



kinderblutkrankheiten.de

Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

www.kinderblutkrankheiten.de

Sekundäre Eisenüberladung bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Anämien

Copyright © 2020 www.kinderblutkrankheiten.de

Autoren: Prof. Dr. med. H. Cario, Dr. med. G. Grosse; Redaktion I. Grüneberg; Freigabe: Prof. Dr. med. U. Creutzig; zuletzt bearbeitet: 28.09.2020

Mit Unterstützung von



und



An der





Inhaltsverzeichnis

1. Krankheitsbild: Was ist eine sekundäre Eisenüberladung?	5
2. Ursachen: Wie entsteht eine sekundäre Eisenüberladung	6
2.1. Eisenstoffwechsel beim Gesunden	6
2.2. Eisenstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Anämien	6
3. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung auf?	8
3.1. Störungen der Herzfunktion (Kardiomyopathie)	8
3.2. Störungen der Leberfunktion	8
3.3. Störungen von hormonproduzierenden Drüsen	9
4. Diagnostik: Welche Untersuchungen sind nötig?	10
4.1. Erfassung der Eisenlast	10
4.1.1. Bestimmung von Eisen im Blut	10
4.1.2. Bestimmung von Eisen in der Leber	10
4.1.2.1. Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT)	11
4.1.2.2. Leberbiopsie	11
4.1.3. Bestimmung von Eisen in der Herzmuskulatur	11
5. Therapie: Wie werden Patienten mit sekundärer Eisenüberladung behandelt?	12
5.1. Medikamentöse Entfernung des Eisens aus dem Körper (Eisenentzugstherapie)	12
5.1.1. Eisenbindende Medikamente (Chelatbildner, Chelatoren)	13
5.1.1.1. Deferoxamin (DFO)	13
5.1.1.1.1. Nebenwirkungen der Deferoxamin-Therapie und deren Behandlung	14
5.1.1.2. Deferipron (DFP)	15
5.1.1.2.1. Nebenwirkungen der Deferipron (DFP)-Therapie und deren Behandlung	16
5.1.1.3. Deferasirox (DSX)	17
5.1.1.3.1. Nebenwirkungen der Deferasirox (DSX)-Therapie und deren Behandlung	18
5.1.1.4. Vorgehen bei sehr schwerer Eisenüberladung oder bei schlechtem Ansprechen der Eisenüberladung auf die Standard-Eiseneliminationstherapie	19
5.2. Erfassung von Wirksamkeit der Behandlung und deren Nebenwirkungen	20
5.2.1. Überwachung von Krankheitsverlauf/ Wirksamkeit der Behandlung	20
5.2.2. Überwachung von Erkrankungsfolgen	20
5.2.3. Früherkennung und Überwachung von Therapiefolgen	20
5.3. Behandlung von Komplikationen der Eisenüberladung	21
6. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit sekundärer Eisenüberladung?	22
Literaturverzeichnis	23
Glossar	24

Sekundäre Eisenüberladung bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Anämien

Der Begriff Eisenüberladung beschreibt Krankheitsbilder, die mit einer Störung des Eisenstoffwechsels einhergehen. Dabei handelt es sich um eine krankhafte Erhöhung des Körpereisens. Diese kann Folge einer Störung des Eisenstoffwechsels sein (primäre Hämochromatose). Außerdem gibt es sekundäre Formen der Eisenüberladung, die bei Kindern und Jugendlichen mit bestimmten angeborenen Formen der Blutarmut (angeborene *Anämien*) als Folge der Grunderkrankung (sekundäre Hämochromatose) entstehen können.

Der folgende Informationstext richtet sich insbesondere an Patienten mit einer sekundären Eisenüberladung und deren Angehörige, Freunde, Lehrer und andere Bezugspersonen sowie an die interessierte Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung, die Möglichkeiten ihrer Behandlung und die Probleme und besonderen Bedürfnisse der Patienten besser zu begreifen. Unsere Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Basisliteratur

Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G, German hematology societies (GPOH and DGHO) [Guidelines for diagnosis and treatment of secondary iron overload in patients with congenital anemia]., *Klinische Padiatrie* 2010 ;222(6):399-406, 20862634 pubmed

Cario H, Grosse R, Janssen G et al. Leitlinie (S2k) zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien., AWMF online 2015, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html> uri

Cario H, Gattermann N *Tischatlas Eisenüberladung bei polytransfundierte Patienten*, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 2018

Cario H, Hoferer A, Schmutz M, Sillaber C, Wörmann B *Onkopedia Leitlinie: Beta-Thalassämie, DGHO 2018*, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html> uri

Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia, Thalassaemia International Federation 3rd Edition (2014)*, <https://thalassaemia.org.cy/de/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014/> uri



Eleftheriou A. About Thalassemia - English, Thalassemia International Federation Publications. 2007, <http://www.thalassaemia.org.cy/wordpress/wp-content/uploads/2012/12/ABOUT-THALASSAEMIA-2007-ENGLISH-LOW.pdf> uri

Anmerkungen zum Text

Die in diesem Patiententext enthaltenen Informationen sind vor allem auf der Grundlage der unten angegebenen Literatur sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit sekundärer Eisenüberladung erstellt worden. Der Text wurde durch die oben angegebenen Autoren im Januar 2020 überprüft und zur Einstellung ins Internet für die Dauer von sechs Jahren freigegeben. Er soll spätestens nach Ablauf dieser Frist überprüft und aktualisiert werden.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und im Team entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Ihr Kind am ehesten in Frage kommenden Maßnahmen informieren.



1. Krankheitsbild: Was ist eine sekundäre Eisenüberladung?

Der Begriff sekundäre Eisenüberladung bezieht sich auf Erkrankungen, bei der der Organismus infolge einer bestimmten zugrundeliegenden Blutkrankheit (erste/ primäre Erkrankung) überschüssiges Eisen speichert (Eisenüberladung als folgende/sekundäre Erkrankung). Bei der Grundkrankheit handelt es sich meist um eine angeborene Form der Blutarmut (*Anämie*). Es gibt zwei Hauptwege, die bei Patienten mit einer angeborenen Anämie zu einer Eisenüberladung führen können: Über den Darm aus der Nahrung und aus den roten Spenderblutzellen nach regelmäßigen *Bluttransfusionen* (siehe "*Ursachen*")

Da der menschliche Organismus keinen Ausscheidungsmechanismus für überschüssiges Eisen besitzt, wird dieses in verschiedenen Organen wie der Leber abgelagert. Eisenüberladung kann unbehandelt zu Funktionsstörungen dieser Organe und langfristig zu schweren, bleibenden Organschäden führen. Um solchen Langzeitschäden vorzubeugen, sollten Patienten mit einer angeborenen Blutarmut rechtzeitig mit einer so genannten Eisenentzugstherapie beginnen.

2. Ursachen: Wie entsteht eine sekundäre Eisenüberladung

Kinder und Jugendliche mit bestimmten angeborenen Formen der Blutarmut (angeborene *Anämien*), wie den Thalassämien, sind häufig von einer Eisenüberladung betroffen. Um besser zu verstehen, wie dazu kommt, ist es zunächst wichtig, etwas mehr über das Eisen selbst und seinen Stoffwechsel zu erfahren.

