

TALASEMİ MAJORDA YAŞAM

Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı
leyla.agaoglu@turk.net

Tıp dünyası, son 30 yıl içinde, talasemi majorün kaçınılmaz olarak fatal seyirli genetik bir bozukluktan, normal veya hemen hemen normale yakın, uzun bir yaşam süresine olanak veren kronik bir hastalığa dönüşümüne tanık olmuştur. Bu dönüşüm tedaviyle gerçekleşmiştir.

Talasemi major tedavisinin ana basamakları on yıllarla özetlenebilir: 1960'lar-transfüzyon tedavisi ile hipoksinin düzeltilmesi; 1970'ler-şelasyon tedavisiyle demir yükünün azaltılması; 1980'ler-kemik iliği transplantasyonu ile tam şifa sağlanması. 2000'li yıllarda ise talasemi tedavisine oral demir şelatörleri damgalarını vurmuştur. Ancak bütün bu tedavi yöntemleri içinde bugün hastaların yaşam sürelerinde görülen dramatik uzamanın özellikle uzun süreli deferoksamın kullanımına bağlı olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Deferoksaminin etkili biçimde kullanımına ilave faktörler ise gönüllü donörlerden alınmış yeterince eritrosit süspansiyonu bulunuşu, bunların en sık rastlanılan viral etkenler açısından güvenilir yöntemlerle taranması, enfeksiyonların agresif tedavisi, deferoksamın ve son yıllarda oral şelatörlerin elde edilebilir oluşu ve kardiyak komplikasyonların etkili tedavisidir. Böylece talasemi majorda yaşamda görülen iyileşme dünyanın özellikle gelişmiş ülkelerinden bildirilmektedir.

İlk kez 1925 yılında Cooley'in hastalığı tarif etmesinin ardından (1) çok uzun yıllar tedavi yalnızca minimal paliyatif uygulamalarla sınırlı kalmıştır: hemoglobin düzeyleri 3-4g/dL gibi çok düşük değerlere inen çocuklara, esirgenerek ve hemoglobinlerini yalnızca 6-7 g/dL'ye yükseltecek kadar, kan transfüzyonu yapılmıştır. Bunun sonucunda bütün hastalar, hayatın ilk on yılında, çoğu kez kronik inaktivite veya patolojik kırıkların komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkan ağır enfeksiyonlarla kaybedilmiştir.

İlk kez 1964 yılında Irving Wolman hemoglobin değerlerinin 8g/dL üzerinde tutulmasının sağladığı yararları dikkat çekmiştir (2). Bu ve benzer bulguların elde edildiği diğer çalışmalar sonucunda (3) rutin "hipertransfüzyon" rejimi talasemi majorün standart tedavisi olmuştur. Ancak kısa sürede bu yöntemin beklenen deva olmadığı anlaşılmıştır: hayatın ilk on yılında büyüme ve gelişme daha normal olmakla birlikte bundan sonra hemen duraklamakta, boy kısalığı, diyabet, gecikmiş puberte, sideroz ve karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati gibi demir yüklenmesi belirtileri ortaya çıkmaktaydı. Hastaların pek çoğu onlu yaşlarının sonlarına doğru ağır yetmezlik veya fatal aritmi gibi kalp siderozuna bağlı komplikasyonlarla kaybedilmekteydi (4). Engle ve arkadaşlarının çalışmasında 41

hastadan yalnızca 7'si 20 yaş veya biraz üzerine kadar yaşamış ve kalp yetmezliği başlayanların yarısından fazlası başlangıçtan sonra üç ay içinde kaybedilmiştir.

İlk kez 1970'li yılların başlarında, Elizabeth Letsky ve arkadaşlarının Londra'da, vücuttan demir fazlasını uzaklaştırmak üzere şelasyon tedavisi uygulamasıyla, sideroz sorununa doğrudan yaklaşılmıştır (5,6). İngiliz araştırmacılar spesifitesi yüksek bir demir şelatörü olan deferoksamin kullanmış ve Kıbrıs'tan yeni göç etmiş bir grup talasemi hastasında haftada 5 gün IM 750mg deferoksamin (DFO) verilenlerde, yaşitlarına göre, komplikasyonların daha az ve daha geç ortaya çıktığını göstermişlerdir(7).

