts der strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation nach einer Diskussion zu den Interessen und den Umgang mit Interessenkonflikten zu

Beginn der Konsenskonferenz entschieden, aus moderaten Interessenkonflikten keine Notwendigkeit zur Enthaltung bei Abstimmungen abzuleiten.

6. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 11.02.2022 bis 11.03.2022 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 28.02.2022 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre festgelegt. Vorgesehen sind weitere regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Verantwortlicher Ansprechpartner für die Aktualisierung ist der Leitlinienkoordinator, Prof. Dr. H. Cario (holger.cario@uniklinik-ulm.de).

Literaturverzeichnis

1. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Gen.* 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, Sebillé 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. Ambu R, Crisponi G, Sciot 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Pfeifer CD, Schoennagel BP, Grosse R, Wang ZJ, Graessner J, Nielsen P, et al. Pancreatic iron and fat assessment by MRI-R2* in patients with iron overload diseases. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2015;42(1):196-203.
15. Kosaryan M, Rahimi M, Darvishi-Khezri H, Gholizadeh N, Akbarzadeh R, Aliasgharian A. Correlation of Pancreatic Iron Overload Measured by T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diabetic Patients with β -Thalassemia Major. *Hemoglobin.* 2017;41(3):151-6.
16. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, Reggiardo G, El-Beshlawy A, Bejaoui M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e469-e78.
17. Elalfy MS, Adly A, Awad H, Tarif Salam M, Berdoukas V, Tricta F. Safety and efficacy of early start of iron chelation therapy with deferiprone in young children newly diagnosed with transfusion-dependent thalassemia: A randomized controlled trial. *Am J Hematol.* 2018;93(2):262-8.
18. Fachinfo-Service(R). Fachinformation Desferal(R). Rote Liste® Service GmbH. 2021; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000551>(Abruf 27.11.2021).
19. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997;89(3):739-61.

20. 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.
21. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):Cd007476.
22. Fachinfo-Service(R). Fachinformation Exjade® (Deferasirox). <https://www.fachinfode.suche/fi/021225> Abruf: 21072021. 2021.
23. 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.
24. Karimi M, Haghpanah S, Bahoush G, Ansari S, Azarkeivan A, Shahsavani A, et al. Evaluation of Efficacy, Safety, and Satisfaction Taking Deferasirox Twice Daily Versus Once Daily in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(1):23-6.
25. Chang HH, Lu MY, Liao YM, Lin PC, Yang YL, Lin DT, et al. Improved efficacy and tolerability of oral deferasirox by twice-daily dosing for patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):420-4.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Motschall E, Fleeman N, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5(6):Cd007477.
31. Bird ST, Swain RS, Tian F, Okusanya OO, Waldron P, Khurana M, et al. Effects of deferasirox dose and decreasing serum ferritin concentrations on kidney function in paediatric patients: an analysis of clinical laboratory data from pooled clinical studies. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(1):15-22.
32. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(10):574-86.
33. Yui JC, Geara A, Sayani F. Deferasirox-associated Fanconi syndrome in adult patients with transfusional iron overload. *Vox Sang.* 2021.
34. Kattamis A, Aydinok Y, Taher A. Optimising management of deferasirox therapy for patients with transfusion-dependent thalassaemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2018;101(3):272-82.
35. Olivieri NF, Sabouhanian A, Gallie BL. Single-center retrospective study of the effectiveness and toxicity of the oral iron chelating drugs deferiprone and deferasirox. *PloS one.* 2019;14(2):e0211942.
36. 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.
37. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Gooding S, Chowdhury O, Roberts DJ. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):Cd004450.
38. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95(1):26-36.
39. 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.