2.1. Eisenstoffwechsel beim Gesunden

Ein gesunder Mensch speichert altersabhängig bis zu circa 4 g Eisen in seinem Körper. Davon werden etwa 3 g für die Produktion des roten Blutfarbstoffs (*Hämoglobin*) in den roten Blutkörperchen (*Erythrozyten*) benötigt. Wenn die Erythrozyten alt sind, werden sie abgebaut, das Hämoglobin freigesetzt und anschließend in seine Bestandteile, das Häm, welches das Eisen enthält, und verschiedene Eiweißketten, die Globinketten, zerlegt. Das aus dem Häm freiwerdende Eisen wird im Blut dann an ein Eiweiß gebunden (*Transferrin*) und so zu den Blutbildungsorten wie dem *Knochenmark* transportiert. Dort steht das Eisen wieder für die Produktion von neuem Hämoglobin zur Verfügung.

Das bedeutet, dass das verfügbare Eisen beim Gesunden zum Großteil wieder verwendet und nur ein kleiner Teil ausgeschieden wird (über den Urin, den Stuhl, die Haut, bei Mädchen auch über die Menstruationsblutung). Dieses "verlorene" Eisen wird ersetzt, indem über den Magen-Darm-Trakt neues Eisen aus der Nahrung aufgenommen wird. Auf diese Weise sind Eisenverbrauch, -ausscheidung und -aufnahme im Gleichgewicht.

2.2. Eisenstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Anämien

Es gibt zwei Hauptursachen, die bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Anämien zu überschüssigem Eisen im Organismus führen können:

- a. erhöhte Eisenlast nach *Bluttransfusionen* (so genannte Transfusionssiderosen)
- b. vermehrte Eisenaufnahme aus der Nahrung über den Darm

Die Hauptursache für die sekundäre Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien sind regelmäßige Bluttransfusionen. Die erhöhte Eisenlast nach einer (*Bluttransfusion*, *Erythrozytenkonzentrat*) kommt wie folgt zustande: Jedes Gramm an roten Blutkörperchen enthält ungefähr 1 mg Eisen. Ein Erythrozytenkonzentrat enthält durchschnittlich ungefähr 200 g rote Blutkörperchen, und damit etwa 200 mg Eisen. Das Eisen, das beim Abbau dieser Erythrozyten frei wird, ist die Hauptquelle für die Eisenbeladung des Körpers. Der menschliche Körper ist jedoch nicht in der Lage, derart große Mengen an zusätzlichem Eisen auszuscheiden. Deshalb häuft sich dieses wie folgt im Körper an:

- Es bindet zunächst an ein Transporteiweiß im Blut (*Transferrin*).



- Es bleibt frei, das heißt ungebunden, wenn alle Transporteiweiß-*Moleküle* besetzt sind. überschüssiges freies Eisen kann so genannte *freie Radikale* bilden, die schädlich für Gewebe im Körper sind.

Eisen kann auch im Gewebe wie in Leber- oder Herzmuskelzellen gespeichert werden. Es wird dabei an Speichereiweiße (*Ferritin*, Hämosiderin) gebunden und ist damit weniger schädlich als freies, ungebundenes Eisen. Aber auch in den Zellen entsteht bei Überschreitung der Speicherkapazität instabiles, freies und damit gefährliches Eisen.

Eisen ist eins der Hauptbestandteile des Hämoglobins in den roten Blutkörperchen. Hämoglobin hat die Aufgabe, den lebensnotwendigen Sauerstoff zu den Körperorganen zu transportieren. Die Ursache mancher *Anämie*formen ist eine gestörte Bildung von roten Blutkörperchen oder Hämoglobin. Bei manchen angeborenen Anämieformen werden nicht genügend oder nur kranke rote Blutkörperchen gebildet. Dieser Mangel führt dazu, dass im Körper nicht ausreichend Sauerstoff transportiert werden kann. Um den dadurch entstehenden Sauerstoffmangel im Organismus auszugleichen, versucht dieser mehr Blut, das heißt mehr rote Blutkörperchen (Erythrozyten) und damit auch mehr Hämoglobin, zu produzieren.

Dazu wird wiederum mehr Eisen benötigt, welches daraufhin vermehrt aus der Nahrung aufgenommen wird. Diese zusätzlich aufgenommene Eisenmenge hängt dabei unter anderem von der Schwere der Anämie ab. Kinder und Jugendliche mit bestimmten angeborenen Anämien können dieses zusätzlich aufgenommene Eisen jedoch nicht verwerten, eben weil aufgrund ihrer Erkrankung die Mechanismen einer gesunden Blutbildung nicht richtig funktionieren. In der Folge entwickeln diese Patienten eine Eisenüberladung.

3. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung auf?

Wenn freies, ungebundenes Eisen nicht durch spezielle Medikamente aus dem Körper entfernt wird (siehe "*Behandlung*"), kann es schwerwiegende Organschäden, zum Beispiel der Leber, des Herzens und der *Hormondrüsen*, verursachen. Gesundheitliche Probleme durch eine Eisenüberladung treten bei Patienten mit einer angeborenen Blutarmut (*Anämie*) gewöhnlich um das 10. Lebensjahr auf. Folgende Organfunktionsstörungen können Folge einer sekundären Eisenüberladung sein:

3.1. Störungen der Herzfunktion (Kardiomyopathie)

Schädigungen der Herzmuskelzellen durch die Eisenablagerungen und die in der Folge gestörte Herzfunktion sind immer noch die häufigste Todesursache bei Patienten mit angeborenen Anämien, die regelmäßig *Bluttransfusionen* erhalten. Sogar trotz einer vorangehenden Behandlung der Eisenüberladung (siehe "*Behandlung*") kann es, vor allem, wenn diese vom Patienten nicht weiterhin zuverlässig eingehalten wird, zu

- Herzrhythmusstörungen
- *chronischem* Herzversagen
- plötzlichem Herztod

kommen.

3.2. Störungen der Leberfunktion

Eine Leberschädigung kann innerhalb von zwei Jahren nach Beginn einer Transfusionstherapie durch Ablagerung von überschüssigem Eisen im Lebergewebe beginnen. Falls keine Behandlung zur Beseitigung der Eisenüberladung eingeleitet wird, kann es bereits vor dem 10. Lebensjahr des Patienten zum unaufhaltsamen Absterben von Leberzellen, in der Folge zu einem bindegewebigen Umbau des Lebergewebes und dadurch zur so genannten Schrumpfleber (Leberzirrhose) mit schweren Funktionsausfällen kommen. Leberentzündungen durch *Virusinfektionen* wie *Hepatitis* B oder C können zusätzlich zu solch einem Umbau der Leber bei Hepatitis B-Infektionen treten allerdings heute sehr selten auf, da die meisten Patienten, die regelmäßig Bluttransfusionen erhalten, auch gegen Hepatitis B geimpft sind. Typische Krankheitszeichen bei Funktionsstörungen der Leber sind beispielsweise:

- Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß' (Ikterus) (durch gestörten *Bilirubinstoffwechsel*)
- Milzvergrößerung (durch Blutstau zwischen Leber und Verdauungstrakt)
- verminderte Produktion bestimmter Körpereiwieße (so genannte Lebersynthesestörungen)
- in der Folge zum Beispiel Hautblutungen (durch verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren),



- Hormonmangelercheinungen (durch verminderte Produktion von Hormonbestandteilen und Wachstumsfaktoren; s. u.),
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum (Aszites, durch verminderte Produktion des Eiweißes *Albumin*)
- Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit

3.3. Störungen von hormonproduzierenden Drüsen

Durch Ablagerungen von Eisen in verschiedenen Hormon-produzierenden Drüsen wie beispielsweise Bauchspeichel-, Schild-, Hirnanhangs- und Nebenschilddrüsen kommt es zu deren Gewebeschädigung. Diese führen zu Hormonmangelercheinungen wie:

- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus, durch Insulinmangel und -resistenz)
- Kleinwuchs (durch Wachstumshormon- und -Wachstumsfaktormangel)
- verzögerte Pubertätsentwicklung, vorzeitiges Ausbleiben der Regelblutung (durch Östrogen-, beziehungsweise Testosteronmangel)
- Müdigkeit, Schwäche, Entwicklungsstörungen (durch Mangel an Schilddrüsenhormon)
- erhöhte Knochenbrüchigkeit (Osteoporose, durch verminderte Produktion von Parathormon und Sexualhormonen).

