

**Diplomarbeit**

**Transfusionslast und Eisenüberladung bei  
Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen  
mit onkologischen Erkrankungen – retrospektive  
Studie**

eingereicht von

**Sarah Maria Bauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,  
Klinische Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie**

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

OÄ Dr.<sup>in</sup> Anna Karastaneva

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Helmberg

Graz, 28.01.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

Graz, am 28.01.2025

Sarah Maria BAUER eh.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei meiner Betreuerin OÄ Dr. Anna Karastaneva bedanken, die mir beim Verfassen dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ein großer Dank gilt auch Herrn Univ. Prof. Dr. Herwig Lackner sowie Herrn Univ. Prof. Dr. Wolfgang Helmberg, welcher die Betreuung nach der Pensionierung von Herrn Univ. Prof. Dr. Herwig Lackner übernommen hat. Weiters möchte ich mich bei Frau Dipl.-Ing. Dr. Regina Riedl vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation bedanken, welche mir bei allen statistischen Fragen mit ihrem fundierten Wissen zur Seite stand. Mein besonderer Dank gilt allen anderen an der Studie beteiligten Personen sowie dem Institut für Transfusionsmedizin für die Bereitstellung der Transfusionsdaten, welche eine wesentliche Grundlage für diese Arbeit bildeten. Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden für ihre Unterstützung während dieser Zeit bedanken. Besonders Anna, welche die Arbeit korrigiert hat sowie bei Lukas für die Unterstützung bei technischen Problemen. Abschließend möchte ich noch Hannah hervorheben, mit der ich viele Stunden gemeinsam gearbeitet habe. Ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## Zusammenfassung

Transfusionsbedingte Eisenüberladung bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen kann langfristige hepatische, kardiale und endokrine Komplikationen verursachen. Obwohl die Prävalenz von Eisenüberladung (IO) in dieser Patientengruppe in einigen Studien untersucht wurde, fehlen einheitliche Richtlinien für das Management. Aufgrund der Heterogenität der Patientengruppe ist es wichtig, potenzielle Risikofaktoren für Eisenüberladung zu identifizieren. Dazu wurde in dieser retrospektiven Studie die Transfusionsbelastung von 219 Patient\*innen im Alter von 0 bis 29 Jahren, bei denen eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde und die ihre zytotoxische Therapie (Chemotherapie und/oder Bestrahlung) von Jänner 2016 bis Juni 2022 in der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des Universitätsklinikums Graz abgeschlossen haben, analysiert. Demographische und krankheitsbezogene Variablen wie Alter, Geschlecht, Wachstum, Diagnose, Therapiedauer, Therapieintensität und Komplikationen wurden im Zusammenhang mit den Transfusionsparametern analysiert. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung lag bei 103 Monaten (0-350) und die mediane Behandlungsdauer betrug 340 Tage (23-1502). Insgesamt erhielten 135 Patient\*innen (87,7 %) Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Der IO wurde anhand etablierter Grenzwerte aus der Literatur bestimmt ( $\geq 10$  Erythrozytenkonzentrate,  $\geq 100$  ml/kg Körpergewicht,  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und geschätzte hepatische Eisenbelastung  $\geq 1,6$  mgFe/g Trockengewicht der Leber). Die Kohorte erhielt im Median 11 Erythrozytenkonzentrate (1–99). Das kumulative Transfusionsvolumen betrug im Median 2824 ml (133–24.122), das Volumen bezogen auf das Körpergewicht 110,9 ml/kg (4,4–493,3) und auf die Körperoberfläche 2993,5 ml/m<sup>2</sup> (165,8–12.586,2). Die durchschnittliche hepatische Eisenbelastung betrug 2,0 mg Fe/g (0,1–17,1). Mehr als 10 Erythrozytenkonzentrate erhielten 62,2 % der Patient\*innen, 55,6 % erhielten mehr als 100 ml/kg Körpergewicht, 83,0 % mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und 58,5 % wiesen eine geschätzte hepatische Eisenüberladung von  $\geq 1,6$  mg Fe/g auf. Als Risikopatient\*innen für Eisenüberladung wurden Kinder unter 12 Jahren sowie Patient\*innen, die an akuten Leukämien, Knochentumoren, embryonalen Tumoren und hochmalignen Gliomen erkrankt sind, identifiziert. Außerdem ging eine höhere Transfusionsbelastung mit längerer Therapiedauer, intensiveren Therapieintensitätsleveln sowie gehäuftem Auftreten von potenziell IO-bedingten

Komplikationen einher. Diese Risikogruppen sollten in Zukunft auf Eisenüberladung gescreent und anschließend monitorisiert sowie bei Bedarf therapiert werden. Dazu zählen die Bestimmung von Serumferritin und die Messung der hepatischen und kardialen Eisenkonzentration mittels MRT-T2\*.

## Abstract

Transfusion-related iron overload in pediatric oncology patients can cause long-term hepatic, cardiac and endocrine complications. Although the prevalence of iron overload (IO) in this patient group has been investigated in some studies, there is a lack of standardized guidelines for management. Due to the heterogeneity of the patient group, it is important to identify potential risk factors for iron overload. To this end, this retrospective study analyzed the transfusion burden of 219 patients aged 0 to 29 years who were diagnosed with malignant disease and who completed their cytotoxic therapy (chemotherapy and/or radiation) from January 2016 to June 2022 at the Department of Pediatric Hematology/Oncology of the University Hospital Graz. Demographic and disease-related variables such as age, gender, growth, diagnosis, duration of therapy, intensity of treatment and complications were analyzed in relation to the transfusion parameters. The median age at diagnosis was 103 months (0-350) and the median duration of treatment was 340 days (23-1502). A total of 135 patients (87.7 %) received transfusions of red blood cell concentrates. IO was determined using established cut-off values from the literature ( $\geq 10$  red blood cell concentrates,  $\geq 100$  ml/kg body weight,  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup> body surface area and estimated hepatic iron overload  $\geq 1.6$  mg Fe/g dry weight of liver). The cohort received a median of 11 red blood cell concentrates (1-99). The median cumulative transfusion volume was 2824 ml (133-24,122), the volume based on body weight was 110.9 ml/kg (4.4-493.3) and based on body surface area was 2993.5 ml/m<sup>2</sup> (165.8-12,586.2). The average hepatic iron load was 2.0 mg Fe/g (0.1-17.1). More than 10 red blood cell concentrates were received by 62.2% of patients, 55.6% received more than 100 ml/kg body weight, 83.0% received more than 1000 ml/m<sup>2</sup> body surface area and 58.5% had an estimated hepatic iron overload of  $\geq 1.6$  mg Fe/g. Children under 12 years of age and patients suffering from acute leukemia, bone tumors, embryonal tumors and highly malignant gliomas were identified as patients at risk for iron overload. In addition, a higher transfusion burden was associated with a longer duration of therapy, more intensive treatment levels and a higher incidence of potentially IO-related complications. In future, these risk groups should be screened for iron overload and subsequently monitored and treated if necessary. This includes the determination of serum ferritin and the measurement of hepatic and cardiac iron concentrations using MRI-T2\*.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>2</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>16</b>
1.1 <i>Eisenmetabolismus</i> .....	16
1.1.1 Physiologische Rolle des Eisens .....	16
1.1.2 Tagesbedarf, Quellen, Formen.....	16
1.1.3 Resorption, Transport, Ausscheidung .....	17
1.1.4 Regulation und regulatorische Proteine der Eisenhomöostase .....	18
1.2 <i>Toxizität des Eisens</i> .....	19
1.2.1 Akute Vergiftung mit Eisen .....	19
1.2.2 Chronischer IO .....	20
1.2.2.1 Primärer IO.....	20
1.3 <i>Sekundärer IO</i> .....	22
1.3.1 Thalassämie-Syndrome.....	25
1.3.1.1 Transfusionsbedarf, -intensität und IO bei Thalassämie-Syndromen .....	25
1.3.1.2 Prognose und Therapie des IO bei Thalassämie-Syndromen .....	26
1.3.2 Sichelzellanämie.....	27
1.3.2.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei SCD .....	27
1.3.2.2 Prognose und Therapie des IO bei SCD .....	28
1.3.3 Diamond- Blackfan Anämie .....	28
1.3.3.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei DBA .....	28
1.3.3.2 Prognose und Therapie von IO bei DBA .....	29
1.3.4 Myelodysplastische Syndrome .....	29
1.3.4.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei MDS.....	29
1.3.4.2 Prognose und Therapie von IO bei MDS.....	30
1.4 <i>Diagnostik des IO</i> .....	30
1.4.1 Laborchemisch .....	30
1.4.2 Bildgebung .....	31
1.4.3 Biopsie.....	32
1.5 <i>Therapie des IO</i> .....	32
1.5.1 Therapie des primären IO.....	32
1.5.2 Therapie des sekundären IO .....	33

1.6	<i>Potenzielle Pathomechanismen und Risikofaktoren von IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient*innen</i>	33
1.7	<i>Transfusionsindikation bei pädiatrisch-onkologischen Patient*innen</i>	35
1.8	<i>Transfusionsbedarf und -intensität pädiatrisch-onkologischer Patient*innen</i>	35
1.9	<i>Prävalenz des IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient*innen</i>	36
1.10	<i>Potenziell IO-bedingte Komplikationen bei pädiatrisch-onkologischen Patient*innen</i>	38
1.11	<i>Monitorisierung von IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient*innen</i>	39
1.12	<i>Ziel der Studie</i>	41
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>42</b>
2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	42
2.2	<i>Methoden</i>	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen</b>	<b>47</b>
3.1	<i>Demografische Daten und klinische Merkmale</i>	47
3.2	<i>Transfusionsdaten</i>	52
3.3	<i>Schweregrade der Transfusionslast basierend auf vorhandenen Cut-offs</i>	62
3.3.1	<i>Ergebnisse bezüglich der Gesamtanzahl transfundierter EK</i>	63
3.3.2	<i>Ergebnisse bezüglich des körpergewichts-bezogenen Transfusionsvolumen</i>	65
3.3.3	<i>Ergebnisse bezüglich des KOF-adaptierten Transfusionsvolumen</i>	69
3.3.4	<i>Ergebnisse bezüglich des estIO der Leber</i>	72
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>77</b>
4.1	<i>Stärken und Limitationen der Studie</i>	88
4.2	<i>Implikationen für Theorie und Praxis</i>	89
4.3	<i>Schlussfolgerungen</i>	90
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
ATP	Adenosine triphosphate, Adenosintriphosphat
Hb	Hämoglobin
EPO	Erythropoetin
Fe <sup>2+</sup>	zweiwertiges Eisen
Fe <sup>3+</sup>	dreiwertiges Eisen
DMT1	Divalent metal transporter 1, Zweiwertiger Eisentransporter 1
HCP-1	Häm-Carrier-Protein 1, Häm-Transportprotein 1
TF	Transferrin
RES	Retikuloendotheliales System
IO	Iron Overload, Eisenüberladung
HH	Hereditäre Hämochromatose
TSAT	Transferrin saturation, Transferrinsättigung
NTBI	non-transferrin-bound iron, nicht-Transferrin-gebundenes Eisen
ROS	reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies
EK	Erythrozytenkonzentrat
HCC	hepatocellular carcinoma, hepatozelluläres Karzinom
HFE-Gen	humanes homöostatisches Eisenregulator-Gen
TfR1	Transferrin-Rezeptor 1
TfR2	Transferrin-Rezeptor 2
HJV	Hemojuvelin
SLC40A1	Solute Carrier Family 40 Member 1
SF	Serumferritin
NASH	non-alcoholic steatohepatitis, nicht-alkoholische Steatohepatitis
TRIO	Transfusion related iron overload, transfusionsbedingte Eisenüberladung
MDS	myelodysplastische Syndrome
TDT	transfusion dependend Thalassemia, transfusionsabhängige Thalassämie
SZT	Stammzelltransplantation
GVHD	graft-versus-host-disease, Graft-versus-Host-Krankheit
ALL	akute lymphatische Leukämie
Tm	Thalassämia minor

TI	Thalassämia intermedia
TM	Thalassämia major
NTDT	non-transfusion dependend Thalassemia, nicht-transfusionsabhängige Thalassämie
SCD	Sickle Cell Disease, Sichelzellkrankheit
HBB	Beta-Globin-Gen
HbS	Hämoglobin S
LIC	Liver iron concentration, Leber-Eisenkonzentration
AML	akute myeloische Leukämie
sTfR	Lösliche Transferrinrezeptoren
STF	Serumtransferrin
TIBC	total iron binding capacity, totale Eisenbindungskapazität
UIBC	unsaturated iron binding capacity, ungesättigte Eisenbindungskapazität
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
MIC	myocardial iron concentration, kardiale Eisenkonzentration
Hct	hematocrit, Hämatokrit
TIS	total iron score, Gesamteisenscore
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
RMS	Rhabdomyosarkom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
estIO	estimated iron overload, geschätzte hepatische Eisenbelastung
KOF	Körperoberfläche
ITR	Intensity-of-treatment rating Scala, Therapieintensitäts-Scala
OS	Osteosarkom
ES	Ewing-Sarkom
HGG	high grade glioma, Hochgradige Gliome
LGG	low grade glioma, Niedriggradige Gliome
GCT	germ cell tumor, Keimzelltumore
HB	Hepatoblastom
WT	Wilms-Tumor
NB	Neuroblastom
RB	Retinoblastom

HL	Hodgkin-Lymphom
LCH	Langerhans cell histiocytosis, Langerhans-Zell Histiozytose
HR-ALL	Hochrisiko akute lymphatische Leukämie
NR-ALL	niedrig-, bzw. normal- Risiko akute lymphatische Leukämie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl an Studienteilnehmer*innen gesamt, nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien und Anzahl an Patient*innen, die Transfusionen erhielten.....	42
Abbildung 2: Geschlechter-Verteilung in den drei Altersgruppen in % aller Patient*innen (p= 0,7664).....	47
Abbildung 3: Änderung der Körperoberfläche im Therapiezeitraum in m <sup>2</sup> in den unterschiedlichen Altersgruppen (1-3).....	48
Abbildung 4: Änderung des Körpergewichts im Therapiezeitraum in kg in den unterschiedlichen Altersgruppen (1-3).....	48
Abbildung 5: Therapiedauer in Tagen in den jeweiligen Diagnosegruppen (deskriptive Analyse).....	49
Abbildung 6: Auftreten von durch IO beeinflussbare Komplikationen in % aller Patient*innen.....	50
Abbildung 7: Hb vor Transfusion in g/dl in den jeweiligen Diagnosegruppen (deskriptive Analyse).....	52
Abbildung 8: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient*innen in den jeweiligen Altersgruppen in % aller Patient*innen (p= 0,01384).....	53
Abbildung 9: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient*innen in den jeweiligen Diagnosegruppen in % aller Patient*innen (deskriptive Analyse).....	54
Abbildung 10: Therapiedauer in Tagen in der transfundierten und nicht transfundierten Gruppe (p= 0,0001).....	54
Abbildung 11: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient*innen in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen (ITR) in % (p= 0,0012).....	55
Abbildung 12: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient*innen, die an den jeweiligen Komplikationen litten in % aller Patient*innen (p= 0,0737).....	55
Abbildung 13: EK-Kumulativdosis (ml) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse).....	58
Abbildung 14: Volumen/kg KG (ml) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse).....	58
Abbildung 15: Transfusionsintensität (ml/kg/d) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse).....	59

Abbildung 16: Anteil der Patient*innen, die vorgeschlagene IO-Grenzwerte über- bzw. unterschritten in % aller Patient*innen .....	62
Abbildung 17: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 10 EK erhielten, in den einzelnen Diagnosegruppen in % aller Patient*innen (deskriptive Analyse).....	63
Abbildung 18: Therapiedauer in Tagen in der Gruppe $\geq$ 10 und $<$ 10 EK ( $p < 0,0001$ ) .....	64
Abbildung 19: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ 10 EK oder $<$ 10 EK erhielten, in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen in % ( $p = 0,0001$ ) .....	64
Abbildung 20: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 10 EK erhielten und an den einzelnen Komplikationen litten in % aller Patient*innen ( $p = 0,0000$ ).....	65
Abbildung 21: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Altersgruppe in % aller Patient*innen ( $p = 0,0081$ ).....	66
Abbildung 22: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ 100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient*innen (deskriptive Analyse) .....	67
Abbildung 23: Therapiedauer in Tagen bei Patient*innen, die $<$ 100 oder $\geq$ 100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten ( $p < 0,0001$ ).....	67
Abbildung 24: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ 100 oder $<$ 100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Therapieintensitätsgruppe in % ( $p = 0,0074$ ).....	68
Abbildung 25: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Komplikationsgruppe in % aller Patient*innen ( $p = 0,0007$ ).....	69
Abbildung 26: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 1000 ml/m <sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Altersgruppe in % aller Patient*innen ( $p = 0,0001$ ).....	70
Abbildung 27: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 1000 ml/m <sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient*innen (deskriptive Analyse).....	71
Abbildung 28: Therapiedauer in Tagen bei Patient*innen, die $<$ 1000 oder $\geq$ 1000 ml/m <sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten ( $p < 0,0001$ ) .....	71

Abbildung 29: Anteil an Patient*innen, die $\geq$ bzw. $<$ 1000 ml/m <sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Komplikationsgruppe in % aller Patient*innen (p= 0,0016).....	72
Abbildung 30: Anteil an Patient*innen, die eine estIO von $\geq$ bzw. $<$ 1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Altersgruppe, in % aller Patient*innen (p= 0,0046)..	73
Abbildung 31: Anteil an Patient*innen, die einen estIO von $\geq$ 1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient*innen (deskriptive Analyse)	73
Abbildung 32: Therapiedauer in Tagen bei Patient*innen, die einen estIO von $\geq$ 1,6 oder $<$ 1,6 mg/g aufwiesen (p< 0,0001).....	74
Abbildung 33: Anteil an Patient*innen, die einen estIO von $\geq$ 1,6 und $<$ 1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Therapieintensitätsgruppe, in % (p= 0,0045).....	74
Abbildung 34: Anteil an Patient*innen, die einen estIO von $\geq$ bzw. $<$ 1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Komplikationsgruppe, in % aller Patient*innen (p< 0,0003) .....	75

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographische Daten und klinische Merkmale der Studienpopulation .....	51
Tabelle 2: Transfusionsparameter (Median, Spanne) der transfundierten Kohorte .....	56
Tabelle 3: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in den jeweiligen Altersgruppen.....	57
Tabelle 4: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen (ITR).....	60
Tabelle 5: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in der Gruppe mit und ohne Komplikationen.....	61

# 1 Einleitung

## 1.1 Eisenmetabolismus

### 1.1.1 Physiologische Rolle des Eisens

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement und spielt in vielen zellulären Prozessen eine entscheidende Rolle. Beispiele dafür sind die Synthese von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid, DNA) und die Adenosintriphosphat-Produktion (Adenosine triphosphate, ATP) in den Mitochondrien [1]. Eisen ist ein Bestandteil des Hämoglobins (Hb), welches für den Sauerstofftransport verantwortlich ist [2]. Bei gesunden Erwachsenen werden täglich 6 bis 7 g Hb gebildet [3]. Jedes Hb-molekül enthält vier Häm-Gruppen, die jeweils mit einem Eisenion ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ausgestattet sind [2]. Die Erythropoese wird durch Erythropoetin (EPO) gesteuert und ist auf die Verfügbarkeit von Eisen angewiesen [4]. Ungefähr 75% des gesamten im Organismus enthaltenen Eisens sind in Hb und Myoglobin enthalten [5]. Myoglobin ermöglicht die Sauerstoffspeicherung in der Muskulatur [6]. Eisen ist ebenfalls an der Kollagensynthese und dementsprechend an den Aufbau von Knochen, Knorpel und Bindegewebe beteiligt [7]. Darüber hinaus spielt Eisen eine Rolle im Immunsystem sowie in der Pathogenese verschiedener Krankheiten wie Infektionen, Malignomen und Alterskrankheiten [8].

### 1.1.2 Tagesbedarf, Quellen, Formen

Bei Neugeborenen und Säuglingen wird der tägliche Eisenbedarf in den ersten 4 bis 6 Lebensmonaten durch die Aufnahme von Muttermilch gedeckt und liegt im ersten Lebensjahr bei etwa 0,7-0,9 mg pro Tag [9]. Der Eisenbedarf steigt im Kindesalter auf etwa 1,4-1,8 mg pro Tag [10]. Erwachsene benötigen etwa 1 mg Eisen pro Tag [8]. Menstruierende Frauen benötigen aufgrund des zusätzlichen Eisenverlustes eine Zufuhr von ca. 2,4 mg Eisen täglich [2]. In der Schwangerschaft steigt der Bedarf auf bis zu 6 mg pro Tag [11]. Im Organismus kann Eisen als zweiwertiges ( $\text{Fe}^{2+}$ ) oder dreiwertiges ( $\text{Fe}^{3+}$ ) Eisen verwertet werden. Eine Resorption des Eisens ist jedoch nur in der zweiwertigen Form möglich [2]. Hämeisen macht in etwa 40% des Eisens in tierischen Lebensmitteln aus und wird effizienter aufgenommen (15-40%) [12,13]. Das Nicht-Häm-Eisen umfasst ungebundene  $\text{Fe}^{2+}$  oder  $\text{Fe}^{3+}$  Ionen. Diese sind sowohl in pflanzlichen als auch in

tierischen Lebensmitteln enthalten [12,13]. Lediglich 1-15 % von Nicht-Häm-Eisen wird aufgenommen [14].

### **1.1.3 Resorption, Transport, Ausscheidung**

Ein durchschnittlicher Erwachsener verfügt über einen Eisenhaushalt von etwa 4-5 g, wobei die Resorption hauptsächlich im Duodenum erfolgt [2]. Die Resorption ist abhängig vom pH-Wert sowie dem Eisenbedarf [2]. Bei erhöhtem Bedarf können bis zu 30 % des Eisens aufgenommen werden [2,15]. Das  $\text{Fe}^{3+}$  muss zuerst durch die Bürstensaum-Ferri-Reduktase zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert werden, bevor es durch den zweiwertigen Metalltransporter (Divalent metal transporter 1, DMT1) in die Zelle gelangen kann. Deshalb wird das  $\text{Fe}^{2+}$  leichter resorbiert als das  $\text{Fe}^{3+}$  [16,17]. Nahrungsbestandteile wie Ascorbat fördern die Resorption, während Phytate und Tannine diese hemmen [2]. Hämeisen, welches in tierischen Lebensmitteln vorkommt, wird unabhängig vom pH-Wert effizient resorbiert. Es wird dann durch das Häm-Carrier-Protein-1 (HCP-1) in die Zelle transportiert und in  $\text{Fe}^{2+}$  umgewandelt [2,18]. Das absorbierte Eisen wird entweder für den Zellstoffwechsel verwendet oder als Ferritin gespeichert [2]. Der Großteil des resorbierten Eisens wird in Erythrozyten eingebaut. Dafür werden täglich ca. 20 mg Eisen benötigt, welches größtenteils durch Recycling von abgestorbenen Erythrozyten ermöglicht wird [2]. Eisen ist im Plasma nahezu ausschließlich an Transferrin (TF) gebunden. Dies ermöglicht den Transport und verhindert die Entstehung toxischer freier Radikale [19]. Etwa 80 % des Eisen-Transferrin-Komplexes werden ins Knochenmark transportiert und dort in erythroide Vorläuferzellen eingebaut [2]. Der Rest wird in der Leber und Milz gespeichert, die die Hauptdepots für die Eisenspeicherung darstellen [2]. Die Eisenspeicherung erfolgt durch die Bindung an Ferritin, das aus unterschiedlichen Anteilen von H- und L-Untereinheiten besteht, wobei die Zusammensetzung in Abhängigkeit der Gewebeart variiert [20,21]. In Leber und Milz dominiert Ferritin mit L-Untereinheiten, das eine hohe Speicherkapazität aufweist. Im Herz ist das Ferritin hingegen reich an H-Untereinheiten, was auf einen höheren Eisenverbrauch hinweist [20,21]. Die Ausscheidung von Eisen erfolgt hauptsächlich durch Abschilfern von Haut- und Schleimhautzellen (0,5-1 mg täglich) [2]. Bei Frauen kann Eisen zusätzlich durch die Menstruation ausgeschieden werden [2].

#### **1.1.4 Regulation und regulatorische Proteine der Eisenhomöostase**

Die Regulation der Eisenhomöostase erfolgt maßgeblich durch das Peptidhormon Heparin [2]. Es wird in der Leber als Reaktion auf erhöhte Eisenkonzentrationen produziert und spielt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Eisenaufnahme im Darm sowie der Freisetzung von Eisen aus dem Retikuloendothelialen System (RES) [22,23]. Das Peptidhormon bindet an den Eisenexporter Ferroportin auf der basolateralen Seite der Enterozyten, was in dessen Abbau resultiert. Dies verhindert wiederum die Freisetzung von Eisen in die Blutzirkulation und führt zur dessen Ausscheidung, sobald das Darmepithel abgelöst wird. [2,24]. Durch die Bestimmung von Heparin im Serum kann man zwischen absolutem Eisenmangel (niedriges Heparin) und funktionellem Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen (hohes Heparin) unterscheiden [25]. Es gibt geringe alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in den Referenzbereichen. Bei Kleinkindern liegt der Referenzbereich bei 0,1-13,1 nmol/l, bei älteren Kindern bei 0,0-9,1 nmol/l [26]. Eine gesteigerte Erythropoese, beispielsweise als Reaktion auf Hypoxie, Anämie, Eisenmangel oder Zustände ineffektiver Erythropoese, führt zu niedrigen Heparinkonzentrationen und dadurch zur Freisetzung von gespeichertem Eisen aus Makrophagen und Hepatozyten in das Plasma [2]. Die niedrigen Heparinspiegel führen im Darm ebenfalls zu einer gesteigerten Eisenaufnahme durch Ferroportin [27]. Heparin wird bei Eisenüberladung (iron overload, IO), Infektionen und Entzündungen vermehrt exprimiert, was wiederum zu einer Verringerung des zirkulierenden Eisens führt, indem Heparin Ferroportin blockiert und somit die Resorption über den Darm hemmt [2]. Das dient dem Schutz des Organismus vor eisenabhängigen Krankheitserregern (wie *Escherichia coli*, *Staphylokokkus aureus*, *Mycobakterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) sowie einer Toxizität durch überschüssiges Eisen [28,29]. Bei chronischen Erkrankungen verhindern erhöhte Heparinkonzentrationen die Freisetzung von gespeichertem Eisen [2]. Dadurch entsteht ein funktioneller Eisenmangel, die Bildung von Erythrozyten wird reduziert und es kommt zu einer Anämie bei erhaltenen Eisenreserven [2,30].

Der Eisenhaushalt ist ein fein abgestimmtes System. Dieses System stellt sicher, dass genügend Eisen für essenzielle Prozesse wie Sauerstofftransport, Zellatmung und DNA-Synthese zur Verfügung steht [2]. Gleichzeitig werden seine toxischen Wirkungen neutralisiert. Die Homöostase wird streng reguliert, da keine effektiven

physiologischen Mechanismen zur Ausscheidung von überschüssigem Eisen existieren [5]. Bei einer erhöhten Eisenzufuhr kann es zu einer Störung dieses Gleichgewichts kommen, was zu einem IO führen kann. In solchen Fällen kann Eisen toxisch wirken und oxidative Schäden an Zellen und Geweben verursachen [2].

## **1.2 Toxizität des Eisens**

Ein IO kann durch Akkumulation von Eisen bei z.B. hereditärer Hämochromatose (HH), angeborenen hämolytischen Anämien mit wiederholten Transfusionen und anderen chronischen transfusionspflichtigen Erkrankungen, iatrogenen Zufuhr von Eisen oder bei Lebererkrankungen entstehen [2]. Bei einer ausgeprägten Eisenbelastung kann die Bindungsfähigkeit des TF überschritten werden (Transferrinsättigung (transferrine saturation, TSAT)  $\geq 100\%$ ) und nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (non transferrine bound iron, NTBI) entstehen [31]. Freie Eisenionen können reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) erzeugen [32,33]. Dabei reagiert freies  $\text{Fe}^{2+}$  mit Wasserstoffperoxid und es kommt zur Bildung hochreaktiver Hydroxylradikale. Diese Radikale schädigen Proteine, Lipide und DNA, was zu zellulären Dysfunktionen führt [32]. Freie Radikale können auch die Lipidperoxidation auslösen, die zu Zerstörung von Zellmembranen führt [32]. Diese durch ROS verursachten Schäden an den Mitochondrien sowie die Freisetzung lysosomaler Proteasen führen letztendlich zum Zelltod [34]. Das ist der wahrscheinlichste Mechanismus für die schweren Gewebeschäden, die bei IO vor allem in Leber, Herz und endokrinen Organen entstehen [35]. Zusätzlich fördert freies Eisen Entzündungsreaktionen, wodurch die Gewebeschädigung weiter begünstigt wird [8]. Eine Eisenbelastung kann sowohl akut als auch chronisch auftreten, was unterschiedliche Auswirkungen auf das Management, die Klinik und die Folgeerscheinungen hat.

### **1.2.1 Akute Vergiftung mit Eisen**

Bei einer Einnahme von mehr als 20 mg Eisen pro kg Körpergewicht kann es zu einer akuten Eisenvergiftung kommen. Die tödliche Dosis liegt dabei bei 180-300 mg Eisen pro kg [36,37]. Insbesondere bei Kleinkindern besteht die Gefahr einer unabsichtlichen Überdosierung [38]. Bei einer Überdosierung wird das Eisen durch einen passiven Prozess schnell resorbiert und reichert sich in den Organen an, da keine spezifischen Ausscheidungsmechanismen existieren [39]. Eisen wirkt direkt

ätzend auf den Gastrointestinaltrakt und kann zu hämorrhagischer Nekrose führen [38]. Außerdem kann es zu einer metabolischen Azidose und der Bildung freier Radikale kommen, welche die Zellmembranen schädigen und letztendlich zu Atemstillstand und weiteren Schäden führen können [40]. Ein Überschuss an Eisen kann auch das Herz-Kreislaufsystem beeinträchtigen [38]. Zu den Hauptschäden zählen hämorrhagische Nekrosen im Magen-Darm-Trakt, Leberschäden bis hin zur hepatischen Enzephalopathie, Myokardschäden und Schädigungen an Lunge und Nieren [41]. Das primäre Management der akuten Eisenvergiftung umfasst die Reduktion der Eisenaufnahme durch Magenspülung und Chelattherapie. Dies sollte bei Serumeisenspiegeln über 350 µg/dl erfolgen [42]. Außerdem können, je nach Symptomatik, intensivmedizinische Maßnahmen notwendig sein [42].

### **1.2.2 Chronischer IO**

Chronischer IO entsteht bei verschiedenen Erkrankungen, bei denen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Man unterscheidet zwischen primärem IO, wie bei der HH und sekundärem IO [43,44]. Bei HH handelt es sich um einen primären Defekt der Eisenaufnahme bzw. des Eisenmetabolismus [43]. Der sekundäre IO entsteht durch externe Eisenzufuhr (iatrogen), hämatologische Erkrankungen, welche aufgrund einer ineffektiven Erythropoese mit erhöhter Eisenresorption aus dem Darm einhergehen sowie durch wiederholte Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) [44]. Außerdem sind gewisse Lebererkrankungen mit einem sekundären IO assoziiert, dessen Pathomechanismus nicht vollständig erforscht ist [44].

Die Ablagerung von Eisen in der Leber führt zu Hepatopathie, Leberzirrhose und einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) [45]. In der Bauchspeicheldrüse führt die Eisenablagerung häufig zu Diabetes mellitus [46]. Eisenablagerungen im Herzen können zu Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen führen und in den Gelenken kann es zu Arthralgien und Arthropathien kommen [46]. Ist die Hypophyse von der Eisenablagerung betroffen, kann es zu Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion und Amenorrhoe kommen [46].

#### **1.2.2.1 Primärer IO**

HH ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, welche abhängig von den betroffenen Genen, in vier Typen unterteilt wird [43]. Bei allen Typen kommt es durch einen Mangel an Hepsidin zu einer unkontrollierten Eisenresorption im Darm und einer

vermehrten Freisetzung von Eisen aus den Makrophagen [2]. Typ-1 ist der Häufigste und entsteht durch Mutationen im HFE-Gen (humanes homöostatisches Eisenregulator-Gen) [45]. Das HFE-Protein interagiert mit dem Transferrin-Rezeptor 1 (TfR1), welcher für den Eisenimport in die Zellen verantwortlich ist. In der Leber bindet HFE auch an den Transferrin-Rezeptor 2 (TfR2) und reguliert dadurch die Hepcidinproduktion [2]. Der Typ-2 der HH ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Form, die bereits im jungen Alter Symptome zeigt. Diese Form wird durch Mutationen im HJV-Gen (Hemojuvelin) ausgelöst [46]. Der Typ-3 der HH kommt ebenfalls selten vor und wird durch Mutationen im TFR2-Gen verursacht [43]. TfR2 ist an der Steuerung der Hepcidinproduktion beteiligt [2]. Bei der Ferroportinkrankheit (=Typ-4 der HH) liegen Mutationen im SLC40A1 (Solute Carrier Family 40 Member 1 Gen) vor, welches für das Protein Ferroportin kodiert [43]. Ferroportin ist ein Transportprotein, das Eisen aus den Zellen in Darm, Makrophagen und Hepatozyten ins Blut transportiert [2]. Bei Mutationen im SLC40A1-Gen kommt es zu einer Veränderung der Bindungsfähigkeit von Ferroportin an Hepcidin und dadurch zu einem ungehemmten Eisenexport in den Blutkreislauf [47]. Bei allen Typen der HH kommt es zu einer gesteigerten Eisenresorption, bei gleichzeitig physiologisch limitierten Eliminationsmechanismen. Dies führt zur Bildung von NTBI und zur Ablagerung von überschüssigem Eisen in Organen [48,49]. Je nach Subtyp der HH lassen sich unterschiedliche Verteilungsmuster der Eisenablagerung feststellen. Der Typ 1 zeigt eine primäre Eisenablagerung in der Leber, gefolgt von einer Akkumulation in der Bauchspeicheldrüse, im Herzen, in den Gelenken und in den endokrinen Organen [45]. Beim Typ 2 der HH kommt es bereits im Jugendalter zu einer raschen und schweren Eisenakkumulation in der Leber, dem Herzen und den endokrinen Drüsen [43]. Ein IO in der Leber führt bei dieser Form schnell zu einer Leberzirrhose und –insuffizienz [46]. Typ 3 der HH zeigt ein ähnliches Eisenverteilungsmuster wie Typ 1 [43]. Der IO in der Leber kann auch hier früh zu einer Leberzirrhose führen und weist dadurch ein hohes Risiko für ein HCC auf [46]. Der IO im Herzen kann zu Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien führen, jedoch geschieht dies in der Regel später als beim Typ 2 der HH. Auch hier kommt es häufig zu Diabetes, Leberzirrhose und Gelenkschmerzen [46]. Der Typ 4 der HH lässt sich in zwei Subtypen unterteilen: Typ 4A zeichnet sich durch einen primären IO in den Makrophagen aus, was zu einer intrahepatischen Eisenakkumulation mit weniger

schwerwiegenden Leberproblemen führt [50]. Typ 4B der HH führt zu einem systemischen IO, der ähnlich wie bei Typ 1 der HH, eine Akkumulation in der Leber, der Bauchspeicheldrüse und dem Herzen verursacht [50].