DFO tedavisinin yararlı etkilerinin ilk kanıtı ise 1980'li yılların başında Model ve arkadaşlarının haftada 4g üzerinde DFO alan çocukların aynı yaştaki daha az veya hiç DFO alan hastalara göre fazla demir yükünden ölme olasılıklarının çok daha düşük olduğunu göstermesiyle elde edilmiştir (8). Bununla beraber, bu çalışmada DFO verilisi hastadan hastaya değişiyordu ve o zamanlar yeni bir uygulama olan subkütan enfüzyonun yaşam süresine etkisini değerlendirebilmek için izlem süresi yeterli değildi.

Bundan sonraki on yılda devam eden çalışmalar uzun süreli subkütan DFO enfüzyonunun hastaların yaşam süresine yararlı etkilerini doğrulamıştır(9,10). Yine de DFO tedavisinin hastaların yaşamlarını, hiçbir kuşkuyla yer bırakmaksızın, olumlu etkilediği 1990'lı yılların ortalarında kanıtlanmıştır. Takip süreleri 10 yılın üzerinde olan iki ayrı çalışma, talasemi major hastalarında etkili subkütan DFO uygulamasının demir yüklenmesi komplikasyonlarını azaltarak uzun yaşam süresi sağladığını kesin olarak göstermiştir (11,12). Vücut demir yükü, her iki çalışmada da, klinik seyri etkileyen en önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır. Olivieri ve arkadaşlarının çalışmasında DFO tedavisinin etkinliği serum ferritin değerleriyle izlenmiştir. Ferritin ölçümlerinin %33'ünden azı 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalısız olası yaşam süresi 10 yıl DFO tedavisinden sonra %100 ve 15 yıldan sonra %91 bulunurken, ferritin ölçümlerinin %67'sinden fazlası 2500 ng/mL üzerinde olanların kardiyak hastalısız olası yaşam süreleri 10 yıldan sonra %38, 15 yıldan sonra da %18'dir. Yetersiz şelasyon sonucunda kalp yetmezliği gelişen hastalarda ise mortalite %50 bulunmuştur (12).

Brittenham ve arkadaşlarının çalışmalarında, karaciğer demir depolarının magnetik ölçümüyle değerlendirilen vücut demir yükünün, kümülatif transfüzyonel demir yükü (mmol/kg) ve kümülatif DFO kullanımı (g/kg) oranıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyak hastalık oluşan veya ölen hastalarda transfüzyonel demir yükünün kullanılan DFO'ya oranı 0.6 mmol/g üzerinde bulunmaktaydı ve bu da 15mg/g kuru ağırlık üzerinde karaciğer demir konsantrasyonu ile eşdeğerti. Oranı < 0.6 bulunan veya şelasyon öncesi demir yükü < 14 mmol/kg olan hastalarda yaşam %100 bulunurken bu grupların dışında kalanlarda 25 yılda yaşam yalnızca %25 idi. Böylece bu çalışma şelasyon tedavisi başlangıcından önceki vücut demir yükü, total transfüzyonel demir ve kullanılan total DFO miktarının yaşamı etkileyen faktörler olduğunu, transfüzyonel demir yüküne orantılı miktarda DFO kullanımına erken olarak başlanmasının vücut demir yükünü azaltarak

talasemi majorl  hastalarda diyabeti, kalp hastalığını ve erken ölümü önlediğini ortaya koymuştur (11).