Informationen zur speziellen Diagnostik und Behandlung der hier beschriebenen Krankheitszeichen und Organfunktionsstörungen als Folge der sekundären Eisenüberladung befinden sich jeweils in den Kapiteln "*Diagnostik*" und "*Behandlung*".

4. Diagnostik: Welche Untersuchungen sind nötig?

Die frühzeitige Diagnose der sekundären Eisenüberladung hat große Bedeutung für die Langzeitprognose der Patienten. Auch die regelmäßige Kontrolle bestimmter Blutwerte, die das Ausmaß der individuellen Eisenüberladung und deren Folgen (siehe "*Symptome*") sowie deren Verlauf während der Eisenentzugsbehandlung (siehe "*Therapie*") beschreiben, sind Voraussetzungen für eine optimal und individuell angepasste Therapie und damit für eine verbesserte Langzeitprognose. Kinder und Jugendliche mit angeborenen Formen der Blutarmut (*Anämie*) werden deshalb regelmäßig zur **Erfassung der Eisenlast** untersucht.

4.1. Erfassung der Eisenlast

Die Maßnahmen zur Messung der Eisenüberladung beinhalten die Bestimmung von Eisen in Blut, Leber- und Herzmuskelzellen. Sie werden sowohl vor Beginn als auch während der Behandlung getroffen zur

- Festlegung des anfänglichen Ausmaßes der Eisenüberladung eines Patienten als Grundlage für eine individuelle Behandlungsplanung
- Überwachung der Eisenentzugstherapie

4.1.1. Bestimmung von Eisen im Blut

Eisen, welches zum Beispiel beim Abbau der roten Blutkörperchen nach einer *Bluttransfusion* im Blutkreislauf des Patienten frei wird, bindet dort an ein Transporteiweiß, das *Transferrin*. Wenn viele *Transferrin-Moleküle* mit Eisen beladen (gesättigt) sind, kann man davon ausgehen, dass sich im Organismus viel Eisen befindet. Deshalb bestimmen die Ärzte regelmäßig die so genannte *Transferrin-Eisen-Sättigung* im Blut.

Außerdem wird stetig eine kleine Menge an Speichereisen (*Ferritin*) aus der Leber und anderen Speicherzellen ins Blut freigesetzt. Aus diesem Grund kann auch die Konzentration an Ferritin im Blut (im *Serum*) herangezogen werden, um die individuelle Eisenbelastung des Patienten einzuschätzen. Die Normalwerte für die *Transferrin-Eisen-Sättigung* und die *Ferritinspiegel* im Serum sind einerseits vom Alter eines Kindes, andererseits auch von anderen Faktoren wie zum Beispiel gleichzeitig bestehenden Entzündungen abhängig.

In der Regel sind diese Werte bei Patienten mit angeborenen Anämien aber auch bei Entzündungen höher als bei gleichaltrigen Gesunden. Durch die Bestimmung des Serumferritins im Verlauf (so genannter "*Serumferritin-Trend*") kann sowohl das Ansprechen auf die Eisenentzugsbehandlung (siehe "*Therapie*") als auch die individuelle Eisenbelastung nach regelmäßigen *Bluttransfusionen* erfasst, und sogar das individuelle Risiko für die Entwicklung bestimmter Spätfolgen wie der Herzmuskelschädigung (siehe "*Symptome*") abgeschätzt werden.

4.1.2. Bestimmung von Eisen in der Leber

Die Leber kann große Mengen an Eisen speichern. Sie enthält mehr als 70 % des gesamten Eisenspeichers des Körpers. Aus diesem Grund spiegelt das Lebereisen die Gesamteisen-Last des

Organismus wieder. Wissenschaftliche Untersuchungen haben auch gezeigt, dass sich mit Hilfe des Lebereisens Aussagen über die Zukunftsaussichten des Patienten, insbesondere im Hinblick auf das Risiko für die Entwicklung von Leber- oder anderen Organschäden durch die sekundäre Eisenüberladung, machen lassen.

Es gibt verschiedene Verfahren zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration, die im Folgenden erläutert werden.

4.1.2.1. Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT)

Eine detaillierte Beschreibung dieses bildgebenden Verfahrens findet sich bei unseren Patienteninformationen zum Thema ["MRT"](#). Das MRT-Gerät erfasst den Einfluss des gespeicherten Eisens auf die Darstellung der Organe des Körpers. Dabei spielt die Wechselwirkung zwischen dem Eisen und dem Magnetfeld des MRT eine wichtige Rolle. Bei einer Eisenüberladung zeigt das betroffene Organ (zum Beispiel Leber oder Herz) auf einigen MRT-Bildern typische Merkmale, aus denen sich der Schweregrad der Eisenbelastung berechnen lässt. Die MRT ist schmerzlos und birgt keine Strahlenbelastung. Es empfiehlt sich, diese Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen in einem der großen Behandlungszentren durchführen zu lassen. Dort finden sich altersgerechte Untersuchungsbedingungen. Hinzu kommt, dass die Untersuchungsergebnisse von einem Team aus Spezialisten für Kinderblutkrankheiten und zusätzlich von Kinderradiologen ausgewertet werden.

4.1.2.2. Leberbiopsie

Zur direkten Bestimmung der Eisenkonzentration im Lebergewebe bedarf es einer Gewebeentnahme (*Biopsie*). Eine solche Leberbiopsie tut nicht weh, denn der Patient wird zuvor betäubt. Dann wird eine spezielle Nadel durch die Bauchdecke des Patienten in die Leber eingeführt und eine kleine Menge an Lebergewebe entnommen. Bei einer Leberbiopsie kann es manchmal zu Komplikationen wie Blutungen oder Entzündungen kommen. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, wird die Einführung der Nadel mittels *Ultraschall* für den Untersucher sichtbar gemacht und auf diese Weise überwacht. Wegen seiner Risiken müssen die Vor- und Nachteile dieses Eingriffs für jeden Patienten individuell abgewogen werden. Heutzutage wird im Allgemeinen eine Lebereisenmessung durch die MRT angestrebt und nur bei zusätzlichen Fragen (z. B. Leberentzündung, Leberzirrhose) zur feingeweblichen Untersuchung (*Histologie*) eine Leberbiopsie durchgeführt.

4.1.3. Bestimmung von Eisen in der Herzmuskulatur

Alle Patienten ab dem 10. Lebensjahr sollten die Möglichkeit einer regelmäßigen Herzeisenmessung haben. Diese erfolgt mittels *Magnetresonanztomographie* (MRT) des Herzens mit einem sehr speziellen Untersuchungsprogramm, das extra dafür entwickelt wurde. Wie oft diese Messungen wiederholt werden sollten, richtet sich in erster Linie nach dem Ausmaß der Herzeisenüberladung. In der Regel erfolgt die Messung in jährlichen bis zweijährlichen Abständen.

