

S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Secondary Iron Overload in Patients with Congenital Anemia

Autoren

H. Cario¹, R. Grosse², G. Janßen³, A. Jarisch⁴, J. Meerpohl⁵, G. Strauss⁶

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Schlüsselwörter

- Eisenüberladung
- sekundäre Hämochromatose
- Häm siderose
- Chelattherapie
- angeborene Anämie
- Leitlinie

Key words

- iron overload
- secondary hemochromatosis
- hemosiderosis
- chelation
- congenital anemia
- guideline

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265178>
 Online-Publikation: 22.9.2010
 Klin Padiatr 2010; 222: 399–406
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0300-8630

Korrespondenzadresse

PD Dr. Holger Cario
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Hämatologie und Onkologie
 Eythstraße 24
 89075 Ulm
 Germany
 Tel.: +49/731/5005 7220
 Fax: +49/731/5005 7449
 holger.cario@uniklinik-ulm.de

Zusammenfassung

▼
 In Deutschland und Mitteleuropa sind die einer sekundären Eisenüberladung zugrunde liegenden, angeborenen Erkrankungen selten. Die klinische Versorgung der Patienten erfolgt überwiegend dezentral. Zwangsläufig sind die Erfahrungen der einzelnen Kliniken in der Behandlung der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien begrenzt. Erst seit wenigen Jahren sind mehrere alternative Möglichkeiten zur Behandlung der sekundären Eisenüberladung, einschließlich der „intensivierten“ Chelattherapie, verfügbar, für die in unterschiedlichem Ausmaß Erfahrungen und publizierte Daten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Neue Entwicklungen waren in den letzten Jahren auch im Bereich der Diagnostik und Therapieüberwachung, insbesondere die nicht-invasiven Methoden der Magnetresonanztomografie zur Herz- und Lebereisenbestimmung betreffend, zu verzeichnen. Aus den angeführten Gründen wurde eine Leitlinie zur rationalen und effizienten Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung notwendig. Die Verabschiedung der Leitlinie erfolgte nach formaler Konsensfindung im Rahmen einer beschließenden Konferenz unter Beteiligung der GPOH und der DGHO. Im Zentrum der Leitlinie stehen 9 Konsensempfehlungen zu den Themen Diagnostik (Eisenstatus, Siderose-bedingte Organschäden, Nebenwirkungen), Beginn der Eiseneliminationstherapie, Indikationen zur intensivierten Therapie, Eisenelimination bei spezifischen Krankheitsbildern und Eisenelimination nach Stammzelltransplantation. Die Empfehlungen werden hier im Detail vorgestellt und erläutert. Für den vollständigen Text der Leitlinie sei auf die AWMF-Homepage verwiesen (www.leitlinien.net).

Abstract

▼
 In Germany and Central Europe, congenital disorders leading to secondary hemochromatosis are rare. The majority of these patients are treated in peripheral medical institutions. As a consequence, the experience of each institution in the treatment of secondary hemochromatosis in patients with congenital anemia is limited. Recent developments concerning new chelating agents, their combination for intensified chelation and new possibilities to diagnose and monitor iron overload have important consequences for the management of patients with secondary hemochromatosis and increase its complexity enormously. Therefore, the development of a guideline for rational and efficient diagnostics and treatment was necessary. The new guideline was developed within a formal consensus process and finally approved by a consensus conference with participants from both the pediatric and adult German hematology societies (GPOH and DGHO). Apart from general information and recommendations, the guideline contains 9 consensus statements on diagnostics (iron status, siderotic complications, chelator side-effects), the start of chelation, indications for intensified chelation, iron elimination in specific disorders, and iron elimination after stem cell transplantation. Here, these consensus statements are presented and discussed in detail. For the complete text of the guideline, please visit the AWMF homepage at www.leitlinien.net.

Hintergrund und Ziele

▼ 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. Siderose-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. In Deutschland und Mitteleuropa sind die einer sekundären Eisenüberladung zugrunde liegenden, angeborenen Erkrankungen selten. Die klinische Versorgung der Patienten erfolgt überwiegend dezentral. Zwangsläufig sind die Erfahrungen der einzelnen Kliniken in der Behandlung der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien begrenzt. Erworbene Ursachen einer sekundären Eisenüberladung, insbesondere das myelodysplastische Syndrom des Erwachsenen, sind häufiger. Eine Behandlung der Eisenüberladung bei diesen Erkrankungen wurde allerdings erst in den letzten Jahren überhaupt in größerem Umfang für sinnvoll erachtet und in ein Gesamttherapiekonzept integriert.

Erst seit wenigen Jahren sind mehrere alternative Therapiemöglichkeiten verfügbar, für die in unterschiedlichen Ausmaß Erfahrungen und publizierte Daten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Für die sogenannte „intensivierte“ Eiseneliminationstherapie für Patienten mit sehr schwerer Eisenüberladung und/oder neu aufgetretenen Komplikationen der sekundären Hämochromatose stehen seit wenigen Jahren ebenfalls verschiedene, effiziente Methoden zur Verfügung [8].

Neue Entwicklungen waren in den letzten Jahren auch im Bereich der Diagnostik und Therapieüberwachung zu verzeichnen. Insbesondere die nicht invasiven Methoden der Magnetresonanztomografie (MRT) zur Herz- und Leber-Eisenbestimmung haben eine zunehmende Bedeutung für die klinische Versorgung von Patienten mit sekundärer Eisenüberladung erlangt.