Die Diagnose der HH erfolgt durch laborchemische Tests (Serumferritin (SF) und TSAT), Gentests und gegebenenfalls eine Leberbiopsie. Erhöhte SF-Werte (> 300 ng/ml bei Männern, > 150-200 ng/ml bei Frauen) und TSAT-Werte > 45 % sind typisch für diese Erkrankung [47].

### **1.3 Sekundärer IO**

Zu einem sekundären IO kommt es bei Erkrankungen, die regelmäßige Bluttransfusionen verlangen, übermäßiger parenteraler Eisenaufnahme oder bei chronischen Lebererkrankungen [51]. Bei Hepatitis C, alkoholischer Leberzirrhose und nichtalkoholischer Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) entsteht der IO durch eine verminderte Hepsidinproduktion durch die geschädigte Leber, wodurch es zu einer erhöhten Eisenaufnahme im Darm kommt [47]. Laut Gao et al. können beschädigte Hepatozyten Eisen nicht effizient speichern oder exportieren, was zu einer Akkumulation von Eisen in der Leber führt [52]. Der IO betrifft vor allem Hepatozyten (parenchymale Überladung) und Kupffer-Zellen (retikuloendotheliale Überladung) [2].

Der Pathomechanismus der transfusionsbedingten Eisenüberladung (transfusion related iron overload, TRIO) ist am besten erforscht bei angeborenen hämolytischen Anämien (z. B. Thalassämie-Syndrome, Sichelzellanämie (sickle cell disease, SCD)), angeborenen und erworbenen hyporegeneratorischen Anämien - z.B. Diamond-Blackfan-Anämie, myelodysplastischen Syndromen (MDS) sowie hämato-onkologischen Erkrankungen und Malignomen im Erwachsenenalter, die eine zytotoxische Therapie benötigen [53–60]. Für diese Erkrankungen existieren, im Gegensatz zu pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen einheitliche Richtlinien bezüglich der Diagnostik und des Managements von IO [53–60]. Der IO entsteht bei diesen Erkrankungen hauptsächlich aufgrund der chronischen Transfusionen [55,57,61,62]. Die Transfusion eines EK führt dem Organismus ca. 200-250 mg Eisen zu [63]. Die Ausscheidung ist jedoch auf nur ca. 0,5-1 mg Eisen täglich durch Abschilfern von Haut- und Schleimhautzellen begrenzt [63]. Die Eisenzufuhr durch regelmäßige Transfusionen überschreitet deutlich die Kapazitäten zur Elimination des Organismus [63]. Patient\*innen mit MDS erhalten durchschnittlich 2-3

Transfusionen von EK pro Monat [64–67]. Erwachsene Patient\*innen mit transfusionsabhängiger Thalassämie (transfusion dependend Thalassemia, TDT) erhalten üblicherweise 2-4 EK alle 3-4 Wochen [68]. Das entspricht bei beiden Erkrankungen einer Transfusionslast von ca. 36 EK pro Jahr. Die Transfusionslast und Prävalenz von TRIO sind bei erwachsenen onkologischen Patient\*innen, hauptsächlich im Zusammenhang mit Stammzelltransplantation (SZT) erforscht [69–73]. Harrison et al. untersuchten 28 erwachsene Patient\*innen mit hämatologischen Malignitäten, die sich einer SZT unterzogen [69]. Bei 6 Patient\*innen konnte NTBI im Serum nachgewiesen werden [69]. Diese Patient\*innen erhielten durchschnittlich 41,8 EK über einen Zeitraum von 6,35 Jahre [69]. Lichtman et al. beschrieben in Ihrer Studie 5 Patient\*innen mit hämatologischen Malignitäten nach SZT, die einen erhöhten SF-Spiegel aufwiesen [70]. Die durchschnittliche Transfusionslast lag in dieser Kohorte bei 48 EK über 5,79 Jahre [70]. Aufgrund dessen schlugen die Autor\*innen vor, dass die langfristige Nachsorge von Patient\*innen, die wegen einer hämatologischen Malignität behandelt wurden, ein Screening für IO umfassen sollte, um das Auftreten von zusätzlichen Spätfolgen zu verhindern [70]. Weitere Erkenntnisse liefert eine Untersuchung von McKay et al., die 76 Überlebende einer allogenen oder autologen SZT einschloss, welche sich mindestens ein Jahr nach der Transplantation befanden [71]. Sie stellten fest, dass die Mehrheit (88 %) erhöhte SF-Werte aufwiesen, wobei Leberfunktionsstörungen häufig beobachtet wurden [71]. Bei der Hälfte der Betroffenen Patient\*innen konnte keine zugrunde liegende Ursache wie virale Hepatitis, venookklusive Krankheit oder Graft-versus-Host-Krankheit (graft-versus-host-disease, GVHD) identifiziert werden [71]. Dies legt nahe, dass IO ein wichtiger Faktor sein könnte, der zu Lebererkrankungen nach der SZT beiträgt [71]. Die klinische Relevanz von TRIO im SZT-Kontext wird auch durch die Arbeit von Armand et al. untermauert, die 590 Patientinnen mit hämatologischen Malignitäten untersuchten, welche eine myeloablative allogene SZT erhalten hatten [72]. Ein erhöhter SF-Spiegel vor der Transplantation korrelierte signifikant mit einer reduzierten Gesamtüberlebens- sowie krankheitsfreien Überlebensrate [72]. Dieser Zusammenhang war insbesondere bei Patientinnen mit akuter Leukämie und MDS ausgeprägt [72]. Barton und Bertoli untersuchten die Transfusionslast und Prävalenz von IO bei 5 erwachsenen Patient\*innen mit akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) ohne SZT, die erhöhte SF-Werte aufwiesen [73]. Die

Transfusionslast im Rahmen der onkologischen Therapie betrug durchschnittlich 43 EK in einem Zeitraum von 7,05 Jahren [73]. Der IO wurde anhand von SF oder Leberbiopsie bestimmt [73]. Die Autor\*innen schlussfolgerten, dass 15-20 % der erwachsenen Langzeitüberlebenden von ALL einen IO entwickeln, häufig verbunden mit hepatischen Komplikationen [73].

Obwohl es bei den bereits beschriebenen transfusionspflichtigen Erkrankungen nachweislich aufgrund der hohen Transfusionslast zu IO kommt, gibt es zur Transfusionslast und Prävalenz von IO pädiatrisch- onkologischer Patient\*innen nur wenige Studien [74–87]. Die Transfusionslast dieser Patient\*innen ist aber aufgrund der Heterogenität der Population sehr variabel [74,76–78,80,82–87]. De Ville de Goyet et al. berichten über 1786,4 (0-5697,4) ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in einem Zeitraum von zwei Jahren [76]. Halonen et al. sowie Nair et al. gaben die Transfusionslast bezogen auf das Körpergewicht an und berichten über 165 ml/kg (51-380) im Median bzw. durchschnittlich 47,8 ml/kg in einem Zeitraum von 2,5 Jahren [80,84]. Andere Autor\*innen geben die Transfusionslast in Gesamtanzahl von EK an und berichten über 6-10 EK im Median für die Dauer der onkologischen Therapie [74,75,77–79,82,85–87]. Diese Mengen sind vergleichbar mit den Transfusionsmengen der genannten transfusionspflichtigen Erkrankungen, bei denen ein IO auftritt [64–68].

Im Gegensatz zu Patient\*innen mit chronischem Transfusionsregime ist die Eisenbelastung bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen auf die Dauer der erforderlichen Transfusionen beschränkt [80]. Es bleibt unklar, ob diese zeitliche Begrenzung zu einem geringeren IO im Vergleich zu chronisch transfusionsabhängigen Patient\*innen führt oder ob die hohe Transfusionslast innerhalb eines kurzen Behandlungszeitraums eine ähnlich ausgeprägte oder möglicherweise sogar verstärkte Eisenakkumulation bewirkt. Neben der transfusionsbedingten Eisenbelastung kann auch die ineffektive Erythropoese, die im Rahmen der Grunderkrankung pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen häufig vorliegt, zum IO beitragen [88]. Da dieses Patientenkollektiv eine relativ längere Lebenserwartung aufweist, ist es essentiell therapieassoziierte Spätfolgen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln [89,90]. Bei anderen Patientenpopulationen zeigte sich TRIO als Faktor für wesentliche Morbidität und Mortalität [91–99]. Insbesondere bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen, die zusätzlich zu TRIO einer Vielzahl toxischer Noxen wie Chemotherapie und

Strahlentherapie ausgesetzt sind, könnte IO nicht nur eigenständige Komplikationen verursachen, sondern auch die Schäden durch diese Therapien verstärken [82,88]. Darüber hinaus könnten weitere Pathomechanismen die Akkumulation von Eisen und die damit verbundenen toxischen Wirkungen begünstigen [88]. Um die potenziellen Risiken und Komplikationen eines IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen besser einordnen zu können, ist es sinnvoll, die Erkenntnisse aus gut erforschten Krankheitsbildern wie Thalassämie, Diamond-Blackfan-Anämie (DBA), myelodysplastischen Syndromen (MDS) und Sichelzellanämie (SCD) heranzuziehen. Bei diesen Erkrankungen ist die Pathogenese des IO ebenso wie deren langfristige gesundheitliche Folgen und das Management umfassend dokumentiert. Die Analyse dieser Krankheitsbilder bietet wichtige Anhaltspunkte, die auf pädiatrisch-onkologische Patient\*innen übertragen werden könnten, um potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und einheitliche Richtlinien für das Management zu entwickeln.

### **1.3.1 Thalassämie-Syndrome**

Thalassämien sind Defekte der Hämoglobinsynthese, verursacht durch Mutationen in den Alpha- oder Beta-Globinketten-Genen [100]. Die Schwere reicht von einer milden Anämie bei der Thalassämia minor (Tm) über variablen Transfusionsbedarf bei der Thalassämia intermedia (TI) bis hin zu schweren transfusionsabhängigen Anämien wie bei  $\beta$ -Thalassämia major ( $\beta$ -TM) [101,102].

#### **1.3.1.1 Transfusionsbedarf, -intensität und IO bei Thalassämie-Syndromen**

Patient\*innen mit  $\beta$ -TM, schweren Fällen der  $\alpha$ -TI sowie Überlebende der  $\alpha$ -TM werden auch als TDT bezeichnet [103]. Hauptbehandlung bei TDT sind regelmäßige Transfusionen [104,105]. Der Begriff nicht-transfusionsabhängige Thalassämie (non-transfusion dependend Thalassemia, NTDT) bezieht sich auf die Thalassämie-Formen, die Transfusionen nur in bestimmten klinischen Situationen benötigen (TI sowie Tm) [106]. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Transfusionsfrequenzen- und volumina, liegt bei den Thalassämie-Syndromen eine ineffektive Erythropoese vor, welche zu IO beitragen oder allein zu IO führen kann [107]. Dies betrifft vor allem die NTDT, bei denen es primär durch die ineffektive Erythropoese und die chronische Anämie, welche zu einer verminderten Hcpidinproduktion und damit gesteigerten intestinalen Eisenresorption führen, zu

IO kommt [106,107]. Zusätzlich führt bei beiden Formen die Hämolyse zu vermehrter Freisetzung von Eisen [108].

Die erhöhten Eisen-Spiegel führen zu Eisenakkumulation in Leber, Herz und endokrinen Organen [92,109]. Unbehandelt kann dies zu Leberfibrose und Leberzirrhose sowie zu einer restriktiven oder dilatativen Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen führen [110]. Laut Ngim et al. (2019) weisen 96,2 % der TDT-Patient\*innen und 100 % der NTDT-Patient\*innen einen Leber-IO auf, während ein kardialer IO bei 30,2 % der TDT- und 12,5 % der NTDT-Patient\*innen nachweisbar war [111].

### **1.3.1.2 Prognose und Therapie des IO bei Thalassämie-Syndromen**

Ohne Bluttransfusionen beträgt die Lebenserwartung von Patient\*innen mit Thalassämie-Syndromen weniger als 10–15 Jahre [112]. Mit Transfusionstherapie, kombiniert mit IO-Management, kann sie auf etwa 50 Jahre verlängert werden [112,113]. Eine häufige IO-Komplikation bei TDT ist Die Leber stellt bei TDT-Patient\*innen den primären Ort der Eisenablagerung dar, was zu Fibrose und in weiterer Folge zu Zirrhose führten kann [114,115]. Die Prävalenz der Leberfibrose beträgt laut Studien ca. 40% [116]. Maurer et al. (1988) zeigten bei Kindern mit TDT (Alter 3-17 Jahre) eine hohe Fibrose-Prävalenz mit jedoch nur begrenztem Erfolg der IO-Reduktion durch Deferoxamin [117]. Dies könnte auf die geringe Compliance aufgrund der Notwendigkeit längerer subkutaner oder intravenöser Infusionen zur Verabreichung von Deferoxamin zurückzuführen sein [118]. Cappellini et al. zeigten, dass orale Chelation mit Deferasirox (30 mg/kg täglich) bei häufig transfundierten Patient\*innen (2-4 EK/Monat) mit  $\beta$ -Thalassämie die Lebereisenkonzentration (liver iron concentration, LIC), Eisenbilanz und SF-Spiegel signifikant verbessert [118]. Deugnier et al. berichteten, dass bei 83 % mindestens 3 Jahre mit Deferasirox behandelten Patient\*innen eine Reduktion der Leberfibrose erreicht wurde [119].

Langfristiger IO kann HCC und kardiale Komplikationen (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Herzinfarkt) verursachen, wobei letztere die Haupttodesursache bei TDT darstellen [91,113]. Eine prospektive Studie ergab, dass die Inzidenz von HCC bei Patient\*innen mit  $\beta$ -TM etwa dem Risiko für HCC in der Allgemeinbevölkerung entspricht, jedoch ein signifikant jüngeres Alter bei der

HCC-Diagnose vorliegt [120]. Eisenchelation senkt Morbidität und Mortalität und  $\beta$ -TM-Patient\*innen können eine fast normale Lebenserwartung erreichen [102].

Eine SZT ist eine kurative Option, wobei IO das Outcome erheblich negativ beeinflusst [121]. Eine adäquate Eisenreduktion vor und nach der SZT ist essenziell [121–123].

### **1.3.2 Sichelzellanämie**

Die SCD ist eine autosomal-rezessive Hämoglobinopathie, die durch eine Punktmutation im Beta-Globin-Gen (HBB-Gen) verursacht wird [124]. Dies führt zur Bildung von abnormem Hämoglobin S (HbS), was zu Vasookklusion, Hypoxie und Gewebeschäden führt [125].

#### **1.3.2.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei SCD**

Akute Transfusionen sind bei SCD-Patient\*innen bei symptomatischer Anämie und/oder akuten ischämischen Ereignissen erforderlich, chronische Transfusionen dienen der Schlaganfall-Prävention [126].

Der Eisenstoffwechsel bei nicht transfundierten SCD-Patient\*innen wird durch die intravaskuläre Hämolyse der abnormalen Sichelzellen beeinflusst, was Eisenverlust über den Urin (in Form von Hb oder Hämosiderin) ermöglicht [61,62,127,128]. Das Ausmaß der ineffektiven Erythropoese ist im Vergleich zur TM bei der SCD gering [61,62]. Die chronische Hypoxie und gesteigerte Erythropoese hemmen jedoch die Hepcidinsynthese, was zu vermehrter Freisetzung von Eisen aus Makrophagen und Hepatozyten führt [129]. Der Eisenverlust über den Urin kann den Eisenfluss aus der Nahrung übersteigen und sogar zu Eisenmangel führen [61,62]. Bei transfundierten SCD-Patient\*innen reduzieren Transfusionen die Hämolyse und hemmen die Erythropoese, wodurch die Eisenelimination über die Nieren abnimmt, der Eisenbedarf des Knochenmarks sinkt und die Eisenablagerung in Hepatozyten gefördert wird [61,62].

Im Vergleich zu Thalassämien wird Eisen anfangs in Makrophagen des RES gespeichert und toxische Wirkungen in Hepatozyten treten erst bei extremen Belastungen auf [54,130]. Selbst bei signifikanter Transfusionsbelastung und hepatischem IO sind Komplikationen durch Eisenablagerungen im Myokard und den endokrinen Organen selten [131–133]. Tang et al. zeigen bei 5316 Kindern mit SCD eine Zunahme des Transfusionsbedarfs in den letzten 20 Jahren und damit verbunden des IO [134]. Die Prävalenz von IO stieg 2004 bis 2016 von 35 % auf 92

% und sank 2019 auf 76 % [134]. Zur Ermittlung der Prävalenz durchsuchten die Autor\*innen Patientendaten wobei ein IO laut ICD-9/10 unter den Diagnosen als Kriterium herangezogen wurde [134].

### **1.3.2.2 Prognose und Therapie des IO bei SCD**

Hepatischer IO kann Entzündungen, Fibrose und HCC auslösen [135]. Eine Zirrhose wurde bei 16-29 % der Patient\*innen mit SCD ohne Chelattherapie festgestellt [136,137]. In einer Studie aus dem Jahr 2016 zu 28 Patient\*innen mit SCD unter Chelattherapie wiesen 30,4 % einen hepatischen IO auf [138]. Im Gegensatz zu Patient\*innen mit TDT, bei denen kardialer IO eine der Haupttodesursachen darstellt, kommt kardialer IO bei Patient\*innen mit SCD selten vor [138,139]. Laut Studien sind Kardiomyopathien durch IO im Herzen bei 2,5 % der chronisch transfundierten SCD-Patient\*innen nachweisbar [132,140]. Eine 2015 durchgeführte Studie an 247 SCD-Patient\*innen zeigte eine Mortalitätsrate von 9 % durch chronische Lebererkrankungen [93]. Eisen-Toxizität trug bei Patientinnen ohne Chelattherapie zu 7–11 % der Todesfälle bei [94,95]. Ballas et al. berichteten eine Sterblichkeit von 64 % bei Ferritinspiegeln > 1500 ng/ml und TSAT > 50 %, im Vergleich zu 5 % bei niedrigeren Werten [96]. IO führte bei 71 % zu Organversagen [96]. Diese Daten weisen auf die Bedeutung einer konsequenten Chelattherapie hin [141]. Die Prognose von SCD hat sich durch optimierte Transfusionen und Chelation verbessert [142,143]. Die Lebenserwartung stieg von 14 Jahren (1973) auf ein medianes Sterbealter von 43 Jahren im Jahr 2020 [142,143].

### **1.3.3 Diamond- Blackfan Anämie**

Die DBA ist eine seltene angeborene Knochenmarkerkrankung, verursacht durch Mutationen in ribosomalen Protein-Genen, die die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen stören [144]. Dies resultiert in einer schweren hyporegeneratorischen Anämie, welche sich bereits in den ersten Lebensmonaten manifestiert [145].

#### **1.3.3.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei DBA**

DBA-Patient\*innen benötigen meist alle 3 bis 6 Wochen Transfusionen, um einen angemessenen Hb-Spiegel aufrechtzuerhalten [146].

Zusätzlich zur transfusionsbedingten Eisenbelastung liegt eine gestörte Erythropoese vor, welche eine effektive Nutzung von TF-gebundenem Eisen

verhindert. Dies führt zur NTBI-Anreicherung und Eisenablagerung, was oxidative Schäden begünstigt [56].

Im Vergleich zu den angeborenen hämolytischen Anämien tritt der IO bei DBA früher und häufiger auf [62]. Besonders von der Eisenakkumulation betroffen ist das Herz, da NTBI bevorzugt im Myokard abgelagert wird, was zu kardialen Komplikationen führt [62]. Eine Studie von 2009 zeigte, dass 100 % der transfusionsabhängigen pädiatrischen DBA-Patientinnen einen hepatischen IO und 54 % einen schweren hepatischen IO aufwiesen [147].

### **1.3.3.2 Prognose und Therapie von IO bei DBA**

Roggero et al. zeigten in ihrer Studie zu IO bei pädiatrischen DBA-Patient\*innen, dass 23 % eisenbedingte Komplikationen, darunter Endokrinopathien und präklinische Kardiopathien, aufwiesen [147]. IO entwickelt sich oft bereits bei Kindern ab zwei Jahren und betrifft Herz, Leber und Bauchspeicheldrüse [148,149]. Bis zu 70 % zeigen kardiale Eisenbelastung, was auf ein erhöhtes Risiko für Herzkomplicationen hinweist [110]. DBA-Patient\*innen haben trotz ähnlicher Transfusionsmengen höhere LIC-Werte als Patient\*innen mit Thalassämiesyndromen [147]. Komplikationen durch IO wie Hypothyreose und Diabetes mellitus sind bei DBA-Patienten häufig und die sekundäre HH stellt eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität da [97,147]. Eine aggressive IO-Behandlung ist essenziell, um langfristige Komplikationen zu vermeiden [97]. SZT ist eine kurative Therapieform, doch IO-bedingte Zirrhose stellt eine Kontraindikation dar [150,151]. SF-Werte > 1000 ng/ml sind mit höherer Mortalität und geringerer Gesamtlebenszeit nach SZT verbunden [152].

### **1.3.4 Myelodysplastische Syndrome**

MDS umfasst hämatologische Erkrankungen, die zu Panzytopenie und erhöhter Blastenzahl im Knochenmark und peripheren Blut führen [153]. Es kommt zur ineffektiven Erythropoese, welche zu einer makrozytären oder normozytären Anämie führt [154]. MDS resultieren aus genetischen Veränderungen in den Stammzellen, wie z.B. der Deletion von Chromosom 5q [155,156].

#### **1.3.4.1 Transfusionsbedarf sowie -intensität und IO bei MDS**

MDS-Patient\*innen benötigen häufig 2-3 Transfusionen pro Monat [64–67]. Die ineffektive Erythropoese und dadurch reduzierte Hepcidin-Produktion fördern TRIO

durch gesteigerte Eisenaufnahme und -freisetzung [157,158]. Überschüssiges Eisen führt zur TF-Sättigung, Bildung toxischer Eisenspezies und ROS, welche DNA-Schäden und Apoptose auslösen [159–161]. Der IO bei MDS-Patient\*innen zeigt spezifische Ablagerungsmuster. Parenchymale Eisenablagerungen treten häufig in Organen wie Leber, Milz und Knochenmark auf und beeinträchtigen deren Funktion erheblich [60]. Besonders im Knochenmark führt IO zu einer gestörten Differenzierung und Enukleation von Erythroblasten und reduziert somit weiter die Hämatopoese [160]. Eine britische Studie zeigte, dass 81 % der regelmäßig transfundierten Patient\*innen einen hepatischen IO und 16,8 % einen kardialen IO aufweisen [58].

#### **1.3.4.2 Prognose und Therapie von IO bei MDS**

Transfusionsabhängigkeit bei MDS-Patient\*innen zeigt eine Korrelation mit einer verringerten Überlebensrate [98,99]. IO verstärkt bereits vorhandenen oxidative DNA-Schäden, beeinträchtigt die Knochenmarksfunktion und fördert die Progression zu einer akuten Leukämie [162,163]. Zur Behandlung des IO werden Chelatoren eingesetzt, welche die Eisenlast reduzieren, die ROS-Produktion senken und sekundäre Organschäden verhindern [164]. Studien zeigen, dass die Eisenchelation mit einem verbesserten Hb und einem geringeren Transfusionsbedarf verbunden ist [165,166]. Zuletzt zeigte die TELESTO-Studie ein verlängertes Überleben unter Chelattherapie [60]. Die Lebenserwartung unter adäquater Chelattherapie hängt von Faktoren wie der Blastenzahl, chromosomalen Anomalien und dem Ausmaß der Zytopenie ab und ist daher sehr variabel [167].

### **1.4 Diagnostik des IO**

#### **1.4.1 Laborchemisch**

Die Diagnose von Eisenstoffwechselstörungen erfolgt durch die Bestimmung von SF, löslichen Transferrinrezeptoren (sTfR), Serumtransferrin (STF), totale Eisenbindungskapazität (total iron binding capacity, TIBC), ungesättigte Eisenbindungskapazität (unsaturated iron binding capacity, UIBC) und der TSAT [168–173]. Der SF-Spiegel dient als Marker für die Eisenspeicher und als Screening-Parameter für IO [168]. Niedrige SF-Spiegel weisen auf erschöpfte Eisenreserven (Eisenmangel, Schwangerschaft und TF-mangel) hin. Hohe Werte

treten bei HH, Eisenverwertungsstörungen (Porphyrien, Hämoglobinopathien aufgrund von Transfusionen, Vitamin-B12-Mangel- und Folsäuremangelanämie aufgrund der ineffektiven Erythropoese), Bluttransfusionen und hämolytischen Anämien auf [168]. Da SF ein Akute-Phase-Protein ist, können erhöhte Werte auch durch Entzündungen und Infektionen hervorgerufen sein [2]. Die Normwerte variieren je nach Alter und Geschlecht: Männer 24–336 ng/ml, Frauen 10–150 ng/ml, Neugeborene 25–200 ng/ml, 1 Monat alte Säuglinge 200–600 ng/ml, 2–5 Monate alte Kinder 50–200 ng/ml, Kinder von 6 Monaten bis 15 Jahren 7–140 ng/ml [174].

STfR zeigen den Eisenbedarf der Zellen und die Erythropoese-Aktivität an [169]. Sie entstehen durch Ablösung des Rezeptors von der Zellmembran, wobei 80-95 % von reifenden Erythrozyten stammen [175]. Erhöhte sTfR-Spiegel treten bei gesteigerter Erythropoese oder Eisenmangel auf, bei aplastischer Anämie sind sie reduziert [169]. Der Referenzbereich für Erwachsene liegt bei 0,76-1,76 mg/l [176]. Die Konzentration an sTfR wird nicht durch Entzündungen oder Leberfunktionsstörungen beeinflusst [177].

STF ist das Eisen-Transportprotein und ist bei Eisenmangel erhöht, bei IO und chronischen Erkrankungen erniedrigt [170,171]. Der Referenzbereich liegt bei ca. 2,0-3,6 g/l [178]. TIBC gibt die maximale Eisenbindungskapazität an, UIBC die freien Bindungsstellen [179]. Die Referenzbereiche für TIBC liegen bei 240-450 µg/dl und für UIBC bei 111-343 µg/dl [173]. Bei Eisenmangel sind sie erhöht, bei chronischen Erkrankungen oder IO erniedrigt [172].

TSAT beschreibt den Anteil der TIBC, der mit Eisen gesättigt ist (25-35 % bei Gesunden) [17[173]6]. Bei Eisenmangel sinkt die TSAT, bei IO steigt sie an [173]. Gesunde Personen haben eine STF-Bindungskapazität von 67% (=UIBC) [180].

#### **1.4.2 Bildgebung**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht die qualitative und quantitative Beurteilung von IO in Leber, Herz, Milz und Pankreas. Sie dient der Diagnose, Überwachung und Therapieeffizienz von IO sowie der Früherkennung von eisenbedingten Organschäden [181]. Die MRT-T2\*- Methode ist hoch spezifisch (85 %) und sensitiv (91 %) für die Erkennung eines IO, abhängig von Methode und Organ (Leber vs. Herz) [182]. MRT-T2\* ist ein Parameter, der die Geschwindigkeit des Signalverlusts durch Magnetfeldinhomogenitäten quantifiziert und dadurch IO

in Organen darstellen kann [181]. T2\*-Werte unter 20 ms weisen auf IO hin und je niedriger die T2\*-Zeiten, desto höher der IO [183]. Für die Früherkennung von Spätfolgen wie Lebermalignitäten, werden MRT, Computertomographie (CT) und Ultraschall eingesetzt [184]. Eine regelmäßige MRT-Überwachung (alle 6 bis 12 Monate) ist essenziell, um Eisenakkumulation und Komplikationen rechtzeitig zu erkennen [185].

### **1.4.3 Biopsie**

Die Leberbiopsie ist der Goldstandard zur Bestimmung der LIC, wird jedoch zunehmend durch die MRT ersetzt, da diese ähnliche Ergebnisse liefert und weniger invasiv ist [186–188]. Eine Leberbiopsie erfolgt meist bei SF-Werten über 1000 µg/l [187]. Der Referenzbereich der LIC liegt bei 0,2-1,6 mg Eisen/g Trockengewicht der Leber [187]. Eine Myokardbiopsie zur Bestimmung des kardialen Eisens (myocardial iron concentration, MIC) wird selten durchgeführt, da sie ein hohes Komplikationsrisiko birgt. Das Standardverfahren zur Bestimmung der MIC ist die MRT-T2\* [189].

## **1.5 Therapie des IO**

Die Akkumulation von Eisen im Organismus kann zu schwerwiegenden hepatischen, kardialen und endokrinen Komplikationen führen. Daher sollte eine frühzeitige Entfernung des überschüssigen Eisens erfolgen [164]. Dies erfolgt je nach Art des IO unterschiedlich. Bei der HH ist die primäre Therapie des IO der Aderlass (=Phlebotomie) [45]. Bei sekundärem IO sind Aderlässe aufgrund der bestehenden Anämie kontraindiziert. Daher erfolgt die Therapie vorwiegend durch medikamentöse Eisenreduktion mittels Chelatoren [164].

### **1.5.1 Therapie des primären IO**

Die Standardbehandlung zur Eisenreduktion ist die Phlebotomie [45]. Die Häufigkeit und Menge der Phlebotomie bei HH hängen von Ferritin, Hb und Hämatokrit (hematocrit, Hct) ab [187]. Aderlässe sind bei Anämie, Herzinsuffizienz und Hypoproteinämie kontraindiziert [164]. Voraussetzung für eine Phlebotomie ist ein ausreichend hoher Hb-Gehalt. Vorteile der Phlebotomie sind die Kostengünstigkeit und die Effektivität. Zu den Nachteilen zählen die dadurch bedingte Anämie sowie die Notwendigkeit wiederholter Venenzugänge [47]. Sind therapeutische Aderlässe bei HH kontraindiziert, wird zur Eisenreduktion eine Chelattherapie eingesetzt [190].

### **1.5.2 Therapie des sekundären IO**

Die primäre Behandlungsmethode ist die Eisenreduktion mittels Chelattherapie [164]. Chelatbildner binden das überschüssige Eisen und fördern dessen Ausscheidung über Urin oder Stuhl. Deferoxamin, Deferasirox und Deferipron sind die gängigsten Chelatbildner [191]. Deferoxamin wird subkutan oder intravenös verabreicht und ist besonders wirksam bei schwerem IO, da es eine schnelle Eisenerntfernung ermöglicht [192]. Deferasirox ist ein oraler Chelator der Eisen über den Stuhl ausscheidet und eignet sich gut für die langfristige Anwendung. Da es zu Nebenwirkungen wie Nieren- und Lebertoxizität kommen kann, sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig [193]. Deferipron, ein weiterer oraler Chelator, scheidet Eisen über den Urin aus und zeigt sich insbesondere bei kardialem IO besonders wirksam [194]. Nebenwirkungen können Neutropenie und Agranulozytose sein, daher sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig [195]. Eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Chelatoren kann in schweren Fällen von IO erforderlich sein [191]. Zu den allgemeinen Nebenwirkungen der Chelattherapie zählen Hypotonie, Schwindel sowie in seltenen Fällen Sepsis oder Atemnot [196]. Bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz ist eine Eisenchelationstherapie relativ kontraindiziert [197,198].

Die Chelattherapie ist eine zentrale Maßnahme zur Reduktion von IO, jedoch bleibt insbesondere bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen die Problematik komplex. Im Folgenden werden die spezifischen Pathomechanismen und Risikofaktoren des IO in dieser vulnerablen Gruppe näher beleuchtet.

### **1.6 *Potenzielle Pathomechanismen und Risikofaktoren von IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen***

Bei den oben beschriebenen Erkrankungen können zusammengefasst die folgenden Pathomechanismen der Eisenbelastung beobachtet werden: ineffektive Erythropoese, wiederholte Bluttransfusionen und chronische Hepatopathien [44,51]. Bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen kann es, ebenso wie bei Patient\*innen mit MDS und DBA zu einer hyporegeneratorischen Anämie kommen, welche durch Transfusionen von EK therapiert wird [145,154,199]. Regelmäßige Transfusionen führen zu einer Eisenbelastung des Organismus bei begrenzten Ausscheidemöglichkeiten, was zu TRIO bei diesen Patientengruppen führen kann [63]. Die Entwicklung des IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen ist primär auf die häufigen Bluttransfusionen zurückzuführen [200]. Eine gestörte

Erythropoese, wie sie bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Malignomen, häufig vorkommt, trägt ebenfalls zum IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen bei [88]. Durch die ineffektive Erythropoese werden weniger funktionsfähige Erythrozyten produziert, was in einer erhöhten Eisenfreisetzung aus der Leber sowie einer gesteigerten Eisenresorption aus dem Darm resultieren kann und den IO weiter verstärkt [201]. Darüber hinaus könnten entzündliche Zytokine, die im Rahmen der malignen Erkrankung oder der Therapie freigesetzt werden, den Eisenstoffwechsel beeinträchtigen, indem sie die Hepcidinproduktion beeinflussen [202]. Diese Dysregulation der Eisenhomöostase könnte ebenfalls zum IO beitragen [202]. Chemotherapie und Strahlentherapie können das Knochenmark und andere Organe schädigen, was eine verminderte Eisenverwertung und -speicherung zur Folge hat [203]. Gleichzeitig kann es zu einer verstärkten Eisenresorption als Kompensation des Erythrozytenverlustes während der Therapie kommen und dadurch zu zusätzlicher Eisenbelastung führen [204].

Die Fortschritte in der Behandlung von onkologischen Erkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen haben die Überlebensraten erheblich verbessert, sodass mittlerweile die 5-Jahre Überlebensrate bei über 80 % liegt [89,90]. Allerdings treten bei vielen Überlebenden langfristige gesundheitliche Probleme, im Zusammenhang mit der onkologischen Erkrankung oder deren Behandlung, auf, die die Morbidität und Mortalität beeinflussen [205,206]. Für benigne hämatologische, transfusionsabhängige Erkrankungen und MDS existieren klare Richtlinien zum Management des IO [53–60]. Im Gegensatz dazu ist die Datenlage für pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen sehr limitiert [74–87]. Diese Patient\*innen stellen aber gleichzeitig ein sehr vulnerables Kontingent mit zum Teil sehr intensiven Transfusionsintensitäten dar [74,76–78,80,82–87]. Die Auswirkungen von TRIO auf Morbidität sowie Mortalität in dieser Population sind bislang jedoch unzureichend untersucht [74,75]. Aufgrund der hohen Überlebensraten und der damit verbundenen langen Lebenserwartung pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen ist eine frühzeitige Erkennung und ein wirksames Management des IO entscheidend, um potenziell IO-bedingte Spätfolgen zu verhindern [89]. Da diese Patientengruppe sehr heterogen in Bezug auf Alter, Größe, Gewicht aber auch Diagnose, Therapieintensität und -dauer ist, bestehen unterschiedliche Transfusionsindikationen sowie -intensitäten.

