

Dijagnoza, liječenje i praćenje preopterećenja željezom u sindromu mijelodisplazije: Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – Krohem

Diagnosis, treatment and follow-up of iron overload in myelodysplastic syndrome: Guidelines of the Croatian cooperative group for hematological diseases – Krohem

Toni Valković^{1*}, Boris Labar²

¹Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

Sažetak. U bolesnika sa sindromom mijelodisplazije, preopterećenje željezom ozbiljna je komplikacija bolesti, na čiju pojavu ponajviše utječu višestruke transfuzije deplazmatiziranih eritrocita. Preopterećenje željezom pridonosi daljnjem oštećenju organa, te vjerojatno nepovoljno utječe na preživljenje bolesnika. Postoje radovi koji pokazuju da terapijska uporaba kelatora željeza može smanjiti morbiditet i mortalitet ovih bolesnika. U ovom radu objavljene su smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (Krohem) za dijagnozu, liječenje i praćenje preopterećenja željezom u bolesnika sa sindromom mijelodisplazije.

Ključne riječi: kelatori željeza, Krohem, liječenje, preopterećenje željezom, sindrom mijelodisplazije, smjernice

Abstract. In patients with myelodysplastic syndrome, iron overload is a serious complication caused mostly by repeated red blood cell transfusions. Iron overload contributes to organ dysfunction and probably has a negative impact on patient's survival. Several publications suggest that iron chelation therapy can decrease morbidity and mortality of these patients. In this paper we review the guidelines of the Croatian Cooperative Group for Hematological Diseases (Krohem) for diagnosis, treatment and follow-up of the iron overload in myelodysplastic syndrome.

Key words: guidelines, iron chelators, iron overload, Krohem, myelodysplastic syndrome, treatment

Adresa za dopisivanje:

*Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Zavod za hematologiju, reumatologiju i

kliničku imunologiju, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: toni_val@net.hr

Napomena: Članak je većim dijelom primarno publiciran u Biltenu Krohema, u izdanju za listopad 2010., vol. 2, br. 2, te ga sekundarno prenosimo uz odobrenje glavnog urednika.

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Bolesnici sa sindromom mijelodisplazije (SM) zbog anemije i simptoma anemijske hipoksije koji ih ugrožavaju, nerijetko moraju biti liječeni učestalim transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita. To dovodi do preopterećenja organizma željezom, koje dodatno oštećuje tkiva i organe. Ovaj problem javlja se i u drugim adultnim hematološkim bolestima, kao što su to aplastična anemija, izolirana aplazija crvene loze, primarna ili sekundarna mijelofibroza i druge. Budući da danas postoje učinkoviti kelatori željeza, tj. lijekovi koji na sebe vežu željezo iz vitalnih organa te ih na neškodljiv način izlučuju iz organizma, Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti (Krohema) donijela je tijekom 2010. godine prijedlog Smjernica za dijagnozu, liječenje i praćenje preopterećenja željezom u sindromu mijelodisplazije (objavljen u Biltenu Krohema, listopad 2010., vol. 2, br. 2), koje, tek neznatno izmijenjenog sadržaja, ovom prilikom objavljujemo kao prihvaćene smjernice.

POLAZNE NAPOMENE

Sindrom mijelodisplazije (SM) heterogena je klonalna hematološka bolest obilježena poremećajem proliferacije i diferencijacije stanica mijeloidne loze, njihovim morfološkim (displastičkim) promjenama te inefektivnom hematopoezom, što rezultira smanjenim brojem krvnih stanica na periferiji, poglavito anemijom, zbog čega se oboljeli često liječe transfuzijama krvi^{1,2}. Bolest se često transformira u akutnu leukemiju, čemu pridonosi pridodavanje novih genetičkih promjena onim već postojećim u zloćudno pretvorenim prekursorskim stanicama. Incidencija SM-a je oko 3 – 4 oboljela na 100.000 stanovnika godišnje, učestalost bolesti raste s dobi te se najčešće javlja oko 70. godine. Trenutno je važeća klasifikacija ove bolesti po Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji³, a najčešće rabljeni prognostički sustav je IPSS (engl. *International Prognostic Scoring System*), koji u obzir uzima broj prisutnih citopenija, postotak blasta te citogenetičke promjene u koštanoj srži⁴. Po IPSS-u bolesnici pripadaju jednoj od sljedećih prognostičkih skupina: skupina niskog rizika (prosječno preživljenje je 5,7 godina), skupina intermedijarnog-1 rizika (prosječno preživljenje je