5. Therapie: Wie werden Patienten mit sekundärer Eisenüberladung behandelt?

Kinder und Jugendliche mit angeborener Blutarmut (*Anämie*) sollten vom Kinderarzt in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Behandlungszentrum behandelt werden. So kann die Betreuung durch ein erfahrenes Behandlungsteam stattfinden, das aus Ärzten und anderen Mitarbeitern (wie Krankenschwestern und -pflegern, Sozialarbeitern, Physiotherapeuten, Psychologen) besteht. Die regelmäßige Vorstellung des erkrankten Kindes in solch einem Zentrum ist sehr wichtig, damit der Krankheitsverlauf sorgfältig überwacht werden kann. Komplikationen der Eisenüberladung wie beispielsweise Funktionsstörungen der Leber oder des Herzens, können auf diese Weise frühzeitig erkannt und unmittelbar von Spezialisten behandelt werden. Außerdem können Fragen zum Umgang mit dem erkrankten Kind sowie zu neuen Behandlungsmethoden und aktuellen Forschungsergebnissen fachgerecht beantwortet werden.

In den folgenden Kapiteln erfahren Sie mehr über die medikamentöse Behandlung der sekundären Eisenüberladung sowie über die Behandlung der Probleme, die eine bereits bestehende Eisenüberladung verursachen kann:

5.1. Medikamentöse Entfernung des Eisens aus dem Körper (Eisenentzugstherapie)

Der menschliche Organismus verfügt nicht über einen körpereigenen Mechanismus zur Ausscheidung von überschüssigem Eisen. Bei den meisten Patienten mit angeborenen Anämien erfolgt die Behandlung der sekundären Eisenüberladung deshalb mit Medikamenten, mit deren Hilfe das Eisen aus dem Körper ausgeschleust werden kann. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die mit dem überschüssigen Eisen eine feste Verbindung eingehen, das heißt ein so genanntes Chelat bilden (Chelatbildner, Chelatoren).

Der Beginn einer Eisenentzugstherapie ist angezeigt, wenn das im Blut des Patienten gemessene Speichereisen (*Ferritin* im Serum) wiederholt über einem bestimmten Wert liegt (größer 1000 µg/l) liegt ohne dass dem z. B. eine Entzündung zugrunde liegt, und/oder und/oder der Lebereisengehalt (siehe "*Diagnostik*") eine bestimmte untere Grenze (in der Regel 4,5 mg/g Trockengewicht) übersteigt. Diese Grenzwerte werden in der Regel nach etwa 10 - 15 *Transfusionen* (je nach Transfusionsmenge) erreicht.

Eine Eisenentzugstherapie kann bei Kindern und Jugendlichen unerwünschte Nebenwirkungen haben. Damit diese frühzeitig erkannt werden und die Ärzte entsprechend rechtzeitig darauf reagieren können, sollten folgende Körperfunktionen der Patienten regelmäßig (wöchentlich, monatlich, vierteljährlich bis jährlich - je nach individueller Situation) durch die angegebenen Maßnahmen/Untersuchungen kontrolliert werden:

- Sehkraft: Vorstellungen beim Augenarzt
- Hörleistung: Hörprüfung (Audiometrie)
- Skelett: körperliche Untersuchung (Wachstumsverlauf)

- Gelenke: körperliche Untersuchung (Gelenkprüfung)
- Niere: Blutentnahmen (Kreatinin, Blutsalze), Urinkontrollen (Eiweiß im Urin)
- Knochenmark: Blutentnahme (Anzahl der weißen Blutkörperchen, *Differentialblutbild*)
- Zinkspiegel im Blut: Blutentnahme

5.1.1. Eisenbindende Medikamente (Chelatbildner, Chelatoren)

Derzeit kommen drei verschiedene Eisenbinder zum Einsatz. Abhängig vom Alter des Patienten handelt es sich hierbei entweder um das **Deferoxamin** (DFO), welches mit verschiedenen Techniken über die Haut (*subkutan*), über einen Muskel (*intramuskulär*) oder über eine Vene (*intravenös*) verabreicht werden kann, oder das **Deferasirox** (DSX), welches die Patienten schlucken können (*oraler* Chelatbildner). Für einige Kinder, für die diese Behandlung nicht in Frage kommt, steht außerdem der orale Chelatbildner **Deferipron** (DFP) zur Verfügung. Dieser sollte aber nicht bei jeder Form der Blutarmut eingesetzt werden. Bei manchen Kindern und Jugendlichen reicht die Standard-Therapie mit einem Eisenbinder nicht aus und es ist eine intensivere Therapie nötig.

5.1.1.1. Deferoxamin (DFO)

Deferoxamin (DFO) war das erste Medikament aus der Gruppe der Chelatoren. DFO wurde in den frühen 1970er Jahren für die Therapie der Thalassämia major eingeführt.

Weil DFO nicht gut über die Darmschleimhaut aufgenommen wird und weil DFO sehr schnell aus dem Blut über die Niere ausgeschieden wird, muss man das Medikament als kontinuierliche Infusion verabreichen. Das passiert in der Regel über eine unter der Haut (subkutan) liegende Verweilkanüle. Von einigen Patienten wird für die Infusion auch ein *Zentraler Venenkatheter* (Port-Systeme) genutzt, so dass dann die Infusion intravenös erfolgt. Idealerweise würde die DFO-Infusion rund um die Uhr, Tag für Tag, erfolgen. Das ist meist nicht praktikabel. Daher wird in der Regel empfohlen, DFO nächtlich über mindestens 10-12 Stunden zu infundieren, an so vielen Tagen pro Woche wie möglich, mindestens jedoch an fünf Tagen.

DFO funktioniert auf zwei Arten: zum einen bindet es fest an Eisen, und in der Folge entsteht das Chelat Ferrooxamin. Dieses kann (im Gegensatz zum freien Eisen) vom Körper ausgeschieden werden. Zum anderen setzt es sehr schnell die gewebeschädigende Wirkung von Eisen herab, indem es die Bildung von freien Radikalen verhindert.

DFO bindet hauptsächlich das freie Eisen, welches beim Abbau der roten Blutkörperchen (*Erythrozyten*) frei wird. Das Eisen wird anschließend über den Urin ausgeschieden. In geringerem Ausmaß bindet sich DFO an das Eisen, welches beim Abbau von Speichereisen in den Leberzellen frei wird. Diese Verbindung wird dann auch mit dem Stuhl aus dem Körper entfernt. Aufgrund seiner *Molekülgröße* ist DFO allerdings nicht in der Lage, zusätzlich zu den Leber- in andere Körperzellen wie Herzmuskelzellen einzudringen und dort Eisen zu binden. Somit reicht die Behandlung mit DFO allein bei Patienten mit Herzproblemen nicht aus. Neben der Zuverlässigkeit bei der empfohlenen Anwendung durch den Patienten hängt der Erfolg einer Behandlung mit DFO auch vom Ausmaß

der Eisenüberladung sowie von einem ausreichenden Vitamin C-Spiegel im Körper ab. Daher kann eventuell die zusätzliche Zufuhr von Vitamin C notwendig sein. Das (zur normalen Nahrung) zusätzliche Vitamin C darf aber jeweils erst nach Start der täglichen DFO-Verabreichung gestartet werden, weil es sonst auch schädliche Effekte haben könnte. Auf jeden Fall muss eine zusätzliche Vitamin C-Einnahme vorher immer mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

5.1.1.1.1. Nebenwirkungen der Deferoxamin-Therapie und deren Behandlung

Hautreaktionen: Reaktionen wie Juckreiz, Rötung, Schwellung, und Schmerzen können im Bereich der Einstichstellen vorkommen. Deshalb sollten diese möglichst viel gewechselt werden. Auch können Schmerzen gemildert werden, indem eine lokal betäubende Salbe oder ein Betäubungspflaster 30 - 60 Minuten vor der DFO-Behandlung auf die geplante Einstichstelle aufgetragen wird. Ebenso gibt es bestimmte Salben gegen Rötung und Juckreiz. Bei Schwellungen hilft das Auflegen einer warmen Kompresse nach Ende der DFO-Infusion. Je schneller das DFO verabreicht wird, desto häufiger treten Schwellungen und Rötungen auf. Daher kann es auch helfen, die DFO Infusionsdauer zu verlängern.