## **1.7 Transfusionsindikation bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen**

Pädiatrisch-onkologische Patient\*innen leiden häufig unter einer Anämie, die sowohl durch die Grunderkrankung selbst als auch durch die eingesetzten Therapien verursacht wird [199]. Die zugrundeliegenden malignen Erkrankungen, vor allem hämatologische Malignitäten können die Erythropoese beeinträchtigen [88]. Zusätzlich reduziert die zytotoxische Behandlung, (Chemotherapie und Bestrahlung), die Knochenmarksfunktion weiter [82]. Dies führt zu einer transfusionspflichtigen hyporegeneratorischen Anämie [88]. Intensive Therapieschemata, die zur Verbesserung der Überlebensraten bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen geführt haben, sind nur bei adäquater Substitution mit Blutprodukten durchführbar [207]. Die aktuellen Transfusionsrichtlinien tendieren zu restriktiveren Indikationen, um die Exposition gegenüber EK und möglichen Komplikationen zu verringern [208]. In vielen pädiatrischen Kliniken erfolgt die Verabreichung von EK bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl [74,83,85,86]. Der genannte Cut-off wird von den pädiatrischen Richtlinien der American Association of Blood Banks neben typischen Symptomen der Anämie als Transfusionsindikation angesehen [209]. Unal et al. definierten einen Hb-Cut-off von < 9 g/dl als Transfusionsindikation während Halonen et al. einen solchen von < 10 g/dl festlegten [84,87]. Nair et al. legten in ihrer Studie zu IO bei 66 Kindern mit Leukämie einen Hb von unter 7 g/dl bzw. Symptome wie Blässe, Fieber, Atemnot und Herzinsuffizienz als Transfusionsindikation fest [80]. Eine aktuelle Studie (2024) zu Transfusionen von EK bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen empfiehlt, unter anderem aufgrund der Gefahr eines IO, ab einem Hb-Wert von 4,3 mmol/L (= 6,93 g/dl) eine Transfusion durchzuführen [210]. Die genannten Transfusionsindikationen resultieren in einem variablen Transfusionsbedarf [74,76–78,80,82–87].

## **1.8 Transfusionsbedarf und -intensität pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen**

Die Gruppe der pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen ist sehr heterogen in Bezug auf Alter, Grunderkrankung, Therapiedauer, Therapiemodalitäten und –intensität. Diese Unterschiede führen zu einem unterschiedlichen Transfusionsbedarf bzw. variablen Transfusionsintensitäten, welcher bereits in einigen Studien beschrieben wurde [74,76–78,80,82–87]. De Ville de Goyet et al.

untersuchten die Transfusionslast von Kindern die eine onkologische Therapie erhielten bezogen auf die Körperoberfläche und berichteten über 1786,4 (0-5697,4) ml/m<sup>2</sup> im Median über einen Zeitraum von zwei Jahren [76]. Halonen et al. sowie Nair et al. gaben die Transfusionslast bezogen auf das Körpergewicht an [80,84]. Die Transfusionslast von Kindern, die an einer ALL erkrankt sind, betrug dabei 165 ml/kg (51-380) im Median bzw. durchschnittlich 47,8 ml/kg in einem Zeitraum von 2,5 Jahren [80,84]. Andere Autor\*innen gaben die Transfusionslast pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen in Gesamtanzahl von EK an, welche im Median bei 6-10 EK lag [74,75,77–79,82,85–87]. Die Transfusionsbelastung dieser Patientengruppe ist vergleichbar mit denen von MDS- und DBA- Patient\*innen, die durchschnittlich 2 Transfusionen von EK pro Monat erhalten und eine lebenslange Transfusionsabhängigkeit aufweisen [64–67,146]. Im Gegensatz dazu ist die Transfusionsbelastung pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen nur temporär. Die kürzere Dauer der Transfusionsbelastung könnte jedoch potenziell zu einer rascheren und möglicherweise intensiveren Eisenakkumulation führen, was das Risiko eines IO erhöhen könnte. Diese Hypothese wird durch die Erfahrung mit TDT- und MDS-Patient\*innen gestützt, wo die Bildung toxischer Eisenspezies und (kardialen) IO nachweislich von der Transfusionsintensität (EK-Einheiten/Jahr) und nicht vom kumulativen Volumen der transfundierten EK abhängt [91,110,211].

### **1.9 Prävalenz des IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen**

Die Prävalenz des IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen variiert in der Literatur und hängt von den angewandten diagnostischen Kriterien ab [74–82,84,87]. Es wurden verschiedene Cut-offs zur Beurteilung der Transfusionsbelastung und des IO diskutiert [74–82,84,87]. Diese Variabilität in der Methodik erschwert den direkten Vergleich der Studienergebnisse und zeigt die Notwendigkeit standardisierter Kriterien auf. Einige Autor\*innen nutzten die Transfusionsbelastung zur Bestimmung eines IO, welche erhebliche Unterschiede in der Prävalenz zeigte [74,76,78]. Sait et al. verwendeten einen Schwellenwert von mindestens 10 EK und berichteten eine Prävalenz von 37 % bei Patient\*innen < 18 Jahre die an akuten Leukämien oder Lymphomen litten [78]. Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz von IO bei onkologischen Patient\*innen unter 21 Jahre bei Trovillion et al., die ein kumulatives Transfusionsvolumen von ≥8000 ml nutzten, bei

nur 2,6 % [74]. Dies verdeutlicht, dass die Wahl des Cut-offs für die Transfusionsmenge entscheidend für die Prävalenzschätzungen ist und zu erheblichen Unterschieden führen kann. Eine andere Herangehensweise zeigte De Ville de Goyet et al., die das Transfusionsvolumen auf die Körperoberfläche ( $V/KOF \geq 1000 \text{ ml/m}^2$ ) bezogen und eine deutlich höhere Prävalenz von 66 % bei onkologischen Patient\*innen unter 18 erhielten [76].

Ein weiteres häufig genutztes Kriterium zur Abschätzung des IO ist das SF. Hier variieren die Prävalenzen ebenfalls erheblich [75,77,79–82]. Studien, die  $SF \geq 1000 \text{ ng/ml}$  als Grenzwert ansetzten, wie Schempp et al. (3,7 %), Munikoty et al. (11,1 %), Nair et al. (24,2 %) und Cacciotti et al. (23 %), berichten deutlich unterschiedliche Prävalenzen [75,79–81]. Während Schempp et al. alle Überlebenden von Krebs im Kindesalter untersuchten, inkludierten Munikoty et al. lediglich hämatologische Malignitäten im Kindesalter [75,79]. Das Kontingent bei Nair et al. sowie Cacciotti et al., welche ähnliche Prävalenzen erhielten, umfasste Kinder mit akuten Leukämien [80,81]. Die unterschiedlichen Prävalenzen der verschiedenen Studien könnten also auf die variablen Kontingente zurückzuführen sein. Gurram et al., die einen niedrigeren Schwellenwert von  $SF \geq 250 \text{ ng/ml}$  anwendeten, zeigten eine Prävalenz von 54 % bei Patient\*innen mit onkologischen Erkrankungen unter 30 Jahren. [77]. Bei Amid et al., die  $SF \geq 200 \mu\text{g/l}$  nutzten, lag die Prävalenz bei Patient\*innen mit onkologischen Erkrankungen unter 18 Jahren hingegen nur bei 14,7 % [82]. Dies deutet darauf hin, dass selbst kleine Unterschiede in den Grenzwerten zu erheblichen Diskrepanzen in den Ergebnissen führen können, was die Bedeutung einer konsistenten Standardisierung unterstreicht. Die unterschiedlichen Prävalenzen können auf die geringe Differenz im Cut-off, das unterschiedliche Patient\*innenalter sowie den unterschiedlichen Zeitpunkt der SF-Messungen, welcher bei Gurram et al. bei Therapieende erfolgte und bei Amid et al. erst 6 Monate nach Therapieende, zurückzuführen sein [77,82]. Moderne Bildgebungstechniken wie die MRT-T2\*-Sequenz erlauben eine direkte Quantifizierung des IO, insbesondere in der Leber und im Herzen [181]. Unal et al. berichteten eine Prävalenz von hepatischem IO von 50 % ( $MRT-T2^* < 7 \text{ ms}$ ), während kardialer IO ( $MRT-T2^* < 20 \text{ ms}$ ) bei 27 % der Patient\*innen mit der Diagnose einer ALL vor dem 16. Lebensjahr nachgewiesen wurde [87]. De Ville de Goyet et al. verwendeten andere Grenzwerte ( $MRT-T2^* < 20 \text{ ms}$ ) und zeigten eine Prävalenz von 66 % für hepatischen und 14 % für kardialen IO bei 75 onkologischen

Patient\*innen unter 18 Jahren [76]. Die MRT-basierte Methode gilt als Goldstandard für die nicht-invasive Messung der Eisenbelastung [181]. Eine invasive Methode zur Bestimmung der hepatischen Eisenlast ist die Leberbiopsie [186,187]. Halonen et al. nutzten den Gesamteisenscore der Leber (total iron score, TIS > 15) und berichteten eine Prävalenz von 63 % [84]. Diese Methode liefert zwar die präzisesten Ergebnisse, wird jedoch wegen ihres invasiven Charakters und des Risikoprofils selten angewendet [188].

### **1.10 Potenziell IO-bedingte Komplikationen bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen**

Bei Überlebenden Patient\*innen von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter kann es zu langfristigen gesundheitlichen Problemen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder deren Therapie kommen [212]. Häufige Transfusionen im Rahmen der onkologischen Therapie können zu einem IO der retikuloendothelialen Makrophagen und schließlich zu Eisenablagerungen in Hepatozyten, im Myokard und in endokrinen Geweben führen. Durch die Bildung freier Radikale durch IO können zytotoxische Effekte hervorgerufen werden [213]. Hepatische Spätfolgen bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen sind zwar vergleichsweise selten, können jedoch sowohl die Morbidität als auch die Mortalität erheblich beeinflussen [205,214,215]. Daten der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) zeigen, dass die Inzidenz von Leberzirrhose bei erwachsenen Überlebenden von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter in Nordamerika 0,2 Fälle pro 1000 Personenjahre beträgt [216]. Dies entspricht einer neunfach höheren Rate im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [216]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer skandinavischen Kohortenstudie aus dem Jahr 2016 berichtet, in der Asdahl et al. 43 Krankenhausaufenthalte aufgrund von Leberzirrhose unter 31.132 Überlebenden von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter dokumentierten [215]. Die Hospitalisierungsrate war nahezu dreimal höher als die der Allgemeinbevölkerung [215]. Diese Daten verdeutlichen, dass hepatische Spätfolgen durch IO ein erhebliches Risiko für langfristige gesundheitliche Beeinträchtigungen darstellen.

Weitere schwerwiegende potenziell IO-bedingte Komplikationen nach onkologischer Erkrankung im Kindesalter können kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen [217,218]. Laut der CCSS ist die kardiologische Mortalität bei

Überlebenden von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter siebenmal höher als in der gleichen Altersgruppe der Allgemeinbevölkerung [218]. Zu den häufigsten kardiovaskulären Komplikationen gehören dilatative Kardiomyopathie, Herzinfarkt, Klappenfehler und Perikarditis [218]. Überlebende von Hirntumoren, Leukämie, Rhabdomyosarkomen (RMS) und Lymphomen im Kindesalter haben ein besonders hohes Risiko für kardiovaskuläre Spätfolgen [218]. Bei 18% der Überlebenden von Hirntumoren im Kindesalter traten späte Herz-Kreislauf-Komplikationen auf [218]. Überlebende von Leukämie im Kindesalter haben ein nahezu siebenmal höheres Risiko für kardiale Erkrankungen im Vergleich zu Geschwistern [219]. Auch bei Überlebenden von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Kindesalter wurde ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt [220].

Mertens et al. schlussfolgerten in ihrer CCSC, dass ein signifikant erhöhtes Sterberisiko im Zusammenhang mit behandlungsbedingten Komplikationen (wie Bestrahlung, Anthrazyklin-Anwendung) bis zu 25 Jahre nach der ersten Krebsdiagnose besteht [218]. Diese Erkenntnis unterstreicht die Bedeutung eines langfristigen Managements von IO-bedingten Komplikationen, insbesondere bei Überlebenden mit einer intensiven Transfusionshistorie.

In einer Studie aus dem Jahr 2009 zu pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen, die sich einer SZT unterzogen hatten, stellten Lee et al. eine bessere Überlebensrate bei Patient\*innen fest, deren SF vor der Transplantation unter 1.000 ng/ml lag [221]. Moderne Chelattherapien haben zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten bei Patient\*innen mit IO geführt [92,222]. Diese Fortschritte verdeutlichen, dass eine effektive Behandlung des IO ein Schlüsselfaktor für die Reduktion von Spätfolgen und die Verbesserung der Lebensqualität ist.

### ***1.11 Monitorisierung von IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen***

Daten von Patient\*innen mit transfusionsabhängigen Erkrankungen mit schwerer chronischer Anämie zeigen, dass es ab 10 Transfusionen zu einem IO kommen kann, was eine Monitorisierung nahelegt [223]. SF hat sich als relativ zuverlässiges Tool zur Beurteilung des Eisengehalts im Körper erwiesen und eignet sich daher zur Monitorisierung [168]. Halonen et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen SF und LIC bei Überlebenden Patient\*innen onkologischer Erkrankungen im Kindesalter und es wurde eine starke positive Korrelation festgestellt ( $r = 0,899$ ;

$p < 0,001$ ) [84]. Da SF ein Akute-Phase-Protein ist, können erhöhte Werte jedoch auch durch Entzündungen und Infektionen hervorgerufen werden [2]. Pädiatrisch-onkologische Patient\*innen können aufgrund der Myelosuppression im Rahmen der Therapie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen aufweisen, welche durch IO verstärkt werden kann [83]. SF-Werte sollen daher immer im Verlauf betrachtet werden [2]. Einige Autor\*innen untersuchten im Rahmen der Nachsorge pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen die SF-Werte [75,79]. Munikoty et al. fanden bei 11,1 % der Patient\*innen 6 Monate nach Therapieende ein erhöhtes SF von  $> 1000$  ng/ml [79]. Schempp et al. stellten fest, dass bei 3,7 % der Patient\*innen 1 Jahr nach Therapieende ein SF  $> 1000$  ng/ml vorlag [75]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass bei einem kleinen Teil der Patient\*innen die Eisenbelastung auch lange nach Therapieende bestehen bleiben kann. Die beiden Studien zeigen, dass erhöhte Ferritinwerte bei einem kleinen Teil der Patienten auch nach Therapieende persistieren können. Die Unterschiede in der Häufigkeit (11,1 % vs. 3,7 %) könnten auf unterschiedliche Zeitpunkte der Nachsorge, Patientengruppen oder methodische Ansätze zurückzuführen sein. Laut Schempp et al. wäre ein IO-Monitoring bei Risiko-Patient\*innen bis mindestens ein Jahr nach Therapieende als sinnvoll zu erachten [75]. Halonen et al. stellten weiters eine signifikante Korrelation zwischen Ferritin und LIC während der Nachbeobachtung von 1 bis 3 Jahren fest [84]. Dies deutet darauf hin, dass SF der nützlichste Parameter für die langfristige Überwachung von IO sein könnte [84]. Sie schlossen aus ihrer Studie, dass SF- und TSAT- Werte pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen mindestens einmal jährlich kontrolliert werden sollten, bis sie sich normalisiert haben [84]. Eine regelmäßige Kontrolle dieser Parameter könnte entscheidend dazu beitragen, Spätfolgen einer Eisenüberladung zu minimieren und das Langzeitüberleben zu verbessern. Laut Halonen et al. ist eine Leberbiopsie empfohlen, wenn ein massiver IO durch große Mengen transfundierter Erythrozyten zu erwarten ist oder wenn erhöhte SF- und TSAT- Werte auf einen hohen Eisengehalt in der Leber hinweisen [84].

Die Datenlage zu IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen ist limitiert und teilweise kontrovers, es werden jedoch zum Teil sehr hohe Prävalenzen, bei einem Kontingent, dass zusätzlich vielen toxischen Noxen exponiert ist, berichtet [74–82,84,87]. Die transfusionsbedingte Eisenbelastung hebt sich als Pathomechanismus für IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen hervor.

### **1.12 Ziel der Studie**

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Bestimmung der Transfusionslast und der entsprechenden Eisenzufuhr bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen in unserem Zentrum, um jene mit erhöhtem Risiko für einen IO zu identifizieren.

Um die Risikopopulation zu definieren, werden die Parameter der Transfusionslast und Eisenbelastung mit dem Alter, Geschlecht, der onkologischen Diagnose, Therapiedauer und Therapieintensität, sowie den allfälligen Komplikationen während der Therapie und Nachsorge in Bezug gesetzt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patient\*innen im Alter von 0 bis 29 Jahren, bei denen eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde und die ihre zytotoxische Therapie (Chemotherapie und/oder Bestrahlung) von Jänner 2016 bis Juni 2022 in der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des Universitätsklinikums Graz abgeschlossen haben, eingeschlossen. Die Fallzahl betrug 219 Patient\*innen. Patient\*innen, die sich einer allogenen SZT unterzogen, eine schwere Blutungsepisode erlitten oder Chelatbildner oder Medikamente mit chelatbildenden Eigenschaften wie Eltrombopag erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Genetische Störungen des Kupfer-, Mangan- und Bleistoffwechsels sowie Mitochondriopathien wurden aufgrund möglicher Störungen des Eisenstoffwechsels ebenfalls als Ausschlusskriterium angesehen. Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien beträgt die Fallzahl 154. Hundertfünfundreißig Patient\*innen erhielten während der Therapie Transfusionen von EKs und wurden hinsichtlich ihrer Transfusionsbelastung basierend auf unterschiedlichen Kriterien, untersucht.

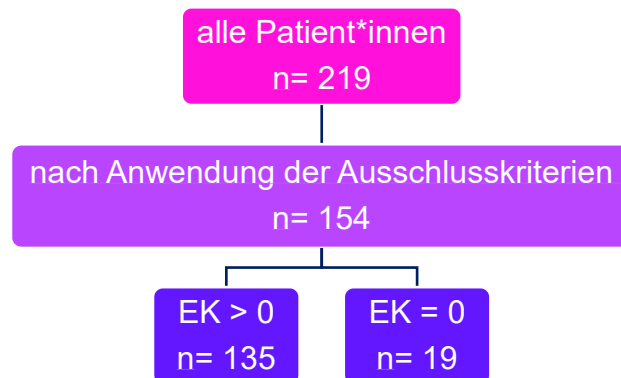


Abbildung 1: Anzahl an Studienteilnehmer\*innen gesamt, nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien und Anzahl an Patient\*innen, die Transfusionen erhielten.

### 2.2 Methoden

Für die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde ein Etikvotum (Nummer: 31-513) eingeholt. Um alle notwendigen Daten zu erheben, wurde diese Diplomarbeit in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin durchgeführt, die die Transfusionsakten von den

eingeschlossenen Patient\*innen zur Verfügung stellte. Die benötigten klinischen Daten zu den Patient\*innen (Diagnose, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht bei Beginn und Abschluss der Therapie) wurden ebenfalls von der medizinischen Dokumentation erhoben (Arztbriefe, Ambulanzkarten, Befunde). Die Daten der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin wurden als EXCEL-Dateien zur Verfügung gestellt und beinhalten folgende Parameter: Name, Vorname, Geburtsdatum des Empfängers, Spendennummer, Produktcode, EK-Ausgabedatum, EK-Ausgangsvolumen, EK-Volumen nach Abzug von 20 ml Restblut aus dem Transfusionsbesteck, sowie den errechneten Hb-Gehalt des EKs nach Abzug von 20 ml Restblut (im Transfusionsbesteck). Sämtliche Patient\*innen-Daten wurden in der Diplomarbeit in pseudonymisierter Form verwendet, ihre studienrelevanten Daten wurden in einer EXCEL-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Pädiatrische Hämato/-Onkologie gespeichert und nach Beendigung der Datensammlung ausgewertet. Nur autorisierte Personen (Diplomandin, Erst- und Zweit-Betreuer und die zuständige Mitarbeiterin von der Klinik für Transfusionsmedizin) hatten Zugang zu den Originaldaten. Bei der statistischen Auswertung lagen die Patient\*innen-Daten bereits in pseudonymisierter Form vor.

Für jeden Patient und jede Patientin wurden die Daten zur Person dokumentiert sowie die folgenden zusätzlichen Daten berechnet:

- Die Dauer der onkologischen Therapie in Tagen.
- Auf der Grundlage von Alter und Gewicht der Patient\*innen bei Beginn sowie Ende der Therapie wurden die Körperoberfläche (KOF) mithilfe der Mosteller-Formel und die Änderung der KOF während der Therapie berechnet, um das Wachstum als Faktor in der weiteren Analyse berücksichtigen zu können [224].
- Die Therapieintensität wurde mittels Intensity of Treatment Rating- Skala (ITR-Version 3.0) in vier Grade (Grad 1-4) unterteilt [225].
- Die Transfusionslast wird beschrieben als:  
Zahl der verabreichten EK/Patient\*in; (ein Babybeutel entspricht 0,25 x EK)  
Kumulativdosis (in ml/Patient\*in)

gewichtsadaptiertes Volumen (in ml/kgKG)

KOF-adaptiertes Volumen (in ml/m<sup>2</sup>)

Transfusionsintensität (in ml/kg/Tag)

- Von der Transfusionslast kann die entsprechende Eisenbelastung abgeleitet werden:

Anhand des transfundierten EK-Volumens (in ml) und des errechneten Hb-Gehalts der EK (in g) wird mit einem Umrechnungsfaktor von 3,47 die Eisenzufuhr in mg/kgKG und in mg/kg/Tag als indirekter Indikator für IO berechnet [226,227]:

$$\text{Eisenzufuhr (mg/kgKG)} = \frac{\text{HbEK(g/dl)} \times \text{VT(ml)} \times 3,47}{\text{VEK(ml)} \times \text{kg}}$$

$$\text{Eisenzufuhr (mg/kgKG/d)} = \frac{\text{HbEK(g/dl)} \times \text{VT(ml)} \times 3,47}{\text{VEK(ml)} \times \text{kg} \times \text{d}}$$

HbEK: mittlerer Hb-Gehalt/EK

VT: transfundiertes Volumen

VEK: Volumen/EK

kg: Körpergewicht in Kilogramm

d: Therapiedauer in Tagen

Da es keine physiologischen Mechanismen zur Eliminierung des überflüssigen Eisens gibt, wird angenommen, dass 100% des mittels EK zugeführten Eisens (in mg) akkumuliert wurde.

- Daher ist die Eisenzufuhr durch EK gleich der Eisenbelastung (total body iron burden) [86]

Von der Transfusionslast und der entsprechenden Eisenzufuhr kann die geschätzte hepatische Eisenbelastung (estimated iron overload, estIO) (in mg Fe/g Trockengewicht) berechnet werden [86,187]:

- IO = Eisenzufuhr/Eisenbelastung/10,6 (in mg/kg)

Zur Charakterisierung der Transfusionspolitik in unserem Zentrum wurden für jeden transfundierten Patienten und jede transfundierte Patientin die Hb-Werte vor der jeweiligen Transfusion dokumentiert und der Mittelwert berechnet.

Die Patient\*innen wurden in 10 Diagnosegruppen anhand ihrer Diagnosen eingeteilt:

- 1) Osteosarkom (OS), Ewing- Sarkom (ES), Rhabdomyosarkom (RMS)
- 2) hochgradige Gliome (high grade glioma, HGG)
- 3) niedriggradige Gliome (low grade glioma, LGG)
- 4) Keimzelltumore (germ cell tumor, GCT)
- 5) Embryonale Tumore (HB, WT, NB)
- 6) Retinoblastome (RB)
- 7) Hodgkin- Lymphome (HL)
- 8) Non- Hodgkin- Lymphome (NHL)
- 9) Akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML)
- 10) sonstige onkologische Erkrankungen

Anhand des Alters wurden die Studienteilnehmer\*innen in 3 Altersgruppen eingeteilt:

- 1) Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder (0-24 Monate)
- 2) Kinder (25-144 Monate)
- 3) Jugendliche und junge Erwachsene ( $\geq 145$  Monate).

In dieser Studie wurden potenzielle Komplikationen eines IO, die jedoch auch im Rahmen der onkologischen Therapie auftreten können, in fünf Gruppen eingeteilt. Diese umfassen kardiale und hepatische Komplikationen sowie endokrine Störungen, die außerhalb von Bestrahlungsgebieten (Pankreas) auftreten. Zu diesen endokrinen Komplikationen zählt die Pankreatitis, wobei alle dokumentierten Fälle nachweislich auf die Toxizität von Asparaginase zurückzuführen waren. Zusätzlich wurden Sepsis und invasive Pilzinfektionen als weitere relevante Komplikationen identifiziert.

Die Analyse sowie graphische Darstellung der Daten erfolgte mithilfe des Datenverarbeitungsprogrammes EXCEL und SPSS. Die Transfusionslast (Zahl der

verabreichten EK, Kumulativdosis, gewichtsadaptiertes Volumen, KOF-adaptiertes Volumen und Transfusionsintensität) und Eisenbelastung wurden im Gesamtkollektiv deskriptiv anhand von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben. Um zu untersuchen, ob Alter, Geschlecht, Diagnose, Therapiedauer und Therapieintensität sowie allfällige Komplikationen während der Therapie und der Nachsorge mit den Parametern der Transfusionslast und Eisenbelastung zusammenhängen, kamen uni- und multivariable statistische Verfahren zur Anwendung. Konkret wurde untersucht wie viele Patient\*innen eine Transfusion erhalten haben, bzw. bei wie vielen die Transfusionsparameter bestimmte Cut-offs überschritten. Existierende Cut-offs der Transfusionsparameter für IO aus bestehender Literatur sind  $\geq$  EK,  $\text{estIO} \geq 1,6 \text{ mg Fe/g}$ ,  $\geq 100 \text{ ml/kg}$  Körpergewicht und  $\geq 1000 \text{ ml/m}^2$  Körperoberfläche [76,78,80,87,187,228]. Einige Autor\*innen sprachen eine Empfehlung zur Monitorisierung ab mehr als 10 Transfusionen aus [78,87,228]. Ein  $\text{estIO}$  von  $1,6 \text{ mg Fe/g}$  wurde von Angelucci et al. als Indikation zur Monitorisierung von IO und ein  $\text{estIO} \geq 7$  als Indikation zur Therapie angesehen [187]. Es wurden univariable Gruppenvergleiche mittels Chi-Quadrat Test/Fishers Exakter Test bei kategoriellen Parametern und t-Test/Mann-Whitney-U-Test bei kontinuierlichen Parametern durchgeführt. Des Weiteren wurden multivariable Analysen, in erster Linie logistische Regressionsmodelle, berechnet, um Zusammenhänge zu den demographischen und klinischen Parametern gemeinsam darzustellen. Zur Untersuchung der Zusammenhänge der kontinuierlichen Parameter bezüglich Transfusionslast mit Alter und Therapiedauer wurden Korrelationskoeffizienten (Spearman oder Pearson) berechnet, bzw. bei kategoriellen Parametern (z.B. Diagnose(gruppe), Geschlecht, Therapieintensität) kamen t-Test/Mann-Whitney-U Test zur Anwendung. Multivariable lineare Regressionen wurden berechnet, um Zusammenhänge zu den demographischen und klinischen Parametern gemeinsam darzustellen. Die statistische Auswertung der Diagnosegruppen erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen nur deskriptiv.

### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

#### 3.1 Demografische Daten und klinische Merkmale

Von den 154 eingeschlossenen Patient\*innen mit onkologischen Erkrankungen waren 86 männlich (55,8 %) und 68 weiblich (44,2 %). Das mediane Alter bei der Diagnosestellung betrug 103 Monate (Spanne: 0-350). Die Patient\*innen wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: Altersgruppe 1 = Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder (0-24 Monate, n= 21), Altersgruppe 2 = Kinder (25-144 Monate, n= 74) und Altersgruppe 3 = Jugendliche sowie junge Erwachsene (über 144 Monate, n= 59). Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Altersgruppen.

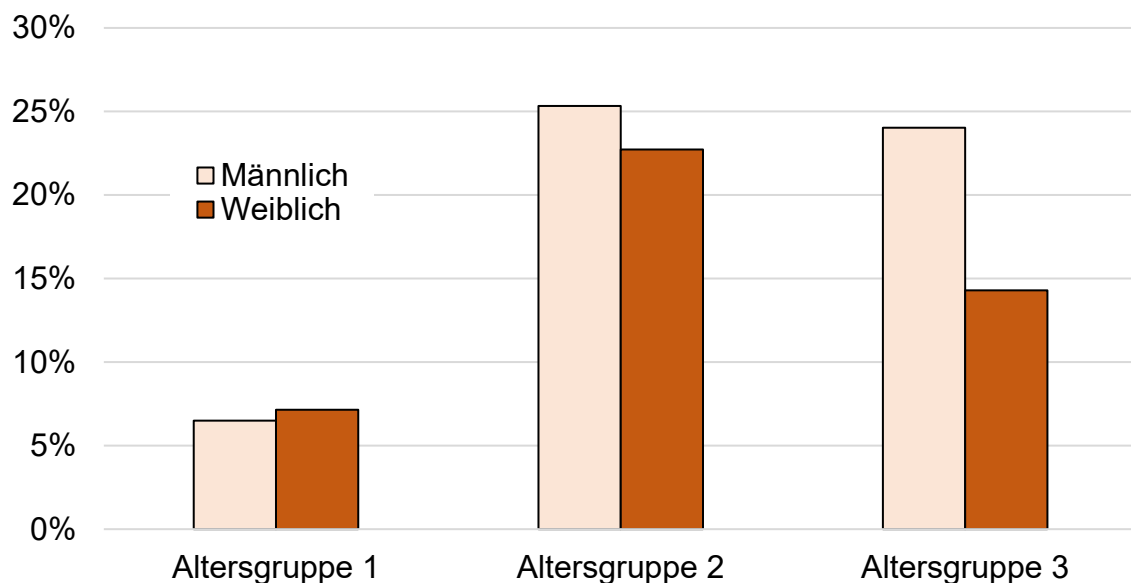


Abbildung 2: Geschlechter-Verteilung in den drei Altersgruppen in % aller Patient\*innen ( $p= 0,7664$ )

Es wurden Körpergewicht und Körpergröße der Patient\*innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie bei Therapieende eruiert. Das mediane Gewicht zu Beginn betrug 27,0 kg (Spanne: 3,0-118,0) und am Ende 29,2 kg (Spanne: 6,7-110,6), die mediane Größe betrug zu Beginn 129,5 cm (Spanne: 52,0-195,0) und am Ende 132,7 cm (Spanne: 66,5-195,7). Um das Wachstum der Patient\*innen während des Therapiezeitraums besser charakterisieren zu können, wurden die Änderung des Körpergewichts sowie der Körperoberfläche zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Abschluss der Therapie berechnet. Die Änderung des Körpergewichts betrug im Median 2,6 kg, die Änderung der Körperoberfläche 0,1 m<sup>2</sup>. Erwartungsgemäß zeigte der Vergleich zwischen Körperoberfläche und

Körpergewicht zu Beginn und nach Abschluss der Therapie als Parameter zur Beurteilung des Wachstums (Abbildung 3 und 4) nur bei Kindern bis 12 Jahren (Altersgruppen 1 und 2) signifikante Veränderungen (jeweils  $p < 0,0001$ ), nicht jedoch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Altersgruppe 3) ( $\Delta\text{KOF } p = 0,6408$ ,  $\Delta\text{KG } p = 0,4312$ ).

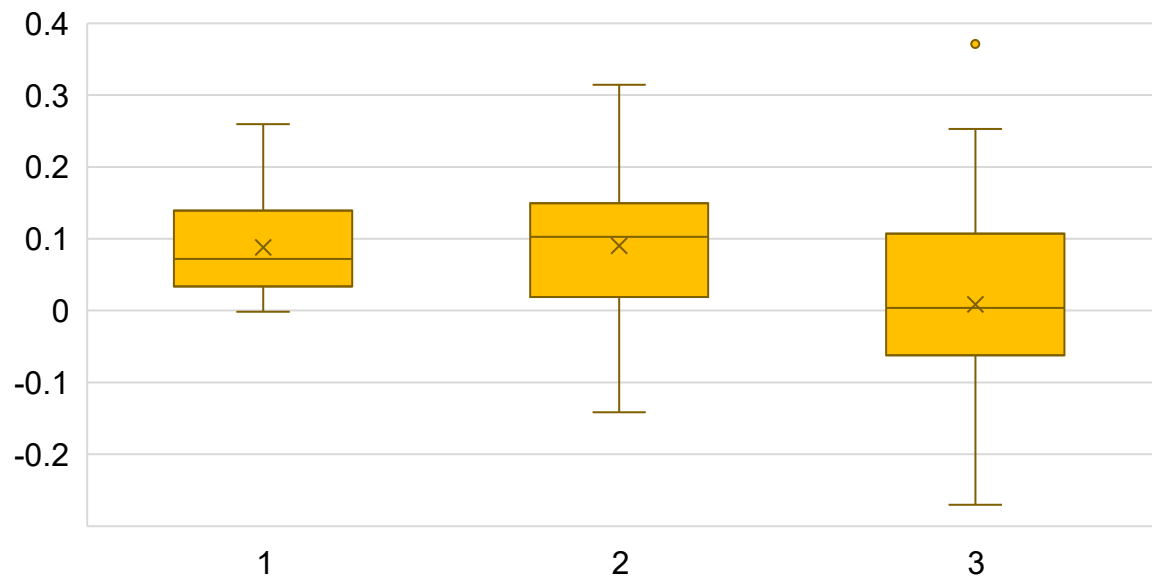


Abbildung 3: Änderung der Körperoberfläche im Therapiezeitraum in  $\text{m}^2$  in den unterschiedlichen Altersgruppen (1-3)

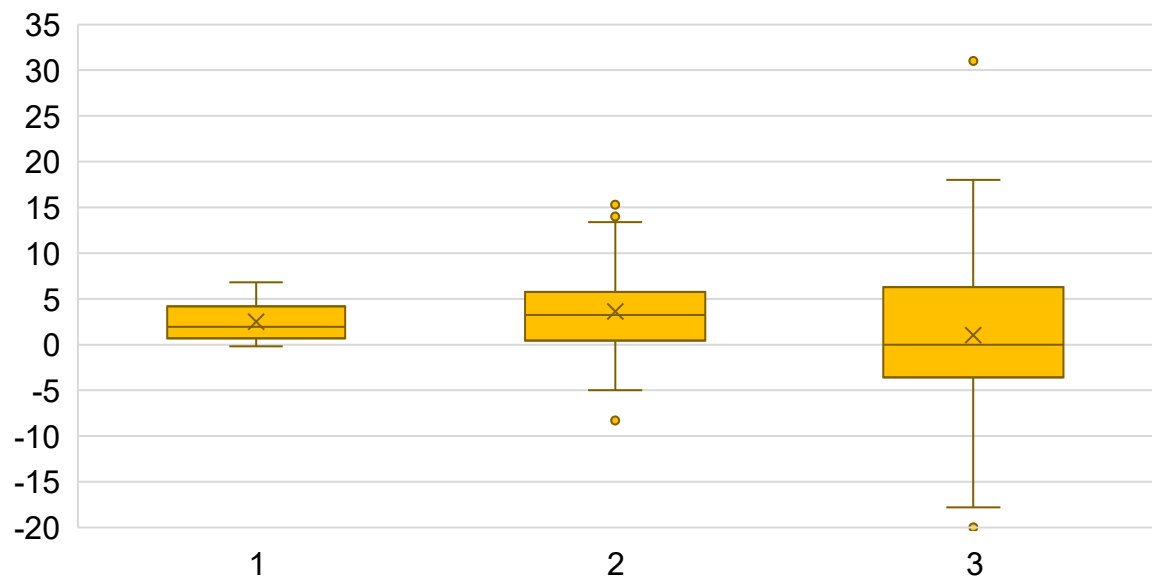


Abbildung 4: Änderung des Körpergewichts im Therapiezeitraum in kg in den unterschiedlichen Altersgruppen (1-3)

Die onkologischen Erkrankungen umfassten akute Leukämien (ALL und AML) (n=38, 24,6 %), Weichteil- und Knochensarkome (OS, ES, RMS) (n=28, 18,2 %), HL (n=17, 11,0 %), embryonale Tumore (HB, WT, NB) (n=15, 9,8 %), NHL (n=13, 8,5 %), HGG (n=11, 7,1 %), GCT (n=10, 6,5 %), RB (n=8, 5,2 %), sonstige maligne Erkrankungen (einschließlich LCH (Langerhans-Zell-Histiozytose) und seltene Malignome, n=8, 5,2 %) sowie LGG (n=6, 3,9 %).

