

Talasemi Majorda Demir Şelasyon Sağaltımı

Şirin Güven, Makbule Erdoğan

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Talasemi majorda demir şelasyon sağaltımı

Homozigot β-talasemide, β-globin zincir üretiminin azalması veya hiç üretilmemesi aşırı miktarda stabil olmayan β zincirlerin üretimine neden olmaktadır; inefektif eritropoez ve ektravasküler hemoliz sonucunda anemi ve buna bağlı komplikasyonlar gelişir. Homozigot β-talasemi patofizyolojisinde başlıca anemi, demir yükü ve demirin toksik etkileri rol almaktadır. Transfüzyon normal büyüme-gelişmeyi sağlamakta, bununla beraber demir birikimine neden olmaktadır. Talasemli hastalarda demir yükü aneminin derecesi, hemolizin hızı, transfüzyon yükü ve şelasyon tedavisi gibi faktörlere bağlı olarak değişkendir. Demir etkin bir şekilde uzaklaştırılmaz ise başta kalp, karaciğer ve endokrin parankimal hücrelerde birikerek progresif organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Demir şelasyonun hedefleri doku demirini güvenli seviyelerde tutmak ve demir yüküne bağlı komplikasyonları önlemektir.

Anahtar kelimeler: Talasemi, demir şelasyon tedavisi

ABSTRACT

Iron chelation therapy in thalassemia major

Reduced or absent production of β-globin chains causes an excess of instable β chains which are responsible for decreased erythrocyte survival, severe anemia and related complications. Anemia, iron overload and iron toxicity are the main factors in homozygous β-thalassemia. Transfusion is very important for normal development but causes iron overload. Iron overload in thalassemic patients is variable depending on degree of anemia, degree of erythrocyte destruction, transfusional load and chelating therapy. Inappropriate iron chelation leads to progressive organ damage; the organs which are more frequently affected are the heart, liver and endocrine glands.

Key words: Thalassemia, iron chelation therapy

Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:125-129

Homozigot β-talasemide, β-globin zincir üretiminin azalması veya hiç üretilmemesi sonucunda Hb tetramerleri oluşmamaktadır. Stabil olmayan β zincirleri kemik iliğindeki prekürsör eritroid hücre membranına çökerek, bu hücrelerin hızlı yıkımına yol açarlar: inefektif eritropoez. Periferik dolaşıma ulaşan eritrositler dalaktan geçerken yıkılır, yaşam süreleri kısalarak ektravasküler hemoliz ve sonuç olarak β-talasemide anemi gelişir. Dalak aşırı yıkım sonucu konjesyona uğrar ve büyür, anemiye bağlı hipoksi sonucu eritropoetin yapımı artar, kemik iliğinin genişlemesine ve kemik değişikliklerine neden olur. Barsaktan artmış demir emilimi ve kan transfüzyonları aşırı demir birikimine yol açmaktadır (1-3). Demire bağlı membran proteinlerinin oksidasyonu

ve fosfatidilserin gibi eritrosit "senescence" antijenlerinin oluşumu eritrositlerin rijiditesine ve agregasyonuna neden olarak, deforme eritrositlerin erken parçalanması ile sonuçlanmaktadır (4). Homozigot β-talasemi patofizyolojisi başlıca anemi, demir yükü ve demirin toksik etkilerine dayanmaktadır (5,6). Bu patofizyoloji temelleri, tedavinin temel prensiplerini de oluşturmaktadır (7,8):

1. Anemiyi önlemek: Transfüzyon sağaltımı
2. Demir yükünü azaltmak: Şelasyon sağaltımı
3. Splenektomi
4. Komplikasyonların tedavisi
5. Psikolojik destek

Transfüzyon (Trf) normal büyüme-gelişmeyi sağlamakta (9), bununla beraber demir birikimine neden olur: 1 Ünite ERS (185 mL)= 200 mg demir içermektedir, düzenli trf gereksinimi olan majör olgularında günlük demir birikim hızı 0.5 mg/kg/gün⁴dür.