DFO-Allergie: *Allergien*, das heißt schwere Abwehrreaktionen des Körpers gegen DFO, kommen insgesamt selten vor. Allergische Reaktionen treten in der Regel bei manchen Patienten auf, die gerade erst mit der DFO-Therapie begonnen haben. Jedoch können auch Patienten, die bereits regelmäßig DFO erhalten, milde Formen der folgenden allergischen Reaktionen bei sich feststellen, über die die Eltern den behandelnden Arzt unbedingt informieren sollten.

Eltern sollten wissen: Folgende Reaktionen können Abwehrmechanismen widerspiegeln und Anzeichen einer allergischen Reaktion gegen DFO sein: allgemeines Unwohlsein, Kribbelgefühle, Schläfrigkeit, großflächiger roter Hautausschlag, Quaddelbildung der Haut, Anschwellen von Gesicht, Händen und Füßen, Luftnot, schneller Herzschlag, Fieber und Muskelschmerzen

Falls eine dieser Komplikationen auftritt, werden die Ärzte die laufende DFO-*Infusion* unverzüglich stoppen und Sie über andere Behandlungsmöglichkeiten informieren. Hierzu gehört beispielsweise so genannte Desensibilisierung, bei der durch Gabe bestimmter Substanzen die Abwehrreaktionen des Körpers gegen das DFO abgeschwächt werden können. Alternativ kann ein anderer Eisenbinder verabreicht werden.

Hör- und Sehstörungen: Bei manchen Patienten, die regelmäßig DFO erhalten, können Innenohrschäden und Sehstörungen auftreten. Die Patienten klagen dann über Ohrgeräusche wie einen dauerhaften Klingelton im Ohr (Tinnitus) oder über Schwerhörigkeit, besonders von hohen Tönen. Andere fallen durch Nachtblindheit, Verschwommensehen, herabgesetzte Sehschärfe oder eine gestörte Farbwahrnehmung auf. Um diesen Nebenwirkungen vorzubeugen, kontrollieren die Ärzte das Ausmaß der individuellen Eisenüberladung (siehe "*Diagnostik*"), um die DFO-Dosis jeweils der persönlichen Situation des Kindes oder Jugendlichen anzupassen. Ein erhöhtes Risiko, Hör- oder Sehstörungen zu entwickeln, haben Patienten

- mit Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)
- die aufgrund psychischer Störungen zusätzlich bestimmte Medikamente (Psychopharmaka) einnehmen müssen

Patienten, bei denen Hör- oder Sehstörungen auftreten, sollten die Therapie mit DFO in Absprache mit dem behandelnden Arzt für eine gewisse Zeit pausieren. Wenn die Beschwerden verschwunden sind, kann die Behandlung in einer geringeren Dosis als zuvor fortgesetzt werden.

Skelettveränderungen: Die Verabreichung von hoch dosiertem DFO bei eher niedriger Eisenlast kann, besonders bei sehr kleinen Kindern (jünger als 3 Jahre), zu Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Wachstumsverzögerungen führen. Diese Nebenwirkungen bilden sich zurück, nachdem die DFO-Dosis vermindert beziehungsweise individuell angepasst wurde.

Eltern sollten wissen: Wenn Hör-, Seh- oder Wachstumsstörungen frühzeitig erkannt werden, sind sie in der Regel gut beherrschbar und bilden sich vollständig zurück. Es ist daher sehr wichtig, dass bei Kindern und Jugendlichen, die dauerhaft DFO erhalten, in regelmäßigen Abständen die individuelle Eisenlast überprüft, der Wachstumsverlauf kontrolliert sowie ein Hör- und ein Sehtest durchgeführt werden.

Infektionen: Infektionen bei kommen bei DFO-Patienten nicht selten vor und werden meist durch den Erreger "Yersinia enterocolitica" verursacht. Das liegt daran, dass das Wachstum dieser Bakterien eisenabhängig ist und durch DFO verstärkt wird. Yersinien-Infektionen können bei Patienten mit Eisenüberladung sehr schwerwiegend verlaufen. Daher ist es wichtig, dass sie frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Eltern sollten wissen: Anzeichen einer Yersinieninfektion sind vor allem Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Gelenkschmerzen, Halsschmerzen, Fieber. Bei Auftreten dieser Beschwerden sollte sofort der behandelnde Arzt informiert werden.

Der behandelnde Arzt wird dann die DFO-Therapie unterbrechen, bis die Beschwerden abgeklungen sind und eine ausreichende Behandlung mit *Antibiotika* erfolgt ist.

Anwendung von DFO in der Schwangerschaft: Es gibt noch nicht ausreichend Informationen über die Sicherheit von DFO während der Schwangerschaft. Experten empfehlen daher, dass Schwangere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nicht mit DFO behandelt werden sollten. Danach sollten die Gründe für eine DFO-Behandlung bei Schwangeren immer individuell und vorsichtig abgewogen werden. In der Stillzeit kann die DFO-Therapie wiederaufgenommen werden.

5.1.1.2. Deferipron (DFP)

Wie DFO geht Deferipron (DFP) mit Eisen eine feste Verbindung ein, welche dann über den Urin ausgeschieden wird. Weil das DFP-Molekül sehr klein ist, kann es rasch über die Darmschleimhaut aufgenommen werden. Daher können die Patienten das Medikament in Tablettenform schlucken. DFP wirkt länger als DFO, weil es langsamer verstoffwechselt wird. Es muss aber drei Mal am Tag eingenommen werden, da sonst keine ausreichender Wirkspiegel aufrecht erhalten werden kann. Seine Wirksamkeit hängt zum einen von der Eisenbelastung des Patienten und zum anderen von der verabreichten Dosis ab. Das Eisen, das von DFP gebunden wird, stammt aus dem gleichen Eisen-"Pool", aus dem auch DFO Eisen binden kann. Das heißt, DFP bindet freies Eisen im Blut.

Weiterhin kann es - im Gegensatz zu DFO - in die Herzmuskelzellen eindringen und auch dort Eisen binden und es dann ausschleusen.

Experten empfehlen eine Behandlung mit DFP für Patienten mit

- Thalassämia major, die nicht zusätzlich an einer Leberentzündung (*Hepatitis*) leiden und bei denen eine Behandlung mit DFO aus individuellen Gründen ungeeignet ist (siehe oben: "*Nebenwirkungen der Deferoxamin-Therapie und deren Behandlung*")
- sehr schwerer Eisenüberladung, insbesondere Eisenbeladung des Herzens; hierbei vorzugsweise in Kombination mit DFO.

5.1.1.2.1. Nebenwirkungen der Deferipron (DFP)-Therapie und deren Behandlung

Mangel an weißen Blutzellen (Neutropenie), Infektionen: Die schwerste Nebenwirkung von DFP ist die Abnahme der Anzahl der weißen Blutzellen (*Leukozyten*), besonders der neutrophilen *Granulozyten*. Diese haben eine wichtige Rolle im Schutz und im Kampf gegen Infektionen. Bei einem Mangel an weißen Blutzellen (*Neutropenie*) haben die Patienten daher ein erhöhtes Risiko, an einer Infektion zu erkranken. Aus diesem Grund wird das Blut von Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit DFP erhalten, regelmäßig untersucht. Dabei wird sowohl die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen als auch die Anzahl ihrer verschiedenen Unterformen wie der neutrophilen Granulozyten bestimmt (*Differentialblutbild*).