Die Therapiedauer betrug im Median 340 Tage (Spanne: 23-1502 Tage). Abbildung 5 zeigt die Länge der Therapiedauer in den einzelnen Diagnosegruppen. Patient\*innen mit Leukämien, LGG, HGG sowie Knochentumoren wiesen die längste Therapiedauer auf. Die Kürzeste Therapiedauer fand sich in der Gruppe der GCT, NHL und HL.

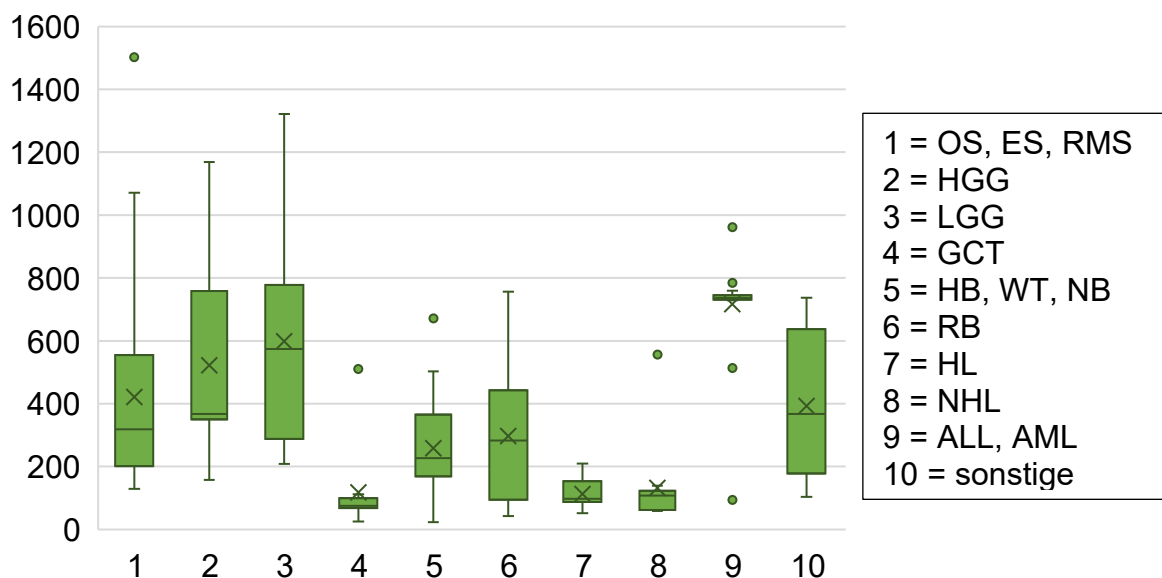
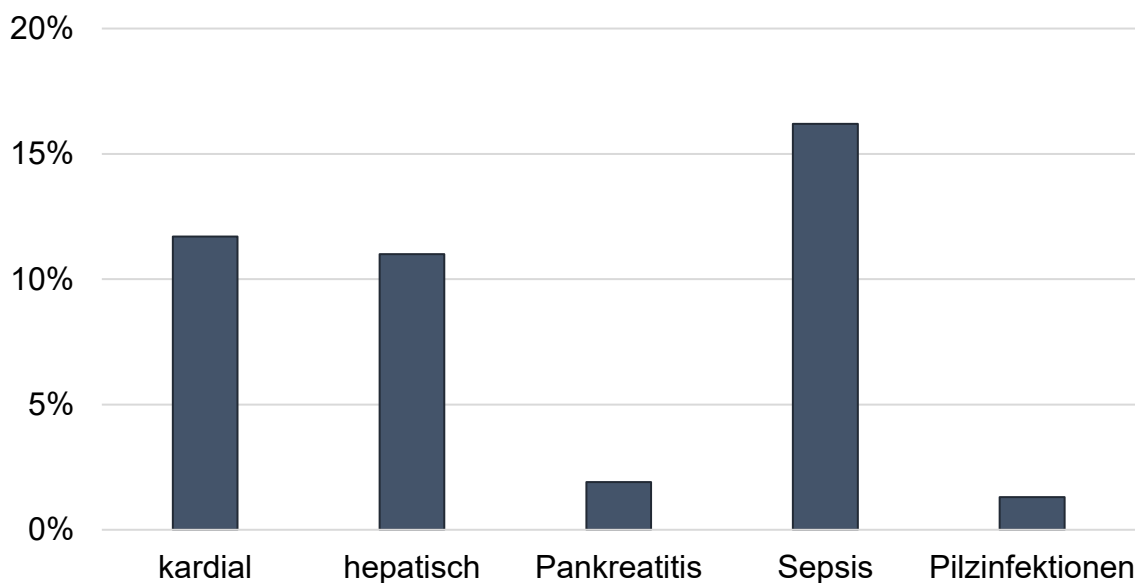


Abbildung 5: Therapiedauer in Tagen in den jeweiligen Diagnosegruppen (deskriptive Analyse)

Die Probanden wurden anhand der Therapieintensität in 4 Gruppen nach ITR eingeteilt [225]. Da in dieser Studie nur Patient\*innen analysiert wurden, die eine zytotoxische Therapie erhielten, wurden alle bis auf einen Probanden (0,6 %), die in die ITR-Therapiestufe 1 fallen würden, ausgeschlossen. Siebenundachtzig (56,5 %) der Kinder erhielten eine ITR-Therapie der Stufe 2, 34,4 % (n= 53) eine ITR-Therapie der Stufe 3 und 8,4 % (n= 13) eine ITR-Therapie der Stufe 4. Einige Patient\*innen, die sich für die ITR-Stufe 4 qualifiziert hatten, wurden zuvor aus der Studie ausgeschlossen, da sie sich einer allogenen SZT unterzogen hatten

(Ausschlusskriterium). Da der ITR- Gruppe 1 lediglich ein Patient zugeordnet wurde, wurden Gruppe 1 und 2 zusammengefasst analysiert.

Bei 100 Patient\*innen traten potenziell IO-bedingte Komplikationen während der onkologischen Therapie auf (64,9 %), 54 Patient\*innen (35,1 %) wiesen keine Komplikationen auf. Abbildung 6 zeigt das Auftreten von potenziell IO-bedingten Komplikationen. Etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patient\*innen zeigte Komplikationen in den Zielorganen des IO bzw. Infektionen. Die häufigste Komplikation war die Sepsis, welche bei 25 Patient\*innen (16,2 %) auftrat. Bei 38 Patient\*innen (24,6 %) wurden Funktionsstörungen in den Zielorganen des IO festgestellt (Herz 11,7 %, Leber 11,0 % und Pankreas 1,9 %).



*Abbildung 6: Auftreten von durch IO beeinflussbare Komplikationen in % aller Patient\*innen*

In Tabelle 1 sind die demographischen Daten sowie klinischen Merkmale der Studienpopulation zusammengefasst.

**Tabelle 1: Demographische Daten und klinische Merkmale der Studienpopulation**

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl (absolut, %)</b>	<b>Median (Spanne)</b>
Geschlecht		
<i>männlich</i>	86 (55,8 %)	
<i>weiblich</i>	68 (44,2 %)	
Alter	103 (0-350)	
Änderung des Körpergewichts (in kg)		2,6 (-20,0-31,0)
Änderung der Körperoberfläche (in m <sup>2</sup> )		0,1 (-0,3-0,4)
Diagnose		
<i>Knochentumore (OS, ES, RMS)</i>	28 (18,2 %)	
<i>Hochgradige Gliome</i>	11 (7,1 %)	
<i>Niedriggradige Gliome</i>	6 (3,9 %)	
<i>Keimzelltumore</i>	10 (6,5 %)	
<i>Embryonale Tumore (HB, WT, NB)</i>	15 (9,8 %)	
<i>Retinoblastome</i>	8 (5,2 %)	
<i>Hodgkin-Lymphome</i>	17 (11,0 %)	
<i>Non-Hodgkin-Lymphome</i>	13 (8,5 %)	
<i>Akute Leukämie (ALL, AML)</i>	38 (24,6 %)	
<i>sonstige</i>	8 (5,2 %)	
Therapieintensitäts- Level		
<i>ITR 1+2</i>	88 (57,1 %)	
<i>ITR 3</i>	53 (34,4 %)	
<i>ITR 4</i>	13 (8,4 %)	
Therapiedauer (in Tagen)	340 (23-1502)	
Komplikationen		
<i>Auftreten von Komplikationen</i>	100 (64,9%)	
<i>keine Komplikationen</i>	54 (35,1 %)	
Hb vor Transfusion (in g/dl)		8,2 (7,1-14,3)

Die Indikationen für Transfusionen während der onkologischen Therapie basierten hauptsächlich auf der klinischen Situation (symptomatischer Patient\*in, laufende Infektion oder erwarteter Nadir) in Kombination mit den Hb-Werten. Der mittlere Hb-Wert der Patient\*innen vor der Transfusion betrug 8,2 +/- 1 g/dl (Spanne: 7,1 bis 14,3 g/dl). Der Hb-Wert vor der Transfusion unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen sowie innerhalb der Altersgruppen ( $p=0,6275$  und  $p=0,225$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch innerhalb der ITR-Gruppen festgestellt werden. Patient\*innen aus der ITR-Gruppe 1+2 wurden bei einem

niedrigeren medianen Hb-Wert (7,96) im Vergleich zu Patient\*innen aus den höheren ITR-Gruppen transfundiert (ITR-3 8,49 und ITR-4 8,33 ( $p < 0,0001$ )).

Bei Patient\*innen mit hochmalignen Gliomen wurde ein leicht höherer Hb-Wert als der durchschnittliche Hb-Wert vor der Transfusion festgestellt – Median 9 g/dl (Spanne: 8,1–13,9 g/dl) (deskriptive Analyse, Abbildung 7). Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Hb-Werten vor Transfusion und dem Auftreten von Komplikationen in IO-Zielorganen bzw. Infektionen festgestellt werden ( $p = 0,6813$ ).

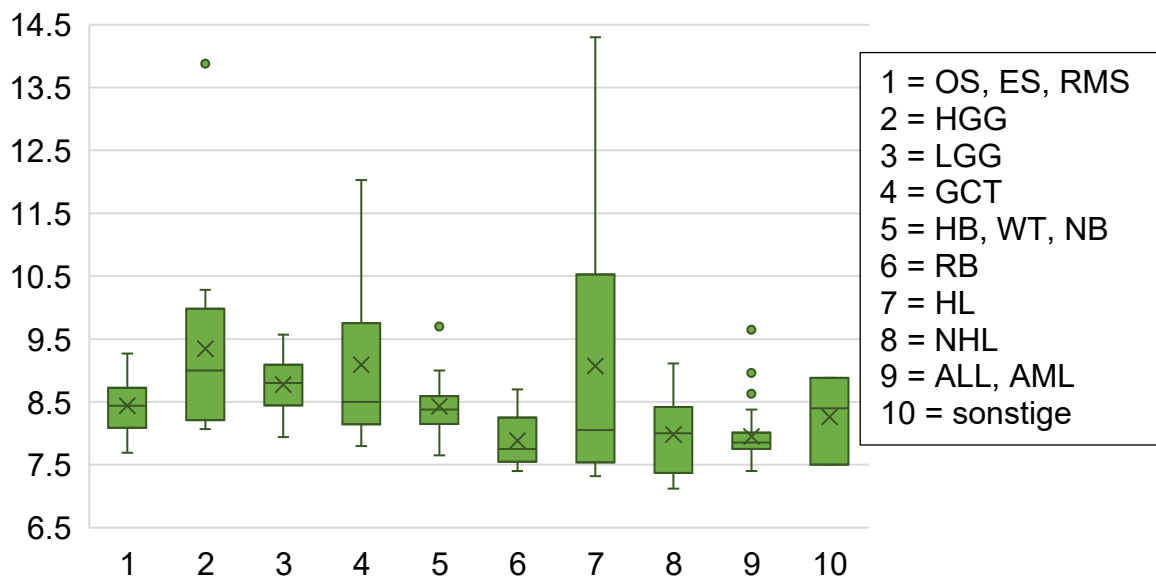
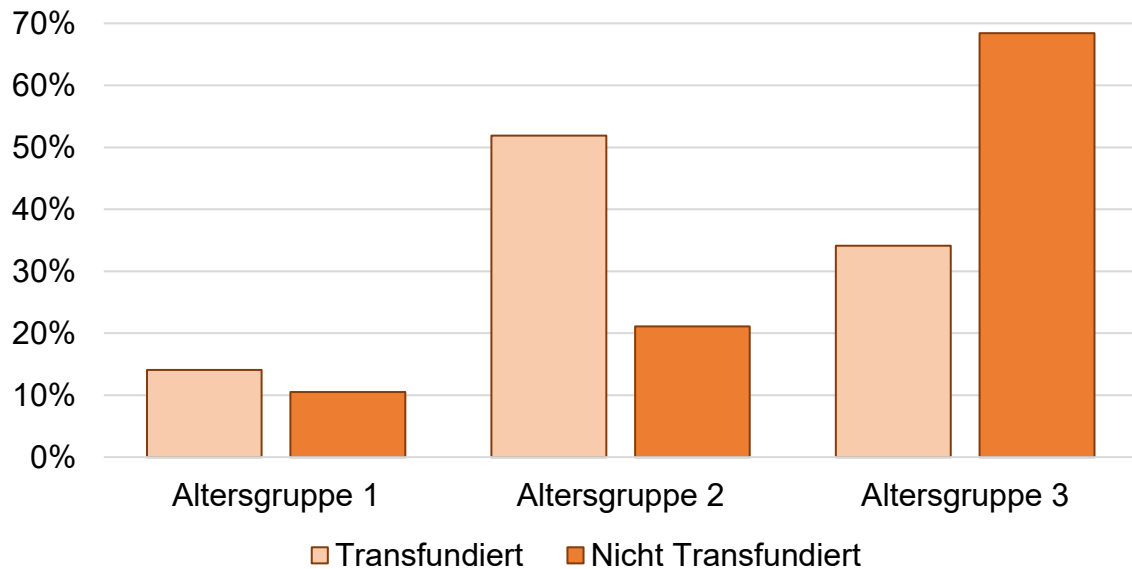


Abbildung 7: Hb vor Transfusion in g/dl in den jeweiligen Diagnosegruppen (deskriptive Analyse)

### 3.2 Transfusionsdaten

Von allen 154 Probanden erhielten 135 (87,7 %) während der Therapie Transfusionen von EK. Die vergleichende Analyse zwischen transfundierten und nicht transfundierten Patient\*innen ergab keine signifikanten Unterschiede im Transfusionsbedarf zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,1379$ ).

Transfundierte Patient\*innen waren bei der Diagnose signifikant jünger ( $p = 0,01384$ ). Abbildung 8 zeigt den Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient\*innen innerhalb der drei Altersgruppen. Patient\*innen jünger als 12 Jahre erhielten häufiger Transfusionen, bei den über 12-jährigen wurde der Großteil der Patient\*innen nicht transfundiert.



*Abbildung 8: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient\*innen in den jeweiligen Altersgruppen in % aller Patient\*innen ( $p=0,01384$ )*

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen transfundierten und nicht transfundierten Patient\*innen in Bezug auf das Wachstum ( $\Delta\text{KG } p=0,1383$ ;  $\Delta\text{KOF } p=0,4841$ ).

Transfundierte Patient\*innen litten häufiger an akuten Leukämien (28,1 %), Knochentumoren (20,7 %) und embryonalen Tumoren (11,1 %), während 62,6 % der Patient\*innen mit sonstigen malignen Erkrankungen und 52,9 % der Patient\*innen mit HL keine Transfusionen benötigten (Abbildung 9). Alle Patient\*innen, die an Knochentumoren, Gliomen (HGG, LGG), embryonalen Tumoren und akuten Leukämien erkrankt sind erhielten Transfusionen, Patient\*innen mit GCT wurden zu 90 %, mit RB zu 75 % und mit NHL zu 84,6 % transfundiert.

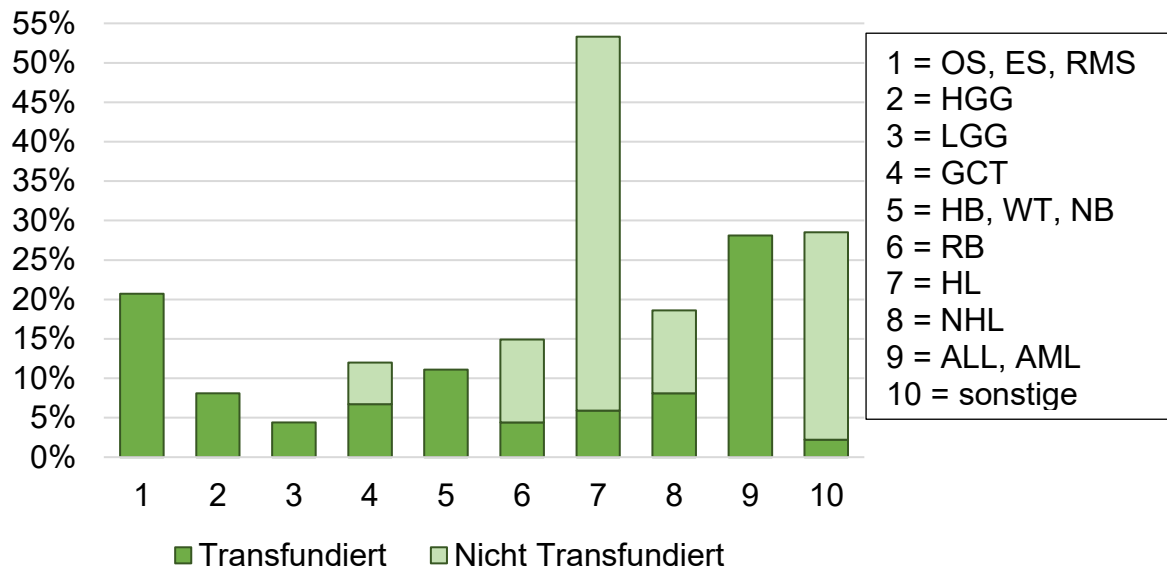


Abbildung 9: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient\*innen in den jeweiligen Diagnosegruppen in % aller Patient\*innen (deskriptive Analyse)

Erwartungsgemäß hatten die transfundierten Patient\*innen eine signifikant längere mediane Dauer der zytotoxischen Therapie (361 Tage, Spanne: 23-1502 Tage) im Vergleich zu den nicht transfundierten Kindern (100 Tage, Spanne: 25-483 Tage) ( $p= 0,0001$ , Abbildung 10).

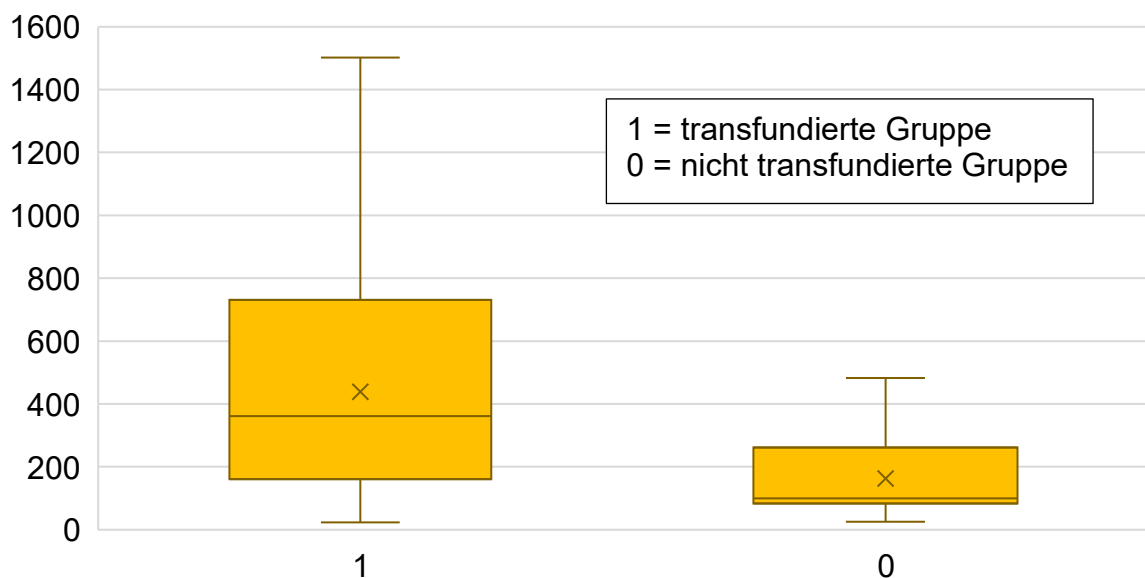


Abbildung 10: Therapiedauer in Tagen in der transfundierten und nicht transfundierten Gruppe ( $p= 0,0001$ )

Die transfundierten Patient\*innen erhielten intensivere Therapieschemata. Fast alle Patient\*innen mit ITR 3 und 4 benötigten Transfusionen (98,1 % bzw. 100 %), im

Vergleich dazu 79,5 % mit ITR 1+2 ( $p= 0,0012$ ) (Abbildung 11). Von den nicht transfundierten Kindern hatten 18 von insgesamt 19 (94,7 %) ein ITR-Level 1 oder 2.

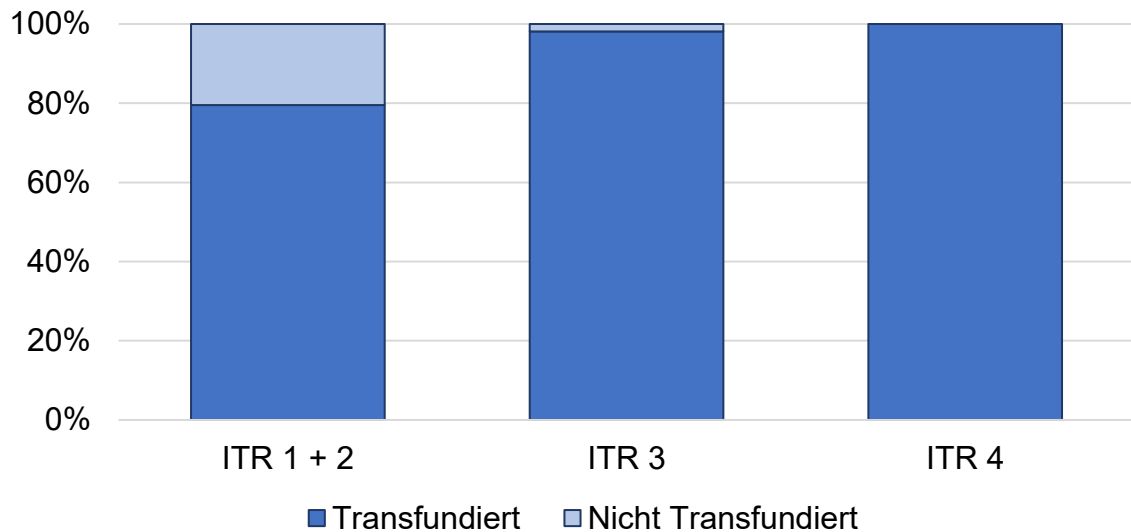


Abbildung 11: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient\*innen in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen (ITR) in % ( $p= 0,0012$ )

Abbildung 12 zeigt das Auftreten von Komplikationen in den IO-Zielorganen bzw. Infektionen in der transfundierten und nicht transfundierten Gruppe. In der transfundierten Gruppe schienen diese Komplikationen etwas häufiger aufzutreten, jedoch war diese Beobachtung statistisch nicht signifikant ( $p= 0,0737$ ).

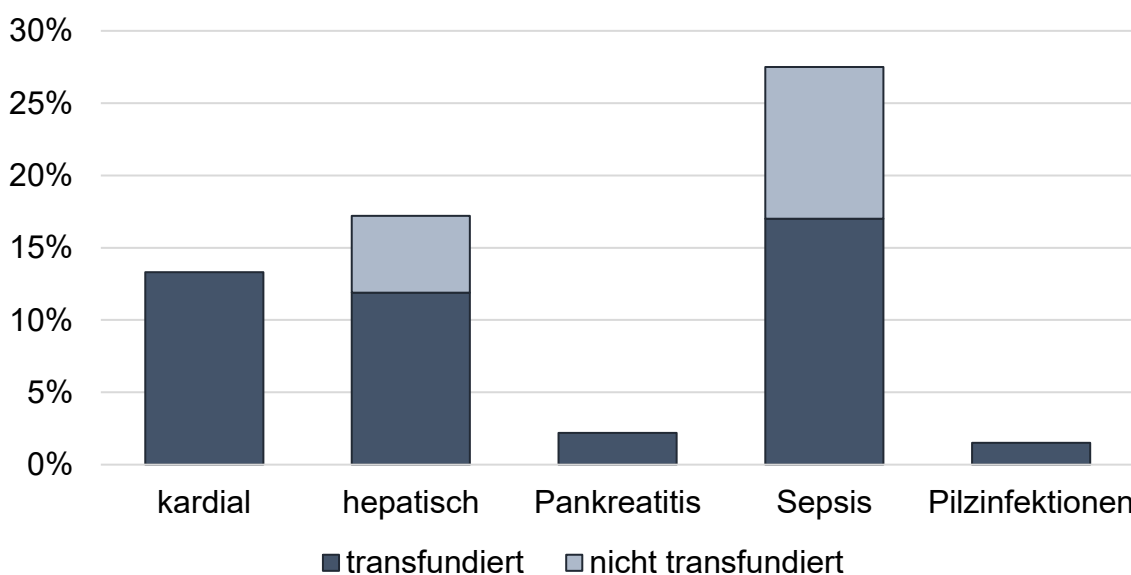


Abbildung 12: Anteil transfundierter und nicht transfundierter Patient\*innen, die an den jeweiligen Komplikationen litten in % aller Patient\*innen ( $p= 0,0737$ )

Die folgende Tabelle (Tabelle 2) zeigt die medianen Transfusionsparameter der transfundierten Patient\*innen.

**Tabelle 2: Transfusionsparameter (Median, Spanne) der transfundierten Kohorte**

<i>EK gesamt (n)</i>	11 (1-99)
<i>EK-Kumulativdosis (ml)</i>	2824 (133-24122)
<i>EK-Volumen/KG (ml/kg)</i>	110,92 (4,44-493,33)
<i>EK-Volumen/KOF (ml/m<sup>2</sup>)</i>	2993,50 (165,78-12586,21)
<i>Transfusionsintensität (ml/kg/Tag)</i>	0,26 (0,02-3,06)
<i>Eisenzufuhr/KG (mg/kg)</i>	21,15 (0,87-181,78)
<i>Eisenzufuhr/Tag (mg/kg/d)</i>	0,05 (0-0,87)
<i>estIO (mg Fe/g)</i>	2,00 (0,08-17,15)

Es wurden die einzelnen Transfusionsparameter bezogen auf bestimmte Merkmale wie Geschlecht, Alter, Diagnosegruppen, Therapiedauer und Therapieintensitätslevel (ITR) der Studienpopulation analysiert, um den Einfluss auf die Transfusionslast zu ermitteln. Außerdem wurde untersucht, ob es bei Patient\*innen mit einer höheren Transfusionslast, häufiger zum Auftreten von potenziell IO-bedingten Komplikationen kommt.

Keiner der Transfusionsparameter zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht.

Die Transfusionsparameter innerhalb der drei Altersgruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Alle Transfusionsparameter, bis auf das KOF-adaptierte Volumen ( $p=0,0704$ ), zeigten statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Altersgruppen. Je jünger die Kinder desto geringer die Gesamtanzahl an EK und die Kumulativdosis. Jedoch zeigte sich bei jüngeren Patient\*innen ein höheres Körpergewichts-bezogenes Volumen ( $p=0,0006$ ), eine höhere Transfusionsintensität ( $p=0,0275$ ), eine höhere Eisenzufuhr pro Körpergewicht ( $p=0,0003$ ) sowie höhere Eisenzufuhr pro Tag ( $p=0,0082$ ). Der estIO war bei unter 12-Jährigen mehr als doppelt so hoch als bei den älteren Patient\*innen ( $p=0,0003$ ).

**Tabelle 3: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in den jeweiligen Altersgruppen**

	<b>Altersgruppe 1</b>	<b>Altersgruppe 2</b>	<b>Altersgruppe 3</b>	<b>p-Wert</b>
<i>EK gesamt (n)</i>	7 (1-31)	11 (1-44)	14 (1-99)	0,0317
<i>EK-Kumulativ- dosis (ml)</i>	1516 (133-4950)	2804 (270-10667)	3397 (283-24122)	0,0097
<i>EK-Volumen/KG (ml/kg)</i>	124,77 (13,04-493,33)	123,11 (12,86-491,33)	58,10 (4,44-436,28)	0,0006
<i>EK-Volumen/ KOF (ml/m<sup>2</sup>)</i>	3136,37 (290,46- 9840,67)	3416,87 (341,59- 11328,19)	2051,21 (165,78-12586,21)	0,0704
<i>Transfusions- intensität (ml/kg/Tag)</i>	0,49 (0,04-3,06)	0,25 (0,02-2,00)	0,25 (0,03-2,71)	0,0275
<i>Eisenzufuhr/ KG (mg/kg)</i>	23,91 (4,52-181,78)	24,22 (2,49-91,46)	10,98 (0,86-96,48)	0,0003
<i>Eisenzufuhr/ Tag (mg/kg)/d</i>	0,15 (0,01-0,87)	0,05 (0-0,39)	0,05 (0,01-0,60)	0,0082
<i>estIO (mg Fe/g)</i>	2,26 (0,43-17,15)	2,28 (0,24-8,63)	1,04 (0,08-9,10)	0,0003

Die Analyse der Transfusionsparameter in Bezug auf die Diagnosegruppen (deskriptive Analyse) zeigt, dass Patient\*innen mit Knochentumoren (OS, ES, RMS), akuten Leukämien, embryonalen Tumoren und HGG durchgehend die höchsten Werte aufwiesen, während Patient\*innen mit HL, RB und teilweise GCT zu den niedrigsten Werten tendierten. Patient\*innen mit Knochentumoren erhielten im Durchschnitt die höchste Anzahl an Transfusionen (23,6), gefolgt von akuten Leukämien (17,8), embryonalen Tumoren (17,3) und HGG (16,7). Die geringste Anzahl an EK wurde bei Patient\*innen mit RB (2,2) und HL (3,4) transfundiert. Das höchste transfundierte Volumen wurde ebenfalls bei Knochentumoren (6137,6 ml), akuten Leukämien (4629,0 ml), HGG (4417,7 ml) und embryonalen Tumoren (4362,4 ml) gemessen. Die geringsten Volumina fanden sich bei RB und HL (Abbildung 13).

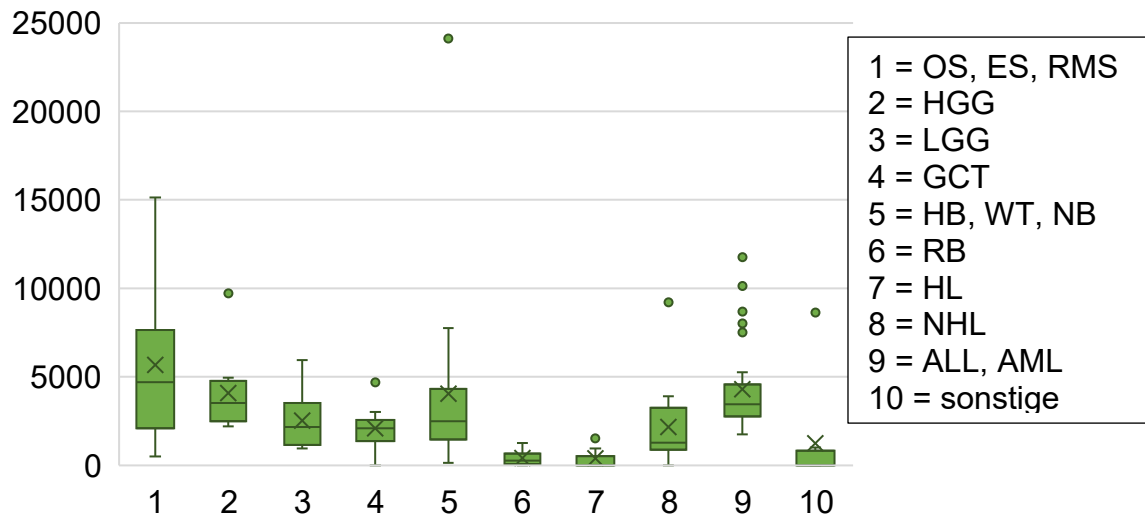


Abbildung 13: EK-Kumulativdosis (ml) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse)

Betrachtet man das transfundierte Volumen in Relation zum Körpergewicht, so waren die höchsten Werte bei Patient\*innen mit embryonalen Tumoren (208,9 ml/kg), gefolgt von Knochentumoren (161,3 ml/kg), akuten Leukämien (153,8 ml/kg) und HGG (149,3 ml/kg) zu finden. Demgegenüber zeigten Patient\*innen mit HL (12,7 ml/kg), RB (44,9 ml/kg) und GCT (56,1 ml/kg) die geringsten Volumina pro Kilogramm Körpergewicht (Abbildung 14).

