



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2014: 4•1

Dr. Yeşim Aydınok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-posta:yesim.aydinok@ege.edu.tr

Anahtar Sözcükler

Demir birikimi, Demir şelasyonu, Orak hücreli anemi,
Talasemi intermedia, Talasemi major

ŞELASYON TEDAVİSİ

ÖZET

Hemoglobinopatilerde demir şelasyon tedavisi, temel olarak demirin kaynağı, birikim hızı, şelasyonun hedefi, demir birikiminin şiddeti/ süregenliği ve dokularda dağılımı ile ilişkili özellikler taşımaktadır. Şelasyon hedeflerine ulaşmada, şelatörlerin etkinlik ve yan etkilerinin bilinmesi ve izlemi önemlidir. Demir şelasyonu, talasemi major gibi, kronik transfüzyona bağımlı hastalarda mevcut demir dengesinin korunması veya demiri optimum seviyelere indirmek üzere negatif demir dengesinin sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Halen, biri konvansiyonel parenteral demir şelatörü desferrioksamin ve diğer ikisi oral demir şelatörleri deferipron ve deferasirox olmak üzere, klinik kullanımda üç demir şelatörü bulunmaktadır. Klinik gelişim basamaklarında bir diğer demir şelatörü (SPD-602) için faz-II çalışmaları sürmektedir. Yüksek transfüzyon gereksiniminde, daha yüksek şelatör dozlarıyla demir dengesi korunabilir. Zaten demir birikimi yüksek olgularda ise, terapötik amaca ulaşabilmek için daha yüksek şelatör dozlarına gereksinim olabilir. Kalp ve karaciğer demir birikiminin şiddetli olduğu olgularda, her iki alana etkili şelasyon seçeneklerinin değerlendirilmesi uygundur. Yoğun bir şelasyon tedavisi, serum ferritin veya karaciğer demir yoğunluğu gibi vücut demir yükü ile doğrudan ilişkili göstergeleri daha hızla optimum seviyelere getirebilirken, kardiyak siderozisin iyileşmesi daha uzun süre alabilmektedir. Kardiyak siderozis varlığında, demir şelatör dozlarının, vücut demir göstergeleri ile uyumlu olarak azaltılması, kalp demirindeki iyileşmeyi sürdürürken, şelatör toksisitesinden kaçınmayı sağlayabilecektir. Demir birikiminin kaynağının gastrointestinal demir emilimindeki artış olduğu talasemi intermedia olgularında ise nihai olarak demir şelasyon

gerekliliği oluşturabilecek yoğunlukta demir birikimi gelişir. Bu olguların, şelasyon yönetim prensipleri transfüzyonlarla ilişkili demir birikimi olan talasemi major olgularından şelasyon doz ve süresi bakımından farklılık gösterir. Transfüzyonlarla ilişkili demir birikiminin olduğu talasemi major olgularında etkin şelasyon yönetimi, demir birikimi ile ilgili mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltmıştır. Gözlemsel çalışmalar, talasemi intermedia olgularında da uygun demir şelasyonunun morbiditeyi azalttığı yönündedir.

GİRİŞ

Transfüzyonlarla ilişkili demir birikiminde, demir şelasyon tedavisinin zamanında başlatılması ve vücut demirinin devamlı olarak optimum düzeylerde korunmasının, uzun dönem hastalık sekellerini azaltması ve normale yakın bir yaşam şansı sağlaması olasıdır. Ancak düzenli transfüzyon programında olup yetersiz şelate edilen olguların hepatik parankimal demir birikimi ile karaciğer fibrozis/sirozu, endokrin dokularda demir birikimi sonucu ciddi endokrin disfonksiyonları ve nihayet kardiyak demir birikimi ile kardiyak hastalık ve ölümü kaçınılmazdır. Bu bölümde, talasemi major (TM), orak hücreli anemi (OHA) ve talasemi intermedia (TI) temelinde, transfüzyonel demir birikimi ve transfüzyonel olmayan demir birikiminde demir şelasyon tedavisinin prensipleri ve yönetimine odaklanılacaktır.