Brittenham ve arkadaşlarının bulguları, yaşam s resinin uzamasında DFO tedavisine uyumun kritik önem taşıdığını gösteren başka çalışmalarla da desteklenmiştir. Talasemi majorl  257 hastada 250 enfüzyon/yıl (yaklaşık 5g n/hafta) DFO tedavisi alanların %95'inin 30 yaşına ulaştığı, tedavide bu hedefi tutturamayanlardan ise yalnızca %12'sinin 30 yaşına gelebildiği gösterilmiştir (13). Bir başka çalışmada Borgna-Pignatti ve arkadaşları 1 Ocak 1960-31 Aralık 1987 tarihleri arasında doğmuş, İtalya'da yedi merkezde izlenen, 1146 talasemi major hastasını, doğum yıllarına göre gruplayarak araştırmış, bu gruplar arasında yaşam eğrisinin belirgin yükseliş trendi gösterdiğini ve bu yükselişin şelasyon tedavisinin erken başlamasıyla kardiyak mortalitenin azalmasına bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. 1970-74 yılları arasında doğanların 20 yaşına kadar yaşam olasılığı %89, 25 yaşına kadar %82 bulunmuş, ayrıca yakın yıllarda doğanlarda kalp hastalığı, diyabet ve hipogonadizm gelişme riskinin eski yıllarda doğanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (14).

Borgna-Pignatti ve arkadaşları, yukarıda sözü geçen İtalyan merkezlerinde izlenen ve 1960-1997 yılları arasında doğmuş 1073 hastayı, daha uzun bir zaman dilimi içinde inceleyerek, kısa süre önce tekrar yayımlamışlardır.. Bu çalışmada bir kez daha etkili demir şelasyonu son yıllarda yaşam s resinin giderek uzadığı saptanmış ancak hala komplikasyonların sıklıkla görüldüğü ve hastaların yaşam kalitesini etkilediği dikkat çekmiştir. Tablo 1'de Borgna-Pignatti ve arkadaşlarının doğum yıllarına göre grupladıkları talasemi majorlu hastaların değişik yaşlardaki olası yaşam oranları verilmiştir. 1970 yılından sonra doğanların ve kadın hastaların yaşam oranları daha yüksek bulunmuştur.

TABLO 1. Değişik yaşlarda doğum yıllarına göre olası yaşam oranları*

Doğum yılları	10 yaş	15 yaş	20 yaş	25 yaş
1960 - 1964	98.7	71.8	52.6	39.7
1965 - 1969	98.4	82.7	67.5	54.7
1970 - 1974	98.9	96.6	89.5	81.7
1975 - 1979	100	98.8	95.8	
1980 - 1984	100	99.1		
1985 - 1997	100			

*Borgna-Pignatti C. ve ark. 2005. Survival and complications in thalassemia. Ann. N.Y.Acad. Sci.1054:40-47.

Bu hastaların ölüm nedenlerinin ilk sırasında kalp yetmezliğini, aritmileri ve miyokard enfarktüsünü içeren kalp hastalığı yer almakta (>%50), ölümlerin %7'si enfeksiyona, %4'  karaciğer hastalığına bağlanmaktadır. Komplikasyonlar ise 1970 yılından sonra doğan hastaların %12'sinde ve özellikle erkeklerde kalp hastalığı, %6'sında diyabet, %11'inde, hipotiroidizm, %55'inde hipogonadizm, %52-96'sında osteoporoz ve osteopeni şeklinindedir.Ayrıca Borgna Pignatti ve arkadaşları hepatit C virusu antikollarının kronik transfüzyon alan İtalyan hastaların %85'inde pozitif bulunurken aynı oranın İngiltere, ABD,

Fransa ve Hindistan'dan sırasıyla %23, 35, 34 ve 21 olarak bildirildiğini, bu hastalarda hepatotropik virus ve aşırı demir yüküne bağlı hepatosellüler karsinom gelişebileceğini, 23 hastada karaciğer kanseri saptadıklarını belirtmektedir. Bu çalışmada ferritin düzeylerinin prognostik önem taşıdığı, düşük ferritin değerlerinin düşük kalp yetmezliği ve düşük hipogonadizm riskiyle birlikte gittiği, hastaların da daha uzun yaşadığı dikkat çekmiştir. Böylece talasemide ölümlerin ve komplikasyonların esas sorumlusunun aşırı demir yükü olduğu bir kez daha kanıtlanmış, şelasyon tedavisine uyum yaşam süresini uzatmada en etkili faktör olarak bulunmuş, bu nedenle de subkütan DFO enfüzyonlarına uyum göstermeyen hastalar için oral şelatörler gibi alternatif tedavilerin gerektiği görüşüne varılmıştır (15).