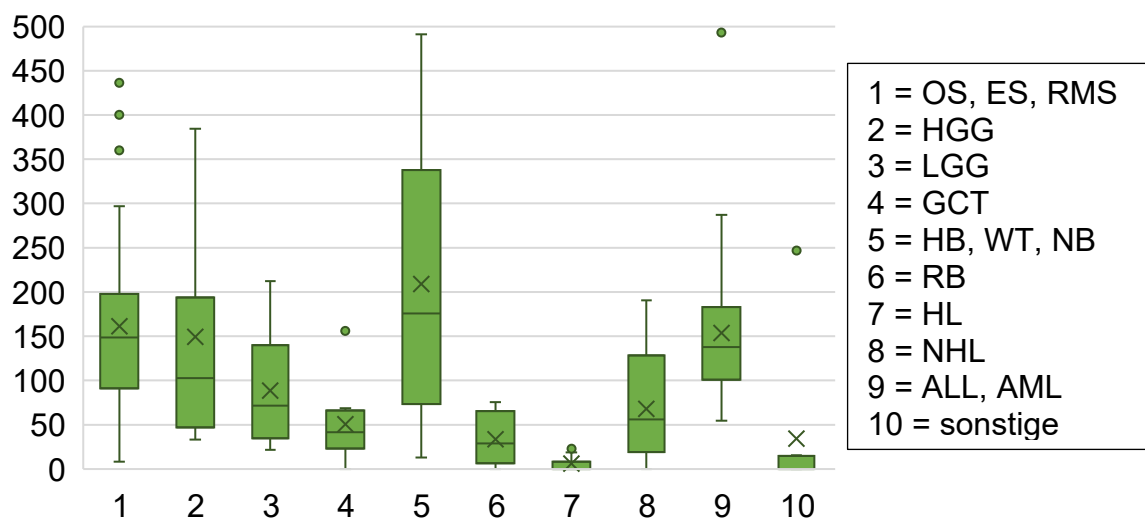


Abbildung 14: Volumen/kg KG (ml) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse)

Auf die Körperoberfläche bezogen ergab sich ein ähnliches Bild: Patient\*innen mit embryonalen Tumoren hatten die höchsten Werte (4955,0 ml/m<sup>2</sup>), gefolgt von Knochentumoren (4643,2 ml/m<sup>2</sup>), akuten Leukämien (4175,8 ml/m<sup>2</sup>) und HGG

(3951,8 ml/m<sup>2</sup>). Die geringsten Werte pro Quadratmeter Körperoberfläche wurden bei HL (476,0 ml/m<sup>2</sup>), RB (983,6 ml/m<sup>2</sup>) und GCT (1676,8 ml/m<sup>2</sup>) festgestellt.

Die höchste Transfusionsintensität (ml/kg/d) zeigte sich bei Patient\*innen mit embryonalen Tumoren (0,9 ml/kg/d), NHL (0,7 ml/kg/d) und GCT (0,7 ml/kg/d). Die niedrigsten Intensitäten wiesen Patient\*innen mit akuten Leukämien (0,3 ml/kg/d), RB (0,2 ml/kg/d) sowie LGG, HL und sonstigen malignen Erkrankungen (jeweils 0,1 ml/kg/d) auf (Abbildung 15).

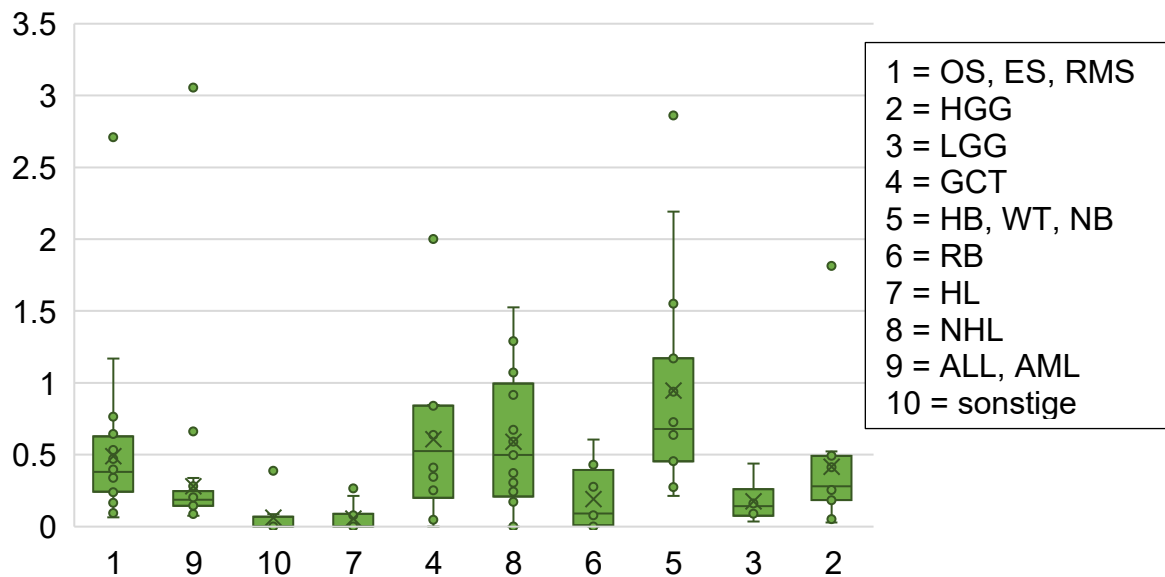


Abbildung 15: Transfusionsintensität (ml/kg/d) in der jeweiligen Diagnosegruppe (deskriptive Analyse)

Bezüglich der Eisenzufuhr (mg/kg) wurden die höchsten Werte bei embryonalen Tumoren (43,6 mg/kg), Knochentumoren (32,1 mg/kg), akuten Leukämien (31,7 mg/kg) und HGG (29,3 mg/kg) gefunden. Dagegen wiesen Patient\*innen mit HL (2,5 mg/kg), RB (8,4 mg/kg) und GCT (10,6 mg/kg) die geringste Eisenzufuhr auf.

Die tägliche Eisenzufuhr (mg/kg/d) war am höchsten bei embryonalen Tumoren (0,2 mg/kg/d). Für Patient\*innen mit LGG, RB, HL und sonstigen malignen Erkrankungen war die tägliche Eisenzufuhr vernachlässigbar klein (0,0 mg/kg/d). Auch bei dem estIO (in mg Fe/g) zeigten Patient\*innen mit embryonalen Tumoren (4,1 mg Fe/g), Knochentumoren (3,0 mg Fe/g), akuten Leukämien und HGG (jeweils 2,8 mg Fe/g) die höchsten Werte. Den geringsten estIO wiesen Patient\*innen mit HL (0,2 mg Fe/g), RB (0,8 mg Fe/g) und GCT (1,0 mg Fe/g) auf.

In Tabelle 4 sind die Transfusionsparameter in den jeweiligen ITR-Gruppen dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl der EK-Einheiten war bei Patient\*innen mit höherem ITR-Level signifikant höher ( $p < 0,0001$ ). Alle weiteren Transfusionsparameter, bis auf die zeitabhängigen (ml EK /kg/d  $p = 0,0514$  und mg Fe /kg/d  $p = 0,0547$ ), zeigten ebenfalls signifikant höhere Werte in der höheren Therapieintensitätsgruppe ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 4: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen (ITR)**

	ITR 1+2	ITR 3	ITR 4	p-Wert
<i>EK gesamt (n)</i>	9 (1-33)	16 (1-99)	31 (6-47)	<0,0001
<i>EK-Kumulativdosis (ml)</i>	2236 (133-8014)	3994 (283-24122)	7517 (1493-11756)	<0,0001
<i>EK-Volumen/KG (ml/kg)</i>	76,92 (7,11- 262,11)	134,96 (4,44- 493,33)	187,93 (24,68-384,60)	0,0003
<i>EK-Volumen/ KOF (ml/m<sup>2</sup>)</i>	2302,26 (269,17- 6104,66)	3846,60 (165,78- 12586,21)	5842,05 (856,04-8204,14)	<0,0001
<i>Transfusions- intensität (ml/kg/Tag)</i>	0,22 (0,02-2,19)	0,34 (0,03-2,86)	0,28 (0,05-3,06)	0,0514
<i>Eisenzufuhr/KG (mg/kg)</i>	15,08 (1,40-49,53)	25,94 (0,86- 181,78)	37,19 (4,7-83,73)	0,0004
<i>Eisenzufuhr/Tag (mg/kg)/d</i>	0,04 (0-0,87)	0,07 (0,01-0,60)	0,05 (0,01-0,58)	0,0547
<i>estIO (mg Fe/g)</i>	1,42 (0,13-4,67)	2,45 (0,08-17,15)	3,51 (0,45-7,90)	0,0004

Tabelle 5 zeigt die Transfusionsparameter bei Patient\*innen mit und ohne Auftreten von durch IO beeinflussbaren Komplikationen während der onkologischen Therapie. Die Transfusionsparameter zeigten, bis auf die zeitabhängigen Parameter (ml EK /kg/d  $p = 0,2997$  und mg Fe /kg/d  $p = 0,3303$ ), einen statistisch signifikanten Unterschied bei Patient\*innen mit bzw. ohne Auftreten von potenziell IO-bedingten Komplikationen. Patient\*innen mit Auftreten von Komplikationen wiesen höhere Transfusionsparameter auf.

**Tabelle 5: Transfusionsparameter (Median, Spanne) in der Gruppe mit und ohne Komplikationen**

	<b>keine Komplikationen</b>	<b>Komplikationen</b>	<b>p-Wert</b>
<i>EK gesamt (n)</i>	9 (1-44)	18 (2-99)	<0,0001
<i>EK-Kumulativdosis (ml)</i>	2217,5 (133-10667)	4144 (383-24122)	<0,0001
<i>EK-Volumen/KG (ml/kg)</i>	77,3 (4,4-400,2)	138,1 (8,2-493,3)	<0,0001
<i>EK-Volumen/KOF (ml/m<sup>2</sup>)</i>	2302 (165,8-10406,6)	4303 (300,2-12586,2)	<0,0001
<i>Transfusionsintensität (ml/kg/Tag)</i>	0,2 (0-2,0)	0,3 (0,1-3,1)	0,2997
<i>Eisenzufuhr/KG (mg/kg)</i>	14,8 (0,9-76,9)	25,5 (1,6-181,8)	<0,0001
<i>Eisenzufuhr/Tag (mg/kg)/d</i>	0 (0-0,4)	0,1 (0-09)	0,3303
<i>estIO (mg Fe/g)</i>	1,4 (0,1-7,3)	2,4 (0,1-17,1)	<0,0001

Die Prävalenz von IO innerhalb der Studienpopulation, geschätzt anhand der Transfusionsbelastung, wurde auf Basis verschiedener existierender Cut-offs berechnet und in Abbildung 15 dargestellt:

- n=84/135 (62,2 %) Patient\*innen erhielten 10 oder mehr EK-Einheiten;
- n=79/135 (58,5 %) wiesen einen estIO von über 1,6 mg Fe/g Trockengewicht auf (Monitoring empfohlen [187]);
- n=7/135 (5,2 %) hatten einen estIO von über 7mg Fe/g Trockengewicht (Therapie empfohlen [187]);
- n=75/135 (55,5 %) erhielten ein körpergewichts- adaptiertes Transfusionsvolumen von über 100 ml/kg;
- ein KOF- adaptiertes Volumen von über 1000 ml/m<sup>2</sup> wurde bei 112/135 Patient\*innen (82,9 %) festgestellt;
- ein absolutes kumulatives Volumen von über 8000 ml wurde 15/135 Patient\*innen (11,1 %) transfundiert;
- eine Transfusionsintensität von über 0,5 mgFe/kg/d wurde bei 4/135 Patient\*innen (2,9 %) ermittelt;

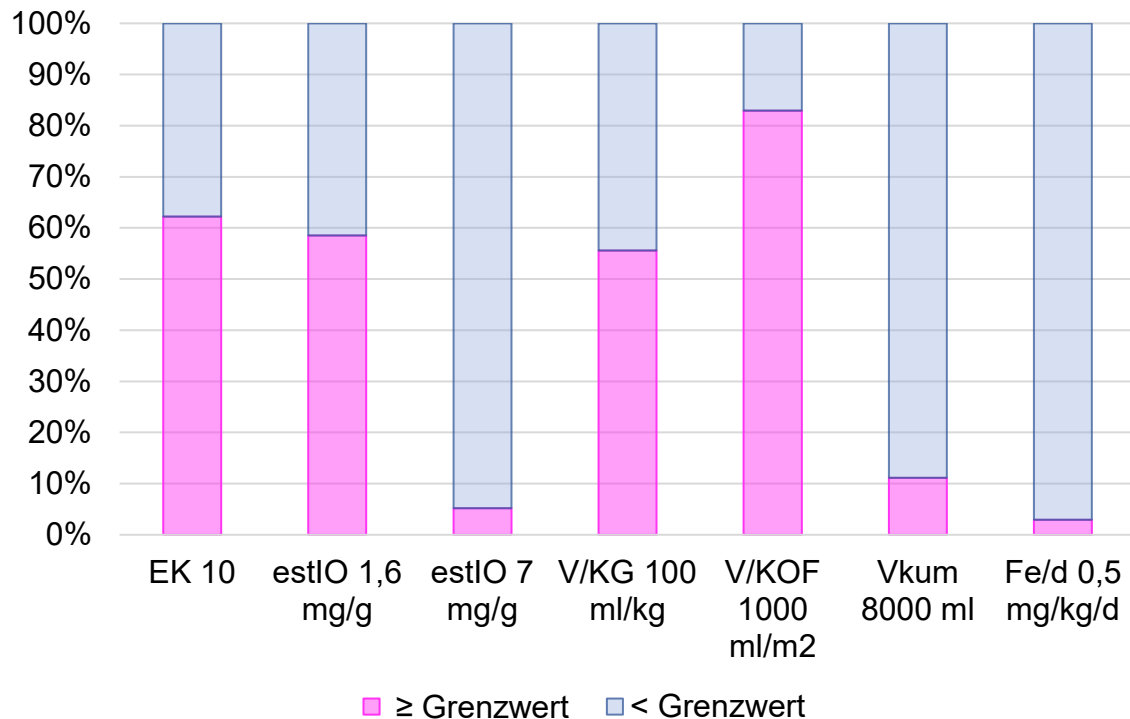


Abbildung 16: Anteil der Patient\*innen, die vorgeschlagene IO-Grenzwerte über- bzw. unterschritten in % aller Patient\*innen

Während die Cut-offs  $EK \geq 10$ ,  $estlO \geq 1,6 \text{ mg Fe/g}$ ,  $\text{Volumen/KG} \geq 100 \text{ ml/kg}$  ähnliche Prävalenzwerte (ca. 60 %) ergaben, zeigten die übrigen abweichende Ergebnisse. Um herauszufinden, welche Patient\*innen der Studienpopulation diese Cut-offs überschreiten, wurden Gruppenvergleiche (Geschlecht, Alter, Wachstum, Diagnosegruppen, Therapiedauer, ITR und Auftreten potenziell IO-bedingter Komplikationen) durchgeführt.

### 3.3 Schweregrade der Transfusionslast basierend auf vorhandenen Cut-offs

Die Transfusionslast in unserem Patientenkollektiv wurde anhand mehrerer Parameter charakterisiert. Für diese Parameter existieren bereits Cut-offs, die mit IO assoziiert wurden:  $\geq 10 \text{ EK}$ ,  $\geq 100 \text{ ml/kg}$  Körpergewicht,  $\geq 1000 \text{ ml/m}^2$  Körperoberfläche und  $estlO \geq 1,6 \text{ mg Fe/g}$  [76,78,80,87,188,229]. Anhand dieser Cut-offs wurde unser Patientenkollektiv analysiert, um herauszufinden, welche Merkmale potenziell IO-gefährdete Patient\*innen der Kohorte aufweisen.

### 3.3.1 Ergebnisse bezüglich der Gesamtanzahl transfundierter EK

Es wurde einen Cutoff von  $\geq$  oder  $<$  10 EK für die Analyse benutzt. Die Gruppe, die 10 und mehr EK erhielt (Median 18 EK), unterschied sich nicht von der Gruppe unterhalb dieses Cut-offs (Median 5 EK) in Bezug auf Geschlecht ( $p= 1,0000$ ) und Alter ( $p= 0,1413$ ) sowie das Wachstum ( $\Delta KG p= 0,1111$ ;  $\Delta KOF p= 0,1148$ ).

Die Verteilung der Diagnosen auf die beiden Gruppen wies Unterschiede auf. Kinder und Jugendliche, die an Knochtumoren (25,0 %) sowie HGG (11,9 %) und akuten Leukämien (41,7 %) litten, erhielten am häufigsten  $\geq 10$  EK (Abbildung 17). Im Gegensatz dazu erhielten Patient\*innen mit GCT (11,8 %), embryonalen Tumoren (15,7 %), RB (11,8 %) und HL (13,7 %) am häufigsten weniger als 10 EK, innerhalb der Gruppe RB und HL sogar 100 % der Kinder. Innerhalb der Gruppe HGG erhielten 90,9 %, in der Gruppe der akuten Leukämien 92,1 % und innerhalb der Gruppe mit Knochtumoren 75% mehr als 10 EK.

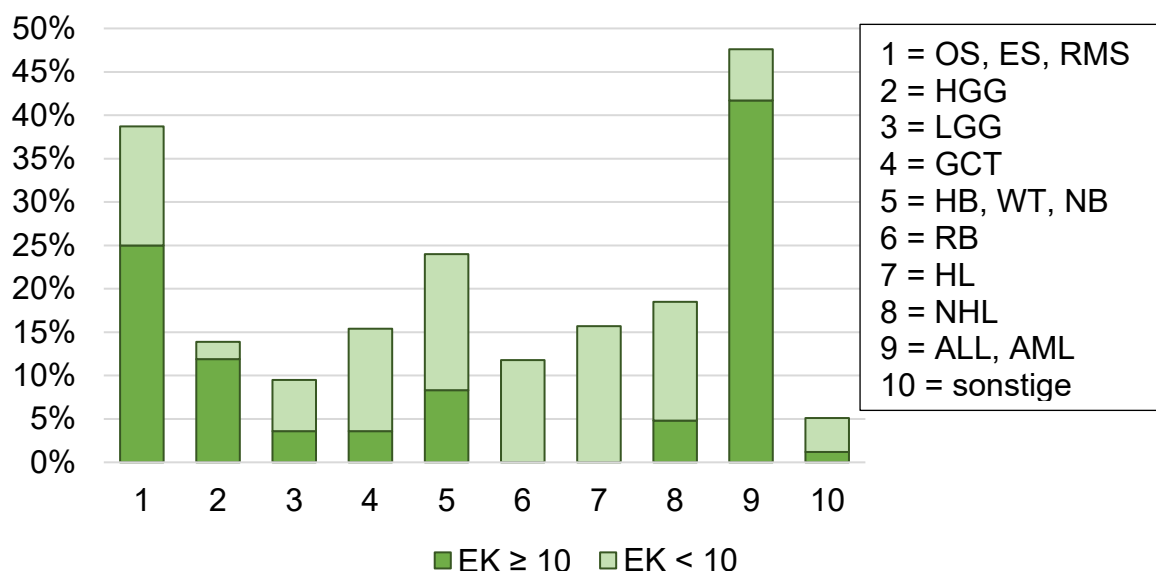


Abbildung 17: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  10 EK erhielten, in den einzelnen Diagnosegruppen in % aller Patient\*innen (deskriptive Analyse)

Patient\*innen, denen 10 oder mehr EK transfundiert wurden, wiesen eine signifikant längere Therapiedauer ( $p < 0,0001$ , Abbildung 18), höhere Behandlungsintensität ( $p = 0,0001$ , Abbildung 19) und Komplikationsrate ( $p = 0,0000$ , Abbildung 20) auf. Vor allem kardiale Komplikationen ( $p = 0,0168$ ) sowie Sepsis ( $p = 0,0058$ ) traten in der Gruppe mit mehr als 10 EK statistisch signifikant häufiger auf.

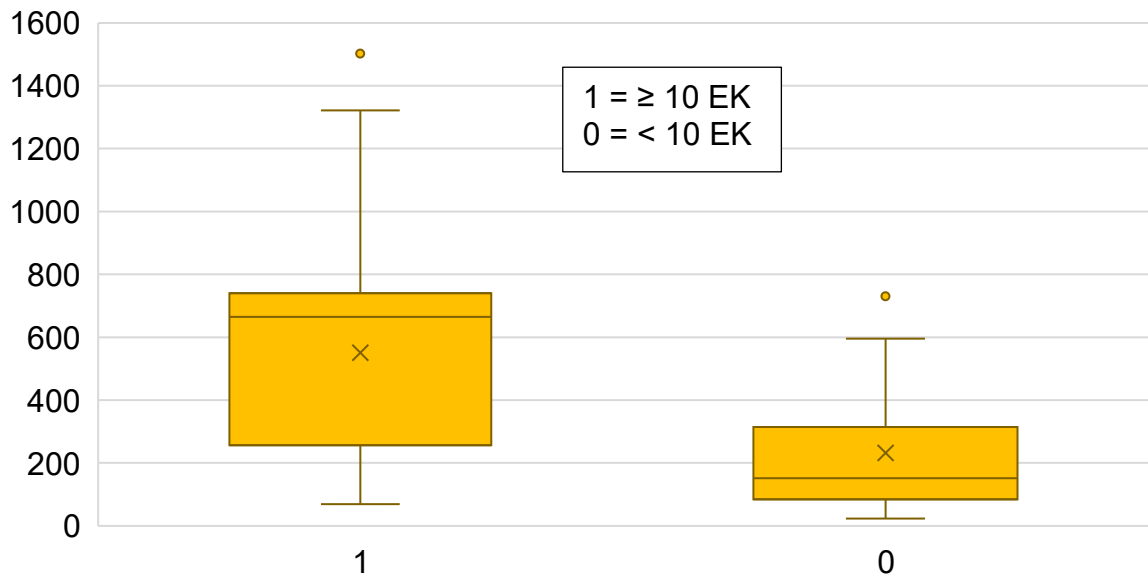


Abbildung 18: Therapiedauer in Tagen in der Gruppe ≥ 10 und < 10 EK ( $p < 0,0001$ )

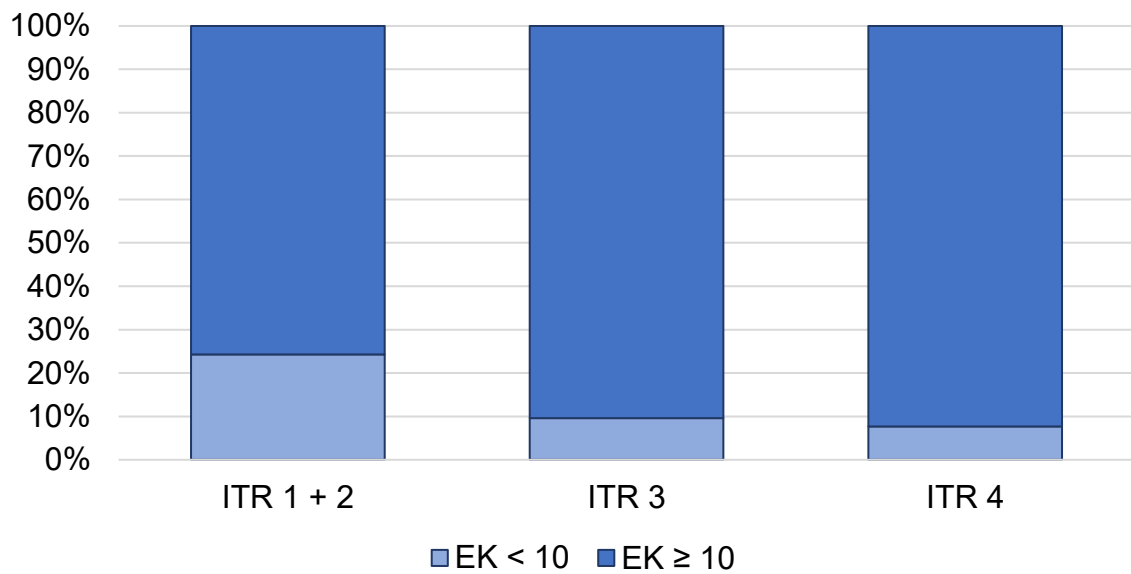


Abbildung 19: Anteil an Patient\*innen, die ≥ 10 EK oder < 10 EK erhielten, in den jeweiligen Therapieintensitätsgruppen in % ( $p = 0,0001$ )

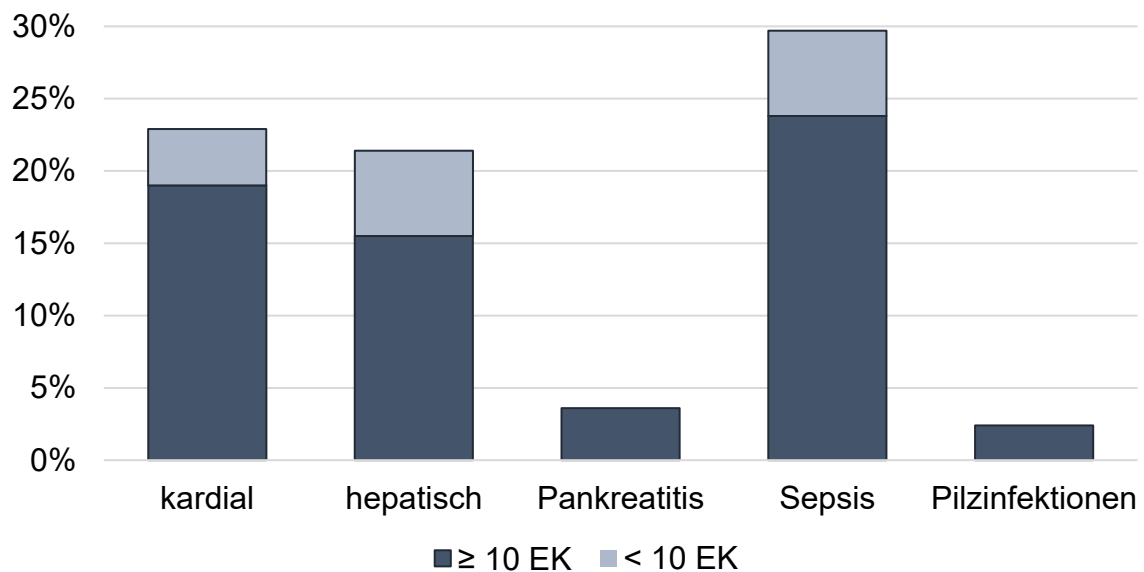


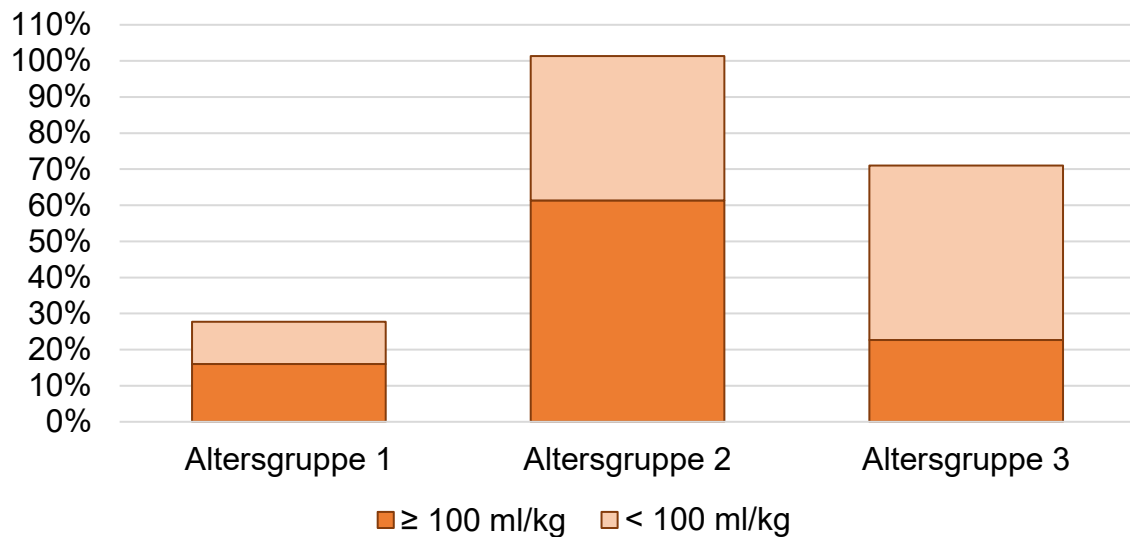
Abbildung 20: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  10 EK erhielten und an den einzelnen Komplikationen litten in % aller Patient\*innen ( $p=0,0000$ )

Der Vergleich der Transfusionsparameter innerhalb der beiden Gruppen zeigte, dass die zeitabhängigen Parameter wie Transfusionsintensität ( $p=0,0644$ ) sowie Eisenzufuhr pro Tag ( $p=0,0884$ ) in beiden Gruppen ähnlich waren. Die Eisenzufuhr bezogen auf das Körpergewicht zeigte in der höher transfundierten Gruppe signifikant höhere Werte (28,39 mg/kg (Spanne: 6,19-181,78) vs. 9,3 mg/kg (Spanne: 0,86-48,38)  $p<0,0001$ ).

### 3.3.2 Ergebnisse bezüglich des körpergewichts-bezogenen Transfusionsvolumen

Da die Kohorte dieser Studie aus Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen jeder Altersgruppe besteht und die Patient\*innen somit starke Unterschiede im Körpergewicht aufweisen, wurde die Transfusionsbelastung der Patient\*innen mit dem Cut-off  $\geq$  bzw.  $<$  100 ml/kg Körpergewicht untersucht. Ähnlich wie bei den vorherigen Cut-offs zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,6027$ ) und die Patient\*innen mit körpergewichtsadjustiertem Transfusionsvolumen  $\geq 100$  ml/kg waren signifikant jünger (16,0 % aus Altersgruppe 1, 61,3 % aus Altersgruppe 2 und 22,7 % aus Altersgruppe 3;  $p=0,0081$ ; Abbildung 21). Das zugeführte Volumen pro Körpergewicht von über 100 ml/kg wurde innerhalb der Altersgruppen von über 60 % der unter 12- Jährigen (in Altersgruppe

1: 63,2 % in Altersgruppe 2: 65,7 %) und nur 37,0 % in der Altersgruppe 3 überschritten ( $p= 0,0081$ ).



*Abbildung 21: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Altersgruppe in % aller Patient\*innen ( $p= 0,0081$ )*

Es zeigte sich, wie beim Cut-off EK  $\geq 10$ , kein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen die bezogen auf ihr Körpergewicht mehr bzw. weniger als 100 ml Transfusionsvolumen erhielten in Bezug auf das Wachstum ( $\Delta$ KG  $p= 0,6184$ ;  $\Delta$ KOF  $p= 0,8716$ ).

Am häufigsten überschritten, wie beim vorherigen Cut-off (EK), Patient\*innen mit Knochentumoren und akuten Leukämien den Cut-off von  $\geq 100$  ml/kg (28,0 % und 38,7 %; Abbildung 22). Zusätzlich überschritten Patient\*innen mit embryonalen Tumoren häufig den Grenzwert von 100 ml/kg (14,7 %). Patient\*innen mit HGG erhielten (im Vergleich zu EK  $\geq 10$  mit 90 %) nur zu ca. der Hälfte mehr als 100 ml/kg.

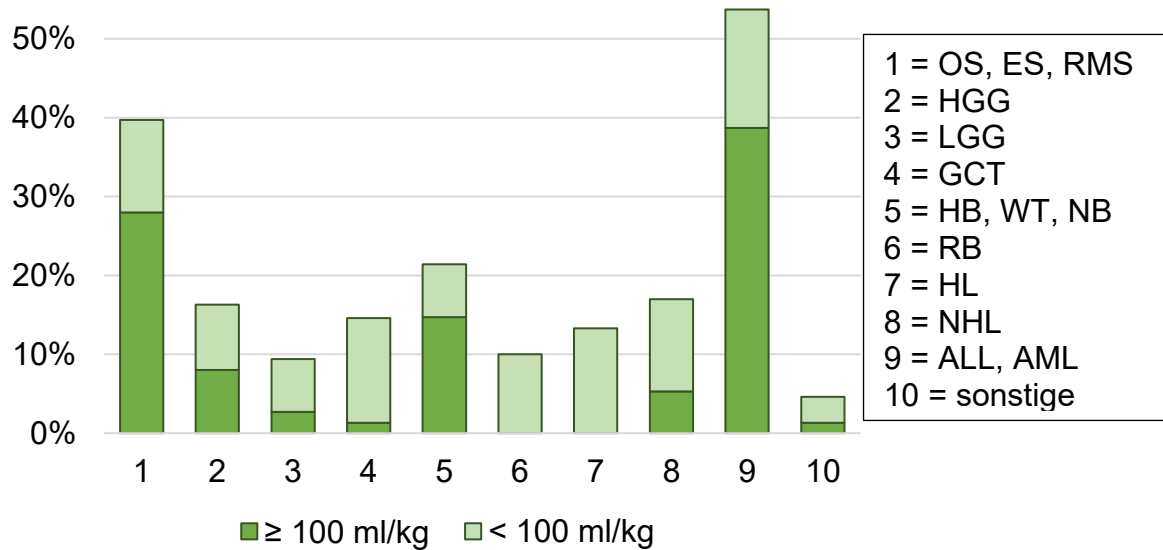


Abbildung 22: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq 100$  ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient\*innen (deskriptive Analyse)

Abbildung 23 zeigt, dass Patient\*innen mit einem Transfusionsvolumen von  $\geq 100$  ml/kg Körpergewicht eine signifikant längere Therapiedauer aufwiesen ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere Therapiedauer der Patient\*innen in der Gruppe mit  $\geq 100$  ml/kg betrug 313 Tage im Vergleich zu 544 Tagen bei  $< 100$  ml/kg.

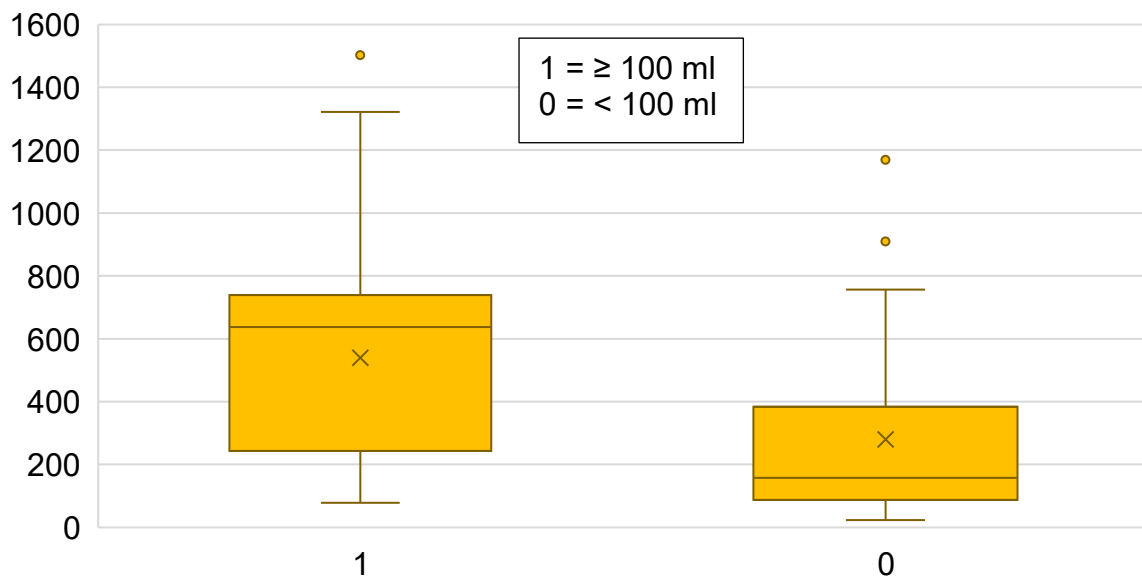


Abbildung 23: Therapiedauer in Tagen bei Patient\*innen, die  $< 100$  oder  $\geq 100$  ml/kg Transfusionsvolumen erhielten ( $p < 0,0001$ )

Patient\*innen mit höheren Therapieintensitäten erhielten signifikant häufiger  $\geq 100$  ml/kg ( $p= 0,0074$ ), was Abbildung 24 zeigt.