Eltern sollten wissen: Zeichen einer Infektion sind vor allem Fieber, Halsschmerzen, Schnupfen, Husten, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Antriebslosigkeit. Bei Auftreten dieser Beschwerden sollte sofort der behandelnde Arzt informiert werden.

Der behandelnde Arzt wird dann die DFP-Therapie pausieren, bis die Beschwerden abgeklungen sind und eine ausreichende Behandlung mit *Antibiotika* stattgefunden hat. Danach normalisiert sich die Leukozytenzahl in der Regel wieder. Bei manchen Patienten mit einer sehr schweren Neutropenie wird oft nachgeholfen mit einem Medikament, das die Bildung von Leukozyten im *Knochenmark* anregt (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor, GCSF).

Gelenkschmerzen (Arthralgien): Einige Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche mit hoher Eisenlast, die entsprechend hoch dosiertes DFP erhalten, klagen während der Behandlung über Gelenkschmerzen und -schwellungen, vor allem in Knien, Knöcheln, Ellenbogen, Hüfte oder in der Lendenwirbelsäule. Diese Beschwerden können manchmal sogar zu vorübergehenden Bewegungseinschränkungen führen. Man geht derzeit davon aus, dass es sich hierbei um eine Entzündungsreaktion handelt, die durch eine zeitweilige Umverteilung von Eisen aus verschiedenen Körperregionen in die Gelenke entsteht.

Beim Auftreten von Gelenkbeschwerden wird der behandelnde Arzt die Einnahme von Schmerzmitteln empfehlen. Er wird auch die DFP-Dosis verringern oder die Behandlung sogar für eine Weile aussetzen, besonders bei Patienten, bei denen die Gelenke angeschwollen sind. In der Regel bilden sich die Schmerzen und Schwellungen dann komplett zurück. Danach kann DFP wieder eingenommen werden, allerdings in einer geringeren Dosis als zuvor. Außerdem sollten regelmäßige Gelenkprüfungen durch den Arzt stattfinden, denn Kinder und Jugendliche, bei denen

schon einmal Gelenkbeschwerden während der DFP-Therapie aufgetreten sind, haben ein höheres Risiko, diese wieder zu entwickeln, als andere Patienten, die DFP erhalten.

Magen- und Darmbeschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein, Durchfall oder Bauchschmerzen treten bei einem Teil der Patienten auf, die DFP regelmäßig einnehmen. Die Beschwerden sind in der Regel milde, so dass meist keine Behandlung nötig ist. Andere Medikamente wie „Magenschutz-Tabletten“ oder Medikamente gegen Übelkeit können die Beschwerden zusätzlich vermindern. Ihre Einnahme sollte allerdings mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Die Übelkeit kann zusätzlich vermindert werden, wenn DFP zu den Mahlzeiten eingenommen wird.

Zinkmangel: Zink ist wie Eisen ein Metall. Es wird im Körper für eine Vielzahl an Stoffwechselfunktionen benötigt wie beispielsweise für das Wachstum und die normale Entwicklung einer gesunden Haut. DFP bindet nicht nur Eisen, sondern auch andere Metalle wie Zink und kann diese so auch aus dem Körper entfernen. Deshalb entwickeln Patienten während der DFP-Therapie oft einen Zinkmangel. Kinder und Jugendliche, die zusätzlich an Zuckerkrankheit (*Diabetes mellitus*) leiden, haben dafür ein erhöhtes Risiko. Die Experten empfehlen für alle Patienten eine jährliche Kontrolle der Zinkspiegel im Blut. Kinder und Jugendliche mit Zinkmangel sollten in Absprache mit dem behandelnden Arzt Zinktabletten einnehmen.

Anwendung von DFP in der Schwangerschaft: Der Einsatz von DFP in der Schwangerschaft und in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

5.1.1.3. Deferasirox (DSX)

Deferasirox bildet mit Eisen eine feste Verbindung, die dann fast ausschließlich über den Stuhl ausgeschieden wird. DSX wird nur langsam in der Leber abgebaut und hat somit eine lange Wirkungszeit. Es muss daher nur einmal täglich eingenommen werden, um gut zu wirken. Deferasirox liegt in der Regel in Form von Filmtablettenform vor. Die Tabletteneinnahme sollte, wenn möglich, nach einer Nahrungspause von mindestens zwei Stunden erfolgen, vor allem aber immer von einer kleinen Mahlzeit gefolgt oder begleitet werden. Das hilft, die Aufnahme von DSX aus dem Darm zu erleichtern. In anderen Ländern ist noch eine früher auch hierzulande eingesetzte Form von DSX-Tabletten verfügbar, die vor der Einnahme in Wasser oder Saft aufgelöst und dann vor einer Mahlzeit eingenommen werden müssen.

DSX bindet an das freie Eisen im Blut, kann allerdings auch in Leber- und Herzmuskelzellen eindringen und diese von überschüssigem Eisen befreien.

Experten empfehlen eine Behandlung mit DSX für Patienten mit

- Thalassaemia major, die regelmäßig Bluttransfusionen erhalten und die 6 Jahre alt oder älter sind
- Thalassaemia major im Alter von zwei bis fünf Jahren, bei denen eine Behandlung mit DFO aus individuellen Gründen ungeeignet ist (siehe oben: "*Nebenwirkungen der Deferoxamin-Therapie und deren Behandlung*")

- anderen Anämieursachen und Eisenüberladung aufgrund von Transfusionen, die mindestens zwei Jahre alt sind und bei denen eine Behandlung mit DFO aus individuellen Gründen ungeeignet ist (siehe oben: "*Nebenwirkungen der Deferoxamin-Therapie und deren Behandlung*")
- Thalassaemia intermedia und Eisenüberladung auch ohne Transfusionsabhängigkeit und Indikation für eine Eisenentzugstherapie, bei denen eine Behandlung mit DFO aus individuellen Gründen ungeeignet ist.

Arzneimittel wie Rifampicin (Antibiotikum), Phenobarbital oder Phenytoin (Medikamente gegen Epilepsie) und andere mehr können einen Abfall der DSX-Konzentration im Blut bewirken. Dadurch kommt es zu einer verringerten Wirksamkeit von DSX.

Eltern sollten wissen: Die Einnahme zusätzlicher Medikamente während der DSX-Therapie sollte immer mit dem behandelnden Arzt abgesprochen und von ihm überwacht werden.

5.1.1.3.1. Nebenwirkungen der Deferasirox (DSX)-Therapie und deren Behandlung

Magen- und Darmbeschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein, Durchfall oder Bauchschmerzen treten bei etwa 20 % der Patienten, meist innerhalb der ersten Wochen der Einnahme, auf. Die Beschwerden lassen später häufig nach. Nur selten ist es erforderlich, dass der Arzt die DSX-Dosis verringert oder die Behandlung unterbricht.

Juckender Hautausschlag: Ungefähr 10% aller Patienten entwickeln während der DSX-Behandlung einen juckenden Hautausschlag, der entweder auf Hand- oder Fußinnenflächen oder am ganzen Körper auftritt. Dieser Ausschlag entsteht gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Wochen der Therapie auf und lässt im Verlauf meist von selbst nach. Daher muss die DSX-Behandlung nur selten verändert oder pausiert werden.