3,5 godina), skupina intermedijarnog-2 rizika (prosječno preživljenje je 1,2 godine) te skupina visokog rizika (prosječno preživljenje je 0,4 godine). Još noviji prognostički sustav je WPSS (engl. *World Health Organization Classification-based Prognostic Scoring System*), koji u obzir uzima i učestalost transfuzija kojima se bolesnik liječi⁵.

Samo jedna transfuzijska jedinica deplazmatiziranih eritrocita sadrži oko 200 mg željeza, a ukupna količina željeza u organizmu odrasla čovjeka iznosi oko 4 g! Ljudsko tijelo ne posjeduje učinkovite

Liječenje transfuzijom eritrocita značajno utječe na preživljenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom zbog preopterećenja organizma željezom. Najdjelotvorniji laboratorijski pokazatelj u procjeni razine željeza je serumski feritin. Liječenje kelatorima željeza treba započeti ako je serumski feritin veći od 2.000 mcg/L.

mehanizme za uklanjanje suviška željeza, pa će višekratne transfuzije krvi u bolesnika sa SM-om dovesti do njegova preopterećenja. Suvišak željeza oštećuje ljudski organizam na više načina: oštećenjem stanica radi nagomilavanja željeza koje je vezano u proteinske spojeve feritin i hemosiderin te, što je, čini se, važnije, štetnim djelovanjem nevezanog (slobodnog) plazmatskog željeza koje nije vezano za transferin i koje dovodi do stvaranja vrlo toksičnih slobodnih radikala^{6,7}.

Vezano željezo najprije se nagomilava u sustavu tkivnih makrofaga, poglavito jetre, slezene i koštane srži, a nakon što se ovaj sustav zasiti, počinje odlaganje u parenhimske stanice jetre, srca, žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem, što rezultira njihovim oštećenjem i kliničkim manifestacijama⁸. Istraživanja Jensena i suradnika ukazuju da se, na sreću, željezo prije nagomilava u jetri, a tek onda u srcu (obično kada serumski feritin premašuje vrijednost od 1.800 ug/L), pa je jetra vjerojatno svojevrsna "linija obrane" od srčane sideroze⁹.

Dosadašnji podaci u literaturi pružaju nam dokaze o štetnosti preopterećenja željezom. Nagomilavanja željeza u srčanom mišiću dovodi do njegova oštećenja, što je vodeći uzrok smrti bolesnika s talasemijom major^{10,11}, a bolesnici s anemijom srpastih stanica i preopterećenjem željezom imaju značajno višu smrtnost negoli oni