Demir etkin bir şekilde uzaklaştırılmaz ise başta kalp, karaciğer ve endokrin parankimal hücrelerde birikerek progresif organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (10,11). Talasemli hastalarda demir yükü aneminin dere-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Şirin Güven
Ümraniye EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ümraniye, İstanbul
Telefon / Phone: +90-532-297-5461

Elektronik posta adresi / E-mail address: sirin2006@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 14 Kasım 2007 / November 14, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 23 Kasım 2007 / November 23, 2007

cesi, hemolizin hızı, transfüzyon yükü ve şelasyon tedavisi gibi faktörlere bağlı olarak değişkendir.

Demir şelasyonunun monitorizasyonunda en sık kullanılan noninvaziv yöntem serum ferritin düzeyinin ölçümü, talasemi major olgularında karaciğer yoğunluğu ile iyi bir korelasyon göstermektedir, fakat akut ve kronik karaciğer hastalıkları, akut enfeksiyon, kronik enflamasyonlar gibi durumlarda güvenirliliği azalmaktadır (12). Demir şelasyonunda hedef serum ferritinini 1000µg/L düzeylerinde sürdürülmesidir (13,14).

Karaciğer demir yoğunluğu (LIC) vücut demir yükünü saptamada en kantitatif ve duyarlı yöntemdir. Karaciğer biyopsisi, Super-conducting Quantum Interference Device Biomagnetic Liver Susceptometry (SQUID) veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülebilmektedir. MRI noninvaziv ve güvenilir bir yöntemdir (15), fakat çok az merkezde yapılabilmektedir, ülkemizde Ege Üniversitesi Talasemi Tanı ve Tedavi merkezinde kullanıma girmiştir. Normal LIC 0.2-1.6.mg/kg karaciğerin kuru ağırlığıdır. Talasemi major hastalarında LIC 5-6 mg/kg kuru ağırlık düzeylerinde hedeflenmelidir (16). 100 ml /kg (15-20 ünite) eritrosit transfüzyonu sonucunda LIC >7.0 mg /g kc kuru ağırlığı üzerine çıkmaktadır.

Serum ferritin ve karaciğer biyopsisi ile ölçülen demir, özellikle kalpteki demir yükünü doğru yansıtmayabilir, kalpteki demir yükünü saptamak amacı ile kalp MRI kullanılmaktadır (T2 gradient echo sequencing) (17).

Hepsidin barsakta demir emilimini baskılayan küçük bir peptittir. Demir depoları artan durumlarda hepsidin seviyeleri artmaktadır. Talasemi major ve intermedia hastalarında hepsidin seviyeleri uygunsuz olarak düşük bulunmuştur.

Gelecekte hepsidin uygulanması veya artışının sağlanması ile demir absorpsiyonu ve böylece demir yükü azaltılabilir (18,19). Transferine bağlı olmayan demir (NTBI: non-transferrin bound iron) reaktif oksijen radikalleri oluşturduğu için toksiktir, bunun bir fraksiyonu labil demir havuzu (LPI: labile plasma iron) direkt olarak ölçülebilir, demir şelasyon tedavisinin monitorizasyonunda faydalıdır (20).

Demir Şelasyonunun Hedefleri:

Doku demirini güvenli seviyelerde tutmak, zaman alacağı olgularda plazmada transferine bağlı olmayan serbest demiri (NTBI) ve hücre içinde labil demir havuzu (LPI) kontrol ederek demir toksisitesini önlemek.

Demir yüküne bağlı komplikasyonları önlemek.

İdeal demir şelatörün özellikleri:

- Fe³⁺'e yüksek afinite
- Doku ve hücre penetrasyonu
- Etkin demir şelasyonu
- Düşük toksisite
- Düşük fiyat
- Oral kullanım olanakları

Desferroksamin (DFO), Desferal®, Streptomyces pilosustan elde edilen heksadenate, Fe³⁺'e yüksek afinite olan bir şelatördür. 500 mg'lık flakon (10 flk/kutu) 5ml destile su ile sulandırılarak kullanıma hazırlanır. İnfüzyon pompası ile 8-12 saatlik subkutan veya 24 saat sürekli intravenöz infüzyon (21) şeklinde verilir. Düzenli transfüzyon uygulanan vakalarda birinci yılın sonunda LIC>3.2 mg/g kc kuru ağırlığı ise veya serum ferritin 1000µg/L ye ulaşan vakalarda DFO 25-35mg/kg/gün başlanması önerilir (22-24). DFO'nun dozu ve uygulama sıklığı karaciğer demir yoğunluğu ve yaşa göre 25mg/kg dan 40-50mg/kg'a kadar değişmektedir, haftanın en az 5 günü 8-12 saatlik infüzyon şeklinde uygulanması parankimal hücrelerde demir birikimini önleyebilmektedir (10,24,25).