Aus den angeführten Gründen erschien eine Orientierungshilfe zur rationalen und effizienten Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung in Form einer Leitlinie erforderlich. Die Leitlinie soll auf notwendige diagnostische Maßnahmen hinzuweisen und helfen, überflüssige oder aussageschwache Diagnostik zu vermeiden und letztlich den Patienten eine sinnvolle, wirksame, und nebenwirkungsarme Behandlung der sekundären Eisenüberladung zu ermöglichen. Da es bisher in den von der AWMF anerkannten und publizierten Leitlinien nur in der Leitlinie Thalassämien (025/017) Empfehlungen zur Behandlung der sekundären Eisenüberladung gab, erschien es sinnvoll, bei der Erarbeitung dieser neuen Leitlinie zumindest die ‚häufigsten‘ der insgesamt seltenen angeborenen Anämien, die mit einer sekundären Eisenüberladung einhergehen, zu berücksichtigen. Dazu gehören die Thalassämien, die Sichelzellerkrankheit, die Diamond-Blackfan-Anämie, die kongenitale dyserythropoetischen Anämien (CDA) und andere seltene Anämien. Dabei ist die Leitlinie in 1. Linie auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen, darüber hinaus aber auch auf die Behandlung erwachsener Patienten mit diesen Erkrankungen zur Fortführung der in der Kindheit und Adoleszenz begonnenen Therapie gerichtet. Die abschließende Diskussion und Verabschiedung

der zunächst im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, vertreten durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, erstellten Leitlinie auf der Konsensuskonferenz erfolgte daher unter Einbeziehung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

Letztlich stand bei der Erarbeitung dieser Leitlinie ebenso wie bei allen Anstrengungen zur Erstellung gut begründeter Empfehlungen für Diagnostik und Therapie bei verschiedenen Krankheitsbildern oder -gruppen seitens der in der AWMF vertretenen Fachgesellschaften der Patient im Mittelpunkt. Im Fall der hier vorgestellten Leitlinie geht es um die Verbesserung der klinischen Situation und der Lebensqualität von Patienten mit sekundärer Eisenüberladung durch die Verhinderung von Spätkomplikationen der Eisenüberladung, insbesondere der Kardiomyopathie, des Diabetes mellitus und des Hypogonadismus (mit dem Risiko einer Infertilität) bei Vermeidung von unerwünschten Therapiefolgen.

Methodik

▼ Nach Konstituierung der Autorengruppe erfolgte eine Festlegung der zu berücksichtigenden inhaltlichen Punkte. Die Autoren kamen überein, bei der Erstellung der Leitlinie den Weg eines formalen Konsensusverfahrens zu wählen. Anschließend wurden Themenkomplexe auf die Autoren verteilt, die diese auf der Basis ihrer Expertise und einer Literaturrecherche bearbeiteten. Die vorbereiteten Kapitel wurden dann zunächst auf dem Korrespondenz-Weg diskutiert und schließlich in 2 Konferenzen der Autoren zur weiteren Diskussion und Überarbeitung eingebracht. Dort wurden zu einzelnen ausgewählten Kapiteln zusätzlich zu den darin enthaltenen Informationen und Hinweisen gesonderte Konsensusempfehlungen erarbeitet und schließlich, nach nochmaliger editorielle Überarbeitung, als Entwurf für das weitere formale Konsensverfahren beschlossen. Der Leitlinienentwurf wurde an eine Gruppe von Experten, einschließlich von Vertretern der DGHO gesandt, die auf einem gesonderten Rückmeldebogen zu den einzelnen Konsensusempfehlungen sowie in freier Form zu dem übrigen Leitlinientext Stellung nahmen. Aus den Rückmeldungen wurde die Grundlage für die Diskussion auf der formalen Konsensuskonferenz erarbeitet, an der die überwiegende Zahl der einbezogenen Experten und Autoren teilnahm. Auf der Konferenz wurden offene Fragen diskutiert, anschließend erfolgte eine gesonderte Abstimmung über jede der Konsensusempfehlungen sowie über die gesamte Leitlinie. Die Empfehlungen wurden einstimmig beschlossen.

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien umfasst nach einem einführenden Kapitel zur Pathophysiologie der Eisenüberladung und -toxizität 3 Hauptabschnitte, die Informationen und Empfehlungen zur Diagnostik und Monitoring bei Eisenüberladung, zu einzelnen Verfahren der Eiseneliminationstherapie und schließlich zur Therapie der Eisenüberladung bei speziellen Krankheitsbildern enthalten (► **Tab. 1**). Zu 8 Einzelkapiteln der Hauptabschnitte wurden die genannten 9 Konsensusempfehlungen formuliert. Abgeschlossen wird die Leitlinie mit einem Anhang, in dem zusätzliche Informationen zu den einzelnen Kapiteln enthalten sind.

Tab. 1 Inhalte und Gliederung der S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Unterstrichen sind die Einzelkapitel mit gesonderten Konsensusempfehlungen.