bez preopterećenja¹². Više je retrospektivnih studija u bolesnika sa SM-om ukazalo na to da preopterećenje željezom dovodi do oštećenja ciljnih organa, tj. pridonosi njihovu oštećenju^{8,13-16}. Poznata studija Malcovatija i suradnika utvrdila je da bolesnici sa SM-om koji su ovisni o transfuzijama krvi imaju značajno kraće preživljenje i veću učestalost transformacije u akutnu leukemiju od onih koji nisu ovisni o transfuzijskom liječenju¹⁷. Isto tako, ustanovljeno je da bolesnici koji su značajno preopterećeni željezom (kao mjera za značajnije preopterećenje željezom, autori su predložili serumski feritin ≥ 1.000 ug/L) žive kraće od onih koji nisu preopterećeni ovim metalom¹⁷. Nadalje, fatalni slučajevi zatajenja jetre ili srca zabilježeni su upravo u bolesnika čija je vrijednost serumskog feritina premašivala 1.000 ug/L⁹. U većine bolesnika s kroničnim anemijama ta će razina serumskog feritina biti postignuta nakon primjene više od 20 jedinica deplazmatiziranih eritrocita. Jensen i suradnici ustanovili su povišene vrijednosti alanin-aminotransferaze u svih bolesnika čiji je serumski feritin premašivao 2.500 ug/L¹³. No, čini se da je od ukupnog broja primljenih jedinica deplazmatizirane krvi u nekog bolesnika, još važnija učestalost (frekvencija) transfuzijskog liječenja (izražena kao broj jedinica deplazmatiziranih eritrocita na mjesec). Tako je spomenuta studija Malcovatija i suradnika pokazala da je u skupini bolesnika s refraktornom anemijom (RA), refraktornom anemijom s prstenastim sideroblastima (engl. *refractory anemia with ring sideroblasts*; RARS) te izoliranom delecijom 5q kromosoma (-5q sindrom) upravo učestalost transfuzijskog liječenja, a ne ukupna količina dobivenih jedinica deplazmatiziranih eritrocita, značajno povezana s preživljenjem bolesnika¹⁷. Isto tako, Cazzola i suradnici utvrdili su da bolesnici koji mjesečno primaju 2 ili više jedinica deplazmatiziranih eritrocita imaju značajno kraće preživljenje od onih koji se liječe manjom učestalošću transfuzija¹⁵. Preopterećenje željezom naročito je važno u niskorizičnim inačicama SM-a (RA, RARS, -5q sindrom), te bolesnicima s niskim rizikom prema IPSS-u, budući da je njihovo očekivano vrijeme života dovoljno dugo da se ispolje neželjene posljedice nagomilavanja željeza. Rezultati nekoliko studija pokazali su da uporaba

kelatora željeza u bolesnika sa SM-om dovodi do smanjenja vrijednosti serumskog feritina, kao i količine željeza u jetri i srcu te poboljšavanja vrijednosti aminotransferaza u serumu^{16,18-20}. Isto tako, studija Leitcha i suradnika pokazala je da je preživljenje bolesnika sa SM-om, čiji je IPSS nizak ili intermedijarni-1, a koji su tretirani kelatorima željeza, značajno dulje od onih koji nisu tretirani ovim lijekovima²¹. Slične rezultate pokazala je i studija Rosea i suradnika²².

Preopterećenje željezom može imati utjecaj na rezultate transplantacijskog liječenja. U bolesnika sa SM-om koji su prije alogeničke transplantacije krvotvornih matičnih stanica imali feritin viši od 2515 ug/L, rizik od smrtnog ishoda, tj. mortalitet vezan uz transplantaciju značajno je viši od onih s nižim vrijednostima feritina²³. Zbog toga bi bolesnici sa SM-om koji su kandidati za transplantacijsko liječenje, mogli imati posebnu korist od liječenja kelatorima. Valja, međutim, naglasiti da je velika većina istraživanja koja se bave ovom problematikom retrogradna s nevelikim brojem bolesnika, pa razina/snaga dokaza, tj. preporuka koje iz njih slijede nisu velike. Za jake preporuke s visokom razinom dokaza (kao što je to u bolesnika s talasemijom major koji su preopterećeni željezom) potrebne su daljnje randomizirane prospektivne kliničke studije s većim brojem ispitanika, od kojih su neke u tijeku.

Prilikom izrade ovog prijedloga korištene se i razmatrane već postojeće smjernice vezane uz preopterećenje željezom u SM-u: talijanske smjernice²⁴, britanske smjernice²⁵, smjernice iz Nagasakija²⁶, NCCN smjernice^{27,28}, japanske smjernice²⁹, smjernice "MDS Foundation"³⁰, kanadske smjernice³¹, austrijske smjernice³². Na temelju ovih smjernica, a uvažavajuće naše specifične okolnosti, donesen je aktualni prijedlog hrvatskih smjernica.

KAKO PRATITI PREOPTEREĆENJE ŽELJEZOM?