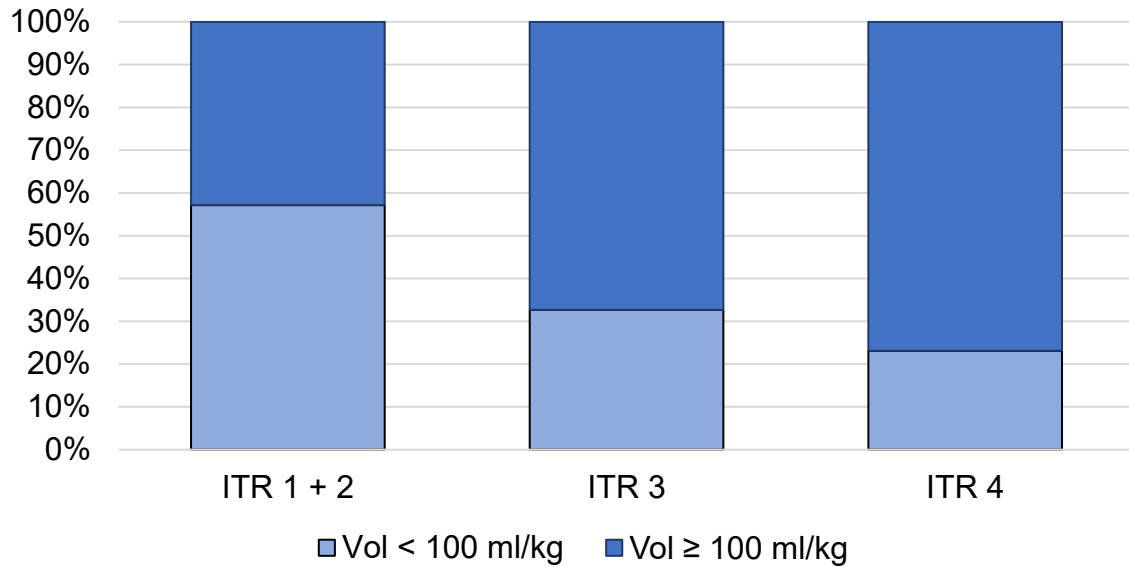


Abbildung 24: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq 100$  oder  $< 100$  ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Therapieintensitätsgruppe in % ( $p= 0,0074$ )

Abbildung 25 zeigt das Auftreten von potenziell IO-bedingten Komplikationen bei Patient\*innen, die  $\geq 100$  ml/kg erhielten in %. Patient\*innen die den Cut-off überschritten, litten signifikant häufiger an Komplikationen: 50,7 % der Patient\*innen die mehr als 100 ml/kg Körpergewicht erhielten ( $p= 0,0007$ ). Unter allen Patient\*innen, die an Komplikationen litten, überschritten 74,5 % den Cut-off. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Herz- und Leberkomplikationen ( $p= 0,0114$  und  $p= 0,0328$ ) innerhalb der beiden Gruppen.

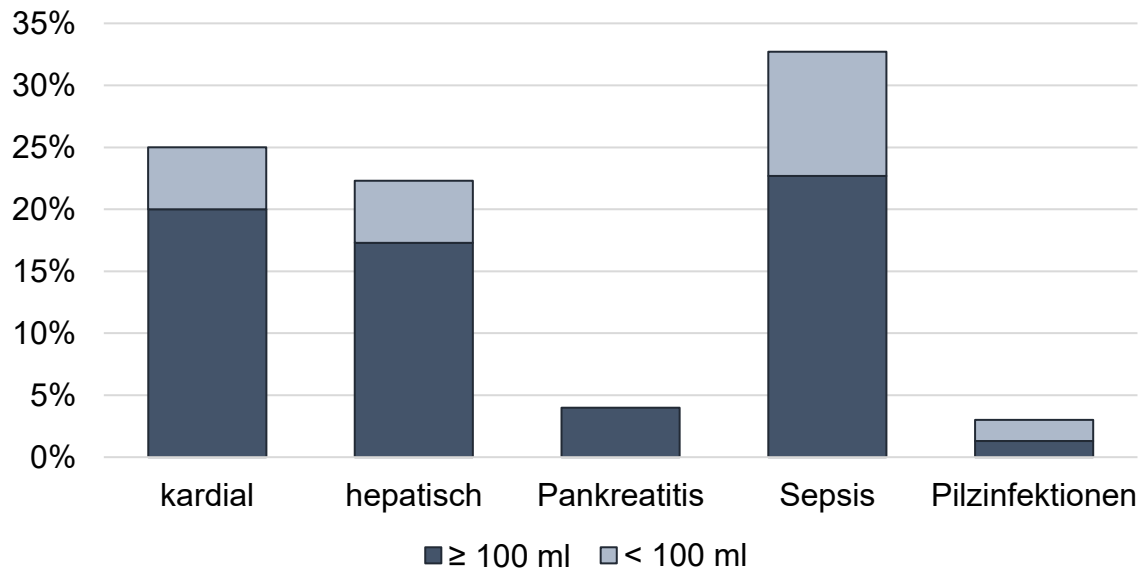


Abbildung 25: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  100 ml/kg Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Komplikationsgruppe in % aller Patient\*innen ( $p= 0,0007$ )

Betrachtet man die Transfusionsparameter, zeigen sich, im Gegensatz zum Cut-off  $EK \geq 10$ , in den zeitabhängigen Parametern (ml EK /kg/d und mg Fe /kg/d) statistisch signifikante höhere Werte in der stärker transfundierten Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Auch die Eisenzufuhr bezogen auf das Körpergewicht fiel (wie bei  $EK \geq 10$ ) signifikant höher in der Gruppe  $\geq 100$  ml/kg aus, als bei Patient\*innen die weniger erhielten ( $p < 0,0001$ ).

### 3.3.3 Ergebnisse bezüglich des KOF-adaptierten Transfusionsvolumen

Um die Transfusionslast bezogen auf die Körperoberfläche der Patient\*innen zu quantifizieren wurde der Cut-off  $\geq$  bzw.  $<$  1000 ml/m<sup>2</sup> verwendet. Auch bei diesem Cut-off ließ sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen ( $p= 0,2549$ ).

Patient\*innen, die den Cut-off überschritten, stammten zu 12,5 % aus der Altersgruppe 1 zu 59,8% aus der Altersgruppe 2 und zu 27,7 % waren sie älter als 12 Jahre (Abbildung 26). Mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup> erhielten innerhalb der Altersgruppe 1 73,7 % der Patient\*innen, in Altersgruppe 2 95,7 % und in Altersgruppe 3 67,4 % ( $p= 0,0001$ ). Dieser Cut-off identifiziert also wieder jüngere Patient\*innen als Risikogruppe.

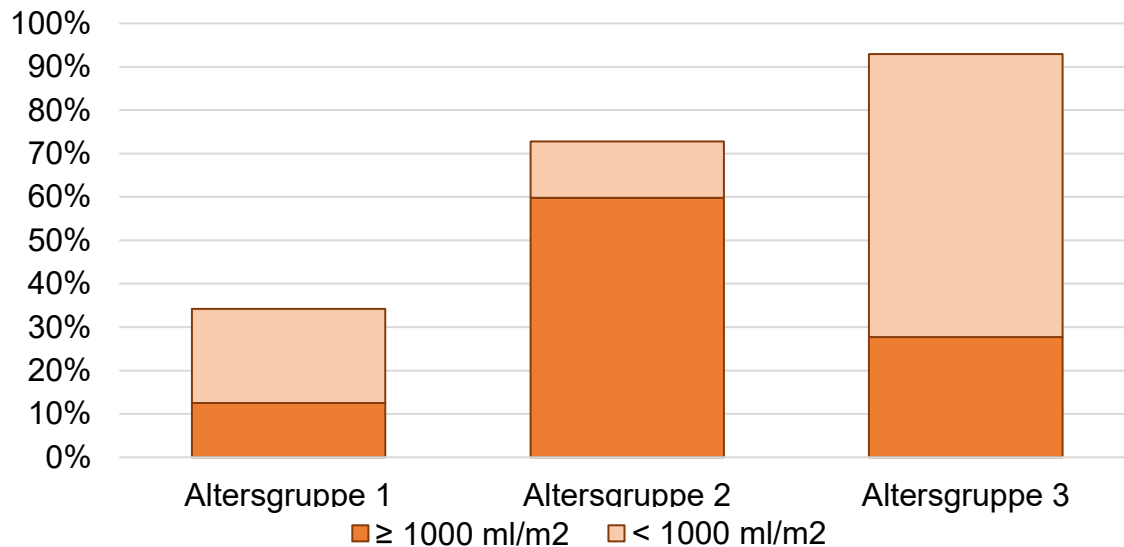


Abbildung 26: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  1000 ml/m<sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Altersgruppe in % aller Patient\*innen ( $p=0,0001$ )

Es zeigte sich auch hier wieder kein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen denen mehr oder weniger als 1000 ml bezogen auf ihr Körpergewicht transfundiert wurde in Bezug auf das Wachstum ( $\Delta$ KG  $p=0,3977$ ;  $\Delta$ KOF  $p=0,3269$ ). Am häufigsten wurde, gleich wie beim Cut-off  $\geq 100$  ml/kg, Patient\*innen mit Knochentumoren, embryonalen Tumoren sowie akuten Leukämien (23,2 %, 12,5 % und 33,9 %) ein Volumen von  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zugeführt (Abbildung 27). Von den Kindern mit HGG sowie akuten Leukämien erhielten 100% mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup>, von den Patient\*innen mit Knochentumoren 92,9 %, LGG 83,3 % und embryonalen Tumoren 93,3 %.

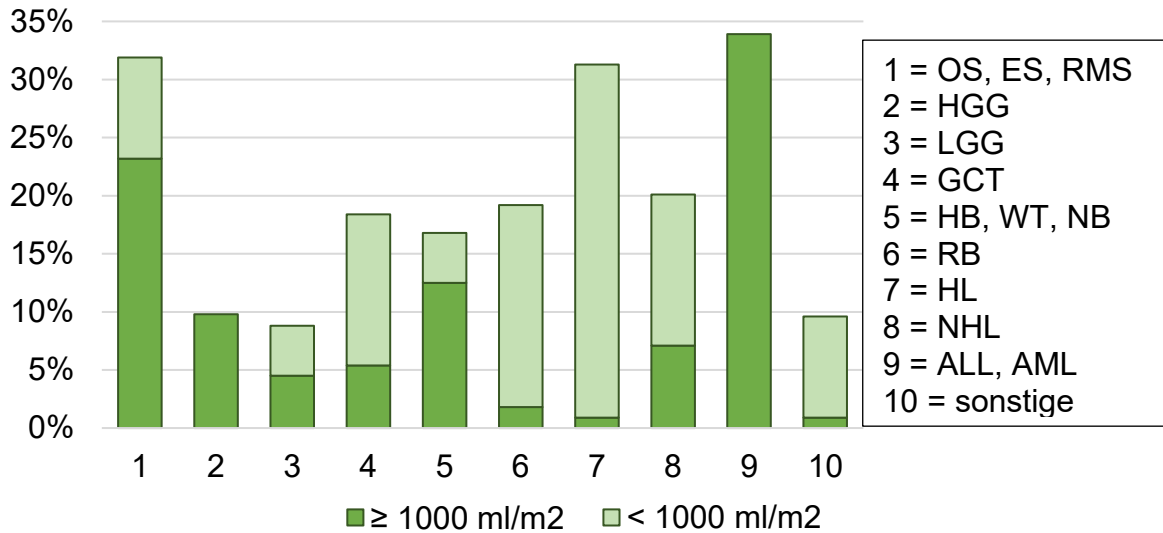


Abbildung 27: Anteil an Patient\*innen, die  $\geq$  bzw.  $<$  1000 ml/m<sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient\*innen (deskriptive Analyse)

In Abbildung 28 ist die Therapiedauer in den beiden Gruppen dargestellt. In der Gruppe  $\geq$  1000 ml/m<sup>2</sup> bestand eine statistisch signifikant längere Therapiedauer von durchschnittlich 487 Tagen (vs. 217 Tage;  $p < 0,0001$ ).

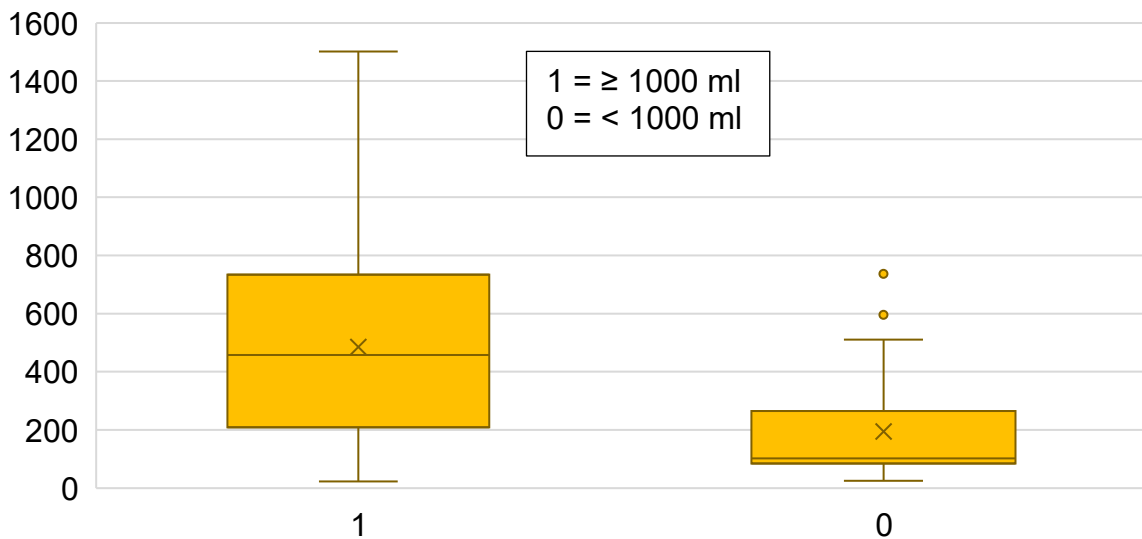


Abbildung 28: Therapiedauer in Tagen bei Patient\*innen, die  $<$  1000 oder  $\geq$  1000 ml/m<sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten ( $p < 0,0001$ )

Im Gegensatz zu den anderen Cut-offs konnte kein Unterschied zwischen ITR-Level und höher/niedriger transfundierter Gruppe nachgewiesen werden ( $p = 0,0736$ ).

Patient\*innen, die den Cut-off überschritten, litten signifikant häufiger an Komplikationen beeinflussbar durch IO: 96,1 % der Patient\*innen denen mehr als

1000 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zugeführt wurde (p= 0,0016). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Komplikationen des Herzens und höher transfundierter Gruppe (p= 0,0421) (Abbildung 29).

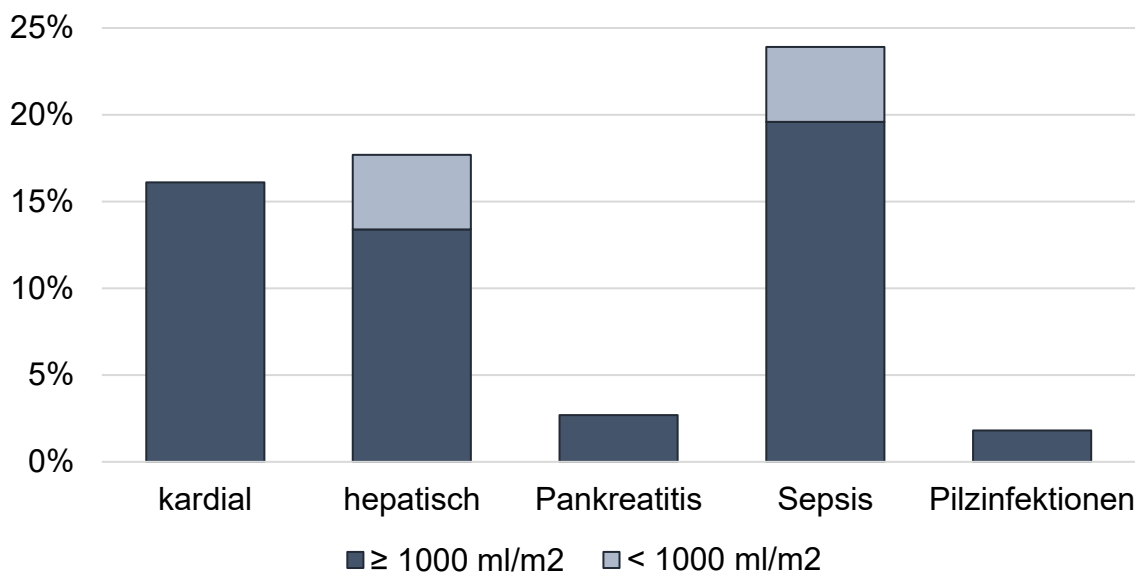


Abbildung 29: Anteil an Patient\*innen, die ≥ bzw. < 1000 ml/m<sup>2</sup> Transfusionsvolumen erhielten, in der jeweiligen Komplikationsgruppe in % aller Patient\*innen (p= 0,0016)

Betrachtet man die Transfusionsparameter, zeigt sich auch hier wieder, wie beim Cut-off V/KG, ein statistisch signifikanter Unterschied bei den zeitabhängigen Parametern (mg Fe /kg/d und ml EK /kg/d) innerhalb der Gruppe ≥ bzw. < 1000 ml/m<sup>2</sup> transfundiertes Volumen pro Körperoberfläche (p <0,0001). Auch die Eisenzufuhr bezogen auf das Körpergewicht ist in der stärker transfundierten Gruppe signifikant höher (p < 0,0001).

### 3.3.4 Ergebnisse bezüglich des estIO der Leber

Um den hepatischen IO zu quantifizieren, wurde der Cut-off estIO ≥ bzw. < 1,6 mg Fe/g Trockengewicht der Leber verwendet. Dabei ließ sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen (p= 0,297534). Patient\*innen mit einem estIO ≥ 1,6 mgFe/g waren auch hier signifikant jünger als Patient\*innen unterhalb des Grenzwertes (p= 0,0046; Abbildung 30).

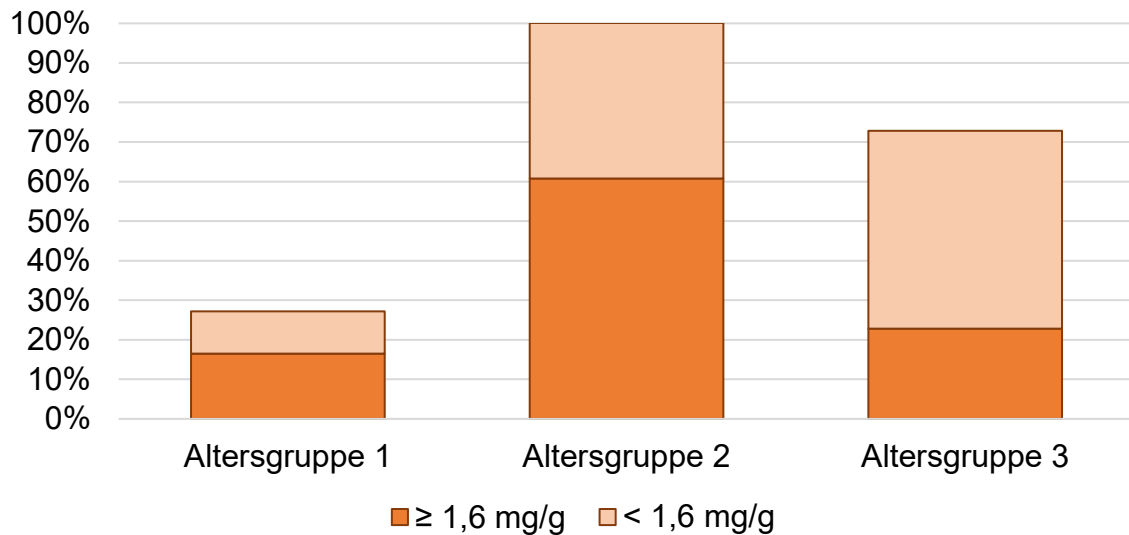


Abbildung 30: Anteil an Patient\*innen, die eine estIO von  $\geq$  bzw.  $<$  1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Altersgruppe, in % aller Patient\*innen ( $p= 0,0046$ )

Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen mit einem estIO  $\geq$  bzw.  $<$  1,6 mg/g in Bezug auf das Wachstum.

Abbildung 31 zeigt, wie viele Patient\*innen in den jeweiligen Diagnosegruppen (in %) einen estIO  $\geq$  1,6 mgFe/g aufwiesen. Auch hier überschritten wieder Patient\*innen mit Knochentumoren, embryonalen Tumoren und akuten Leukämien am häufigsten (26,6 %, 15,2 % und 39,2 % aller Patient\*innen) den Grenzwert. Hingegen lag bei RB und HL der estIO immer unter 1,6 mgFe/g und auch fast alle (88,9 %) der Patient\*innen mit GCT wiesen einen estIO von unter 1,6 mgFe/g auf.

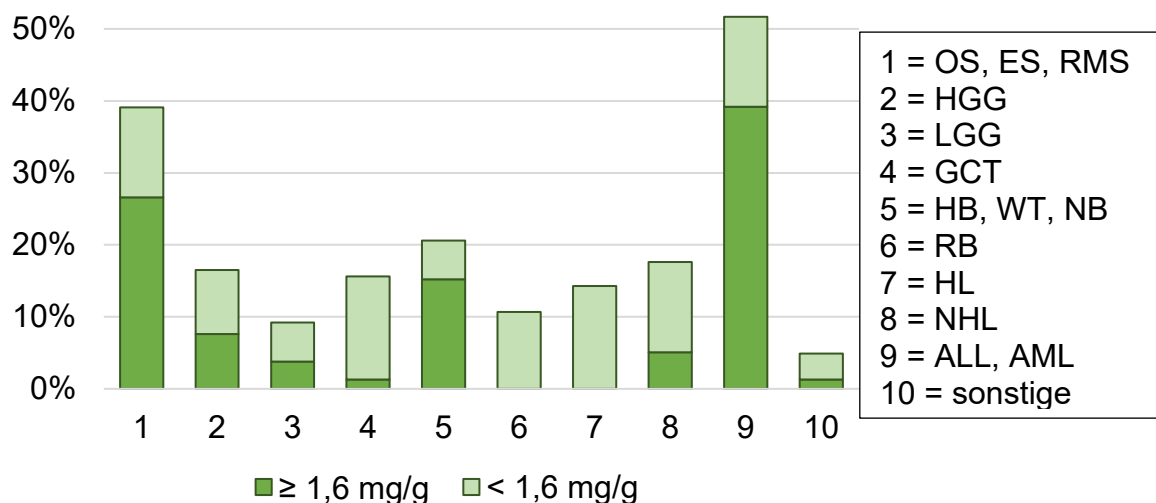


Abbildung 31: Anteil an Patient\*innen, die einen estIO von  $\geq$  1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Diagnosegruppe in % aller Patient\*innen (deskriptive Analyse)

Patient\*innen mit einem estIO  $\geq 1,6$  mgFe/g Trockengewicht zeigten eine signifikant längere Therapiedauer ( $p < 0,0001$ , Abbildung 32), ein höheres ITR-Level ( $p = 0,0045$ , Abbildung 33) und hatten signifikant mehr klinische Herz- ( $p = 0,0227$ ), Leber- ( $p = 0,0141$ ) und Infektionskomplikationen ( $p = 0,0387$ ) als Patient\*innen unterhalb dieses Grenzwertes ( $p < 0,0003$ ; Abbildung 44).

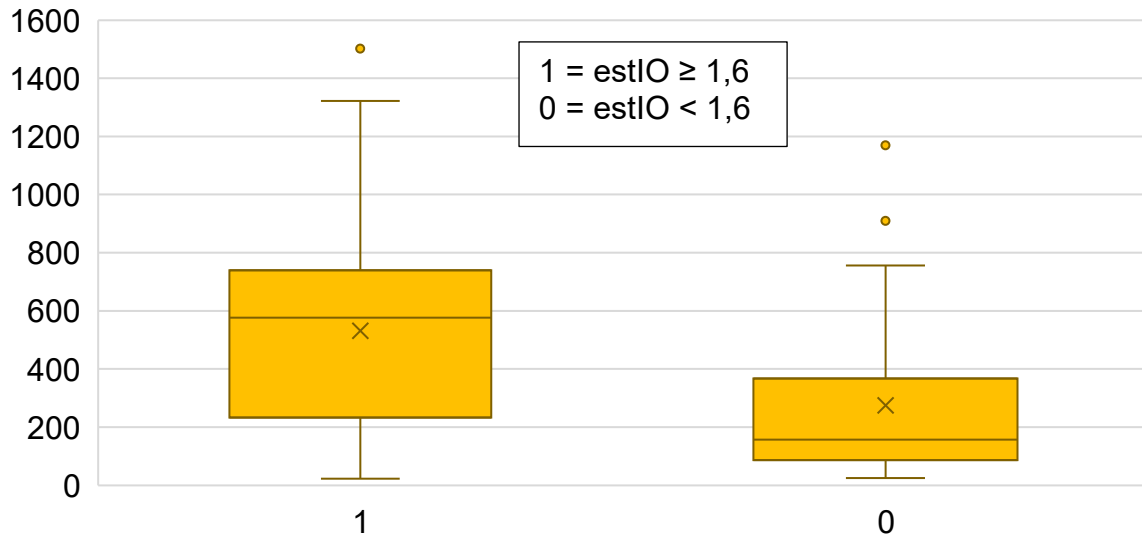


Abbildung 32: Therapiedauer in Tagen bei Patient\*innen, die einen estIO von  $\geq 1,6$  oder  $< 1,6$  mg/g aufwiesen ( $p < 0,0001$ )

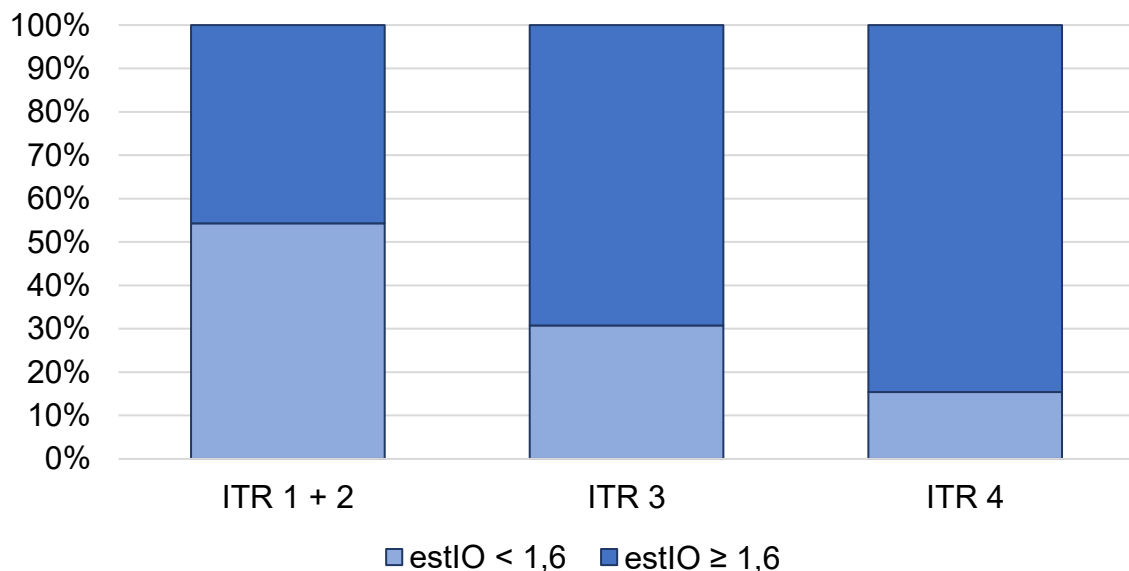


Abbildung 33: Anteil an Patient\*innen, die einen estIO von  $\geq 1,6$  und  $< 1,6$  mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Therapieintensitätsgruppe, in % ( $p = 0,0045$ )

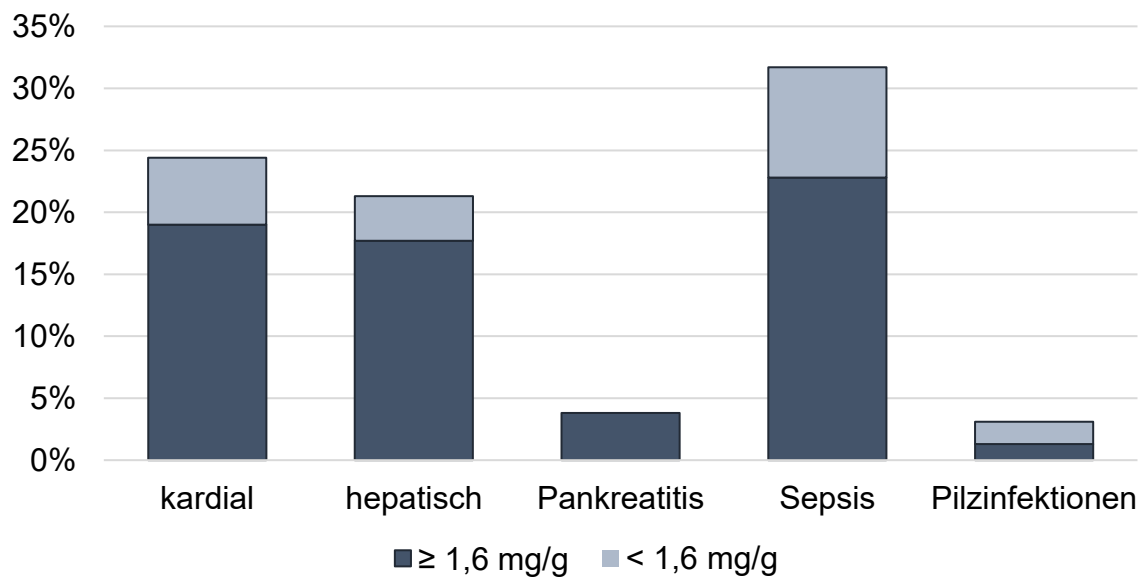


Abbildung 34: Anteil an Patient\*innen, die einen estIO von  $\geq$  bzw.  $<$  1,6 mg/g aufwiesen, in der jeweiligen Komplikationsgruppe, in % aller Patient\*innen ( $p < 0,0003$ )

Betrachtet man die Transfusionsparameter wurde auch hier, gleich wie bei den Cut-offs V/KG und V/KOF, ein signifikanter Unterschied in den zeitabhängigen Parametern (Transfusionsintensität und Gesamteisenbelastung/Tag) festgestellt ( $p < 0,0001$ ). Auch die Eisenzufuhr pro Körpergewicht zeigte signifikant höhere Werte in der Gruppe  $\geq 1,6$  mg Fe/g ( $p < 0,0001$ ).

Die Analyse der Transfusionsparameter ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Jüngere Kinder unter 12 Jahren wiesen hingegen eine signifikant höhere körperlagerbezogene Transfusionsbelastung auf, obwohl ihre Therapieintensitäten geringer waren. Diese erhöhte Belastung könnte auf eine aggressivere Transfusionspolitik in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein. Zudem war der estIO bei Kindern unter 12 Jahren mehr als doppelt so hoch wie bei älteren Patient\*innen.

Bezüglich des Wachstums, welches bei Kindern bis 12 Jahre signifikante Veränderungen zeigte, wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Patient\*innen mit höherer oder niedrigerer Transfusionslast festgestellt.

Innerhalb den verschiedenen Diagnosegruppen zeigten sich Unterschiede bezüglich der Transfusionsbelastung (jedoch nur deskriptive Analyse). Die Transfusionslast wies bei Patient\*innen mit Knochentumoren und akuten

Leukämien bei allen Transfusionsparametern erhöhte Werte auf. Die Transfusionsparameter estIO und körperrgewichtss- sowie KOF-bezogenes Volumen identifizierten zusätzlich Patient\*innen mit embryonalen Tumoren als Risikopatient\*innen für IO. Der Transfusionsparameter Gesamtanzahl an EK zeigte, dass auch Patient\*innen mit HGG eine hohe Transfusionsbelastung aufweisen. Im Gegensatz dazu hatten Patient\*innen mit RB und HL die geringste Transfusionsbelastung.

Eine längere Therapiedauer war eng mit einer höheren Transfusionsbelastung verbunden. Jüngere Kinder und Patient\*innen, die die IO-Cut-offs überschritten, hatten signifikant längere Behandlungszeiträume.

Die Therapieintensität war ein weiterer relevanter Faktor: Patientinnen, die intensivere Therapieprotokolle (ITR-Level 3) durchliefen, zeigten signifikant höhere Transfusionsparameter im Vergleich zu Patient\*innen mit geringerer Therapieintensität (ITR-Level 1+2).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer höheren Transfusionsbelastung und dem Auftreten von Komplikationen. Patient\*innen, die IO-Cut-offs überschritten, litten signifikant häufiger an potenziell IO-bedingten Komplikationen. Vor allem Herz- und Leberkomplikationen traten bei größerer Transfusionsbelastung häufiger auf.

Zusammenfassend identifizierte die Analyse jüngere Kinder unter 12 Jahren sowie Patient\*innen mit Knochentumoren, akuten Leukämien, embryonalen Tumoren und HGG als besonders gefährdete Gruppen mit hoher Transfusionsbelastung. Außerdem geht eine erhöhte Transfusionsbelastung mit einer längeren Therapiedauer, intensiveren Therapieintensitäten und einem größeren Risiko für das Auftreten potenziell IO-bedingter Komplikationen einher.

## 4 Diskussion

Bei Überlebenden Patient\*innen von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter kann es zu langfristigen gesundheitlichen Problemen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder deren Therapie kommen [212]. TRIO stellt einen zusätzlichen Faktor für Toxizität und Morbidität dar, jedoch ist die Datenlage bei diesen Patient\*innen bis dato limitiert [74–82,84,87,205,214,215,217–220]. Bisherige Studien zu IO pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen lieferten zum Teil sehr hohe Prävalenzen [74–82,84,87]. Es existieren keine einheitlichen Leitlinien zur Monitorisierung und Behandlung von IO in dieser Patientenpopulation [74–82,84,87]. Zum Screening auf IO hat sich SF als relativ zuverlässiges Tool erwiesen, unterliegt jedoch auch einigen Schwankungen, da es sich um ein Akute-Phase-Protein handelt [168]. Zur genauen Messung des Eisengehalts in Leber, Herz und endokrinen Organen eignet sich die MRT-T2\*, welche jedoch kostenintensiv und nicht immer verfügbar ist [182]. Der Goldstandard zur Bestimmung der LIC ist die Leberbiopsie, welche jedoch ein invasives Verfahren darstellt und nicht standardmäßig angewandt wird [186,187]. Um ein effizientes Screening auf IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen durchführen zu können, ist es notwendig, Risikopopulationen zu identifizieren. Pädiatrisch-onkologische Patient\*innen weisen zusätzlich eine hohe Heterogenität bezüglich demografischer Merkmale, Schwere der Erkrankung sowie Intensität der zytotoxischen Behandlung auf. Dies resultiert in signifikanten Unterschieden im Transfusionsschema [74,76–78,80,82–87]. Zu sekundärem IO kann es durch ineffektive Erythropoese, wiederholte Bluttransfusionen und chronische Hepatopathien kommen [44,51]. Bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen stellt die Transfusionslast den Hauptrisikofaktor für IO dar [74,76,78,87]. Die transfusionsbedingte Eisenbelastung ist in dieser Gruppe nur temporär, die Intensität der Transfusionen ist jedoch mit der von Patient\*innen mit chronischen Transfusionsschemata (TDT, MDS) vergleichbar [64–68]. Aufgrund der begrenzten physiologischen Kapazität zur Eliminierung von überschüssigem Eisen wird davon ausgegangen, dass das Problem des IO wahrscheinlich unterschätzt wird [63]. Diese Hypothese wird durch die Erfahrung mit TDT- und MDS-Patient\*innen gestützt. Bei diesen Patient\*innen hängt die Bildung toxischer Eisenspezies und (kardialen) IO nachweislich von der Transfusionsintensität (EK-Einheiten/Jahr) und nicht vom kumulativen Volumen der transfundierten EK ab [91,110,211].