1. Pathophysiologie der Eisenüberladung und -toxizität
2. Diagnostik bei sekundärer Eisenüberladung und Therapie-Monitoring
1. Hintergrund
2. <u>Untersuchungen zur Beurteilung des Eisenstatus</u>
3. Medikamentöse Therapie zur Eisenelemination (Chelattherapie)
1. <u>Beginn und Anpassung der Eiseneleminationstherapie</u>
2. Eisenelemination mit Deferoxamin
3. Eisenelemination mit Deferipron
4. Eisenelemination mit Deferasirox
5. <u>Intensivierte Eiseneleminationstherapie</u>
6. Aderlasstherapie
4. Spezielle Krankheitsbilder
1. <u>Thalassaemia major</u>
2. <u>Sichelzellerkrankheit</u>
3. <u>Diamond-Blackfan-Anämie</u>
4. Seltene Anämien mit Transfusionsbedarf
5. <u>Thalassaemia intermedia und CDA</u>
6. <u>Eiseneleminationstherapie und Stammzelltransplantation</u>
7. Eiseneleminationstherapie und Schwangerschaft
5. Anhang
1. Grenzwerte Lebereisenkonzentration
2. Beispielsituationen Beginn Chelattherapie
3. Eigenschaften Chelatbildner
4. Therapeutischer Index Deferoxamin
5. Dosierungsempfehlungen Deferasirox
6. Berechnung Körpereisengehalt

Empfehlungen

Nachfolgend sollen die Konsensusempfehlungen im Einzelnen vorgestellt und kurz diskutiert werden. Die Empfehlungen sind im Originalwortlaut und Format wie in der Leitlinie dargestellt. Der Gesamttext der Leitlinie ist unter www.leitlinien.net einsehbar.

Konsensusempfehlung 1

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

Die im Konsens empfohlenen Untersuchungen sind tabellarisch gelistet (☉ Tab. 2).

Die Tabelle enthält Untersuchungen zur Erfassung der Eisenüberladung, Untersuchungen zur Erfassung von Sidroseschäden sowie Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Nebenwirkungen der Eiseneleminationstherapie. Bei der Erstellung der Leitlinie gab es intensive Diskussionen vor allem zu Fragen der Notwendigkeit der Lebereisenbestimmung und der dafür empfohlenen Methodik und zur Empfehlung für eine regelmäßige Herzeisenbestimmung. Es bestand allgemeiner Konsens, dass das Serumferritin nicht ausreichend zur Beurteilung des Gesamtkörpereisengehaltes herangezogen werden kann, da es Schwankungen, u.a. infolge seiner Eigenschaft, als Akutphaseprotein zu reagieren, unterliegt. Zur Beurteilung des Körpereisengehaltes wird die Lebereisenbestimmung mit nicht-invasiven Methoden wie MRT oder SQUID empfohlen, da nach einer Leber-

Tab. 2 Konsensusempfehlung 1: Zur Beurteilung der Eisenüberladung, von Organschäden und von Nebenwirkungen der Chelatbildner empfohlene Maßnahmen.

Eisenstoffwechsel	Ferritin monatlich	N	Endokrinologie	Wachstumskurve 3-monatlich	N	
	Transferrinsättigung	E		Pubertätsstadien jährlich (ab 10 Jahre)	N	
	Lebereisengehalt quantitativ jährlich (MRT, SQUID)	N		Knochenalter (ab 10 Jahre)	E	
	Kardio-MRT (T2*) jährlich (ab 10 Jahre)	N		Knochendichtemessung		
				ab 10 Jahre bei Indikation (P. tarda)	E	
Hepatology	ALT, AST, GGT, AP, Bili monatlich	N		ab 16 Jahre jährlich	N	
	ChE, Quick, Alb jährlich	N		Kalzium, Phosphat i. S., 3-monatlich	N	
	Sonografie Abdomen jährlich	N		PTH, Cortisol basal jährlich (ab 10 Jahre)	N	
Kardiologie	Echokardiografie jährlich (ab 10 Jahre.)	N		IGF-1, IGFBP-3 jährlich (ab 10 Jahre)	N	
	EKG jährlich (ab 10 Jahre.)	N		TSH, ft ₄ jährlich (ab 10 Jahre)	N	
	Langzeit-EKG jährlich (ab 16 Jahre)	N		Nüchtern-Glukose jährlich	N	
	Kardio-MRT (funktionell) jährlich (ab 10 Jahre)	N		Oraler Glukosetoleranztest jährlich (ab 10 Jahre)	N	
Chelatbildnertoxizität				Testosteron/Östradiol, LH, FSH,		
	Deferipron			Prolaktin jährlich (ab 13/15 Jahre)	N	
Deferoxamin	Differentialblutbild wöchentlich*	N	Deferasirox	GnRH-Test, STH-Stimulationstests, ggf. nächtlich	E	
	Zink i. S. (nüchtern) jährlich	N			STH-Sekretionsprofil	
	Ophthalmologische Untersuchung jährlich	N			Krea monatlich	N
	Audiometrie jährlich	N			im 1. Monat und bei Dosissteigerung	
	Kreatinin-Clearance jährlich (ab 6 Jahre.)	N			wöchentliche Kontrolle	
Cystatin C 3-monatlich	N		Cystatin C monatlich	N		
				Kreatinin-Clearance jährlich (ab 6 Jahre.)	N	
				ALT, AST, GGT, AP, Bili monatlich	N	
				im 1. Monat und bei Dosissteigerung		
				2-wöchentlich Kontrolle		
				Kalzium, Phosphat i. S., 3-monatlich	N	
				Urin-Stix (Proteinurie?) monatlich	N	
				Ophthalmologische Untersuchung jährlich	N	
				Audiometrie jährlich	N	