TRANSFÜZYONEL DEMİR BİRİKİMİNİNDE ŞELASYON TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ

Şelasyon Tedavisine Başlama ve Sürdürme

Geleneksel olarak demir şelasyon tedavisi, 10–20 kez transfüzyonu izleyerek ve/veya serum ferritin (SF) seviyeleri 1000 µg/L'ye ulaştığında başlatılır (1,2). Bazı otörler düzenli transfüzyon programının birinci yılında karaciğer biyopsisi veya son yıllarda girişimsel olmayan bir yöntem olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karaciğer demir yoğunluğunun (KDY) ölçülerek şelasyon tedavisinin başlatılmasını önermektedir (3). Her ne kadar normal bireylerde KDY 1,8 mg/g karaciğer kuru ağırlığı (ka) ise de (4), şelatör toksisitesi olasılığını azaltmak açısından, demir şelasyon tedavisinin KDY ≥ 3 mg/g ka düzeyinde başlatılması önerilir (5). Geleneksel olarak demir şelatörü Desferrioksamin (DFO)'e dayandırılan bu pratik, diğer oral demir şelatörleri, Deferipron (DFP) ve Deferasiroks (DFX) uygulamalarına da yansımıştır. Ancak, diğer demir şelatörleriyle demir şelasyonunun daha erken ve KDY'nin daha düşük seviyelerinde güvenle başlatılabilir olup olmadığı ve bu yaklaşımın hepatosit hasarının veya demir toksisitesine daha duyarlı endokrin dokulara demir dağılımının önlenmesi açısından ilave bir yarar sağlayıp sağlamayacağı belirsizdir.

Demir şelasyon tedavisinin temel hedefi, KDY'yi 3–7 mg/g ka düzeyinde koruyabilir olmaktır. Her ne kadar bu KDY düzeylerine karşılık gelen SF seviyeleri net değilse de, SF seviyelerinin 500–1000 µg/L düzeylerinde sürdürülmesi, demir toksisitesi ile ilişkili komplikasyonları önlemede ilave

katkı sağlayabilir (6,7). Yeni demir şelatörlerinin, uygun doz ayarlamalarıyla, daha düşük KDY ve SF seviyelerinin güvenle sürdürülmesi konusunda yeterli veri yoktur.

Aşırı Demir Birikiminde Demir Şelasyon Tedavisi

Transfüzyonel demir birikiminin yönetimindeki tüm gelişmelere karşın, bir çalışmada 2–10 yaş (orta 5,5 yıl) arası 41 TM olgusunun KDY'si median 11,2 mg/g ka bulunmuştur (8). Prospektif bir çalışmanın bazal verileri, şelasyon tedavisi altındaki 2–15 yaş TM olgularında KDY'nin ortalama (SD) 17 (8,5) mg/g ka ve SF'nin ortalama 3326 (914–13338) µg/L olduğunu bildirmektedir (9). Kesitsel bir çalışmada, 2,5–18 yaş arası TM'li çocuklar arasında, 9,5 yaş altında kalp demir birikimi (MRG T2* < 20 ms) saptanmamakla beraber, 9–15 yaş arası hastaların %24'ünde ve 15–18 yaş hastaların %36'sında T2* < 20 ms bulunmuştur (10). Ülkemizden bir çalışmada, 9–15 yaş arası hastaların %30'unda kalp demir birikimi gözlenmiştir (11). Kronik transfüzyon programındaki OHA olguları da, transfüzyon sayısı ile ilişkili olarak ön planda retiküloendotelial sistemde ciddi demir birikimi geliştirebilmekle beraber, kalp demir birikimi OHA'da daha nadirdir (12,13).

Transfüzyona bağımlı olgularda erken çocukluk dönemlerinden itibaren şiddetli parankimal demir birikiminin varlığı, doku demirini güvenli seviyelere indirmek için vücut demirinin yakın monitorizasyonu ve daha yoğun şelasyon tedavilerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Parankimal dokulardan demirin uzaklaştırılması, karaciğer demirine göre daha yavaş bir süreçte gerçekleştiğinden, doku demiri güvenli seviyelere ininceye dek toksik demirin (labil plazma ve doku demiri) kontrol altında tutulması önemlidir. Ancak yoğun şelasyon tedavisi ile şelatör toksisite riskinin artabileceği de dikkate alınmalıdır (14).