In der Literatur gibt es gewisse Cut-offs von Transfusionsparametern, die auf ein erhöhtes Risiko eines IO hinweisen: Daten von Patient\*innen mit transfusionsabhängigen Anämien legen nahe, dass bereits Transfusionen von 10 EK einen TRIO verursachen können und somit ein Monitoring erfolgen sollte [223,228]. Bei Patient\*innen mit einem estIO von mehr als 1,6 mg Fe/g besteht laut Angelucci et al. die Indikation zur Monitorisierung [187]. Wird ein Wert von 7 mg Fe/g Trockengewicht der Leber überschritten, stellt dies eine Indikation für eine Chelattherapie dar [228]. Nair et al. postulierten einen Grenzwert von  $\geq 100$  ml/kg des gesamten transfundierten Volumens als Risikofaktor für einen IO [80]. In der Studie von De Ville de Goyet et al. wurde ein Cut-off von  $\geq 1.000$  ml/m<sup>2</sup> als potenzieller Grenzwert definiert, ab dem ein erhöhtes Risiko für einen IO angenommen werden kann [76]. Trovillion et al. fanden heraus, dass Risikogruppen für einen IO Patient\*innen mit  $V \geq 8000$  ml sind [74]. Auf Basis dieser vorgeschlagenen Grenzwerte, wurden in der retrospektiven Studie im Rahmen dieser Diplomarbeit die Transfusionsparameter von 154 Patient\*innen mit unterschiedlichen Malignitäten im Kindes- und Jugendalter untersucht.

Die mediane Anzahl transfundierter EK betrug 11 (1-99). Einen Grenzwert von  $\geq 10$  EK überschritten 62,2 % der Kinder und Jugendlichen. In einer Studie zu TRIO pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen identifizierten Sait et al. die Gesamtanzahl an Transfusionen als Hauptrisikofaktor für IO und postulierten einen Grenzwert von  $\geq 10$  EK. Dabei ermittelten sie eine Prävalenz von 37 %, was einem niedrigeren Wert im Vergleich zu der in dieser Studie ermittelten Prävalenz entspricht [78]. Die höhere Prävalenz unserer Studienteilnehmer könnte auf die unterschiedlichen Untersuchungskollektive zurückzuführen sein. Während Sait et al. nur Patient\*innen untersuchten, die an akuter Leukämie oder Lymphomen erkrankt waren, umfasste diese Studienpopulation Kinder und Jugendliche aller Diagnosegruppen [78]. Neben Patient\*innen mit akuten Leukämien wiesen insbesondere Patient\*innen mit Knochentumoren, embryonalen Tumoren und HGG der im Rahmen dieser Studie analysierten Kohorte eine hohe Prävalenz für IO auf, was die höhere Prävalenz, im Vergleich zu der von Sait et al. ermittelten, erklären könnte. Außerdem wurde in dieser Studie die Prävalenz zwischen akuter Leukämie und Lymphomen getrennt analysiert und herausgefunden, dass Patient\*innen mit akuter Leukämie häufiger  $\geq 10$  EK erhalten haben als Patient\*innen, die an Lymphomen erkrankt sind (akute Leukämie 41,7 % vs. NHL 4,8 % und HL 0 %). Die Kohorte von Sait et al. könnte

eine hohe Anzahl an Patient\*innen mit Lymphomen aufweisen, welche die niedrigere Gesamtprävalenz erklären würde.

Trovillion et al. untersuchten in ihrer Studie zu IO bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter die SF-Werte und fanden heraus, dass das gesamte transfundierte Volumen am besten mit dem SF-Spiegel korrelierte und Risikogruppen für einen IO Teenager sowie Patient\*innen mit  $V \geq 8000$  ml sind [74]. Das mediane kumulative Transfusionsvolumen der Teilnehmer\*innen dieser Studie betrug 2824 ml (133-24122). Wendet man diesen Grenzwert zur Analyse dieser Studienpopulation an, ergibt sich eine Prävalenz von 11,1 %. Dies liefert eine, im Vergleich zu den anderen Grenzwerten, geringere Prävalenz für IO, daher besteht die Möglichkeit, dass hierbei ein IO unterschätzt wird.

In einer Studie zu IO bei Kindern mit akuter Leukämie untersuchten Nair et al. die SF-Werte nach Abschluss der Behandlung im Kontext mit den Transfusionsparametern [80]. Ein SF-Spiegel von  $\geq 1000$  ng/ml wurde als Cut-off für einen IO definiert, was in einer Prävalenz von 24,2 % resultierte [80]. Die Autor\*innen konnten dabei nachweisen, dass das gesamte transfundierte Volumen sowie die Therapieintensitäten mit einem erhöhten Risiko für IO assoziiert sind [80]. Des Weiteren postulierten sie einen Grenzwert von  $\geq 100$  ml/kg des gesamten transfundierten Volumens als Risikofaktor für einen IO [80]. Im Median erhielten Patient\*innen dieser Studie ein Volumen pro Körpergewicht von 110,9 ml/kg (4,4-493,3) und es überschritten 55,5 % eine Transfusionslast von  $\geq 100$  ml/kg. Diese Patient\*innen weisen somit ein erhöhtes Risiko für einen IO auf.

Der Goldstandard zur Ermittlung der Prävalenz eines hepatischen oder kardialen IO ist die MRT-T2\* Methode [182]. De Ville de Goyet et al. untersuchten 59 Kinder, die an einer onkologischen Erkrankung litten, ein Jahr nach Therapieende mittels MRT auf IO der Leber und des Herzens [76]. Die Prävalenz des IO der Leber lag dabei bei 66 % und des Herzens bei 14 % [76]. Es konnte dabei ein Zusammenhang zwischen dem IO und dem Gesamtvolumen der transfundierten EK nachgewiesen werden. Ein Cut-off von  $\geq 1.000$  ml/m<sup>2</sup> wurde als potenzieller Grenzwert definiert, ab dem ein erhöhtes Risiko für einen IO angenommen werden kann [76]. Den Patient\*innen dieser Studie wurde im Median ein Volumen pro Körperoberfläche von 1993,5 ml/m<sup>2</sup> (165,8-12586,2) transfundiert, was fast das Doppelte des postulierten Grenzwerts beträgt. Betrachtet man die Prävalenz von IO in der analysierten Kohorte anhand dieses Cut-offs, erhält man eine Prävalenz von 82,9

%). In Anlehnung an die Empfehlungen von De Ville de Goyet et al. wäre es indiziert, diese Patient\*innen mittels MRT auf hepatischen und kardialen IO hin zu untersuchen [76]. Die hohe Prävalenz von über 80 % würde die praktische Anwendung eines IO-Screenings im klinischen Alltag jedoch erheblich erschweren. Daher ist es notwendig, zusätzliche Risikofaktoren für hohe Transfusionslast zu identifizieren, um die Effizienz und Präzision eines potenziellen IO-Screenings zu optimieren.

Patient\*innen, bei denen ein estIO von mehr als 1,6 mg Fe/g festgestellt wird, gelten als Risiko-Patient\*innen für einen IO und es besteht die Indikation zur Monitorisierung [188]. Wird ein Wert von 7 mg Fe/g Trockengewicht der Leber überschritten, stellt dies eine Indikation für eine Chelattherapie dar [228]. In einer Studie zu TRIO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen konnten Ruccione et al. feststellen, dass 76,2 % den Cut-off von  $\geq 1,6$  mg Fe/g überschreiten und 35 % einen estIO von  $\geq 7$  mg Fe/g aufwiesen [86]. Der aus den Transfusionsparametern abgeleitete mediane estIO der Leber innerhalb der hier analysierten Kohorte betrug 2,0 mg Fe/g (0,1-17,1). Mehr als die Hälfte (58,7 %) überschritten den Grenzwert von 1,6 mg Fe/g, was eine Indikation zum Monitoring innerhalb dieser Gruppe darstellt und 5,2 % den Grenzwert für die Einleitung einer Therapie von 7 mg Fe/g. Die hier ermittelte niedrigere Prävalenz könnte wieder auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulationen zurückzuführen sein. Selten überschritten Patient\*innen dieser Kohorte mit RB (0 %), HL (0 %), NHL (5,1 %) und hoch- sowie niedriggradigen Gliomen (7,6 % und 3,8 %) den Cut-off von  $\geq 1,6$  mg Fe/g. In der Studie von Ruccione et al. wurden Patient\*innen mit diesen Erkrankungen nicht berücksichtigt [86]. Sie inkludierten WT, ALL und AML, GCT, Nasopharynxkarzinome und Knochentumore [86]. Insbesondere Knochentumore (26,6 %) sowie embryonale Tumore (15,2 %) und akute Leukämien (39,2 %) wiesen in dieser Analyse die höchste Prävalenz für IO, gemessen an der estIO, auf.

In einer Studie von Unal et al. wurde bei Kindern, die an einer ALL litten, der IO von Leber und Herz mittels MRT-T2\* untersucht [87]. Die Prävalenz für IO der Leber bei Patient\*innen, die entweder  $\geq 10$  EK erhielten und/oder bei denen der SF  $\geq 1000$  ng/ml lag, betrug 50 % und die des Herzens 27 % [87]. Es wurde außerdem verglichen, ob die Menge an EK oder die Höhe des SF besser als Prädiktoren für IO geeignet sind. Daraus resultierte, dass die Menge an transfundierten EK besser geeignet ist, um einen kardialen IO vorherzusagen als der SF-Wert [87]. Eine

aktuelle Studie (2023) von Munikoty et al. zeigte, dass die LIC gut mit dem SF korreliert, während dies bei der MIC nicht der Fall ist [79]. Diese Ergebnisse bestätigen die Schlussfolgerungen von Unal et al [87]. Sie konnten einen SF-Spiegel von  $\geq 600$  ng/ml als einen zuverlässigen (und besseren als  $EK > 9$ ) Prädiktor für einen hepatischen IO identifizierten [79]. Daher wurde ein SF-Wert  $\geq 600$  ng/ml als Indikation für ein MRT-T2\* zur Bestimmung der Eisenkonzentration in Leber und Herz definiert [79]. Nachdem in unserer Studie nur Transfusionsparameter, jedoch keine SF-Werte untersucht wurden, könnte der kardiale IO unserer Patient\*innen adäquat vorhergesagt, der hepatische IO hingegen unterschätzt werden. Zur besseren Identifikation von Risikofaktoren hepatischen IO wären daher prospektive Studien mit Messung des SF sowie MRT-Messungen erforderlich.

Die mittleren/medianen Parameter, welche die Transfusionsbelastung für die gesamte Kohorte dieser Studie charakterisierten, lieferten zu einem hohen Prozentsatz Ergebnisse über den empfohlenen Grenzwerten, was eine Indikation für eine IO-Screening innerhalb der Kohorte darstellt. Angesichts der Heterogenität der Kohorte in Bezug auf Alter, Wachstum, Diagnose, Therapiedauer und Therapieintensität, ist jedoch eine weitere Identifizierung von Risikofaktoren erforderlich, um die Patient\*innen mit der höchsten Transfusionslast zu identifizieren.

In dieser Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Transfusionsparametern untersucht und dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt. Bisher wurden in der Literatur in Bezug auf das Geschlecht die SF-Spiegel der Patient\*innen analysiert, MRT- Untersuchungen der Leber und des Herzens sowie Leberbiopsien durchgeführt, nicht jedoch die Transfusionsbelastung untersucht. In der Studie von Nair et al. zu IO bei ALL im Kindesalter konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Höhe der SF-Spiegel nach Therapieende festgestellt werden [80]. Auch Amid et al., welche die SF-Werte 6 Monate nach Therapieende bei Kindern onkologischer Erkrankungen untersuchten, fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und IO [82]. De Ville de Goyet et al. untersuchten die hepatische und kardiale Eisenkonzentration mittels MRT ein Jahr nach Therapieende pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen und stellten ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern fest [76]. Halonen et al. untersuchten an ALL erkrankte Kinder

am Ende der Therapie histologisch mittels Leberbiopsie sowie laborchemisch mittels Messungen des SF 1-3 Jahre nach Therapieende auf IO [84]. Dabei wurde auch kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt [84].

Innerhalb der Kohorte konnte ein höherer Bedarf an Transfusionen für jüngere Patient\*innen festgestellt werden. Die Transfusionsbelastung der Patient\*innen wies bei Kindern bis 12 Jahre, im Vergleich zu älteren Patient\*innen, signifikant höhere Werte auf (ausgenommen EK  $\geq 10$ ). Die Cut-offs ( $\geq 100$  ml/kg,  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup> und estIO  $\geq 1,6$  mg Fe/g) überschritten ca. 70% der Kinder unter 12 Jahre dieser Studie. Im Gegensatz dazu konnten Eng et al., welche die Eisenbelastung bei Kindern, die an einer ALL erkrankt sind, analysierten, keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem transfundierten Volumen feststellen [83]. Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass Eng et al. lediglich Kinder, die an ALL erkrankt sind, analysierten, im Gegensatz zu unserer Kohorte, die alle Malignitäten im Kindesalter umfasst [83]. Die Indikation für Transfusionen wurde mit einem Hb von ca.  $< 8$  mg/dl von uns sowie von Eng et al. gleich gestellt [83]. Auch die medianen Transfusionsvolumina der gesamten Kohorte (111 ml/kg vs. Eng et al. 115 ml/kg) unterschieden sich kaum [83]. Die Behandlung der ALL ist jedoch standardisierter, insbesondere bei jungen Patient\*innen, während die Therapieintensitäten für unsere Kohorte starke Variationen in Abhängigkeit der Grunderkrankung zeigten [229]. Die größere Transfusionsbelastung jüngerer Kinder unserer Kohorte ist nicht auf die Therapieintensität zurückzuführen, da jüngere Kinder geringere Therapieintensitäten aufwiesen (Altersgruppe 1: 73,7 % ITR 1+2, 15,8 % ITR 3; Altersgruppe 2: 54,3 % ITR 1+2, 41,4 % ITR 3;  $p= 0,0178$ ). Es könnte jedoch auf die aggressivere Transfusionspolitik in jüngerem Alter zurückzuführen sein. Die körpergewichtsbezogene Transfusionsbelastung ist bei jüngeren Patient\*innen unserer Kohorte signifikant höher (Altersgruppe 1: 181 ml/kg, Altersgruppe 2: 143 ml/kg, Altersgruppe 3: 92 ml/kg;  $p= 0,0006$ ). Jüngere Kinder unserer Studie hatten durchschnittlich eine längere Therapiedauer als ältere (Altersgruppe 2: 517 Tage vs.  $> 12$  Jahre: 365 Tage ( $p= 0,0049$ )). In der Studienpopulation von Eng et al. könnte die Behandlungsdauer standardisierter gewesen sein (wurde nicht untersucht), was den Unterschied in der Transfusionsbelastung erklären könnte [83]. Eine höhere Anfälligkeit für Anämien aufgrund von Komplikationen könnte zu einer häufigeren Notwendigkeit für Transfusionen führen. In unserer Kohorte konnte jedoch kein statistisch signifikanter

Zusammenhang zwischen Alter der Patient\*innen und der Häufigkeit von Komplikationen nachgewiesen werden.

Es wurde das Wachstum (Änderung von KG und KOF) der Patient\*innen während der Therapie untersucht, um herauszufinden, ob Patient\*innen mit stärkerem Wachstum weniger Risiko für IO aufweisen, da durch das Wachstum mehr Eisen verstoffwechselt wird [230]. Die Änderung von Körpergewicht und -oberfläche unserer Patient\*innen während des Behandlungszeitraumes zeigte bei Kindern bis 12 Jahre signifikante Veränderungen und, wie zu erwarten, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen keine ( $\Delta$ KG  $p= 0,0192$ ;  $\Delta$ KOF  $p= 0,0006$ ). Patient\*innen mit signifikantem Wachstum wiesen auch häufiger eine Überschreitung der Cut-offs für IO auf. Jüngere Patient\*innen, die einerseits eine erhöhte Transfusionsbelastung aufwiesen, zeigten andererseits auch ein stärkeres Wachstum. Um zu eruieren, ob das in höherer Menge zugeführte Eisen auch aufgrund des Wachstums stärker verstoffwechselt wurde, wären eine Messung der SF-Werte bzw. MRT-Messungen erforderlich. Amid et al. zeigten in ihrer Studie zu Risikofaktoren für eine Hyperferritinämie bei pädiatrisch- onkologischen Patient\*innen, dass eine Zunahme der Körperoberfläche mit einer Verringerung der SF-Spiegel einhergeht [82]. Die Ermittlung der Veränderung der Körperoberfläche erfolgte dabei 6 Monate nach Therapieende, im Gegensatz zu unserer Studie, wo dies direkt bei Therapieende ermittelt wurde [82]. Während der Therapie ist das Wachstum aufgrund der zytotoxischen Effekte der Chemotherapeutika eingeschränkt [231]. Dies könnte die Ursache für das geringere Wachstum unserer Kinder im Vergleich zu den von Amid berichteten Werten sein (bei uns ein Median von  $\Delta$ KOF:  $0,1 \text{ m}^2$  ( $-0,3$ - $0,4 \text{ m}^2$ ) vs.  $0,08 \text{ m}^2$  ( $0,01$ - $0,18 \text{ m}^2$ ) bei Amid) [82]. Die Eisenbelastung der Kinder unserer Studie könnte folglich unterschätzt werden, weshalb eine weitere Überprüfung bzw. Quantifizierung mittels SF- sowie MRT- Kontrollen erforderlich ist.

Zur Identifikation weiterer Risiko-Patient\*innen wurde der Zusammenhang zwischen den Grunderkrankungen und den Transfusionsparametern analysiert. Die Patient\*innen wurden anhand ihrer Grunderkrankung in 10 Diagnosegruppen eingeteilt. Es wurde untersucht, Patient\*innen welcher Diagnosegruppe die vorgeschlagenen Cut-offs für IO überschritten. Dabei fiel auf, dass Patient\*innen mit ALL oder AML diese Cut-offs häufig überschritten: 92,1 % der Patient\*innen mit akuter Leukämie erhielten  $\geq 10$  EK, 81,6 % wiesen eine estIO von  $\geq 1,6 \text{ mgFe/g}$  auf, 76,3 % erhielten mehr als  $100 \text{ ml/kg}$  Körpergewicht und 100 % wurde ein Volumen

von mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche transfundiert. Außerdem zeigten sich hohe Werte aller Transfusionsparameter, bis auf die zeitabhängigen. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Patient\*innen mit akuten Leukämien eine sehr hohe Therapiedauer aufweisen und somit die Eisenbelastung pro Tag insgesamt kleiner ausfällt, als bei Patient\*innen mit kürzerer Therapiedauer.

Ähnlich häufig wurden die Cut-offs innerhalb der Gruppe der Knochentumore überschritten: 75 %  $\geq 10$  EK, 75 % estIO  $\geq 1,6$  mgFe/g, 75 % erhielten mehr als 100 ml/kg Körpergewicht und 92,2 % mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Patient\*innen mit HGG überschritten ebenfalls häufig die Grenzwerte: 90 %  $\geq 10$  EK, 54,5 % estIO  $\geq 1,6$  mgFe/g, 54,5 %  $\geq 100$  ml/kg und 100 %  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup>. Eine mögliche Erklärung für den hohen Transfusionsbedarf dieser Patient\*innen ist eine intensivere Therapie (ITR 3 und 4) welche, in Kombination mit der Grunderkrankung, eine stärkere Myelosuppression bewirken könnte und somit in einem stärkeren Transfusionsbedarf resultieren könnte.

Bei Patient\*innen mit embryonalen Tumoren war die Transfusionsbelastung ebenfalls sehr hoch: 80 % estIO  $\geq 1,6$  mgFe/g, 73 %  $\geq 100$  ml/kg und 93,3 %  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup>. Nach Nair et al. ist ein transfundiertes Volumen von  $\geq 100$  ml/kg am besten geeignet, um IO vorherzusagen [80]. Demnach wären Patient\*innen mit Knochentumoren, HGG, embryonalen Tumoren und Leukämien Risikogruppen für IO. De Ville de Goyet et al. nannten dagegen  $\geq 1000$  ml/m<sup>2</sup> als den am besten geeigneten Prädiktor für IO [76]. Dieser Parameter identifiziert in unserer Kohorte zusätzlich LGG mit einer Prävalenz von 83,3 %, GCT mit 66,7 % und NHL mit 72,7 % als Risiko-Patient\*innen für IO. In bisherigen Studien zu IO bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen wurde die Grunderkrankung nicht als unabhängiger Risikofaktor für IO betrachtet. Einige Autor\*innen, die Studien zu IO bei Kindern mit Leukämie durchgeführt haben, betrachteten jedoch das IO-Risiko für ALL und AML getrennt. Cacciotti et al. stellten dabei fest, dass Kinder mit AML ein IO-Risiko (Cut-off  $\geq 10$  EK) von 92 % im Vergleich zu 18 % bei ALL aufweisen [81]. Die Autor\*innen analysierten des Weiteren die Prävalenz in den beiden Risikogruppen HR-ALL (Hochrisiko) und NR-ALL (Niedrig- bzw. Normalrisiko). Sie kamen zu dem Schluss, dass HR-ALL mit 59 % (vs. 18 % NR-ALL) eine viel höhere Prävalenz für IO aufweist [81]. Nottage et al. stellten ebenfalls fest, dass AML-Patient\*innen einer höheren Transfusionsbelastung ausgesetzt sind [85]. Zusätzlich postulierten Eng et al., dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der ALL-Risikogruppe und der Höhe des

Transfusionsvolumens besteht [83]. Dies lässt schlussfolgern, dass eine getrennte Betrachtung von AML und ALL sowie eine Unterteilung in die Risikogruppen der ALL in zukünftigen Studien als sinnvoll zu erachten ist. Die Analyse der Diagnosegruppen in Bezug auf die Transfusionsbelastung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studie in den einzelnen Gruppen nur deskriptiv. Für zukünftige Studien wäre daher eine größere Fallzahl für die jeweilige Erkrankungsgruppe sinnvoll, um statistisch signifikante Unterschiede oder Assoziationen feststellen zu können.

Transfundierte Patient\*innen dieser Studien wiesen eine signifikant längere Therapiedauer auf als nicht transfundierte Patient\*innen (durchschnittlich 163 Tage vs. 361 Tage;  $p=0,0001$ ). Betrachtet man in der transfundierten Gruppe jene, die 10 oder mehr EK erhalten haben, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Patient\*innen aus der Gruppe  $\geq 10$  EK wiesen eine mittlere Therapiedauer von 555 Tagen auf, im Gegensatz zu jenen die weniger als 10 EK erhalten haben mit 255 Tagen ( $p < 0,0001$ ). Auch Patient\*innen, die die anderen Cut-offs überschritten, wiesen eine signifikant längere Therapiedauer im Vergleich zu denen, die diese Cut-offs nicht überschritten, auf. Unsere Analyse ergab, dass die Therapiedauer mit den Transfusionsparametern korreliert und somit eine längere Therapiedauer mit einem erhöhten Risiko für IO einhergeht. Eine längere Therapiedauer ist oft mit einer anhaltenden oder wiederholten Chemotherapie verbunden, was zu einer verlängerten Dauer der Knochenmarkssuppression führt. Die daraus resultierende länger anhaltende Anämie führt zu einem erhöhten Bedarf an EK und damit zu einer stärkeren Transfusionsbelastung. Patient\*innen, die während der Therapie Komplikationen aufwiesen, hatten ebenfalls eine statistisch signifikant längere mittlere Therapiedauer, als Patient\*innen ohne Auftreten von Komplikationen (553 Tage vs. 374 Tage;  $p=0,0006$ ).

Die Patient\*innen wurden anhand der validierten Bewertungsskala für die Therapieintensität (ITR-Version 3) in vier Gruppen eingeteilt [225]. Die Anwendung intensivierter Therapieschemata (ITR 3 und 4) ging mit einem höheren Transfusionsbedarf (alle Transfusionsparameter bis auf die zeitabhängigen in mg/kg/d und ml/kg/d) einher. Ein Zusammenhang zwischen einem höheren ITR-Level und einem erhöhten Risiko für IO wurde bereits in mehreren Studien festgestellt (Nottage et al., Nair et al., de Ville de Goyet et al., Ruccione et al.) [76,80,85,86]. Dies deutet darauf hin, dass Patient\*innen, die ITR 3 und 4

zugeordnet sind, als Kandidaten für ein IO-Screening in Betracht gezogen werden sollten [76,80,85,86]. Unsere Analyse konnte den zuvor beschriebenen Zusammenhang bestätigen. Allerdings zeigten etwa 30-40 % der Patient\*innen, die der Kategorie ITR 2 zugeordnet sind, immer noch Transfusionsparameter, die über den empfohlenen Grenzwerten für die Nachuntersuchung liegen. Umgekehrt weist fast der gleiche Prozentsatz (ca. 30 %) der Patient\*innen, die ITR 3 und 4 zugeordnet sind, eine Transfusionsbelastung unterhalb des empfohlenen Schwellenwerts für die Überwachung auf. Dies deutet darauf hin, dass die Implementierung von ITR 3 und 4 als einzelnes Kriterium für die Einleitung einer IO-Überwachung trotz ihrer Praktikabilität unzureichend in Bezug auf Spezifität und Sensitivität ist. Obwohl die Intensität der zytotoxischen Therapie und bis zu einem gewissen Grad die zugrunde liegende Krankheit durch den ITR-Score abgebildet werden, findet die spezifische Rolle einzelner Chemotherapeutika in Bezug auf IO keine Berücksichtigung. So werden beispielsweise GCT und ALL mit niedrigem Risiko derselben ITR-Kategorie zugeordnet, wobei sie relevante Unterschiede hinsichtlich der Anwendung von Anthrazyklinen aufweisen. Bei ALL sind Anthrazykline integraler Bestandteil der Therapie mit hohen kumulativen Dosen, während sie bei Keimzelltumoren weniger zentral sind und oft nur in spezifischen Situationen eingesetzt werden [232,233]. Der Wirkstoff Anthrazyklin weist zytotoxische Eigenschaften auf, die mit kardiotoxischen Nebenwirkungen einhergehen können [234–236]. Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen wird durch die Interaktion mit Eisen gesteigert, da es die Erzeugung freier Radikale fördert [234–236]. In einer Studie konnten Hershko et al. nachweisen, dass die Toxizität von Anthrazyklinen durch IO erhöht wird, eine Behandlung mit Eisenchelatoren dem jedoch entgegenwirken kann [237]. Daher könnte bei Patient\*innen, die regelmäßig mit Anthrazyklinen therapiert wurden und hohe Transfusionsparameter aufweisen, ein besonders hohes Risiko für Kardiotoxizität bestehen, weshalb eine Behandlung mit Eisenchelatoren in Betracht gezogen werden sollte.

Potenziell IO-bedingte Komplikationen traten in der Kohorte zu 1/3 auf. Unter einer Sepsis litten 16,2 % der Patient\*innen und 24,6 % wiesen Komplikationen in den Zielorganen des IO (Herz, Leber, Pankreas) auf. Diese Komplikationen traten häufiger bei transfundierten Patient\*innen auf, jedoch war diese Beobachtung statistisch nicht signifikant ( $p=0,0737$ ). Patient\*innen die IO-Cut-offs überschritten, litten signifikant häufiger an Komplikationen: 84,3 % der Patient\*innen die  $\geq 10$  EK

erhielten ( $p= 0,00029$ ), 78,4 % die eine estIO von  $\geq 1,6$  mgFe/g überschritten ( $p= 0,01889$ ), 74,5 % der Patient\*innen die mehr als 100 ml/kg Körpergewicht erhielten ( $p= 0,0007$ ) sowie 96,1 % der Patient\*innen denen mehr als 1000 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zugeführt wurde ( $p= 0,0016$ ). Cacciotti et al. stellten fest, dass Kinder mit Leukämie, die  $\geq 10$  EK erhalten haben, ein erhöhtes Risiko für IO-bedingte Komplikationen der Leber und endokrinen Organe aufweisen [81]. Schempp et al. konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen SF und potenziell IO-bedingten Komplikationen feststellen [75]. Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass Kinder, die eine erhöhte Transfusionsbelastung aufweisen und die Cut-offs für IO überschreiten, signifikant häufiger an potenziell IO-bedingten Komplikationen leiden, die durch rechtzeitige Identifikation und Behandlung mit Chelatbildnern verhindert werden könnten.

Da die Transfusionsrichtlinien in verschiedenen Zentren unterschiedlich sein können, wurde in dieser Studie der mittlere Hb-Wert vor den Transfusionen bestimmt, um die Transfusionsindikationen in der untersuchten Kohorte zu charakterisieren. Der Grenzwert von 8,19 g/dl definiert unsere Einrichtung als ein Zentrum mit einer etwas liberaleren Transfusionsstrategie im Vergleich zu anderen pädiatrischen Onkologiezentren, in denen die Verabreichung von EK bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl erfolgt [74,83,85,86]. Eine aktuelle Studie (2024) zu Transfusionen von EK bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen empfiehlt, unter anderem aufgrund der Gefahr eines IO, ab einem Hb-Wert von 4,3 mmol/L (= 6,93 g/dl) eine Transfusion durchzuführen [210]. Unal et al. definierten einen Hb-Cut-off von  $< 9$  g/dl als Transfusionsindikation, während Halonen et al. einen solchen von  $< 10$  g/dl festlegten [84,87]. Nottage et al. analysierten die Transfusionsbelastung von 881 Langzeitüberlebenden hämatologischer Malignitäten im Kindesalter, die zwischen 1962 und 2004 im St. Jude Children's Research Hospital behandelt wurden [85]. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass Patient\*innen, die vor fünf bis zehn Jahren eine Krebsbehandlung bekamen, häufiger mehr als zehn EK erhielten und somit potenziell eisenüberladen sind, im Vergleich zu Patient\*innen, die vor mehr als zehn Jahren eine Therapie erhielten [85]. Dies demonstriert eine Zunahme der Transfusionsintensität, welche durch die Zunahme der Behandlungsintensität bedingt sein könnte und dadurch eine Zunahme des IO in den letzten Jahrzehnten bedeuten könnte. Die aktuellen Transfusionsrichtlinien tendieren daher zu

restriktiveren Indikationen, um die Exposition gegenüber EK und möglichen Komplikationen zu verringern [208]. Nair et al. schlussfolgerten in ihrer Studie zu IO bei Kindern mit Leukämie, dass bei Hochrisiko-Patient\*innen mit geplanten intensiven Chemotherapieregimen der Cut-off für eine Transfusion von EK unter 7 g/dl liegen soll, bzw. erst bei Symptomen wie Blässe, Fieber, Atemnot und Herzinsuffizienz transfundiert werden soll [80]. In dieser Studie wurde der Hb vor Transfusion weiter nach Alter, Geschlecht, Diagnose und ITR-Gruppe sowie Transfusionsvariablen analysiert, um seine Rolle als Risikofaktor für einen möglichen IO zu bewerten. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern, dem Alter bei Diagnose sowie bei der Therapieintensität. Patient\*innen mit der Diagnose HGG zeigten im Vergleich einen etwas höheren medianen Hb vor Transfusion (9 mg/dl bei HGG vs. durchschnittlicher medianer Hb der anderen Diagnosegruppen von 8,24 mg/dl). Der höhere Cut-off bei Patient\*innen mit der Diagnose HGG könnte auf die Notwendigkeit zurückzuführen sein, den Hb während der Bestrahlung auf  $\geq 12$  mg/dl zu halten. Auch in Bezug auf potenziell IO-bedingte Komplikationen sowie die Transfusionsparameter ließ sich kein Zusammenhang mit dem medianen Hb vor Transfusion nachweisen. In einer Studie von Ruccione et al. wurde der Zusammenhang zwischen dem Hb-Wert bei Diagnosestellung und dem estIO untersucht [86]. Der mittlere Hb betrug 10,6 g/dl, wobei zwischen den einzelnen Behandlungsintensitätsstufen nur geringe Unterschiede beobachtet wurden [86]. Es konnte jedoch, im Gegensatz zu dieser Studie, ein Zusammenhang zwischen Patient\*innen mit einem niedrigeren Hb-Wert bei Diagnose und einem erhöhten estIO festgestellt werden [86]. Eng et al. analysierten ebenfalls die Hb- Werte bei Diagnosestellung [83]. Der mittlere Hb-Wert bei Diagnose betrug 8,2 g/dl mit einem Medianwert von 8,2 g/dl (3,3–13,9 g/dl) [83]. Dabei konnte, wie in dieser Studie, kein signifikanter Zusammenhang mit dem Volumen transfundierter EK pro Kilogramm Körpergewicht und dem Hb-Wert bei Diagnose festgestellt werden [83].

#### **4.1 Stärken und Limitationen der Studie**

Diese retrospektive Studie zur Analyse von Transfusionsparametern bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen bietet eine Übersicht über IO in dieser Patientengruppe. Die Einteilung in verschiedene Diagnosegruppen ermöglicht die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf ein breites Spektrum von onkologischen

Erkrankungen im Kindesalter, jedoch reduziert es auch die statistische Aussagekraft aufgrund geringerer Fallzahlen. Die detaillierte Analyse der Transfusionshistorie in Verbindung mit klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Wachstum, Therapiedauer und Therapieintensität ermöglicht eine differenzierte Betrachtung potenzieller Risikogruppen. Dennoch unterliegt die Studie einigen Limitationen. Das retrospektive Studiendesign beschränkt die Datenerhebung auf bereits vorhandene Informationen, was die Vollständigkeit und Standardisierung der Daten beeinträchtigen könnte. Ein weiteres Limit ist das Fehlen direkter Messungen des IO durch beispielsweise SF-Werte oder MRT-Messungen der hepatischen und kardialen Eisenkonzentration. Dadurch stützt sich die Identifikation von Risikogruppen ausschließlich auf die Transfusionslast, was die Präzision und Validität der Ergebnisse einschränken kann.

#### **4.2 Implikationen für Theorie und Praxis**

Diese Studie basiert auf dem Konzept, dass eine mögliche Risikopopulation für potenziellen IO durch eine gründliche Analyse der Transfusionsrichtlinien und der Transfusionshistorie charakterisiert werden kann. Die Ergebnisse unterstreichen, dass Kinder unter 12 Jahren und Patient\*innen, die an Knochentumoren, akuten Leukämien, embryonalen Tumoren, sowie HGG erkrankt sind, die höchste Transfusionslast aufweisen. Eine größere Transfusionsbelastung ist außerdem mit einer längeren Therapiedauer, einer intensiveren Therapieintensität und einem höheren Risiko für potenziell IO-bedingte Komplikationen verbunden. Diese Komplikationen könnten jedoch auch auf die onkologische Therapie zurückzuführen sein.