*Empfehlung des Herstellers

(N = notwendige Verfahren, E = im Einzelfall nützlich)

biopsie ein, wenn auch geringes, Risiko bedrohlicher Blutungen besteht und es bekannt ist, dass eine inhomogene Verteilung des Eisens im Lebergewebe zur fehlerhaften Einschätzung des Lebereisengehaltes führen kann [1, 3, 12, 14, 26]. Die Empfehlungen zur jährlichen Herzeisenbestimmung erschienen notwendig, da Studien eine klare prognostische Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchung hinsichtlich des Risikos für eine Myokardinsuffizienz oder eine relevante Rhythmusstörung ergaben [2, 17]. Es wurde außerdem in mehreren Studien gezeigt, dass bei einem relevanten Teil der Patienten keine klare Korrelation zwischen Herz- und Lebereisenbelastung besteht, sodass durch die alleinige Lebereisenbestimmung eine schwere Herzeisenüberladung übersehen werden würde [2]. Neben diesen grundlegenden Fragen zur Diagnostik der Eisenüberladung wurde auch die Empfehlung für wöchentliche Blutbildkontrollen unter Deferipron wegen des damit verbundenen Aufwandes insbesondere für die Patienten intensiv diskutiert. Die Empfehlung entspricht der des Herstellers und beruht auf der Beobachtung, dass fatale Verläufe einer schweren Neutropenie insbesondere bei Patienten aufgetreten sind, bei denen keine regelmäßigen Blutbildkontrollen erfolgten, während anderenfalls das Absetzen von Deferipron und in einzelnen Fällen die zusätzliche Gabe von GCSF zur Normalisierung der Neutrophilenzahlen führten [13]. Die Herstellerempfehlung wurde schließ-

lich übernommen, nachdem es auch nach Kontakt mit dem Hersteller von Deferipron nicht möglich war, Daten zu finden, die seltenere Kontrollen rechtfertigen würden.

Konsensusempfehlung 2

Wann sollte eine Eiseneliminationstherapie begonnen werden?

Der Beginn der Eiseneliminationstherapie ist indiziert, wenn die Serumferritinkonzentration bei der regelmäßigen Bestimmung wiederholt $> 1000 \mu\text{g/l}$ liegt (und ein vorübergehender, z.B. inflammationsbedingter, Anstieg ausgeschlossen scheint) und/oder der Lebereisengehalt die untere Grenze des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereiches (methodenabhängig) übersteigt. Je nach Transfusionsmenge werden diese Grenzwerte nach 10–15 Transfusionen (ca. 200 ml Erythrozytenkonzentrat/kgKG = ca. 120 g Erythrozyten/kgKG) erreicht.

In der Empfehlung wurde bewusst auf eine Altersgrenze (z. B. 3 Jahre) verzichtet, da das Erreichen der Indikationskriterien für eine Eiseneliminationstherapie in Abhängigkeit von Beginn und Intensität der Transfusionsbehandlung variiert. Die Grenzwerte für Serumferritin und Transfusionsmenge entsprechen den seit vielen Jahren aufgrund empirischer Daten etablierten Indikationskriterien (s. **Abb. 1**) [20]. Der bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptable Bereich der Lebereisenkon-

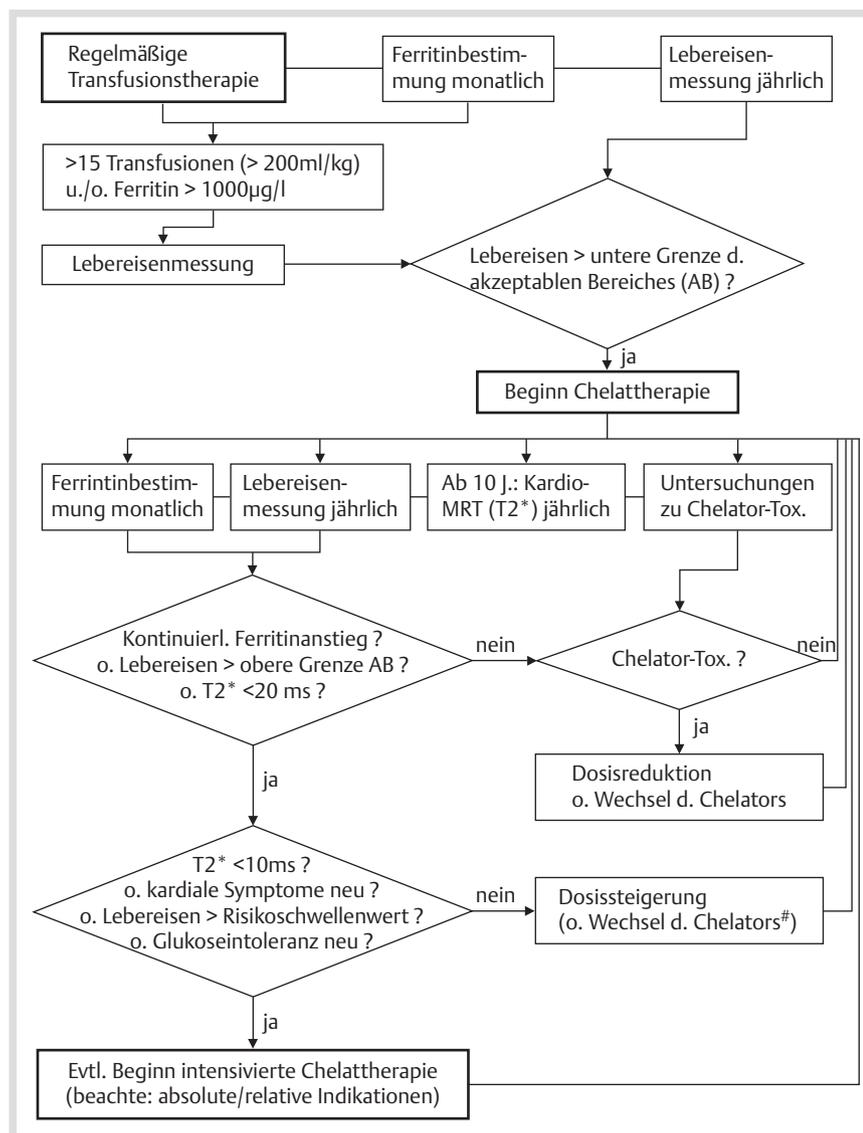


Abb. 1 Flussschema zu Beginn und Steuerung der Eiseneliminationstherapie auf der Basis der empfohlenen Diagnostik zur Erfassung der Eisenüberladung bei regelmäßig transfundierten Patienten mit angeborenen Anämien. #: z. B. Wechsel auf Deferipron bei Patienten mit Thalassaemia major, niedrigem Lebereisengehalt und pathologischen $T2^*$ -Werten.