Preopterećenje željezom valja pratiti određivanjem serumskog feritina, uz istovremeno određivanje C-reaktivnog proteina i aminotransferaza u serumu, kako bi se isključile sustavne upale i oštećenje jetre kao mogući uzroci povišene vrijednosti feritina u serumu. Vrijednost serumskog feritina uputno je nadopuniti zasićenjem transferrina. Ostale metode za utvrđivanje i praćenje pre-

opterećenja željezom (slikovne, npr. magnetska rezonancija; direktno određivanje količine željeza u biopsiji jetre; procjena količine željeza u biopsiji kosti) korisne su, ali ne nužne u rutinskom praćenju, te ih valja koristiti u posebnim indikacijama (npr. kada bolesnik sa SM-om ima i neku dugotrajnu upalnu bolest ili kroničnu bolest jetre). Najvažnije je vođenje dnevnika transfuzijskog liječenja u kojem se bilježi vrijeme i količina dobivenih transfuzija krvi.

KADA ZAPOČETI S PRAĆENJEM MOGUĆEG PREOPTEREĆENJA ŽELJEZOM?

Pri postavljanju dijagnoze SM-a potrebno je odrediti vrijednost feritina u serumu (i zasićenje transferina), te nakon toga periodički ponavljati pretrage (svakih 6 – 12 mjeseci). Bolesnici s inicijalno visokim serumskim feritinom zahtijevaju dodatnu obradu (dokazivanje eventualnih sustavnih upala, bolesti jetre, ranijih transfuzija krvi, primarne hemokromatoze). U bolesnika koji se liječe transfuzijama krvi preporučuje se svaka 3 do 4 mjeseca odrediti vrijednost feritina u serumu (i zasićenje transferina), uz povremeno kliničko i laboratorijsko praćenje i uočavanje eventualnih znakova oštećenja ciljnih organa (određivanje vrijednosti aminotransferaza i glukoze u serumu, ultrasonografija srca). Ako se bolesnik zbog preopterećenja željezom liječi kelatorom željeza, vrijednost feritina u serumu (i zasićenje transferina) treba određivati barem svaka 3 mjeseca.

KADA TREBA ZAPOČETI LIJEČENJE KELATOROM ŽELJEZA S OBZIROM NA TRANSFUZIJSKI STATUS I VRIJEDNOST FERITINA U SERUMU?

Liječenje kelatorima željeza trebalo bi započeti kada je serumski feritin veći od 2.000 ug/L u bolesnika koji se opetovano liječe transfuzijama krvi, neovisno o ukupnom broju do tada primljenih jedinica deplazmatiziranih eritrocita i frekvenciji njihove primjene. Prije započinjanja liječenja povišenu vrijednost feritina u serumu valjalo bi provjeriti i potvrditi u 2 navrata tijekom 2 mjeseca. Također, liječenje bi trebalo započeti ako bolesnici dobivaju 2 ili više jedinica deplazmatiziranih eritrocita na mjesec tijekom 1 godine, neovisno o koncentraciji feritina u serumu.

KOJI BOLESNICI MOGU IMATI KORIST OD KELACIJSKE TERAPIJE, T.J. KOJE BI BOLESNIKE TREBALO LIJEČITI?

Od liječenja kelatorima željeza moguću korist mogli bi imati:

- bolesnici s očekivanim trajanjem života duljim od 2 godine i bez teških pridruženih bolesti
- bolesnici s niskorizičnim inačicama SM-a (refraktorna anemija, refraktorna anemija s prstenastim sideroplastima, sindrom izolirane delecije 5q), oni koji imaju IPSS nizak ili inter-

Pravilna primjena kelatora željeza dovodi do značajnog produljenja preživljenja u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, koji su ovisni o liječenju transfuzijama eritrocita.

medijarni-1, eventualno i oni s višim rizikom, ali duljim očekivanim trajanjem života

- kandidati za alogeničku transplantaciju krvotvornih matičnih stanica
- bolesnici kojima treba očuvati od ranije oštećenu funkciju organa koji su obično zahvaćeni nagomilavanjem željeza.