Funktionsstörungen der Niere: Bei knapp einem Drittel der Kinder und Jugendlichen kann es zu Funktionsstörungen der Niere kommen. Deshalb müssen während der DSX-Therapie bestimmte Werte im Blut und Urin, die die Funktionstüchtigkeit der Nieren widerspiegeln, regelmäßig überprüft werden (siehe "*Diagnostik*"). Sind diese Werte wiederholt nicht normal, wird der behandelnde Arzt die DSX-Dosis verringern oder - seltener - die Behandlung beenden. Danach kommt es gewöhnlich zu einer Normalisierung der Nierenwerte. Patienten, bei denen bereits vor einer geplanten Eiseneleminationstherapie eine Nierenfunktionsstörung bekannt ist, sollten allerdings kein DSX erhalten.

Funktionsstörungen der Leber: Leberfunktionsstörungen kommen während einer DSX-Therapie insgesamt selten vor. Ist allerdings vor der Therapie eine Lebererkrankung oder -funktionsstörung bekannt, werden die Vor- und Nachteile der Gabe von DSX streng gegeneinander abgewogen. Eine regelmäßige Kontrolle der Werte im Blut, die auf die Leberfunktion Rückschlüsse zulassen (Leberenzyme, Transaminasen) sollte während der Behandlungszeit immer erfolgen (siehe "*Diagnostik*").

Hör- oder Sehstörungen: Obwohl nur wenige Patienten über Hör- oder Sehstörungen klagen, wird während der Therapie mit DSX eine jährliche Kontrolle beim Augenarzt sowie Hörprüfungen empfohlen.

Anwendung von DSX in der Schwangerschaft: Der Einsatz von Deferasirox in der Schwangerschaft und in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

5.1.1.4. Vorgehen bei sehr schwerer Eisenüberladung oder bei schlechtem Ansprechen der Eisenüberladung auf die Standard-Eiseneliminationstherapie

Bei einigen Kindern und Jugendlichen mit sekundärer Eisenüberladung reicht eine Standard-Eiseneliminationstherapie oft nicht aus, um die Erkrankung zu beherrschen. Sowohl zur raschen Entgiftung als auch, um eine kontinuierliche Verringerung der Eisenlast zu bewirken, ist bei diesen Patienten eine intensivere Therapie notwendig. Diese wird insbesondere empfohlen für Patienten mit

- Zeichen der schweren Herzeisenüberladung in der *Magnetresonanztomographie* (MRT; siehe Kapitel "*Diagnostik*")
- neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen
- *chronischem* Herzversagen
- hoher Lebereisenkonzentration
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) oder anderen Störungen des Zuckerstoffwechsels

Der behandelnde Arzt wählt dann, jeweils an den individuellen Zustand des Kindes angepasst, zwischen folgenden Maßnahmen:

- Bei Therapie mit Deferasirox: Dosis maximal erhöhen und Aufteilung der Gesamt-Tagesdosis auf zwei Einzeldosen
- Kombination von Deferasirox und Deferipron, vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schweren Herzrhythmusstörungen und bei deutlicher Eisenüberladung des Herzmuskels (siehe Kapitel "*Symptome*"). Dabei werden in der Regel beide Medikamente täglich verabreicht (DSX in einer Gabe meist abends, DFP verteilt auf zwei Gaben, meist morgens und mittags)
- Kombination von subkutan oder intravenöse verabreichtem Deferoxamin und Deferipron in Tablettenform, ebenfalls vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schweren Herzrhythmusstörungen und bei deutlicher Eisenüberladung des Herzmuskels (siehe Kapitel "*Symptome*"). Dabei wird in der Regel DFP täglich in drei Gaben verabreicht, zusätzlich dann an 2-4 Tagen nächtliche oder 24-stündige Infusion von DFO

- Kontinuierliche, meist intravenöse Infusion des Eisenbinders Deferoxamin über 24 Stunden. Bei Einsatz als alleinige Therapie („Monotherapie“) wird angestrebt, diese täglich (7 Tage pro Woche.) zu geben

5.2. Erfassung von Wirksamkeit der Behandlung und deren Nebenwirkungen

Während der Behandlung sollten bestimmte Maßnahmen/Untersuchungen regelmäßig erfolgen, damit sowohl mögliche Komplikationen der Erkrankung (siehe "*Symptome*“), als auch ihr Ansprechen auf die Therapie überwacht sowie deren Nebenwirkungen (siehe "*Therapie*") rechtzeitig erkannt und behandelt werden können.

5.2.1. Überwachung von Krankheitsverlauf/ Wirksamkeit der Behandlung

Im Verlauf der Behandlung wird der Eisenstoffwechsel der Patienten je nach Zustand des Kindes und Stand der Behandlung monatlich bis jährlich untersucht. Nur so kann man sicherstellen, dass die Behandlung auch wirksam ist. Zusätzlich können die Medikamente und deren Dosierungen immer wieder an die individuelle Krankheitssituation des Patienten angepasst werden. Dazu überwachen die Ärzte:

- die Eisenlast im Blut (Serum*ferritin*, Transferrinsättigung im *Serum*)
- den Lebereisengehalt (*MRT*)
- die Eisenbelastung des Herzes (Herz-*MRT*).

5.2.2. Überwachung von Erkrankungsfolgen

5.2.3. Früherkennung und Überwachung von Therapiefolgen

Eine Eisenentzugstherapie kann bei Kindern und Jugendlichen unerwünschte Nebenwirkungen haben (siehe "*Therapie*"). Damit diese frühzeitig erkannt werden und die Ärzte entsprechend rechtzeitig darauf reagieren können, sollten folgende Körperfunktionen der Patienten regelmäßig (wöchentlich, monatlich, vierteljährlich bis jährlich - je nach individueller Situation) durch die angegebenen Maßnahmen/Untersuchungen kontrolliert werden:

- Sehkraft: Vorstellungen beim Augenarzt
- Hörleistung: Hörprüfung (Audiometrie)
- Skelett: körperliche Untersuchung (Wachstumsverlauf)
- Gelenke: körperliche Untersuchung (Gelenkprüfung)
- Niere: Blutentnahmen (Kreatinin, Blutsalze), Urinkontrollen (Eiweiß im Urin)
- Knochenmark: Blutentnahme (Anzahl der weißen Blutkörperchen, *Differentialblutbild*)



- Zinkspiegel im Blut: Blutentnahme

5.3. Behandlung von Komplikationen der Eisenüberladung

Die Therapie der erkrankungsbedingten Komplikationen (siehe "*Symptome*") sollte zur Sicherheit des Patienten und zur Vermeidung von Nebenwirkungen immer in Absprache mit dem Behandlungsteam erfolgen und überwacht werden (siehe "*Diagnostik*"). Viele Beschwerden können zu Hause von den Eltern, andere besser in einem Spezialzentrum behandelt werden. Manche Probleme wie ein plötzliches Herzversagen sind lebensbedrohliche Notfälle und müssen unmittelbar in der Notfallambulanz oder im Rahmen eines *stationären* Aufenthalts im Krankenhaus versorgt werden.