Deferoxamine (Desferal®)

- | | |
|------------------|-----------------|
| • Uygulama yolu | s.c, i.v. |
| • Yarılanma ömrü | 20 dak |
| • Demir atılımı | idrar/dışkı |
| • Doz | 20-60 mg/kg/gün |

Monitorizasyon (26-29):

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| • Odiometri, göz muayenesi | yılda bir |
| • Serum ferritin düzeyi | 3 ayda bir |
| • Karaciğer demir yoğunluğu | yılda bir |
| • Kalp demir yoğunluğu | 10 yaş> yıllık |

Avantajları:

- Uzun süreli deneyim
- Etkin
- Devamlı infüzyon ile kardiyak disfonksiyonda iyileşme
- Deferiprone ile kombine kullanılabilir

Dezavantajları:

- Parenteral uygulama
- Kulak, göz, kemik toksitesi
- Uyum sorunu
- Yersinia enfeksiyonu (30)

Deferiprone (L1, Ferriprox®), 1987 den beri birçok klinik çalışmada araştırılmış oral etkili bir demir şelatördür (23,31-33). 1999 da Avrupa komisyonu "Ferriprox" adıyla ilaca lisans vermiştir. Ülkemizde Mayıs 2004'de pi-

yasaya verilmiştir: Ferriprox 500 mg film tablet (kutuda 100 tabl.)

Kullanma kriterleri:

1. Demir şelasyon endikasyonu olan T. Major ve Inter-media'lı olgular
2. DFO tedavisinin kontrendike olduğu vey DFO ile ciddi toksisite gösteren olgular.
3. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) <%50 olan ve/veya kalp ritm bozukluğu bulunan olgular.
4. DFO tedavisine uyumsuz olan son 12 ayda önerilen DFO'nin <%50'sini kullanan ve serum ferritin >2000µg/L ve/veya karaciğer demir yükü >14mg/gr kuru karaciğer ağırlığı olan hastalar
5. 6 yaş ve üzeri

Özellikler:

- | | |
|------------------|------------------|
| • Uygulama yolu | ağızdan |
| • Yarılanma ömrü | 2-3 saat |
| • Demir atılımı | idrara |
| • Doz | 50-100 mg/kg/gün |

Monitorizasyon (33-38):

- | | |
|-------------------------|----------------|
| • Serum ferritin düzeyi | 3 ayda bir |
| • Kc demir yoğunluğu | yılda bir |
| • Kalp demir yoğunluğu | 10 yaş> yıllık |
| • Tam kan sayımı, ANC | haftada bir |
| • ALT | ayda bir |

Avantajları:

- Ağızdan kullanım, 3 dozda, tok
- Güvenilir
- Kardiyak demiri uzaklaştırmada daha etkin (39-41)
- DFO ile kombine kullanılabilir

Dezavantajları:

- Agranülositoz (nötrofil<0.5x10⁹/L): %1.2 (32-34,39), yeniden başlama kontrendikedir
- Nötropeni (<1.5x10⁹/L): %6.5, hemen sonlandırılır
- 75mg/kg/gün dozda tüm hastalarda etkili olmayabilir
- Eklem ağrıları (%15)
- Gastrointestinal sistem şikayetleri (%6)

Kullanılmayacağı Durumlar:

- 6 yaş <
- Nötropeni<1.5x10⁹/L
- Trombositopeni
- Hamilelik ve emzirme dönemi

DFO ve Deferipron Kombine kullanımı. DFP hücrelere kolayca girer, Fe bağlar ve kan dolaşımına getirip DFO'e aktarır, serbest kalan DFP yeniden demir bağlamak üzere hücrelere geri döner. Bu "shuttle" hipotezi ola-

rak adlandırılmaktadır (13,35-37,42). Deferipron akşam dozu, Desferal infüzyonu başladıktan 1 saat kadar sonra ve Deferipron sabah dozunun Desferal infüzyonu tamamlanmadan 1 saat kadar önce alınması önerilir.