KADA PREKINUTI LIJEČENJE KELATOROM ŽELJEZA?

Liječenje kelatorom željeza trebalo bi prekinuti:

- ako serumski feritin padne ispod 1.000 ug/L i više nije potrebno liječenje transfuzijama krvi
- ako serumski feritin padne ispod 500 ug/L, neovisno o tome hoće li se bolesnik u budućnosti transfuzijski liječiti
- ako to više nije u interesu bolesnika iz bilo kojeg razloga.

PREVENCIJA PREOPTEREĆENJA ŽELJEZOM

Prevenција preopterećenja željezom zapravo se svodi na smanjenje potrebe za transfuzijskim liječenjem. Prije svega, prepisivanje deplazmatizirane krvi treba biti što restriktivnije, rezervirano za bolesnike koji imaju simptome i znakove anemijske hipoksije, uvažavajući pri tom opće stanje bolesnika, njegove prateće bolesti i aktivnost u životu, a ne samo određenu vrijednost hemoglobina

u krvi. Nadalje, rano liječenje SM-a danas dostupnim lijekovima (čimbenici rasta crvenih i bijelih krvnih stanica, imunomodulatorni lijekovi, citostatiki, immunosupresivni i hipometilirajući lijekovi) pridonosi poboljšavanju anemije i smanjenju potrebe za transfuzijskim liječenjem.

KELATORI ŽELJEZA

U svijetu se koriste 3 kelatora željeza: deferoksamin, deferipron te deferasiroks.

Deferoksamin se koristi od 70-ih godina prošlog stoljeća. Budući da se radi o velikoj molekuli s kratkim vremenom poluživota, potrebna je dugotrajna primjena (8 do 12 sati na dan tijekom 5 do 7 dana u tjednu), u dozi od 20 – 60 mg/kg/dan. Aplicira se u vidu kontinuirane subkutane infuzije i posebnih subkutanih aplikatora, što često nije previše podesno za bolesnike sa SM-om koji često imaju pridruženu trombocitopeniju. Deferoksamin je učinkovit lijek s prihvatljivim sigurnosnim profilom. Neželjeni učinci primjene su oštećenje oka te uha, reakcije preosjetljivosti i povećana sklonost infekcijama *Yersiniom*³³.

Deferipron je kelator željeza koji se primjenjuje peroralno više puta na dan, u dozi od 75 do 100 mg/kg/dan. S obzirom na to da je najozbiljnija neželjena pojava pri primjeni ovog lijeka neutropenija, tj. agranulocitoza, upitna je njegova primjena u SM-u. Ostale neželjene pojave liječenja obuhvaćaju probavne smetnje, oštećenje jetre, artralgijske i nedostatak cinka³³.

Deferasiroks je najnoviji kelator željeza koji je odnedavno u primjeni, a dostupan je i u našoj zemlji. Primjenjuje se u vidu tableta za oralnu suspenziju, u dozi od 20 do 30 mg/kg/dan. Budući da se radi o maloj molekuli s dugim poluvremenom života (8 do 16 sati), primjenjuje se jednom na dan uz postizanje cjelodnevne zaštite od štetnog učinka slobodnog željeza. Dokazana je neinferiornost deferasiroksa u odnosu na deferoksamin, te prihvatljiv sigurnosni profil^{34,35}. Deferasiroks se koristi u monoterapiji, a kombinacije s drugim kelatorima željeza za sada nisu ispitane. Opisane neželjene pojave deferasiroksa su: probavne smetnje, kožni osipi, porast serumskog kreatinina (obično blag, neprogresivan i prolazan) te aminotransferaza, žučni kamenci, kao i oštećenje vida i sluha³³⁻³⁶.

Postoji više radova koji ukazuju da primjena ovih lijekova može u nekih bolesnika poboljšati funkciju

koštane srži i povećati broj krvnih stanica u krvi, vjerojatno zahvaljujući smanjenju oksidativnog stresa te, moguće, uz pomoć nekih drugih mehanizama^{37,38}.