zentration soll ein tolerables Gleichgewicht zwischen Verhinderung von Sideroseschäden und Vermeidung von Chelatornebenwirkungen gewährleisten [19]. Er beruht auf Beobachtungen bei Patienten mit heterozygoter hereditärer Hämochromatose, die eine Lebereisenkonzentration in diesem Bereich zeigen, ohne dass damit Folgeerkrankungen verbunden sind. Allerdings ist festzustellen, dass bei diesen Patienten das Lebereisen erst im späteren Erwachsenenalter, nicht jedoch schon im frühen Kindesalter in den genannten Bereich ansteigt. Es ist auch bekannt, dass bereits eine Lebereisenkonzentration oberhalb der Untergrenze dieses Bereiches zu einer Aktivierung der Fibrogenese führt [24]. Da neben der Eisenkonzentration auch die Akkumulationsgeschwindigkeit, die Expositionsdauer und andere Faktoren für die Toxizität von Bedeutung sind, sind daher prinzipiell auch bei Berücksichtigung dieses akzeptablen Bereiches siderosebedingte Folgeschäden nicht auszuschließen. Insofern handelt es sich vermutlich nicht um einen „optimalen therapeutischen Bereich“, und eine künftige Korrektur der Grenzen dieses Bereiches erscheint in Abhängigkeit von den Erfahrungen mit den neueren Chelatbildnern möglich.

Bei den Absolutwerten für die Grenzen des Bereiches ist zu beachten, dass diese in Abhängigkeit von dem Untersuchungsverfahren variieren. Hintergrund hierfür ist die Abhängigkeit der Lebereisenkonzentration in Leberbiopsieproben von deren Aufarbeitung [12].

Konsensusempfehlung 3

Wann sollte eine intensivierete Eiseneliminationstherapie begonnen werden?

Der Beginn einer intensivierten Eiseneliminationstherapie wird bei folgenden Indikationen empfohlen:

Absolute Indikationen

- ▶ *kardiale MRT-T2*-Werte < 10 ms*
- ▶ *neu auftretende Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz*

Relative Indikationen

- ▶ *Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes*
- ▶ *gestörte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus*

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

Die absoluten Indikationen für eine intensivierete Chelattherapie (s. **Abb. 1**) ergeben sich aus der Bedeutung kardialer Sideroseschäden als häufigste Todesursache von Patienten mit sekundärer Eisenüberladung [5]. Die prognostische Bedeutung pathologischer Ergebnisse der Kardio-MRT (T2*-Werte <10ms) hinsichtlich des Risikos, in den der Untersuchung folgenden 12 Monaten eine manifeste Herzinsuffizienz oder eine bedrohliche Rhythmusstörung zu entwickeln, wurde in einer Studie eindrucksvoll gezeigt [17]. Eine Vielzahl von Studien zeigte die Reversibilität kardialer Schäden durch eine intensivierete Chelattherapie in Form einer kontinuierlichen intravenösen Deferoxamin-Therapie oder in Form einer Kombinationstherapie von Deferoxamin und Deferipron [9,21].

Die Assoziation einer Lebereisenkonzentration oberhalb des Risikoschwellenwertes mit kardialen Sideroseschäden ist insbesondere in älteren Studien wiederholt beschrieben worden [6]. Inzwischen haben einige Studien zeigen können, dass die Korrelation der kardialen mit der hepatischen Eisenüberladung we-

sentlich schlechter ist, als vor Einführung der Herzeisenbestimmung mittels Kardio-MRT angenommen wurde [2]. Daher wird eine isolierte Lebereisenbestimmung oberhalb des Risikoschwellenwertes nur als relative Indikation aufgeführt. Als relative Indikation wird darüber hinaus eine neu diagnostizierte Störung der Glukosetoleranz angesehen, da einzelne Studien auch bezüglich dieser Siderosekomplikation eine Reversibilität unter intensivierter Chelattherapie gezeigt habe [11]. Allerdings können leichte Störungen der Glukosetoleranz auch unter konsequenter konventioneller Therapie teilweise rückläufig sein, andererseits ist bei manifestem Diabetes sicher nur in einzelnen Fällen eine Normalisierung der Glukosetoleranz möglich.

Es wird empfohlen, bei 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 potenzieller, sehr schwerer Nebenwirkungen einer hochdosierten Deferoxamintherapie (Optikusneuropathie/-atrophie, pulmonale Komplikationen, Nierenfunktionseinschränkungen) von Bedeutung.

Konsensusempfehlung 4

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Thalassaemia major empfohlen? (☉ Tab. 3)

Die Empfehlung berücksichtigt die derzeit geltende Einschränkung der Zulassung von Deferasirox für Patienten im Alter von 2–6 Jahren. Deferoxamin ist für diese Patienten uneingeschränkt zugelassen. Gerade bei sehr jungen Patienten (< 3 Jahre) muss die potenzielle Knochentoxizität von Deferoxamin beachtet werden.