Modell ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları ve 1945 yılında doğanlardan itibaren 796 talasemi majorlu hastanın araştırıldığı çalışmada ise yaşam eğrilerinde beklenen yükselme trendi görülmemiş, hastaların %50'sinin demir yüklenmesi komplikasyonlarıyla 35 yaşından önce öldüğü ve 1965-1974 yılları arasında doğanlarla 1975-1984 yılları arasında doğanlar arasında fark olmadığı dikkat çekmiştir. İngiltere'deki bu yüksek mortalite özellikle hastaların adolesans döneminde subkütan DFO tedavisine uyum göstermemesine bağlanmıştır. Ayrıca ölüm nedenleri yaşa ve yıllara göre üç grupta toplanmıştır: 12 yaşından küçüklerde ölüm, 1965 yılından önce sık görülmüş ve enfeksiyon ve/veya hipersplenizmle komplike olmuş anemiyle ortaya çıkmıştır. Son yıllardaki erken ölümler kemik iliği transplantasyonuna bağlıdır. 12-24 yaş arası ölümlerin büyük çoğunluğu tedavi edilmemiş veya minimal tedavi görmüş aşırı demir yükü sonucudur. Uzun süreli (>24 yıl) yaşam ise demir şelasyon tedavisiyle gerçekleşmiştir (16).

Modell ve arkadaşlarının İngiltere genelinde yaptıkları çalışmanın aksine aynı ülkede tek bir merkezde izlenmiş talasemi major hastalarında yaşam olasılığı çok daha yüksek bulunmuştur. Davis ve arkadaşlarının çalışmalarında, hastaların DFO ile şelasyon tedavisine en üst düzeyde uyum göstermesini sağlamak amacıyla, klinik psikoloji dahil, multidisipliner bir yaklaşım uygulanan bir merkezde izlenmiş ve 1957-1987 yılları arasında doğmuş 103 hastanın 40 yaşında yaşam olasılığı %78 bulunmuş, doğum yılı yaklaştıkça bu olasılığın arttığı saptanmış ve 1974'den sonra doğanlar arasında mortalite görülmemiştir. Böylece bir önceki çalışma sonuçlarıyla farkın "uzmanlaşmış merkez"de tedavi edilmekten kaynaklandığı görüşüne varılmıştır (17).

Ladis ve arkadaşları Yunanistan'da tek bir merkezde izlenmiş ve 1/1/1958-1/2/2004 tarihleri arasında doğmuş 647 talasemi major hastasında yaşam ve ölüm nedenlerini araştırarak diğer çalışmaların paralelinde bulgular elde etmişlerdir. Hastalar 1/1/1975 tarihinden önce (grup A) ve sonra (grup B) doğuşlarına göre iki grupta toplanmış ve 29 yaşında yaşam olasılığı grup B'de %89.4, grup A'da %73.5 olmak üzere iki grup arasında anlamlı fark göstermiştir. Bu oran tüm grup için 46 yaşında %59 olmuştur. Ayrıca hastalar son 5 yıldaki ortalama serum ferritin değerlerine göre, hafif (<2000 µg/L), orta (2000-4000 µg/L) ve ağır (>4000 µg/L) olmak üzere, üç hemosideroz grubuna ayrılmıştır. Bu üç grup arasında 40 yaşında yaşam olasılığı anlamlı farklı bulunmuştur (sırasıyla %85.6, %68.2 ve %28.9). Ladis ve arkadaşlarının serisinde 115 ölüm vakası görülmüş ve en önde gelen

mortalite nedeni %71.3'ü kardiyak hastalık olmak üzere hemosideroz olmuş (%76.5), bunu sepsis (%7.8) ve AIDS (%6.1) takip etmiştir. Son 20 yılda kemik iliği transplantasyonu da ölüm sebepleri arasında dikkat çekmiştir (%3.5). Böylece yaşamı etkileyen en önemli faktörün şelasyon tedavisine uyum ve bu tedavinin etkinliği olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır (18).