DFO: 40-60mg/kg/g, haftada 2 gün, gece

DFP: 75-100mg/kg/g, her gün, 3 dozda tok

Avantajları:

- Plazmadaki toksik demir türlerinin (NTBI: trf bağlı olmayan plazma demiri) atılımı
- Azalmış toksisite
- Artmış etkinlik
- Daha iyi uyum

Deferasirox (ICL670, Exjade®) (43-50) Mayıs 2007'de ülkemizde piyasaya verilmiştir.

Özellikler:

- | | |
|------------------|----------------|
| • Uygulama yolu | ağızdan |
| • Yarılanma ömrü | 8-16 saat |
| • Demir atılımı | dışkı |
| • Doz | 20-30mg/kg/gün |

Monitorizasyon:

- | | |
|-------------------------|-----------------|
| • Serum kreatinin | ayda bir |
| • ALT | ayda bir |
| • Serum ferritin düzeyi | ayda bir |
| • Kc demir yoğunluğu | yılda bir |
| • Kalp demir yoğunluğu | 10 yaş> yılda 1 |

Avantajları:

- Ağızdan kullanım
- Günde tek doz
- Yüksek dozda DFO benzer etkinlik

Dezavantajları:

- Sınırlı veriler
- Renal fonksiyonların monitorizasyonu
- Tüm hastalarda negatif demir balansı sağlanamayabilir

Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları pediatrik yaş grubunda güvenilirlik ve tolerabiliteyi değerlendirdi. Faz 1 ve Faz 2 sonuçlarına göre (43-46):

- Demir atılımı doza bağlı olarak artmakta
- Gastrointestinal sistem yan etkileri
- Yüksek dozda döküntü dışında önemli yan etki saptanmadı

Faz 3 çalışması (47):

- Mart-Kasım 2003
- 586 B -talasemili hasta (≥ 2 yaş)
- 12 ülke, 65 merkez katıldı,

Çalışma dizaynı:

DFX: Suda eritilerek, kahvaltudan önce, tek doz, hft 7 gün
DFO: Microject Chrono infüzyon pompası, 8-12 saat s.c.
Inf, hft 5 gün

Tolerabilite ve Yan etkileri:

GIS: %15.2 karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık
Döküntü: %10.8

Serum kreatinin düzeyi: DFX %38 doza bağlı artış: %2.6
10mg, %8.3 20 mg, %20.2 30 mg. DFO grubunda %14 artış
ALT: DFX %5.7 artış, DFO %1.7

Sağrılık: DFO 5 hastada (1.7%), DFX 1 hastada (%0.3)
Katarakt ve lentiküler opasiteler: DFO 4 hastada (1.4%)
DFX 1 hastada (0.3%)

1. cevap kriteri: Karaciğer demir yoğunluğunda 3 mg/g karaciğer kuru ağırlığı azalma

2. cevap kriteri: Serum ferritin düzeyleri ve vücut demir dengesi

Karaciğer demir yoğunluğu karaciğer biyopsisi (%84'ünde) ve SQUID ile ölçüldü.

Sonuçlar:

1. Deferasirox: 5 ve 10 mg/kg/gün Negatif demir dengesi sağlamakta yetersiz. Doza bağlı etkinlik.

2. Deferasirox: 20 ve 30mg/kg/gün dozlarda karaciğer demir yoğunluğunda ortalama 5.3 mg/g karaciğer kuru ağırlığı azalma saptansa da tedavi süresinde demir depoları dikkatle izlenmelidir.

3. Deferasirox etkinliği Trf sıklığından etkilenir. Hastaların Trf rejimi DFX'un doz seçiminde önemlidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan cost etkinliğe çalışmalarında Deferasirox Desferrioksamin ile kıyaslanmış ve cost efektif bulunmuştur (49).

University College London'da Porter ve ark. tarafından yapılan değerlendirmede kalpten demiri etkin bir şekilde uzaklaştırdığı gösterilmiştir (50).

- 22 hasta Deferasirox: 10-30mg/kg/gün
 - 8 hasta DFO: 30-50mg/kg/gün
- T2* Deferasirox grubunda 18.0ms'den 23.1ms'ye yükselmiş

Aşağıdaki soruları cevaplamak için daha uzun süreli takip ve çalışmalar gerekmektedir.