ZAKLJUČAK

Ovim smjernicama Krohem se svrstava u skupinu drugih svjetskih kooperativnih skupina za hematološke bolesti, koja je donijela vlastite smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje preopterećenja željezom u SM-u, koje su prilagođene našim uvjetima. Ipak, s obzirom na medicinu temeljenu na dokazima, za sada ne postoje jake preporuke te visoka razina dokaza zbog kojih bi kliničar trebao u pravilu slijediti ove preporuke, pa je primjena ponuđenih smjernica uvelike ostavljena individualnoj procjeni hematologa koji pred sobom ima bolesnika oboljelog od SM-a. Vjerujemo da će velike randomizirane prospektivne kliničke studije (od kojih su neke u tijeku) dati jasnije rezultate na temelju kojih ćemo u budućnosti prilagođavati naše smjernice, povećavajući razinu/snagu dokaza i preporuka.

LITERATURA

1. Mufti GJ. Pathobiology, classification and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:543-57.
2. Bennett JM, Komrokji RS. The myelodysplastic syndromes: diagnosis, molecular biology and risk assessment. *Hematology* 2005;10:258-69.
3. Vardima JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeu MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Inverizzi R et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukaemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
6. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;47-61.
7. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
8. Schafer AL, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319-24.
9. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielson JL et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine. *Blood* 2003;101:4632-9.

10. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95:26-36.
11. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
12. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:30-6.
13. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101:91-6.
14. Jeager M, Aul C, Sohngen D, Germing U, Schneider W. Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes. *Beitr Infusionsther* 1992;30:464-8.
15. Cazzola J, Barosi G, Gobbi PG, Invernizzi R, Riccardi A, Scari E. Natural history of idiopathic refractory sideroblastic anemia. *Blood* 1988;72:305-12.
16. Delea TE, Hagiwara M, Phatak PD. Retrospective, nested, case-control study of the association between transfusion frequency and potential complication of iron overload in patients with myelodysplastic syndrome and other acquired hematopoietic disorders. *Blood* 2006;108:Abstract 968.
17. Malcovati L, Della Porta MG, 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. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
18. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact on iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007;78:487-94.
19. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B et al. Myocardial iron clears during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2 cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-55.
20. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A et al. Deferasirox in iron-overload patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34:1143-50.
21. Leitch HA, Goodman TA, Wong KK, Vickers LM, Galbraith PF, Leger CS. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) receiving iron chelation therapy. *Blood* 2007;108 (Abstract 249).
22. Rose C, Brechnignac S, Vassilief D, Beyne-Rauzy O, Stamatoullas A, Larbaa D et al. Positive impact of iron chelation therapy (CT) in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM. *Blood* 2007;110 (Abstract 249).
23. 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;109:4586-8.
24. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN et al. Italian Society of Hematology. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Hematologica* 2002;87:1286-306.
25. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D et al. UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.
26. Gattermann N, Porter JB, Lopes LF, Seymour J. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:18-25.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. V1.2007. National Comprehensive Cancer Network 2007.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. V2.2010. National Comprehensive Cancer Network 2010.
29. Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2008;88:30-5.
30. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Leukemia Research* 2007;31S3:10-5.
31. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: A Canadian consensus guideline. *Leukemia Research* 2008;32:1338-53.
32. Valnet P, Krieger O, Stauder R, Wimazal F, Nösslinger T, Sperr WR et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)- diagnosis, management and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *Eur J Clin Invest* 2008;38:143-9.
33. Gallanello R. New advances in iron chelation. *Hematology education (EHA Educ Program)* 2008;194-200.
34. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jang M et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther* 2007;29:909-17.
35. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
36. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010;95:557-66.
37. Jensen PD, Jensen IM, Ellegaard J. Desferrioxamine treatment reduces blood transfusion requirements in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992;80:121-4.
38. Messa E, Cilloni D, Messa F, Arruga F, Roetto A, Saglio G. Deferasirox treatment improved the hemoglobin level and decreased transfusion requirements in four patients with myelodysplastic syndrome and primary myelofibrosis. *Acta Haematol* 2008;120:70-4.