Talasemi majorda ölüm nedenlerinin başında kardiyak hastalığın görülmeye devam etmesi araştırmacıları subkütan DFO tedavisine alternatif çözümler arayışına yönlendirmiştir. Bu alternatifler arasında en önemlisi oral şelatörler olmuştur. Deferipron 1990 yıllarının ortalarından itibaren Asya ve Avrupa'daki hastalar için kullanıma sunulan ilk oral şelatördür. İngiltere, İtalya gibi çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar deferipronun, kardiyak demiri uzaklaştırarak kalp fonksiyonlarını düzeltmede, subkütan DFO tedavisine üstün olduğunu göstermiştir (19,20,21). Piga ve arkadaşları en az 4 yıl deferipron veya DFO ile tedavi edilen hastalarını retrospektif olarak değerlendirerek deferipron grubunda kardiyak disfonksiyonun DFO grubuna göre anlamlı şekilde daha az olduğunu bildirmişlerdir(20). Borgna-Pignatti ve arkadaşları, kardiyak olaylar ve yaşam olasılığı açısından deferoksamine karşı deferipronun etkilerini, İtalya'daki yedi merkezde izlenen talasemi majorlu hastaların verilerini inceleyerek, araştırmışlardır. Tedavi gerektiren kalp yetmezliği veya aritmileri içeren kardiyak olaylar DFO grubundaki 359 hastanın %14.5'inde, kardiyak nedenlerle ölüm % 4'ünde görülürken 157 hastayı içeren deferipron grubunda her iki durum da %0 olmuştur ve fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur (21).

Son yıllarda, ABD ve Avrupa Birliği başta olmak üzere dünyada 70 ülkede ruhsat alan üçüncü şelatör deferasiroks olmuştur. Deferasiroks günde tek doz uygulanan, etkili bir oral demir şelatörüdür. Türkiye'nin de içinde olduğu çok uluslu, çok merkezli, randomize karşılaştırmalı faz III klinik çalışma sonucunda, 30mg/kg/gün dozunda, serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonu değerlerini düşürmede en az DFO kadar etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (22). Deferasiroksun kardiyak demir üzerine etkinliğini araştıran klinik çalışmalar devam etmekle beraber yapılan ön çalışmalar deferasiroksun kalp demiri üzerine şelatör etkisinin deferipron kadar iyi olduğunu göstermektedir (23,24,25). Ayrıca faz III klinik araştırmalar deferasiroksun çok önemli bir üstünlüğünü de ortaya koymuştur: hastalar deferasiroks tedavisini DFO tedavisinden çok daha kolay uygulanır bulmakta ve bu şelatörden memnun kalmaktadırlar. Cappellini ve arkadaşlarının çalışmalarında DFO tedavisi almış 282 ve deferasiroks tedavisine randomize olmuş 289 transfüzyona bağlı hemosiderozu olan beta-talasemi hastasının kullandıkları şelatörden memnuniyetleri ve bu şelatörün kullanım uygunluğu değerlendirilmiştir. DFO grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda Deferasiroks grubu hasta, 4., 24. haftalar ve çalışma sonunda tedaviden "çok memnun" veya "memnun" olduğunu bildirmiştir (sırasıyla %50.4'e karşı %92, %44'e karşı %89.6 ve %38.7'ye karşı %95.1; $P<0.0001$). Deferasiroks hastalarının büyük çoğunluğu tedaviyi "çok kullanışlı" veya "kullanışlı" (sırasıyla %95.5, 91.7 ve 92.7) bulurken DFO hastaların çoğunluğu tedaviyi "kullanışsız" (>%60) bulmuştur. Hastaların toplam %96.9'u deferasiroks tedavisini deferoksamine tercih ettiğini bildirmiştir. Çalışma sonunda anlamlı olarak çok daha fazla hasta tedaviye deferasiroks ile devam etmek istemiştir (26). Bu

