

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>025/029</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

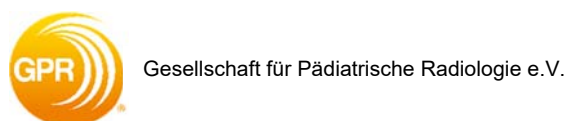
## Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

### 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 Leiliniendiskussion 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: Konsenstärke]

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  $\geq 20\text{ms}$  **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 Gentherapie sollte für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Gentherapie (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  $\beta$ - 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 (Erythroferron, 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 Nichteisenspeicherprotein im Körper gemessen werden. Ebenso ist die Steuerung der Chelattherapie nur möglich, wenn das Ausmaß der Eisenüberladung überwacht wird. Regelmäßige Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose möglicher Siderose-bedingter Organschäden sind erforderlich. Weitere, regelmäßig durchzuführende Verlaufsuntersuchungen betreffen mögliche Nebenwirkungen der Medikamente zur Eiseneleminationstherapie.

### 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 Lebereisenzonzentration 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.).

#### **Lebereisenzonzentration**

Die Leber ist neben den Erythrozyten und ihren Vorläufern das Hauptspeicherorgan für Eisen im menschlichen Organismus. Die Lebereisenzonzentration korreliert linear mit dem Gesamtkörpereisengehalt (4). Für die Untersuchung der Lebereisenzonzentration 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 Eiseneleminationstherapie 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 cheliert 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](http://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) <b>sollten</b> 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 vierteljähr.	N
	Transferrinsättigung	E		Pubertätsstadien jähr. (ab 10 J.)	N
	Lebereisengehalt quantitativ jähr. (MRT)	N		Knochenalter (ab 10 J.)	E
	Kardio-MRT (T2*) jähr. (ab 10 J.)	N		Knochendichtemessung #	E
Leber				Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
	ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N		PTH, jähr. (ab 10 J.)	N
	ChE, Quick, Alb jähr.	N		Cortisol: 24h-Urinausscheidung	E
	Sonographie Abdomen jähr.	N		IGF-1, IGFBP-3 jähr. (ab 10 J.)	N
Herz				TSH, fT <sub>4</sub> jähr. (ab 10 J.)	N
	Echokardiographie jähr. (ab 10 Jahre.)	N		Nüchtern-Glukose jähr.	N
	EKG jähr. (ab 10 J.)	N		Oraler Glukosetoleranztest	
	Langzeit-EKG jähr. (ab 16 Jahre)	N		jähr. (ab 10 J.)	N
	Kardio-MRT (funktionell) jähr. (ab 10 J.)	N		Amylase, Lipase (ab 10 J.) <sup>##</sup>	E
<u>Chelatbildnertoxizität</u>				Testosteron/Östradiol, LH, FSH, jähr. (ab 13/15 Jahre [f/m])	N
Deferipron				GnRH- Test, STH-Tests, ggf. nächtl. STH-Sekretionsprofil	E
	Diff.-Blutbild 2-4-wöchl.*	N	Deferasirox	Krea mtl.	N
	im 1. Jahr wöchentl. Kontrolle			im 1. Monat u. bei Dosissteigerung wöchentl. Kontrolle	
	Zink i.S. (nüchtern) jähr.	N		Cystatin C mtl.	N
Deferoxamin	Ophthalm. Untersuchung jähr.	N		Blutgasanalyse (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) 3- mtl.	N
	Audiometrie jähr.	N		Kreatinin-Clearance 24h-SU	E
	Cystatin C 3- mtl.	N		ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.	N
	Kreatinin-Clearance jähr. (ab 6 J.)	E		im 1. Monat u. bei Dosissteigerung 2-wöchentl. Kontrolle	
				Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl.	N
				Urin-Stix (Proteinurie?) 3- mtl. <sup>#</sup>	N
				Ophthalm. Untersuchung jähr.	N
				Audiometrie jähr.	N

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

<sup>##</sup>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>
Der Beginn der Eiseneliminationstherapie bei Patienten unter Transfusionstherapie <b>ist indiziert</b> , 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.	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

*# Empfehlung für Patienten ohne regelmäßige Transfusionstherapie siehe Kap. 4.5.*

<u>Empfehlung: 3</u>	<u>Neu / Stand 2021</u>
Die <u>Lebereisenkonzentration</u> <b>soll</b> 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 <u>Kardio-MRT</u> zur Erfassung der myokardialen Eisenbeladung <b>ist</b> eine T2*-Relaxationszeit von ≥ 20ms <b>anzustreben</b> . 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.	
<u>Konsensstärke: 100%</u>	