Ein Screening auf IO innerhalb dieser Risikogruppen könnte durch regelmäßige Kontrollen von SF-Werten erfolgen. Ein anschließendes IO-Monitoring könnte durch den gezielten Einsatz von MRT zur Bestimmung der hepatischen und kardialen Eisenkonzentration durchgeführt werden. Basierend auf den Studienergebnissen wäre es ratsam, standardisierte Protokolle für die Überwachung der Eisenlast bei pädiatrisch-onkologischen Patient\*innen zu entwickeln. Diese Protokolle könnten die Grundlage für eine gezielte Therapie mit Eisenchelatoren bilden, insbesondere für Patient\*innen, die oben genannte Risikofaktoren aufweisen. Zudem könnte die Anpassung der Transfusionsregime (bei Patient\*innen dieser Studie etwas liberaler) in Erwägung gezogen werden, um das Risiko eines IO zu minimieren. Die

vorliegende Studie legt den Grundstein für weiterführende Untersuchungen, die darauf abzielen, die identifizierten Risikofaktoren in prospektiven Studien zu bestätigen. Zukünftige Studien sollten direkte Messungen des IO, wie SF-Werte und MRT-Messungen, in ihre Analyse einbeziehen. Prospektive Studien könnten auch den Verlauf des IO über die Zeit und den Einfluss verschiedener therapeutischer Maßnahmen detaillierter untersuchen. Es wäre außerdem sinnvoll, größere multizentrische Studien durchzuführen, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu stärken und die Heterogenität der Patientengruppen zu berücksichtigen.

### **4.3 Schlussfolgerungen**

Angesichts des hohen Gesamtüberlebens und der verlängerten Lebenserwartung pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen, ist es von Bedeutung toxische Noxen, wie akkumulierende Eisenmengen, frühzeitig zu behandeln. Aktuelle Daten und unsere Ergebnisse legen nahe, dass IO als potenzieller Faktor für Spätfolgen und therapiebedingte Morbidität in der Langzeitbetreuung berücksichtigt werden sollte. In dieser Analyse wurden pädiatrisch-onkologische Patient\*innen mit hoher Transfusionsbelastung identifiziert, welche besonders von einem Screening auf IO, einer Überwachung und möglicherweise einer Therapie während der onkologischen Nachsorge profitieren könnten. Zu den Risikogruppen zählen Kinder bis 12 Jahre sowie Patient\*innen, die an Knochentumoren, akuten Leukämien, embryonalen Tumoren und HGG erkrankt sind. Eine hohe Transfusionsbelastung ist außerdem mit einer längeren Therapiedauer, intensiveren Therapieintensität sowie einem größeren Risiko für potenziell IO-bedingte Komplikationen verbunden. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage zur Prävalenz von IO pädiatrisch-onkologischer Patient\*innen ist ein Screening auf IO und eine genauere Überwachung dieser Risikogruppen erforderlich, um klinisch relevanten IO frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

## Literaturverzeichnis

1. Paul BT, Manz DH, Torti FM, Torti S V. Mitochondria and Iron: current questions. *Expert Review of Hematology*. 2017 Jan 2;10(1):65–79.
2. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009.
3. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2019 Dec;1866(12):118535.
4. Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochemical Pharmacology*. 2011 Nov;82(10):1291–303.
5. Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiology Review*. 2013 Oct;93(4):1721–41.
6. Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K. Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.
7. Gardi C, Arezzini B, Fortino V, Comporti M. Effect of free iron on collagen synthesis, cell proliferation and MMP-2 expression in rat hepatic stellate cells. *Biochemical Pharmacology*. 2002 Oct;64(7):1139–45.
8. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014 Feb;19(2):164–74.
9. Lanzkowsky P. Iron metabolism in the newborn infant. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 1976 Mar;5(1):149–74.
10. FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of joint FAO/WHO expert consultation. 2004.
11. Chen S, Warszawski J, Bader-Meunier B, Tchernia G, Da Costa L, Marie I, et al. Diamond-Blackfan Anemia and Growth Status: The French Registry. *The Journal of Pediatrics*. 2005 Nov;147(5):669–73.
12. Anderson GJ, Frazer DM, Mckie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: Lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals*. 2015 Aug;18(4):339-48.
13. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Lombardi G, Riso P, Porrini M, et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine. *Nutrients*. 2020 Jun 12;12(6):1761.
14. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Sep;78(3):S633–9.
15. Turnbull A, Cleton F, Finch CA, Thompson L, Martin J. Iron absorption. IV. The absorption of hemoglobin iron. *Nutrition Review*. 2009 Apr 27;47(2):51–3.
16. McKie AT, Latunde-Dada GO, Miret S, McGregor JA, Anderson GJ, Vulpe CD, et al. Molecular evidence for the role of a ferric reductase in iron transport. *Biochemical Society Transactions*. 2002 Aug 1;30(4):722–4.
17. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1999 Oct;31(10):991–4.
18. Glazyrin K, Pourovskii L V., Dubrovinsky L, Narygina O, McCammon C, Hewener B, et al. Importance of Correlation Effects in hcp Iron Revealed by

- a Pressure-Induced Electronic Topological Transition. *Physical Review Letters*. 2013 Mar 12;110(11):117206.
19. Cabantchik Z, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Practise and Research Clinical Haematology*. 2005 Jun;18(2):277–87.
  20. Cairo G, Rappocciolo E, Tacchini L, Schiaffonati L. Expression of the genes for the ferritin H and L subunits in rat liver and heart. Evidence for tissue-specific regulations at pre- and post-translational levels. *Biochemical Journal*. 1991 May 1;275(3):813–6.
  21. Theil EC. Ferritin: structure, function, and regulation. *Advances in Inorganic Biochemistry*. 1983;5:1–38.
  22. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*. 2010 Jul;142(1):24–38.
  23. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008 Jan 1;93(1):90–7.
  24. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* (1979). 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
  25. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020 Feb;105(2):260–72.
  26. Donker AE, Galesloot TE, Laarakkers CM, Klaver SM, Bakkeren DL, Swinkels DW. Standardized serum hepcidin values in Dutch children: Set point relative to body iron changes during childhood. *Pediatric Blood Cancer*. 2020 Mar 14;67(3).
  27. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International Journal of Molecular Science*. 2021 Jun 17;22(12):6493.
  28. Bairwa G, Hee Jung W, Kronstad JW. Iron acquisition in fungal pathogens of humans. *Metallomics*. 2017;9(3):215–27.
  29. Sheldon JR, Laakso HA, Heinrichs DE. Iron Acquisition Strategies of Bacterial Pathogens. *Microbiology Spectrum*. 2016 Mar 25;4(2).
  30. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2002 Oct 1;110(7):1037–44.
  31. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2012 Mar;1820(3):403–10.
  32. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *National Review Drug Discovery*. 2017 Jun 3;16(6):400–23.
  33. Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014 Nov;25(11):1101–7.
  34. Luo Z, Xu X, Sho T, Zhang J, Xu W, Yao J, et al. ROS-induced autophagy regulates porcine trophectoderm cell apoptosis, proliferation, and differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2019 Feb 1;316(2):C198–209.
  35. Ouyang C, Ma X, Zhao J, Li S, Liu C, Tang Y, et al. Oleanolic acid inhibits mercury chloride induced-liver ferroptosis by regulating ROS/iron overload. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023 Jun;258:114973.

36. Greenblatt DJ, Allen MD, Koch-Weser J. Accidental Iron Poisoning in Childhood. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 1976 Sep 2;15(9):835–8.
37. Spencer IOB. Ferrous Sulphate Poisoning in Children. *BMJ*. 1951 Nov 10;2(4740):1112–7.
38. Mehta M, Gharpure V, Raghavan K. Acute Iron Poisoning. *Indian Journal of Pediatrics*. 1997 Jul.
39. Banner W, Tong TG. Iron Poisoning. *Pediatric Clinics of North America*. 1986 Apr;33(2):393–409.
40. Robotham JL. Acute Iron Poisoning. *American Journal of Diseases of Children*. 1980 Sep 1;134(9):875.
41. Tenenbein M, Kopelow ML, deSa DJ. Myocardial Failure and Shock in Iron Poisoning. *Human Toxicology*. 1988 May 6;7(3):281–4.
42. Klein-Schwartz W, Oderda GM, Gorman RL, Favin F, Rutherford Rose S. Assessment of Management Guidelines. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 1990 Jun 2;29(6):316–21.
43. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*. 2013 Feb 1;87(3):183–90.
44. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley K V. Iron overload disorders. *Hepatology Communications*. 2022 Aug 14;6(8):1842–54.
45. Kowdley K V., Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Aug 22;114(8):1202–18.
46. Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2021 Sep 1;104(3):263–70.
47. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):393-408.e2.
48. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Heparin in Human Iron Disorders: Diagnostic Implications. *Clinical Chemistry*. 2011 Dec 1;57(12):1650–69.
49. Johnson MB, Enns CA. Diferric transferrin regulates transferrin receptor 2 protein stability. *Blood*. 2004 Dec 15;104(13):4287–93.
50. Hu J, Li Y, Zhang L, Peng G, Zhang F, Zhao X. Iron overload due to SLC40A1 mutation of type 4 hereditary hemochromatosis. *Medical Molecular Morphology*. 2023 Sep 29;56(3):233–8.
51. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Internal Medicine Journal*. 2018 May 2;48(5):509–16.
52. Gao H, Jin Z, Bandyopadhyay G, Wang G, Zhang D, Rocha KC e, et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell Metabolism*. 2022 Aug;34(8):1201-1213.e5.
53. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, et al. Liver iron overload and liver fibrosis in thalassemia. *Bone Marrow Transplantation*. 1993.
54. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology*. 2013 Dec 6;2013(1):447–56.
55. Quarello P, Ramenghi U, Fagioli F. Diamond–Blackfan anaemia with iron overload: A serious issue. *British Journal of Haematology*. 2022 Oct 5;199(2):171–2.
56. Porter JB, Walter PB, Neumayr LD, Evans P, Bansal S, Garbowski M, et al. Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from

- comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. *British Journal of Haematology*. 2014 Dec 11;167(5):692–6.
57. Weber S, Parmon A, Kurrle N, Schnütgen F, Serve H. The Clinical Significance of Iron Overload and Iron Metabolism in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Immunology*. 2021 Feb 19;11.
  58. Roy NBA, Myerson S, Schuh AH, Bignell P, Patel R, Wainscoat JS, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 2011 Aug 21;154(4):521–4.
  59. Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Diagnosis and treatment of cardiac iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients. *Expert Review of Hematology*. 2018 Jun 3;11(6):471–9.
  60. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1–Risk Myelodysplastic Syndromes. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Apr 21;172(8):513.
  61. Walter PB, Fung EB, Killilea DW, Jiang Q, Hudes M, Madden J, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with  $\beta$  -thalassaemia or sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2006 Oct 18;135(2):254–63.
  62. Porter JB, Walter PB, Neumayr LD, Evans P, Weyhmiller MG, Harmatz P, et al. Iron Trafficking and Distribution in Transfusional Overload: Insights From Comparing Diamond Blackfan Anemia with Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):995–995.
  63. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. Vol. 41, *Bone Marrow Transplantation*. 2008. p. 997–1003.
  64. Rafanelli D, Grossi A, Longo G, Vannucchi AM, Bacci P, Ferrini PR. Recombinant human erythropoietin for treatment of myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1992 Apr;6(4):323–7.
  65. Aloe Spiriti MA, Petti MC, Latagliata R, Avvisati G, De Gregoris C, Proia S, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. An interim report. *Haematologica*. 1993;78(2):123–6.
  66. Tsabouri SE, Georgiou I, Katsaraki A, Bourantas KL. Treatment of MDS patients with recombinant human erythropoietin and the role of GSTs. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2004 Sep;23(3):417–24.
  67. Musto P. Revisiting the Use of Recombinant Erythropoietin in Myelodysplastic Syndromes. *Clinal Lymphoma*. 2005 Jun;6(1):52–5.
  68. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. *Blood Review*. 2019 Sep;37:100588.
  69. Harrison P, Neilson JR, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Pathology*. 1996 Oct 1;49(10):853–6.
  70. Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *American Journal of Hematology*. 1999 Aug;61(4):262–4.

71. McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1996 Jan;17(1):63–6.
72. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4586–8.
73. Barton JC, Bertoli LF. Transfusion Iron Overload in Adults with Acute Leukemia: Manifestations and Therapy. *American Journal of the Medical Sciences*. 2000 Feb;319(2):73.
74. Trovillion EM, Schubert L, Dietz AC. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2018 Jul;40(5):396–400.
75. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016 Jan;38(1):27–31.
76. De Ville de Goyet M, Moniotte S, Robert A, Dupont S, Vermeylen C, Veyckemans F, et al. Iron overload in children undergoing cancer treatments. *Pediatric Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):1982–7.
77. Gurram MK, Newman W, Kobrinsky N. Prevalence of iron overload in pediatric oncology patients after blood transfusion. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2012 Jun;10(6):363–5.
78. Sait S, Zaghoul N, Patel A, Shah T, Iacobas I, Calderwood S. Transfusion related iron overload in pediatric oncology patients treated at a tertiary care centre and treatment with chelation therapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2014 Dec 1;61(12):2319–20.
79. Munikoty V, Sodhi KS, Bhatia A, Bhatia P, Verma Attri S, Rohit MK, et al. Estimation of iron overload with T2\*MRI in children treated for hematological malignancies. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2023 May 19;40(4):315–25.
80. Nair M, Kuttath V, Nair AR, Rajeswari B, Chellappan G, Thankamony P, et al. Iron Overload in Children with Leukemia Receiving Multiple Blood Transfusions. *Indian Pediatrics*. 2018 Nov 15;55(11):962–5.
81. Cacciotti C, Athale U. Transfusion-related Iron Overload in Children With Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021 Jan;43(1):18–23.
82. Amid A, Barrowman N, Vijenthira A, Lesser P, Mandel K, Ramphal R. Risk factors for hyperferritinemia secondary to red blood cell transfusions in pediatric cancer patients. *Pediatric Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1671–5.
83. Eng J, Fish JD. Insidious iron burden in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*. 2011 Mar;56(3):368–71.
84. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Iron Overload in Children Who Are Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia Estimated by Liver Siderosis and Serum Iron Parameters. *Pediatrics*. 2003.
85. Nottage K, Gurney JG, Smeltzer M, Castellanos M, Hudson MM, Hankins JS. Trends in transfusion burden among long-term survivors of childhood hematological malignancies. *Leukemia and Lymphoma*. 2013 Aug 22;54(8):1719–23.
86. Ruccione KS, Mudambi K, Sposto R, Fridey J, Ghazarossian S, Freyer DR. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in

- childhood cancer survivors. *Pediatric Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):697–702.
87. Unal S, Cetin M, Hazirolan T, Yildirim G, Meral A, Birbilen A, et al. Number of erythrocyte transfusions is more predictive than serum ferritin in estimation of cardiac iron loading in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research*. 2014;38(8):882–5.
  88. Feusner JH, Hastings CA, Agrawal AK. *Supportive Care in Pediatric Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
  89. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncology*. 2014 Jan;15(1):35–47.
  90. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EUROCORE-5. *Lancet Oncology*. 2016 Jul;17(7):896–906.
  91. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology*. 2004 Jan 1;2004(1):14–34.
  92. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and Complications in Thalassemia. *Annals of the New York Academy of Science*. 2005 Nov 8;1054(1):40–7.
  93. Feld JJ, Kato GJ, Koh C, Shields T, Hildesheim M, Kleiner DE, et al. Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015 Oct 3;42(7):912–21.
  94. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *American Journal of Hematology*. 2006 Nov;81(11):858–63.
  95. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord J-M, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *The Hematology Journal*. 2002 Mar 4;3(1):56–60.
  96. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Seminars in Hematology*. 2001 Jan;38:30–6.
  97. Quarello P, Garelli E, Carando A, Cillario R, Brusco A, Giorgio E, et al. A 20-year long term experience of the Italian Diamond-Blackfan Anaemia Registry: *RPS* and *RPL* genes, different faces of the same disease? *British Journal of Haematology*. 2020 Jul 21;190(1):93–104.
  98. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008 Mar 13;22(3):538–43.
  99. Malcovati L, Porta MG Della, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Oct 20;23(30):7594–603.
  100. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. Wiley; 2001.
  101. Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2011 Feb;13(2):83–8.
  102. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2010 Feb;12(2):61–76.

103. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Thalassaemia International Federation. 2014
104. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the Thalassemias. Cold Spring Harbour Perspectives in Medicine. 2013 Jun 1;3(6):a011767–a011767.
105. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004 Oct;89(10):1187–93.
106. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) Thalassaemia International Federation. 2013.
107. Oikonomidou PR, Rivella S. What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? Blood Review. 2018 Mar;32(2):130–43.
108. Talawy TS, Altoum AEA, Babker AM. The Role of Erythroferrone Hormone as Erythroid Regulator of Hpcidin and Iron Metabolism during Thalassemia and in Iron Deficiency Anemia- A Short Review. Journal of Pharmaceutical Research International. 2020 Nov 28;55–9.
109. Aydinok Y. Endocrine Complications in Patients with Thalassemia Major. Journal of Tropical Pediatrics. 2002 Feb 1;48(1):50–4.
110. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. Blood Review. 2008 Dec;22:S14–21.
111. Ngim CF, Lee MY, Othman N, Lim SM, Ng CS, Ramadas A. Prevalence and Risk Factors for Cardiac and Liver Iron Overload in Adults with Thalassemia in Malaysia. Hemoglobin. 2019 Mar 4;43(2):95–100.
112. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. The Lancet. 2022 Jun;399(10343):2310–24.
113. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. American Society of Hematology. 2017 Dec 8;2017(1):265-271.
114. Ghavamzadeh A, Mirzania M, Kamalian N, Sedighi N, Azimi P. Hepatic iron overload and fibrosis in patients with beta thalassemia major after hematopoietic stem cell transplantation: A pilot study. International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. 2015 Apr 1;9(2):55–9.
115. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation. Annals of Internal Medicine. 2002 May 7;136(9):667.
116. Li CK, Chik KW, Lam CWK, To KF, Yu SCH, Lee V, Shing MMK, Cheung AYK, Yuen PMP. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. Archives of Disease in Childhood. 2002 May 1;86(5):344–7.
117. Maurer HS, Lloyd-Still JD, Ingrisano C, Gonzalez-Crussi F, Honig GR. A Prospective Evaluation of Iron Chelation Therapy in Children With Severe  $\beta$ -Thalassemia. American Journal of Diseases of Children. 1988 Mar 1;142(3):287.
118. Cappellini MD. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006 May 1;107(9):3455–62.
119. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, Cappellini MD, Porter JB, Giannone V, et al. Improvement in Liver Pathology of Patients With  $\beta$ -Thalassemia Treated

- With Deferasirox for at Least 3 Years. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1202-1211.e3.
120. Mancuso A, Sciarrino E, Concetta Renda M, Maggio A. A Prospective Study of Hepatocellular Carcinoma Incidence in Thalassemia. *Hemoglobin*. 2006 Jan 7;30(1):119–24.
  121. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia Responsive to Iron Chelation Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 16;329(12):840–4.
  122. Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016 Mar 21;1368(1):115–21.
  123. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014 May 1;99(5):811–20.
  124. Dokekias AE, Ocko Gokaba LT, Louokdom JS, Ocini LN, Galiba Atipo Tsiba FO, Ondzotto Ibatla CI, et al. Neonatal Screening for Sickle Cell Disease in Congo. *Anemia*. 2022 Feb 3;2022:1–6.
  125. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Current Opinion in Hematology*. 2002 Mar;9(2):101–6.
  126. Han H, Hensch L, Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology*. 2021 Dec 10;2021(1):696–703.
  127. Koduri PR. Iron in sickle cell disease: A review why less is better. *American Journal of Hematology*. 2003 May 11;73(1):59–63.
  128. Keel SB, Doty RT, Yang Z, Quigley JG, Chen J, Knoblaugh S, et al. A Heme Export Protein Is Required for Red Blood Cell Differentiation and Iron Homeostasis. *Science* (1979). 2008 Feb 8;319(5864):825–8.
  129. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (*USF2*) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 Jul 17;98(15):8780–5.
  130. Hankins JS, Smeltzer MP, McCarville MB, Aygun B, Hillenbrand CM, Ware RE, et al. Patterns of liver iron accumulation in patients with sickle cell disease and thalassemia with iron overload. *European Journal of Haematology*. 2010 Jul 15;85(1):51–7.
  131. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia *versus* sickle-cell disease. *British Journal of Haematology*. 2006 Nov 16;135(4):574–82.
  132. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or  $\beta$  thalassemia. *American Journal of Hematology*. 2005 Sep;80(1):70–4.
  133. Batra AS, Acherman RJ, Wong W, Wood JC, Chan LS, Ramicone E, et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*. 2002 Aug 26;70(4):306–12.
  134. Tang AY, Zhou M, Maillis AN, Lai KW, Lane PA, Snyder AB. Trends in blood transfusion, hydroxyurea use, and iron overload among children with sickle

- cell disease enrolled in Medicaid, 2004–2019. *Pediatric Blood Cancer*. 2023 Mar 29;70(3).
135. Theocharidou E, Suddle AR. The Liver in Sickle Cell Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2019 May;23(2):177–89.
  136. Ahn H, Li C-S, Wang W. Sickle cell hepatopathy: Clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer*. 2005 Aug;45(2):184–90.
  137. Hurtova M, Bachir D, Lee K, Calderaro J, Decaens T, Kluger MD, et al. Transplantation for liver failure in patients with sickle cell disease: Challenging but feasible. *Liver Transplantation*. 2011 Apr;17(4):381–92.
  138. Aubart M, Ou P, Elie C, Canniffe C, Kuty S, Delos V, et al. Longitudinal MRI and Ferritin Monitoring of Iron Overload in Chronically Transfused and Chelated Children with Sickle Cell Anemia and Thalassemia Major. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016 Oct;38(7):497–502.
  139. Badawy SM, Liem RI, Rigsby CK, Labotka RJ, DeFreitas RA, Thompson AA. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2016 Nov 10;175(4):705–13.
  140. Meloni A, Puliyl M, Pepe A, Berdoukas V, Coates TD, Wood JC. Cardiac iron overload in sickle-cell disease. *American Journal of Hematology*. 2014 Jul 15;89(7):678–83.
  141. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010 Dec;376(9757):2018–31.
  142. Claster S. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 2003 Nov 15;327(7424):1151–5.
  143. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. Trends in Sickle Cell Disease–Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. *Annals of Emergency Medicine*. 2020 Sep;76(3):S28–36.
  144. Deisenroth C, Zhang Y. Ribosome biogenesis surveillance: probing the ribosomal protein-Mdm2-p53 pathway. *Oncogene*. 2010 Jul 29;29(30):4253–60.
  145. Boria I, Garelli E, Gazda HT, Aspesi A, Quarello P, Pavesi E, et al. The ribosomal basis of diamond-blackfan anemia: mutation and database update. *Human Mutation*. 2010 Dec;31(12):1269–79.
  146. Willig T-N, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Current Opinion in Hematology*. 2000 Mar;7(2):85–94.
  147. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: A case-control study. *American Journal of Hematology*. 2009 Nov 6;84(11):729–32.
  148. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014 Jul;72:23–40.
  149. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *American Journal of Hematology*. 2013 Nov 2;88(11).
  150. Lipton JM, Ellis SR. Diamond Blackfan Anemia: Diagnosis, Treatment and Molecular Pathogenesis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009 Apr.

151. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Investigation*. 2014 Aug 9;32(7):349–62.
152. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2008 Dec 1;42(12):799–805.
153. Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology: journal of Immunopathology, molecular and cellular Biology*. 2019;2019;86:7–13.
154. Cazzola M. Review Series normal and pathological Erythropoiesis: Ineffective erythropoiesis and its treatment. *Blood*. 2022 Apr 21;139(16):2460-2470.
155. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 22;36(7):1703–19.
156. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Feb 13;28(2):241–7.
157. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *International Journal of Hematology*. 2018 Jan 25;107(1):55–63.
158. Kautz L, Jung G, Valore E V, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *National Genetics*. 2014 Jul 1;46(7):678–84.
159. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2670–7.
160. Taoka K, Kumano K, Nakamura F, Hosoi M, Goyama S, Imai Y, et al. The effect of iron overload and chelation on erythroid differentiation. *International Journal of Hematology*. 2012 Feb 23;95(2):149–59.
161. Fibach E, Rachmilewitz EA. Selective toxicity towards myelodysplastic hematopoietic progenitors – Another rationale for iron chelation in MDS. *Leukemia Research*. 2012 Aug;36(8):962–3.
162. Okabe H, Suzuki T, Uehara E, Ueda M, Nagai T, Ozawa K. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice. *European Journal of Haematology*. 2014 Aug 28;93(2):118–28.
163. Bowen D, Wang L, Frew M, Kerr R, Groves M. Antioxidant enzyme expression in myelodysplastic and acute myeloid leukemia bone marrow: further evidence of a pathogenetic role for oxidative stress? *Haematologica*. 2003 Sep;88(9):1070–2.
164. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*. 2009 Oct 24;97(3):185–97.
165. Oliva EN, Ronco F, Marino A, Alati C, Praticò G, Nobile F. Iron chelation therapy associated with improvement of hematopoiesis in transfusion-dependent patients. *Transfusion (Paris)*. 2010 Jul;50(7):1568–70.
166. Badawi MA, Vickars LM, Chase JM, Leitch HA. Red Blood Cell Transfusion Independence Following the Initiation of Iron Chelation Therapy in Myelodysplastic Syndrome. *Advances in Hematology*. 2010;2010:1–5.
167. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-Dependent Prognostic Scoring System for

- Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Aug 10;25(23):3503–10.
168. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Review*. 2009 May;23(3):95–104.
  169. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1990 Nov 5;265(31):19077–81.
  170. Kowdley K V. Iron Overload in Patients With Chronic Liver Disease. *Gastroenterology and Hepatology (N Y)*. 2016 Nov;12(11):695–8.
  171. Fibach E, Rachmilewitz EA. Iron overload in hematological disorders. *Presse Medicale*. 2017 Dec;46(12):e296–305.
  172. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011 May 21;4(3):177–84.
  173. Koerper MA, Dallman PR. Serum iron concentration and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency in children: Normal developmental changes. *Journal of Pediatrics*. 1977 Dec;91(6):870–4.
  174. Pagane KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference*. 16th ed. Elsevier; 2022.
  175. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum Transferrin Receptor. *Annual Review of Medicine*. 1993 Feb;44(1):63–74.
  176. Perkmann T. AKH Wien, Parameterliste, Löslicher Transferrinrezeptor [Internet]. [zitiert 9. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.akhwien.at/default.aspx?pid=3985&mid=5066&rid=1518>
  177. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1992 Apr;119(4):385–90.
  178. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). *Clinical Chemistry*. 1994 Jun;40(6):934–8.
  179. Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, Oremek G, Liebisch F, Hoelzer D, et al. Total iron-binding capacity and serum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clinica Chimica Acta*. 2000 Mar;293(1–2):127–38.
  180. Sakurada K, Imamura M, Tanaka J, Hashino S. Total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC). *Nihon Rinsho: Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1995 Feb;53 Su Pt 1:812–4.
  181. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology*. 2023 Apr 1;307(1).
  182. Arthur Wunderlich AP, Cario H, Götz M, Beer M, Andreas Schmidt S, Arthur Wunderlich CP. Noninvasive liver iron quantification by MRI using refocused gradient-echo. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und Nuklearmedizin*. 2023 Sep;195:804–8.
  183. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4853–5.

184. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Ann L, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. *Journal of General Internal Medicine*. 2018 Dec;33(12):2230-2236.
185. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *British Journal of Haematology*. 2015 Jul 12;170(1):15–28.
186. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of Deferoxamine in Preventing Complications of Iron Overload in Patients with Thalassemia Major. *New England Journal of Medicine*. 1994 Sep;331(9):567–73.
187. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major. *New England Journal of Medicine*. 2000 Aug 3;343(5):327–31.
188. Westphalen ACA, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, Lee JA, Lamba A, et al. Liver Fat: Effect of Hepatic Iron Deposition on Evaluation with Opposed-Phase MR Imaging. *Radiology*. 2007 Feb;242(2):450–5.
189. Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021 Dec 10;118(49):847-856.
190. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1671–779.
191. Bruzzese A, Martino EA, Mendicino F, Lucia E, Olivito V, Bova C, et al. Iron chelation therapy. *European Journal of Haematology*. 2023 May 8;110(5):490–7.
192. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, et al. Continuous Subcutaneous Administration of Deferoxamine in Patients with Iron Overload. *New England Journal of Medicine*. 1977 Aug 25;297(8):418–23.
193. Essmann S, Heestermans M, Dadkhah A, Janson D, Wolschke C, Ayuk F, et al. Iron Chelation with Deferasirox Suppresses the Appearance of Labile Plasma Iron During Conditioning Chemotherapy Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023 Jan;29(1):42.e1-42.e6.
194. Aggarwal M, Mirgh S. Hepatic and Cardiac Iron Overload - Revising the Role of Deferiprone. *Indian Pediatrics*. 2018 Jul 15;55(7):557–8.
195. Hider RC, Hoffbrand AV. The Role of Deferiprone in Iron Chelation. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2140–50.
196. Velasquez J, Wray AA. Deferoxamine. [Internet]. 2023 [zitiert 27.01.2015]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557654/>
197. Nashwan A, Yassin M. Deferasirox in Patients with Chronic Kidney Disease: Assessing the Potential Benefits and Challenges. *Journal of Blood Medicine*. 2023 Nov.
198. Miura Y, Matsui Y, Kaneko H, Watanabe M, Tsudo M. Iron Chelation Therapy with Deferasirox Results in Improvement of Liver Enzyme Level in Patients with Iron Overload-Associated Liver Dysfunction. *Case Reports in Medicine*. 2010;2010:1–3.

199. Barnard DR, Rogers ZR, Altman AJ: Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group. *European Journal of Pediatrics*. 2004 Dec 26;163(12):763–763.
200. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*. 2008 Jul 2;88(1):7–15.
201. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2012 Sep;1823(9):1434–43.
202. Nemeth E, Ganz T. Regulation of Iron Metabolism by Heparin. *Annual Review of Nutrition*. 2006 Aug 1;26(1):323–42.
203. Testa NG, Hendry JH, Molineux G. Long-term bone marrow damage in experimental systems and in patients after radiation or chemotherapy. *Anticancer Research*. 1985;5(1):101–10.
204. Ghugre NR, Gonzalez-Gomez I, Butensky E, Noetzli L, Fischer R, Williams R, et al. Patterns of hepatic iron distribution in patients with chronically transfused thalassemia and sickle cell disease. *American Journal of Hematology*. 2009 Aug 17;84(8):480–3.
205. Goldsby R, Chen Y, Raber S, Li L, Diefenbach K, Shnorhavorian M, et al. Survivors of Childhood Cancer Have Increased Risk of Gastrointestinal Complications Later in Life. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1464-1471.e1.
206. Mulder RL, Kremer LCM, Koot BGP, Benninga MA, Knijnenburg SL, van der Pal HJH, et al. Surveillance of hepatic late adverse effects in a large cohort of long-term survivors of childhood cancer: Prevalence and risk factors. *European Journal of Cancer*. 2013 Jan;49(1):185–93.
207. Buchanan GR. Blood transfusions in children with cancer and hematologic disorders: Why, when, and how? *Pediatric Blood Cancer*. 2005 Feb;44(2):114–6.
208. Mo YD, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2021 Mar;41(1):1–14.
209. Roseff SD. Pediatric transfusion: a physician's handbook. 2nd ed. American Association of blood banks; 2006.
210. Kruimer DM, Stavleu DC, Mulder RL, Kremer LCM, Tissing WJE, Loeffen EAH, et al. Prophylactic red blood cell transfusions in children and neonates with cancer: An evidence-based clinical practice guideline. *Support Care Cancer*. 2024 Nov 4;32(11):766.
211. de Montalembert M, Ribeil J-A, Brousse V, Guerci-Bresler A, Stamatoullas A, Vannier J-P, et al. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One*. 2017 Mar 3;12(3):e0172147.
212. Bardi E, Mulder RL, van Dalen EC, Bhatt NS, Ruble KA, Burgis J, et al. Late hepatic toxicity surveillance for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Cancer Treat Rev*. 2021 Nov;100:102296.
213. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1999 Dec 23;341(26):1986–95.

214. Mulder RL, van Dalen EC, Van den Hof M, Leclercq E, Bresters D, Koot BG, et al. Hepatic late adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Jul 6.
215. Asdahl PH, Winther JF, Bonnesen TG, De Fine Licht S, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, et al. Gastrointestinal and liver disease in Adult Life After Childhood Cancer in Scandinavia: A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2016 Oct 2;139(7):1501–11.
216. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadan-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 May 10;27(14):2339–55.
217. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009 Dec 8;339(dec08 1):b4606–b4606.
218. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Ruccione K, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Jul 1;19(13):3163–72.
219. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5515–23.
220. Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, Neglia JP, Mertens AC, Stovall M, et al. Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4014–21.
221. Lee JW, Kang HJ, Kim EK, Kim H, Shin HY, Ahn HS. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantations*. 2009 Dec 27;44(12):793–7.
222. Pennell DJ. T2\* Magnetic Resonance and Myocardial Iron in Thalassemia. *Annals of the New York Academy of Science*. 2005 Nov 8;1054(1):373–8.
223. Vermynen C. What is new in iron overload? *European Journal of Pediatrics*. 2008 Apr 26;167(4):377–81.
224. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *New England Journal of Medicine*. 1987 Oct 22;317(17):1098–1098.
225. Kazak AE, Hocking MC, Ittenbach RF, Meadows AT, Hobbie W, Derosa BW, et al. A revision of the intensity of treatment rating scale: Classifying the intensity of pediatric cancer treatment. *Pediatric Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):96–9.
226. Fomon SJ, Nelson SE, Serfass RE, Ziegler EE. Human Nutrition and Metabolism Absorption and Loss of Iron in Toddlers Are Highly Correlated. *The journal of nutrition*. 2005 Apr;135(4):771-7.
227. O'Brien KO, Zavaleta N, Abrams SA, Caulfield LE. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Apr;77(4):924–30.
228. Porter JB. Practical management of iron overload. *British Journal of Haematology*. 2001 Nov 20;115(2):239–52.
229. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice

- Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Jan;18(1):81–112.
230. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):511–20.
  231. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:745932.
  232. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia*. 2010 Feb 17;24(2):320–34.
  233. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, et al. Treatment of Children and Adolescents With Stage II Testicular and Stages I and II Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Sep 1;22(17):3563–9.
  234. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *Federation of American Societies of Experimental Biology*. 1999 Feb;13(2):199–212.
  235. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Molecular Pharmacology*. 2005 Aug;68(2):261–71.
  236. Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009;61(1):154–71.
  237. Hershko C, Link G, Tzahor M, Pinson A. The Role of Iron and Iron Chelators in Anthracycline Cardiotoxicity. *Leukemia and Lymphoma*. 1993 Jan;11(3–4):207–14.

Zur sprachlichen Optimierung dieser Diplomarbeit wurden teilweise KI- Programme wie DeepL write oder ChatGPT verwendet.