40. 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.
41. Heydarian S, Jafari R, Dailami KN, Hashemi H, Jafarzadehpour E, Heirani M, et al. Ocular abnormalities in beta thalassemia patients: prevalence, impact, and management strategies. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):511-27.
42. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Chowdhury O, Gooding S, Roberts DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):Cd004839.
43. Hider RC, Hoffbrand AV. The Role of Deferiprone in Iron Chelation. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2140-50.
44. Fachinfo-Service(R). Fachinformation Ferriprox® (Deferipron). <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021443> Abruf: 21072021. 2021.
45. Botzenhardt S, Felisi M, Bonifazi D, Del Vecchio GC, Putti MC, Kattamis A, et al. Long-term safety of deferiprone treatment in children from the Mediterranean region with beta-thalassemia major: the DEEP-3 multi-center observational safety study. *Haematologica.* 2018;103(1):e1-e4.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Kellenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T, Di Gennaro L, Eber SW, Willi UV, et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta-thalassemia. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):989-94.
50. 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.
51. 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.
52. 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;95(5):411-20.
53. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood.* 2015;125(25):3868-77.
54. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A, Duca L, Poggiali E, Fraquelli M, et al. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(3):164-7.
55. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica.* 2013;98(1):129-35.
56. Takpradit C, Viprakasit V, Narkbunnam N, Vathana N, Phuakpet K, Pongtanakul B, et al. Using of deferasirox and deferoxamine in refractory iron overload thalassemia. *Pediatr Int.* 2021;63(4):404-9.
57. 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.
58. Koduri PR. Iron in sickle cell disease: a review why less is better. *Am J Hematol.* 2003;73(1):59-63.
59. Brownell A, Lowson S, Brozovic M. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. *J Clin Pathol.* 1986;39(3):253-5.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):265-71.
64. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Stamoulakatou A, Meletis J, Ourailidis A, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2005;84(7):434-40.
65. Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2020;136(11):1262-73.
66. Ellis SR, Lipton JM. Diamond Blackfan anemia: a disorder of red blood cell development. *Curr Top Dev Biol.* 2008;82:217-41.
67. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2010;116(19):3715-23.
68. 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.
69. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol.* 2013;88(11):E283-5.
70. 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.
71. Assis-Mendonça GR, Cunha-Silva M, Fernandes MF, Torres LD, de Almeida Verissimo MP, Okano MTN, et al. Massive iron overload and acute-on-chronic liver failure in a patient with Diamond-Blackfan anaemia: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):332.
72. Li H, Lodish HF, Sieff CA. Critical Issues in Diamond-Blackfan Anemia and Prospects for Novel Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(4):701-12.
73. 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.
74. Papneja K, Bhatt MD, Kirby-Allen M, Arora S, Wiernikowski JT, Athale UH. Fanconi Syndrome Secondary to Deferasirox in Diamond-Blackfan Anemia: Case Series and Recommendations for Early Diagnosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1480-3.
75. Henter JI, Karlen J. Fatal agranulocytosis after deferiprone therapy in a child with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2007;109(12):5157-9.
76. Hoffbrand AV, Bartlett AN, Veys PA, O'Connor NT, Kontoghiorghes GJ. Agranulocytosis and thrombocytopenia in patient with Blackfan-Diamond anaemia during oral chelator trial. *Lancet.* 1989;2(8660):457.
77. 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.
78. Taher A, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassemia. 2nd edition, Thalassemia International Federation, Nicosia, Cyprus. 2017;<https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/10/NTDT-final-combined-1.pdf>.
79. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):512-23.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol.* 2013;92(11):1485-93.
84. Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1368(1):115-21.
85. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(12):997-1003.
86. Nava T, Ansari M, Dalle JH, de Heredia CD, Güngör T, Trigos E, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases. A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1126-36.
87. Bradley SJ, Gosriwitana I, Srichairatanakool S, Hider RC, Porter JB. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *Br J Haematol.* 1997;99(2):337-43.
88. Inati A, Kahale M, Sbeiti N, Cappellini MD, Taher AT, Koussa S, et al. One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(1):188-96.
89. Yesilipek MA, Karasu G, Kaya Z, Kuskonmaz BB, Uygun V, Dag I, et al. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with β -Thalassemia Major. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):613-8.
90. Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A, Vetsiou E, Manafas A, Fotiou P, et al. Iron chelation therapy of transfusion-dependent β -thalassemia during pregnancy in the era of novel drugs: is deferasirox toxic? *Int J Hematol.* 2016;103(5):537-44.
91. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol.* 1999;60(1):24-6.
92. 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.

Versionsnummer:	3.1
Erstveröffentlichung der	01.04.2010
Leitlinie: Erste Aktualisierung:	22.06.2015
Aktuelle Aktualisierung von:	28.02.2022
Nächste Überprüfung geplant:	28.02.2027

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online