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

Deferasirox ist ein oral zu verabreichender Chelatbildner. Die Zulassung umfasst die Primärtherapie für Patienten mit Thalassaemia major ab einem Alter von 6 Jahren. Darüber hinaus ist lt. Zulassung die Behandlung sowohl von jüngeren Thalassämie-Patienten (im Alter von 2-5 Jahren) als auch von Patienten mit einer anderen, der transfusionsbedingten Hämosiderose zugrunde liegenden Erkrankung dann indiziert, wenn für diese Patienten eine DFO-Therapie „kontraindiziert oder unangemessen ist“ (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 Auslandsapothek 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 Eisenelemination, 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 Hämosiderose 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 Eisenelemination 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/ $\mu$ l) wurde mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 2% beobachtet. Eine Neutropenie mit einer Gesamtneutrophilenzahl < 1500/ $\mu$ 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 <b>wird</b> bei folgenden Indikationen <b>empfohlen</b> :	
<u>Absolute Indikationen</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• kardiale MRT-T2*-Werte &lt; 10 ms</li><li>• neu auftretende Herzrhythmusstörungen o. Herzinsuffizienz</li></ul>	
<u>Relative Indikationen</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes (siehe Anhang I.1.)</li></ul>	

- 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 Thalassemia 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. Thalassemia major (TM)/ Transfusions-abhängige Thalassämie (TDT)

Die Thalassemia 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.

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

<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  $\beta$ -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 transkraniellen 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 <b>werden in</b> Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente <b>empfohlen</b> (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 Hepcidin-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 Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie <b>werden</b> in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente <b>empfohlen</b> (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 Hepcidinbildung. Diese führt, ähnlich wie bei der hereditären Hämochromatose, zu einer gesteigerten Eisenresorption über den Darm. Die Patienten leiden, im Gegensatz zu chronisch transfundierten Patienten, typischerweise primär unter einer Lebersiderose, jedoch nicht unter einer Myokardsiderose (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 Eiseneliminationstherapie 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 Eiseneliminationstherapie nur anhand des Lebereisengehaltes gestellt werden. Eine Therapie <b>sollte</b> 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 Eisenelimination bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung (z.B. Thalassaemia intermedia, kongenitale dyserythropoetische Anämien) <b>werden</b> in Abhängigkeit vom Alter der Patienten folgende Medikamente <b>empfohlen</b> (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 Obstruktionssyndrom (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 <b>wird</b> ein Vorgehen anhand der Konsensus-Empfehlungen der Pediatric Disease Working Party der EBMT (siehe Text, ref. (86)) <b>empfohlen</b> .	
<u>Konsensstärke: 100 %</u>	

#### 4.7. Eisenüberladung und Gentherapie

Die Behandlungsoption der Gentherapie 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  $\beta$ -Thalassämie, nicht zur Verfügung.

Allen derzeit zugelassenen oder in fortgeschrittenen klinischen Studien befindlichen gentherapeutischen 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 Gentherapien 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 Gentherapie <b>sollte</b> für Patienten mit vorbestehender sekundärer Eisenüberladung vor und nach einer Gentherapie (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. Eiseneliminationstherapie und Schwangerschaft

Tierexperimentelle Daten ergaben für DFP bei Tieren ohne Eisenüberladung eine Teratogenität und Embryotoxizität auch im niedrigen Dosisbereich. Für DFO und DSX wird eine Reproduktionstoxizität vor allem in Form von Skelettveränderungen und –fehlbildungen bei Verabreichung maternal toxischer Dosen berichtet. Keines der gegenwärtig verfügbaren Medikamente ist daher für die Eisenelimination 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 Eisenelimination mit DFO durchzuführen. Für eine generelle Empfehlung ist die gegenwärtige Datenlage nicht ausreichend. In den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten sollte keine medikamentöse Chelattherapie erfolgen. Im Fall einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit Eisenüberladung sind über die gesamte Schwangerschaft hinweg engmaschige kardiologische Untersuchungen sowie eine sorgfältige Verlaufsdagnostik hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus unabdingbar.

## 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> <sup>a</sup>		LIC <i>th</i> <sup>b</sup>	LIC <i>frisch</i> <sup>c</sup>	LIC <i>paraffin</i> <sup>d</sup>	Kommentar
(mg/g <sub>liver</sub> )	(μmol/g <sub>w.w.</sub> )	(mg/g <sub>d.w.</sub> )	(mg/g <sub>d.w.</sub> ) <sup>§</sup>	(mg/g <sub>d.w.</sub> ) <sup>&amp;</sup>	
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 <sup>#</sup>

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

<sup>#</sup> Patienten mit Lebereisenkonzentrationen oberhalb dieses Schwellenwertes haben ein deutlich erhöhtes Risiko insbesondere kardialer Siderosekomplikationen<sup>17</sup>

<sup>§</sup> 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.

<sup>&</sup> 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 Transfusions- hämosiderosen, 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.