Demir Şelasyon Tedavisinin Başarısını Etkileyen Faktörler

Şelasyon tedavisinin amacı ya demir dengesinin korunması, yani transfüzyonlarla devam eden demir birikimine eşit miktarda demirin vücuttan uzaklaştırılması ya da negatif demir dengesi sağlanarak (vücuda transfüzyonlarla giren demirin üzerinde demir atılımı) vücut demirinin azaltılmasıdır.

Transfüzyonla vücuda giren demir birikiminin daha yüksek olduğu hastaların, demir şelasyon hedeflerine ulaşabilmek için daha yüksek şelatör dozlarına gereksinimi gösterilmiştir. Yansısı, tipik bir transfüzyonel demir birikim hızında (0,3–0,5 mg/kg/gün), şelatörlerin standart dozlarının üzerinde uygulanması daha fazla hastayı negatif demir dengesine ulaştırabilmektedir (15,16).

Bir kez demir birikimi oluştuğunda, hepatik ve ekstrahepatik demir birikiminin uzaklaştırılması yıllar almaktadır. Çünkü en yoğun şelasyon uygulamalarında dahi, sadece çok küçük bir şelate edilebilir demir bulunmaktadır (14). Ayrıca kardiyak demirin uzaklaştırılması, karaciğer demirine göre daha geç gerçekleşmektedir (17,18). Bu durum şelasyon tedavisinin yönetimini

komplike hale getirmekte ve hem kalp hem de karaciğer demirinin monitorizasyonunu gerekli kılmaktadır.

Demir Şelasyonunun İzlemi

Transfüzyona bağımlı hastalarda bir kez demir şelasyonu başlatıldıktan sonra, aylık serum ferritin düzeyleriyle şelatör doz ayarlamalarının yapılması önerilmektedir. Şelasyon toksisitesinde kaçınmak için DFO şelasyonu uygulanan hastalarda terapötik indeksin; ortalama günlük DFO dozu (mg/kg) /SF (µg/L) 0,025 değerinin üzerinde olmaması sağlanmalıdır (19). TM'de, SF ile karaciğer demiri arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon vardır ve SF vücut demir yükünün güvenilir bir indikatörüdür. Ancak kalp demiri ile karaciğer demiri ya da SF arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır (20). Bu durum kalp demir birikiminin monitorizasyonunu şelasyon yönetiminin temel unsurlarından biri kılmaktadır. Kalp demir birikimi bulunmayan olgularda (kalp T2*>20 ms), KDY<3 mg/g ka olduğunda, demir şelasyonuna ara verilmesini öneren kaynaklar varsa da (3) genel prensip minimum etkin dozda şelasyon tedavisinin sürdürülmesi ve şelatör toksisitesinin yakın izlemidir. Bu uygulama, özellikle oral demir şelatörleriyle daha güvenli sürdürülebilir görünmektedir. Kalp demir birikimi, sedasyonsuz olarak MRC'nin tolere edilebildiği yaşta gerçekleştirilmeli ve kalp demiri normal ise 2 yıl, orta hafif kalp demirinde (T2*10–20 ms) yıllık ve şiddetli kalp demirinde (T2*<10 ms) 6 ay aralarla kontrolü yapılmalıdır. Transfüzyona bağımlı OHA olgularında SF, enflamasyon ve vazooklüziv krizlerden etkilenecek vücut demirini yansıtmada güvenilir bir parametre olamayabilir. Bu nedenle OHA olgularının demir şelasyon yönetiminde KDY izlemi, TM olgularından daha fazla gereksinim oluşturabilir (21).

Demir Şelatörlerinin Özellikleri

Transfüzyonel demir birikiminin uzaklaştırılmasında halen 3 demir şelatörü klinik ve yaygın kullanımdadır. DFO 1980'lerden beri standart referans tedavi iken, DFP, özellikle olarak DFO'nun yetersiz, tolere edilemez ve kabul edilemez olduğu transfüzyonel demir birikimi bulunan TM olgularının şelasyon seçeneği olarak 1999'da EMEA ve 2011'de FDA onayı almıştır. DFP ile 10 yaş altı çocuklarda deneyim sınırlıdır. DFX ise 2 yaş üzeri hastaların transfüzyonel demir birikiminin tedavisinde 2005 yılında FDA ve ardından EMEA onayı almıştır. DFX için EMEA onayı >5 yaşta ilk seçenek, 2–5 yaş çocuklarda ise DFO'dan sonra 2. seçenek olarak verilmiştir. Ülkemizde her üç şelatör ilk seçenek olarak kullanılabilir üzere onaylıdır. Tablo 1, demir şelatörlerinin özelliklerini özetlemektedir.