30 mg/kg/g doz ile Demir depolarında artış devam eden hastalarda yaklaşım nasıl olmalı? Daha yüksek dozlar güvenli ve etkili midir? Bu durumlarda toksisiteyi azaltmak amacı ile Deferipron veya DFO kombine tedavi uygulanabilir mi?? Kalp üzerine etkisi nedir??

KAYNAKLAR

1. Higgs DR, Thein SL, Woods WG. The molecular pathology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg B (Eds). The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 2001: s. 133-191.
2. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The pathophysiology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg B (Eds). The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 2001: s. 192-236.
3. Old JM, Olivieri NF, Thein SL. Diagnosis and management of thalassaemia. In: Weatherall DJ, Clegg B (Eds). The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 2001: s. 630-685.
4. Kuypers FA, de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. Cell Mol Biol 2004; 50: 147-158.
5. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassaemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004;1: 14-34.
6. Olivieri NF. The beta-thalassaemias. N Engl J Med 1999; 341:99-109.
7. Rachmilewitz EA, Schrier S. The pathophysiology of b-thalassaemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, (Eds). Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: s. 233-251.
8. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. Br J Haematol 2004; 127: 127-139.
9. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1: 1:28-32.
10. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of b-thalassaemia major in North America. Blood 2004; 104: 34-39.
11. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000; 355: 2051-2052.
12. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassaemia major. Am J Hematol 1993; 42: 81-85.
13. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. Hematol J 2004; 5: 475-479.
14. Porter JB. A risk-benefit assessment of iron-chelation therapy. Drug Saf 1997; 17: 407-421.
15. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. Br J Haematol 2004; 126: 736-742.
16. Kushner JP, Porter JB, Olivieri NF. Secondary iron overload. Haematology Am Soc Hematol Educ Program 2001: 47-61.
17. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007; 115: 1876-1884.
18. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102: 783-788.
19. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Hepcidin in iron overload disorders. Blood 2005;105: 4103-4105.
20. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassaemia. N Engl J Med 2005; 353: 1135-1146.
21. Aydinok Y, Nişli G, Kavaklı K. Continuous subcutaneous desferrioksamin infusion in thalassaemia major patients with iron overload. Turk J Haematol 1999;16: 23-26.
22. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004; 89:1187-1193.
23. Hershko C, Link GM, Konijn AM, Cabantchik ZI. Iron chelation therapy. Curr Hematol Rep 2005; 4:110-116.
24. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and treatment of thalassaemia. Blood 1997; 89: 739-761.

25. Olivieri NF, Nathan DG, Mac Millan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 574-578.
26. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioksamin ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989; 73: 403-409.
27. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioksamin. *Lancet* 1983; 2: 181-184.
28. Arden G, Wonke B, Kennedy C, Huehns ER. Ocular changes in patients undergoing long-term desferrioksamin treatment. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 873-877.
29. Piga A, Luzzatto L. High-dose desferrioksamin as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *Eur J Haematol* 1988; 40: 380-381.
30. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, Polsinelli C, Kermack D, Olivieri NF. Infection due to *Yersinia Enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1362-1366.
31. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update. *Semin Hematol* 2001; 38: 360-366.
32. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 330-336.
33. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000; 23: 211-223.
34. Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol* 2001; 67: 30-34.
35. Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90:1309-1314.
36. Link G, Konijn AM, Breuer W, Cabantchik ZI, Hershko C. Exploring the "iron shuttle" hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 130-138.
37. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121: 187-189.
38. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002; 360: 516-520.
39. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88: 489-496.
40. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Deferiprone monotherapy was significantly more effective than deferoxamine over 1 year in improving asymptomatic myocardial siderosis in beta-thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3738-3744.
41. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002; 360: 516-520.
42. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103: 361-364.
43. Stumpf JL. Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 606-616.
44. Galanello R, Piga A, Forni GL, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2006; 91: 1343-1351.
45. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361: 1597-1602.
46. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136: 501-508.
47. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-3462.
48. Vanorden HE, Hagemann TM. Deferasirox--an oral agent for chronic iron overload. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1110-1117.
49. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 329-342.
50. Porter JB. 10th International Conference on Thalassemia & Haemoglobinopathies, Dubai, Jan 2006, oral pres.