sonuçlara göre talasemi major hastalarının deferasiroks tedavisine çok daha iyi uyum göstererek demir şelasyonlarını aksatmayacakları, bunun da hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini olumlu etkileyeceği kuşkusuzdur.

Talasemi major kader değil önlenebilen bir hastalıktır. Önlenebilen vakalar ise artık çaresiz hasta değil, uzun ve verimli bir hayat beklentisi olan kişilerdir. Etkili DFO tedavisi uygulaması, kemik iliği transplantasyonu, oral şelatörlerle hem tedaviye uyumun artışı, hem de kardiyak demirin daha iyi şelasyonu bu beklentinin güvenceleridir.

KAYNAKLAR

1. Cooley T, Lee P. Series of cases of splenomegaly and peculiar changes in the bones. Trans Am Pediat Soc 1925; 37:29.
2. Wolman LJ. Transfusion therapy in Cooley's anemia: Growth and health as related to long range hemoglobin levels. A progress report. Ann NY Acad Sci 1964; 119:736.
3. Schorr JB, Radel E. Transfusion therapy and its complications in patients with Cooley's anemia. Ann NY Acad Sci 1964; 119:703.
4. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. Circulation 1964; 30:698-705.
5. Modell CB, Beck J. Long-term desferrioxamine therapy in thalassaemia. Ann NY Acad Sci 1974; 232:201-210
6. Barry M, Flynn MD et al. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: Effect on liver iron concentration, liver histology and clinical progress. BMJ 1974; 2:16.

7. Modell CB. Total management of thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1977; 52: 489-500.
8. Modell B, Letsky E, Flynn D, Peto R, Weatherall DJ. Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. *BMJ* 1982; 284:1081-1084.
9. Zurlo MG, Stefano P, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989; 2:27-30.
10. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW. Prolonged survival in patients with beta-thalassaemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr* 1991; 118:540-545.
11. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med* 1994; 331:567-573.
12. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-578.
13. Gabutti V., Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol* 1996; 95:26-36.
14. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al. Survival and disease complications in thalassaemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:227-231.
15. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Survival and complications in thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:40-47.
16. 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.
17. Davis BA, Porter JB. Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. In: *Iron Chelation Therapy*. Ed. Chaim Hershko, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 91- 125, 2002.
18. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassaemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:445-450.
19. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360:516-520.
20. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassaemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88:489-496.
21. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine - or deferiprone- treated patients with thalassaemia major. *Blood* 2006; 107:3733-3737.
22. Cappellini MD, Cohen A, Piga A et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral chelator, in patients with beta-thalassaemia. *Blood* 2006; 107:3455-3462.
23. Cabantchik ZI, Link G, Glicktein H et al. Deferiasirox (Exjade, ICL670): a journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. *Blood* 2005; 106(11):abst 824.
24. Wood JC, Otto-Duessel M, Gonzales I et al. ICL670 removes cardiac iron in a gerbil model of iron overload. *Blood* 2005; 106(11):abst 2695.
25. Porter JB, Taner MA, Pennell DJ, Eleftheriou P. Improved myocardial T2* in transfusion dependent anemias receiving ICL670 (deferiasirox). *Blood* 2005; 106(11):abst 3600.
26. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L et al. Patient satisfaction with deferiasirox (Exjade, ICL670), an oral form of chelation therapy, versus deferoxamine, an infused chelation therapy. *Blood* 2005; 106 (11):abst 2704.