Transfüzyonel Demir Birikiminde Demir Şelatörlerinin Etkinlik ve Güvenlikleri

Desferrioksamin (DFO)

Erken çocuklukta DFO'nun 40 mg/kg/gün haftada 5 gün bir pompa aracılığıyla 8–12 saat s. c. infüzyonla uygulanmasının devam eden transfüzyonel demir birikimini uzaklaştırmada yeterli olduğu demir denge çalışmalarıyla gösterilmiştir. Çocuk büyüdükçe, kilosu ile orantılı olarak

Tablo 1. Demir şelatörlerinin özellikleri

Özellikler	Desferrioksamin	Deferipron	Deferasiroks
Şelatör: demir kompleks	Hekzadentate (1:1)	Bidentate (3:1)	Tridentate (2:1)
MA, hidro/lipofilik	559, hidrofilik	139, lipofilik	373, lipofilik
Doz	20–60 mg/kg/gün	75–100 mg/kg/gün	10–40 mg/kg/gün
Uygulama şekli	s. c., i. v. 8–12 saat infüzyon 5–7 gün/hafta	oral, 3 dozda	oral, tek dozda
Yarılma ömrü	20–30 dakika	2–3 saat	8–16 saat
Atılımı	idrar, dışkı	idrar	dışkı
LPI kontrolü ²²	evet (devamlı infüzyon ile)	evet (doz aralarında rebound)	evet
Karaciğer demirini uzaklaştırma	Evet ²³	daha az etkin ²⁶	Evet ²⁵
Labil hücre havuzuna giriş	Gecikir ²⁴	hızlı penetrasyon ve bağlanma ^{27,28}	hızlı penetrasyon ve bağlanma ^{27,28}
Kardiyak demiri uzaklaştırma	Hergün, uzamış (24 saat) infüzyon ^{25,17}	standart DFO'dan üstün ²⁹	DFO'dan üstün olma eğilimi ³⁰

40–50 mg/kg/gün dozların haftanın 5–7 günü uygulanması önerilmektedir (31). Nitekim gözlemsel bir çalışmada, şelasyon naif 6 yaş altı çocuklarda başlatılan 25–30 mg/kg/gün haftada 5 gün DFO infüzyonunun, demir dengesini korumak için 1. yılında 40 ve sonraki yıllarda 50 mg/kg/gün dozlara arttırılma gereksinimi ve bu olguların normal büyümeyi sürdürdüğü gözlenmiştir (32). Bu uygulamanın, SF ve terapötik indeks (bkz. yukarı) (19) ve/veya KDY (3) temelinde DFO doz titrasyonunun yapıldığı olgularda şelatör toksisitesine neden olması beklenmemektedir. Epidemiyolojik veriler, düzenli ve yeterli DFO şelasyonunun hepatik fibrozisi ve endokrin komplikasyonların prevalansını ve kardiyak hastalık riskini azalttığı, yaşam süresini anlamlı olarak uzattığını göstermektedir (33).

DFO'nun günlük dozunun 2 bölünmüş dozda s. c. bolus enjeksiyonunun TM'li hastalarda benzer üriner demir atılımı sağladığı (34,35) ve 1 yıl süreli prospektif karşılaştırmalı çalışmada, SF ile KDY'de, konvansiyonel uygulama ile benzer ve anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (35). Bu yöntemin DFO kullanımına uyumu iyileştirebileceği düşünülse de lokal yan etkilerin yarıttığı uyum sorunu nedeniyle yaygın kullanıma girmemiştir.