Die Therapie beinhaltet insbesondere folgende Maßnahmen bei verschiedenen Komplikationen:

- **Funktionsstörungen des Herzens:** Beginn einer intensivierten Eisenentzugstherapie (statt der Standardtherapie), Unterstützung der Herzfunktion durch bestimmte Herzmedikamente
- **Leberentzündung ():** Kombinationsbehandlung mit Medikamenten, die Viren abtöten und die das körpereigene Abwehrsystem stärken (zum Beispiel Ribavirin und *Interferon*), Hepatitis C: spezifische antivirale Therapie
- **Störungen des Hormonhaushalts:** Intensivierung der Eisenentzugsbehandlung, Hormonersatztherapie (zum Beispiel Einnahme von Schilddrüsenhormon-Tabletten, Wachstumshormon-Injektionen)
- **Störungen des Knochenstoffwechsels:** Einnahme von Vitamin D- und/ oder Phosphattabletten

6. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit sekundärer Eisenüberladung?

Je früher eine sekundäre Eisenüberladung bei einem Kind oder Jugendlichen mit angeborener Blutarmut (*Anämie*) erkannt und behandelt wird, desto besser sind Lebensqualität und -erwartung der Patienten. Seit Einführung und kontinuierlicher Verbesserung der Eisenentzugstherapie (siehe „*Therapie*“) bestehen bedeutend verbesserte Zukunftsaussichten für die Betroffenen. Darüber hinaus wurde die Gesamtsterblichkeit infolge einer Herzeisenüberladung in den letzten Jahren durch regelmäßige Messungen der Eisenlast des Herzens (siehe "*Diagnostik*") und eine entsprechend angepasste Eisenentzugsbehandlung deutlich gesenkt.

Sowohl die Grundkrankheit (angeborene Anämie) als auch die sekundäre Eisenüberladung selbst können schwere Komplikationen verursachen. Daher sind Lebensqualität und -erwartung der Kinder und Jugendlichen abhängig vom Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung und dem Ausmaß der individuellen Eisenüberladung. Für eine optimale Prognose ist es wichtig, dass die Behandlung von einem spezialisierten Behandlungsteam durchgeführt wird, das eng mit Haus- und Kinderärzten sowie Spezialisten aus anderen Fachdisziplinen zusammenarbeitet. Ebenso sind eine umfassende Aufklärung und Mitarbeit seitens der Betroffenen und ihrer Angehörigen Voraussetzung für einen günstigen Verlauf. Ist solch eine optimale medizinische und psychosoziale Versorgung gegeben, so haben beispielsweise in Europa und den USA, also in Ländern mit hohem sozioökonomischen Standard, viele Patienten eine gute Prognose.

Anmerkung: Bei den Aussagen zur Prognose handelt es sich um statistische Größen. Sie gelten nur für die Gesamtheit der Patienten mit sekundärer Eisenüberladung. Wie die Krankheit eines einzelnen Patienten verlaufen wird, lässt sich aus den Statistiken nicht genau vorhersagen. Die sekundäre Eisenüberladung kann selbst unter günstigsten beziehungsweise ungünstigsten Voraussetzungen ganz unerwartet verlaufen.



Literaturverzeichnis



Glossar

Albumin	Eiweiß, das in der Leber gebildet wird; transportiert wasserunlösliche Stoffe im Blut, im Liquor und anderen Körperflüssigkeiten; regelt mit anderen Faktoren den Druck in den Blutgefäßen
Allergie	krankmachende Überempfindlichkeit gegenüber Stoffen, die von außen mit dem Körper in Kontakt treten. Allergien entstehen aufgrund einer spezifischen Änderung der Immunitätslage; am häufigsten betroffen sind Haut und Schleimhäute.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlappeheitsgefühl.
Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;
Bilirubin	Blutbestandteil; gelbbrauner Gallenfarbstoff; Abbauprodukt des Hämoglobins
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zwecks anschließender (v.a. mikroskopischer) Untersuchung; sie kann z.B. durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (z.B. Zangen, Stanzinstrumenten, Sonden) oder operativ mit dem Skalpell erfolgen.
Bluttransfusion	Übertragung von Blut (Vollblut) oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger;
chronisch	langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer
Differentialblutbild	Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutaussstrich; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind,



ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.

Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut, sie dienen vor allem dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Ferritin	Eiweißstoff, der der Speicherung von Eisen im Körper dient. Der Gehalt an Ferritin im Blut gibt Auskunft über den Zustand des gesamten Eisenspeichers des Organismus.
freie Radikale	Moleküle bzw. deren Bruchstücke oder Atome, die aufgrund ihrer Ladung sehr reaktionsfähig und energiereich sind. Chemische Reaktionen, die unter Beteiligung von freien Radikalen ablaufen, sind nicht mehr rückgängig zu machen (irreversibel).
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60-70% der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2-4%) und basophile Granulozyten (bis 1%). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
Hepatitis	Entzündung der Leber Leberentzündungen können auf unterschiedliche Weise entstehen, beispielsweise im Rahmen einer Infektion mit bestimmten Viren, den so genannten Hepatitis-Viren, nach einer Bestrahlung oder Verletzung und auch bei einer Blutabflussstörung.
Histologie	Lehre von den Geweben des Körpers



Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt zum Beispiel zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
Interferon	Proteine oder Protein-Zucker-Moleküle (Glykoproteine), die als Botenstoffe des körpereigenen Immunsystems v.a. der Abwehr von Virusinfektionen dienen und auch antitumorale Wirkung haben. Sie werden von verschiedenen Zellen gebildet, v.a. von weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Zellen des Bindegewebes (Fibroblasten). Interferon kann auch gentechnologisch hergestellt und bei verschiedenen Virus- und Krebserkrankungen im Rahmen einer Therapie eingesetzt werden (Immuntherapie).
intramuskulär	"in den Muskel hinein" oder "in einem Muskel"; ein Medikament kann z.B. in den Muskel injiziert werden.
intravenös	bedeutet "in eine Vene hinein" oder "in einer Vene"; hier: z.B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
Knochenmark	Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.
Leukozyten	weiße Blutkörperchen; sie dienen, als Zellen des Immunsystems, der Abwehr von Krankheitserregern und der Bekämpfung von Infektionen. Außerdem beseitigen sie die durch den Zerfall von Körperzellen anfallenden Zelltrümmer. Zu den Leukozyten



gehören die Granulozyten (mit 60-70%), die Lymphozyten (20-30%) und die Monozyten (2-6%). Leukozyten werden hauptsächlich im Knochenmark gebildet. Dieser Vorgang wird Leukopoese genannt.

Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Molekül	chemische Verbindung aus zwei oder mehr miteinander verbundenen Atomen
MRT	Abkürzung für Magnetresonanztomographie, eine sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers
Neutropenie	Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut, wodurch die Anfälligkeit für bakterielle Infektionen erhöht wird. Extremform der Neutropenie ist die Agranulozytose.
oral	zum Mund gehörend, durch den Mund, vom Mund her
Serum	Der klare Anteil jeder Körperflüssigkeit, die von ihren Zellbestandteilen getrennt wurde. I. e. S.: der durch Blutgerinnung von Fibrin und Blutzellen befreite wässrige und leicht gelb gefärbte Bestandteil des Blutes; i.w.S. auch der Gehirnrückenmarks-Flüssigkeit (Liquor).
stationär	hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus
subkutan	unter die Haut, Verabreichungsform von Medikamenten
Transferrin	Eiweiß zum Eisentransport im Blut. Transferrin ist ein häufiges Eiweiß im Blutplasma. Das an Transferrin gebundene Eisen macht beim Menschen etwa 0.1% des gesamten Körpereisens aus.
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Ultraschall	bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Organen; es werden dabei Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger



(Schallkopf) aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.

Virus

infektiöser Partikel ohne eigenen Stoffwechsel, der für seine Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen ist, auf die er meist krankheitserregend wirkt (lateinisch virus bedeutet Schleim, Gift)