Konsensusempfehlung 5

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit empfohlen? (☉ Tab. 4)

Konsensusempfehlung 6

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) empfohlen? (☉ Tab. 5)

Die Konsensusempfehlungen 4–6 zur Eiseneliminationstherapie bei einzelnen definierten Krankheitsbildern berücksichtigen den Zulassungsstatus der 3 verfügbaren Chelatbildner. Deferoxamin ist das Medikament, mit dem bei Weitem die umfang-

Tab. 3 Eiseneliminationstherapie bei Thalassaemia major.

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

Tab. 4 Eiseneliminationstherapie bei Sichelzellerkrankheit.

Alter	Primärtherapie	Sekundärtherapie
< 3 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	
> 3 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox

Tab. 5 Eiseneliminationstherapie bei Diamond-Blackfan-Anämie.

Alter	Primärtherapie	Sekundärtherapie
< 3 Jahre	Deferasirox o. Deferoxamin	
> 3 Jahre	Deferoxamin	Deferasirox

reichsten Erfahrungen vorliegen. Allerdings wurde Deferoxamin zu einer Zeit zugelassen, in der die Zulassungsvoraussetzungen deutlich weniger stringent waren als in der Gegenwart. Daher gibt es für Deferoxamin nahezu keine Zulassungseinschränkung. Aus verschiedenen Studien ist allerdings bekannt, dass eine Therapie mit Deferoxamin vor dem 3. Lebensjahr zu Skelettschäden und Wachstumsstörungen führen kann [10]. Neben dem Zulassungsstatus wurde die Datenlage hinsichtlich der Therapie mit den verschiedenen Chelatbildnern bei den einzelnen Krankheitsbildern berücksichtigt. Die umfangreichsten Erfahrungen für alle 3 Medikamente gibt es für Patienten mit einer Thalassaemia major. Hier liegen prospektive, vergleichende, zum Teil auch randomisierte Studien für alle Chelatbildner vor [7, 18, 22]. Auch für die Sichelzellerkrankung gibt es Studien für alle Chelatbildner, darunter nur wenige zu Deferipron, das daher für diese Erkrankung auch nicht zugelassen ist [30, 31]. Nahezu keine prospektiven Studien wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Patienten mit DBA durchgeführt. Die umfangreichsten praktischen Erfahrungen gibt es mit dem seit vielen Jahren eingesetzten Deferoxamin, für das sich bei Patienten mit DBA eine Verträglichkeit ähnlich der bei Patienten mit anderen Krankheitsbildern zeigt. In eine prospektive einarmige Studie mit Deferasirox wurden mehr als 30 Patienten mit DBA eingeschlossen [23]. Sie ergab, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments bei DBA-Patienten vergleichbar ist mit der bei anderen Grunderkrankungen. Die derzeitigen Erfahrungen mit Deferasirox sind hinsichtlich Patientenzahl und Behandlungsdauer noch sehr begrenzt, sodass, auch in Übereinstimmung mit der Zulassung, eine auf einer ausreichenden Datenlage basierende Empfehlung zum Einsatz in der Primärtherapie nicht ausgesprochen werden kann. Kontraindiziert bei Patienten mit DBA ist der Einsatz von Deferipron wegen der Gefahr der fatalen schweren Neutropenie, wie sie insbesondere bei Patienten mit dieser Erkrankung berichtet wurde [16].

Konsensempfehlung 7

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

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

Konsensempfehlung 8

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

Eine Empfehlung kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage und des Zulassungsstatus einzelner Chelatbildner nur hinsichtlich einer Aderlasstherapie bei CDA sowie für Deferoxamin zur medikamentösen Eisenelimination erfolgen. Sollten weitere Studien die Wirksamkeit von Deferasirox bei resorptiv bedingter Eisenüberladung belegen und/oder die Zulassung entsprechend erweitert werden, erfolgt eine Anpassung der Empfehlung.

Die Konsensempfehlungen 7 und 8 betreffen die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit überwiegend resorptiv be-

dingter Eisenüberladung. Im Vordergrund der Empfehlungen steht, dass auch bei diesen Patienten eine schwerwiegende Eisenüberladung entstehen kann, die der Behandlung bedarf [27]. Dabei ist das frühe Erkennen einer schweren Eisenüberladung dadurch erschwert, dass die Patienten zwar absolut leicht bis mäßig erhöhte, in Relation zu ihrer Körpereisenbelastung aber niedrige Serumferritinwerte aufweisen. Dies wurde unlängst durch eine vergleichende Studie mit Patienten mit Thalassaemia intermedia bestätigt [28]. Diese Studie zeigt zugleich, dass Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter, sekundärer Eisenüberladung trotz schwerer Lebersiderose kaum eine Myokardsiderose aufweisen. Wichtig ist also bei Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter, sekundärer Eisenüberladung eine regelmäßige Untersuchung des Lebereisengehaltes, spätestens ab dem Adoleszentenalter.

Als Indikation für den Beginn einer Eiseneliminationstherapie wird die untere Grenze des bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung akzeptablen Bereiches der Lebereisenkonzentration angesehen, da dieser Bereich aus den genannten Gründen nicht als Optimum angesehen werden kann, sondern einen insbesondere für medikamentös behandelte Patienten festgelegten Kompromiss darstellt.