Massif Demir Yüklü Olguların Tedavisinde DFO Şelasyonunun Yoğunlaştırılması

Massif demir yükünün olduğu hastalarda negatif demir dengesinin sağlanması ve demir birikiminin hızla güvenli seviyelere düşürülmesi için görece daha yüksek DFO dozlarının (50–60 mg/kg/gün) haftanın 5–7 günü kullanılması önerilmektedir (36).

Demir birikimi ile ilişkili kardiyak hastalıklı olguların konvansiyonel DFO şelasyonundan yarar sağladıkları gösterilememiştir (37). Buna karşın kardiyak komplikasyonlu hastalarda, DFO'nun 40–60 mg/kg/gün dozlarında, i. v. katater ile 24 saat devamlı infüzyonunun yaşam kurtarıcı olduğu, ventrikül fonksiyonlarında hızlı, aritmilerde kalıcı iyileşme sağladığı ve bu hastalardaki şiddetli kardiyak demirin birikiminde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak hastalarda, tedavi sürecinde, başta tromboembolik, mekanik ve infektif (sepsis) olmak üzere yaşamı tehdit edebilen katater kaynaklı komplikasyonlar gelişebilmektedir (38). Doz temelinde s. c. devamlı DFO infüzyonunun i. v. devamlı infüzyonun %90'ı kadar etkin bir demir atılımı sağladığı bilindiğinden (39), katater risklerinden kaçınmak için, tolere edebilen hastalarda, tek kullanımlık balon pompalar veya konvansiyonel pompalarla devamlı s. c. DFO infüzyonu önerilebilir.

DFO'nun Yan Etkileri

DFO'nun lineer büyümede bozulma, ototoksisite (simetrik yüksek frekanslarda işitme kaybı), retinopati (görme keskinliğinin bozulması, görme alanı kaybı, renk körlüğü) gibi yan etkileri, genellikle düşük serum ferritin seviyelerinde (<1000 µg/L), yüksek şelatör dozlarında (>50 mg/kg) ortaya çıkmaktadır. Yersinia enterokolitika enfeksiyonu, DFO sırasında ateş, boğaz ağrısı, abdominal kramp, enterokolit geliştiren olgularda düşünülmelidir. Bu olgularda hızla etkin antibiyotik başlanması, yaşamı tehdit edebilen sepsis ve şoku önleyebilir (40).

Deferipron (DFP)

Deferipron standart olarak 75 mg/kg/günlük doz, üçe bölünerek uygulanır. Ancak bu dozlar ile transfüzyona bağımlı olguların %18 ila %33'de SF seviyeleri yükselmiştir (41–43). Bu dozlarda, KDY'de anlamlı düşüş bildirilmekle beraber, bir çalışmada olguların %62'de KDY'de azalma izlenmemiştir (44). Bu gözlemler, standart dozların transfüzyona bağımlı bir kısım olguda negatif demir dengesini sağlamada yeterli olmadığı ve daha yüksek (100 mg/kg/gün'e kadar) şelatör dozlarına gereksinim olabileceğini göstermiştir.

Kardiyak siderozisli TM olgularında, standart DFO (43 mg/kg/gün s. c. haftada 5,3 gün) ve yüksek doz DFP'nin (92 mg/kg/gün) karşılaştırıldığı randomize çalışmada; DFP, KDY'yi azaltmada daha az etkin iken, DFP'nin yüksek dozlarının, kalp demir birikimini ve ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmede, standart DFO'dan anlamlı olarak daha etkin olduğu gösterilmiştir (45). Retrospektif analizler, TM olgularında yaşam sürelerinde uzama ve kardiyak morbidite ve mortalitede azalmayla DFP kullanımı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (46).

DFP ile 2–10 yaş arası çocuklardaki sınırlı çalışma, DFP'nin 75 mg/kg/gün dozlarının yetersiz kaldığı olgularda, agranulositoz, trombositopeni gibi ciddi yan etkileri açısından yakın izlem ile, 100 mg/kg/güne varan dozlarda kullanımını veya DFO ile kombine uygulanmasını önermektedir (47–49).

Orak hücreli anemide az sayıda erişkin deneyimi etkinlik ve yan etkiler açısından TM olgularıyla benzerlik göstermektedir (50).