Die Datenlage für die medikamentöse Behandlung dieser Patienten ist sehr eingeschränkt [27]. Daher ist derzeit auch außer Deferoxamin, das für die Behandlung der Eisenüberladung jeglicher Ursache eingesetzt werden kann, kein anderer Chelatbildner zugelassen. Einzelne kleinere Studien weisen auf eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deferasirox bei dieser Patientengruppe hin [32]. Derzeit läuft eine große internationale Studie zur Chelattherapie mit Deferasirox bei Patienten mit Thalassaemia intermedia (THALASSA).

Konsensempfehlung 9

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

Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation von Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung ist zur Vermeidung von Siderosebedingten Organschäden eine weitere Eiseneliminationstherapie notwendig. Diese kann in Form einer regelmäßigen Aderlasstherapie oder einer Chelattherapie erfolgen. Die Therapie sollte in der Regel ca. 6 Monate nach Transplantation beginnen. Ziel ist ein Lebereisengehalt unterhalb der Indikationsgrenze für eine Eiseneliminationstherapie.

Die Bedeutung einer Eiseneliminationstherapie für Patienten nach erfolgreicher Stammzelltransplantation ergibt sich vor allem daraus, dass die Patienten zwar von ihrer Grunderkrankung geheilt sind, dennoch aber ein Risiko haben, im weiteren Verlauf schwere Komplikationen der Therapie der Grunderkrankung zu erleiden. Die Wirksamkeit einer Eiseneliminationstherapie nach Stammzelltransplantation bezüglich der Verhinderung von späteren Sideroseschäden wurde in verschiedenen Studien gezeigt [4, 15]. Die umfangreichsten Erfahrungen zur Eisenelimination nach allogener Stammzelltransplantation gibt es für die Aderlasstherapie, die, abgesehen von ihrer Invasivität und der damit verbundenen Belastung für einige Patienten, „nebenwirkungsfrei“ und kostengünstig ist. Sie muss in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden und erfordert eine hohe Compliance des Patienten. Die Aderlasstherapie hat den Nachteil, dass insbesondere bei schwerer Eisenüberladung bis zum weitgehenden Abschluss der Therapie mit Rückgang der Transferrin-

sättigung kontinuierlich labiles, nicht an Transferrin gebundenes Eisen im Serum vorliegt, dass unreguliert in Zellen aufgenommen werden und toxisch wirken kann. Zudem kann eine Anämie des Patienten (z. B. bei Transplantation von einem Geschwister-spender mit Thalassaemia minor) eine regelmäßige Aderlass-therapie erschweren. Zur medikamentösen Therapie nach erfolgreicher Stammzelltransplantation liegen kaum Daten vor. Zugelassen ist nur Deferoxamin. Nachteile einer Deferoxamin-Therapie sind die Notwendigkeit der parenteralen Applikation und mögliche Compliance-Probleme. Derzeit werden erste Studien zur Anwendung von Deferasirox bei erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation durchgeführt, in einzelnen Fällen wurden auch pädiatrische Patienten behandelt. Publi-zierte Daten hierzu liegen noch nicht vor. Bei der Anwendung dieses Medikaments z. B. im Rahmen eines individuellen Heil-versuches ist insbesondere dessen Nephrotoxizität zu beachten.

Zusätzlich zu den Kapiteln mit Konsensusempfehlungen wurde auch ein kurzes Kapitel zur Eiseneliminationstherapie in der Schwangerschaft in die Leitlinie aufgenommen. Für eine gene-relle Empfehlung ist die gegenwärtige Datenlage nicht ausrei-chend. In der Literatur findet man mehr als 40 Fallberichte über die Anwendung von Deferoxamin zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft [25]. Hinweise auf Teratogenität oder Em-bryotoxizität ergaben sich dabei nicht. Dennoch sollte aufgrund entsprechender tierexperimenteller Daten in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten keine medikamentöse Chelattherapie erfolgen. In Einzelfällen einer schweren Eisenüberladung er-scheint es aber angesichts des Komplikationsrisikos ohne Thera-pie (Cave: Herzinsuffizienz) bei zugleich in der Regel steigender Eisenzufuhr (erhöhter Transfusionsbedarf) unter Abwägung des Vorteils der Mutter gegenüber dem Risiko des Kindes gerechtfertigt, ab dem 4. Schwangerschaftsmonat eine Eisenelimination mit Deferoxamin durchzuführen. Bei bestehendem Kinder-wunsch einer Patientin mit sekundärer Eisenüberladung ist vor der Schwangerschaft eine Herzeisenbestimmung mittels MRT dringend zu empfehlen. Im Falle einer massiven myokardialen Eisenüberladung ($T2^* < 10$ ms) sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden, da es bei diesen Patientinnen zu fatalen Ver-läufen im Rahmen der Schwangerschaft kam [29]. Es sollte dann eine intensiviertere Eiseneliminationstherapie begonnen werden und erst nach Erreichen von akzeptablen Herzeisenkonzentra-tionen ($T2^* > 20$ ms) eine Schwangerschaft geplant werden. Im Fall einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit Eisenüberla-dung sind dann auch über die gesamte Schwangerschaft hinweg engmaschige kardiologische Untersuchungen sowie eine sorg-fältige Verlaufsdagnostik hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus unabdingbar.

Die Empfehlungen der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien wurden auf der Basis des gegenwärtigen wissenschaft-lichen Kenntnisstandes und der Erfahrung der Autoren in der Behandlung dieser Patienten erstellt. Insbesondere im Bereich der medikamentösen Therapie von Patienten mit überwiegend resorptiv bedingter Eisenüberladung sowie bei der Behandlung von Patienten mit kardialen und anderen Komplikationen infolge der Eisenüberladung sind in den nächsten Jahren weitere Da-ten zu erwarten, die eine Aktualisierung der Leitlinie erforder-lich machen werden. Diese ist für 2014 vorgesehen. Abschlie-ßend sei darauf hingewiesen, dass in nahezu allen Einzelkapiteln der Leitlinie die Empfehlung wiederholt wird, in die Behandlung

von Patienten mit diesen insgesamt seltenen Erkrankungen zu-mindest konsiliarisch Zentren einzubeziehen, die in der Diag-nostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung erfahren sind.

Danksagung

Die Autoren danken allen Kollegen, die sich an der Diskussion des Leitlinienentwurfes beteiligt haben, insbesondere den Teil-nehmern der Konsensuskonferenz, für ihre wichtigen Beiträge und ihr Engagement. Ein besonderer Dank geht an Frau Professor U. Creutzig, Leitlinienkoordinatorin der GPOH, für die besondere Beratung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Leitlinie. Herzlich bedanken möchten wir uns auch bei den Kollegen der DGHO, insbesondere bei Herrn Professor Gattermann, für die wertvolle Mitarbeit.

In die Diskussion einbezogene Kollegen:

Dickerhoff R. (Bonn), Eber S. (München), Gattermann N. (Düssel-dorf, DGHO), Kohne E. (Ulm), Kulozik A. E. (Heidelberg), Janka G. (Hamburg), Lobitz S. (Berlin), Pekrun A. (Bremen)

Teilnehmer der beschließenden Konsensuskonferenz:

Cario H. (Ulm), Gattermann N. (Düsseldorf DGHO), Grosse R. (Hamburg), Jarisch A. (Frankfurt), Kulozik A. E. (Heidelberg), Janka G. (Hamburg), Lobitz S. (Berlin), Meerpohl J. (Freiburg), Pekrun A. (Bremen), Strauss G. (Berlin)

Moderation: Creutzig U. (Leitlinienkoordinatorin der GPOH)

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären hiermit, dass kein In-teressenskonflikt besteht.

Institute

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie und Onkologie, Ulm

² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hamburg

³ Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, Düsseldorf

⁴ Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III, Frankfurt/M.

⁵ Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik IV, Freiburg

⁶ Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Otto-Heubner-Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Berlin

Literatur

- ¹ Ambu R, Crisponi G, Sciot R et al. Uneven hepatic iron and phosphorus distribution in beta-thalassemia. *J Hepatol* 1995; 23: 544–549
- ² Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star ($T2^*$) mag-netic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171–2179
- ³ Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentra-tion and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327–331
- ⁴ Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplan-tation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Trans-planted Thalassemia Patients. *Blood* 1997; 90: 994–998
- ⁵ Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Survival and com-plications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 40–47
- ⁶ Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567–573
- ⁷ Cappellini MD, Cohen A, Piga A et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalas-semia. *Blood* 2006; 107: 3455–3462

- 8 *Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G et al.* Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr* 2007; 219: 158–165
- 9 *Davis BA, Porter JB.* Long-term outcome of continuous 24-h deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95: 1229–1236
- 10 *DeSanctis V, Pinamonti A, Di Palma A et al.* Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 368–372
- 11 *Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G et al.* Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134: 438–444
- 12 *Fischer R, Piga A, Harmatz P et al.* Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 350–357
- 13 *Galanello R, Campus S.* Deferiprone chelation therapy for thalassaemia major. *Acta Haematol* 2009; 122: 155–164
- 14 *Gandon Y, Olivie D, Guyader D et al.* Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363: 357–362
- 15 *Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G et al.* Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br J Haematol* 1995; 89: 868–873
- 16 *Hoffbrand AV, Bartlett AN, Veys PA et al.* Agranulocytosis and thrombocytopenia in patient with Blackfan-Diamond anaemia during oral chelator trial. *Lancet* 1989; 2: 457
- 17 *Kirk P, Roughton M, Porter JB et al.* Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassaemia major. *Circulation* 2009; 120: 1961–1968
- 18 *Maggio A, D'Amico G, Morabito A et al.* Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassaemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 196–208
- 19 *Olivieri NF.* The beta-thalassaemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99–109
- 20 *Olivieri NF, Brittenham GM.* Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood* 1997; 89: 739–761
- 21 *Origa R, Bina P, Agus A et al.* Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematologica* 2005; 90: 1309–1314
- 22 *Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M et al.* Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassaemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107: 3738–3744
- 23 *Porter J, Galanello R, Saglio G et al.* Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008; 80: 168–176
- 24 *Ramm GA, Ruddell RG.* Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 433–449
- 25 *Singer ST, Vichinsky EP.* Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol* 1999; 60: 24–26
- 26 *St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al.* Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855–861
- 27 *Taher A, Hershko C, Cappellini MD.* Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol* 2009; 147: 634–640
- 28 *Taher AT, Musallam KM, Wood JC et al.* Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassaemia intermedia compared to regularly transfused thalassaemia major patients. *Am J Hematol* 2010; 85: 288–290
- 29 *Tuck SM.* Fertility and pregnancy in thalassaemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 300–307
- 30 *Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J et al.* A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136: 501–508
- 31 *Voskaridou E, Douskou M, Terpos E et al.* Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2005; 84: 434–440
- 32 *Voskaridou E, Plata E, Douskou M et al.* Treatment with deferasirox (Exjade) effectively decreases iron burden in patients with thalassaemia intermedia: results of a pilot study. *Br J Haematol* 2010; 148: 332–334