DFP Şelasyonunun DFO ile Kombinasyonu

Demir yükünü kontrol altına almada DFP'nin yüksek dozlarının yeterli olamadığı ya da yüksek DFP dozlarının tolere edilemediği olgularda, günlük DFP'nin, DFO ile kombinasyonu, şelasyon etkinliğini ve uyumunu artırma yönünden potansiyel avantaj taşımaktadır. Klinik çalışmalarda, her iki şelatör, çeşitli dozlarda (DFP; 50–100 mg/kg/gün, DFO 25–60 mg/kg/gün) ve DFO'nun değişik sıklıkta (2–7 gün/hafta) ve infüzyon süresinde (8–24 saat, s. c., i. v.) uygulanmıştır. Klinik pratikte genellikle, DFP her gün alınırken, demir birikiminin şiddetine göre DFO haftanın 2–7 günü s. c. uygulanmaktadır. Kardiyak hastalıkta, DFO'nun 24 saat devamlı infüzyonu, şelasyon etkinliğini maksimize etme ve toksik demiri kontrol altına almak için önerilmektedir (51).

DFP ve DFO'nun Ardışık Günlerde Kullanılması

DFP'nin haftada 5 gün kullanılması ve haftanın kalan günlerinde DFO infüzyonu ilk olarak Aydınok ve ark. tarafından okul çocuklarının şelasyon uyumunu iyileştirmek amacıyla kullanılmış ve KDY'de anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (52). Bunu izleyen randomize çalışmada, benzer tedavi planının, haftanın 5–7 günü DFO uygulamasıyla benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (53). Bu veriler, DFO infüzyonunun uygulanmadığı günlerin DFP ile kompanse edilebileceğini desteklemektedir.

DFP'nin Yan Etkileri

DFP'nin en ciddi yan etkisi hastaların %0,5–3,6 sıklıkla ortaya çıkan agranulositozdur ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$). DFP'nin sonlandırılmasıyla nötrofil sayısı normale dönmekle beraber, yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyon, sepsis ve ölüm nedeni olabilmektedir. Bu nedenle, DFP tedavisinin en azından ilk yılında, haftalık kan sayımı izlemi ve agranülositoz gelişen olgularda, şelatörün kalıcı olarak sonlandırılması önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, karın ağrısı), artropati, karaciğer enzim artışı ve özellikle diyabetik olgularda çinko eksikliğinin gelişimi, diğer sık, ancak yönetilebilir olanağı olabilen yan etkileridir (40).

Deferasiroks (DFX)

DFX'in 2 yaş üzeri transfüzyonel demir yükü olan hastaların şelasyonunda lisans almasını izleyerek, uzun süreli prospektif çalışmalar kadar (54–56), şelatörün klinik pratik uygulamalarıyla desteklenen (32) geniş bir deneyim oluşmuştur. DFO'dan, DFX'e geçişte, genellikle hastaya uygulanan DFO dozunun yarısı DFX başlangıç dozu olarak (örnek; DFO 40 mg/kg/gün karşılığı DFX 20 mg/kg/gün) öngörülebilir. Her ne kadar başlangıç için

önerilen doz 20 mg/kg/gün ise de devam eden yüksek transfüzyonel demir yükünde, negatif demir dengesini sağlamak için daha yüksek dozlara gereksinim olabilmektedir. Aylık SF izlemi ve güvenlik parametreleri dikkate alınarak, üç ay aralarla 5–10 mg/kg/gün doz ayarlamalarıyla 40 mg/kg/gün dozlara çıkılması önerilir (32,55,56). DFX ile 5 yıllık prospektif izlem, hastaların %50'sinde SF düzeylerinin <1000 ug/L düzeyine gerilediğini göstermiştir. KDY'de en büyük düşüş 30 mg/kg/gün başlangıç dozunda gözlenmiştir (56). Prospektif çalışmalar, masif demir birikimi olan olgularda DFX'in >30 mg/kg/gün dozlarının (maksimum 40 mg/kg/gün) terapötik hedefe ulaşabilmek için gerekli olabildiğini desteklemektedir (55,57). Kardiyak siderozisi olmayan hastalarda, 20–30 mg/kg/gün DFX dozlarının, KDY'yi azaltırken, kalp demir birikimini önlediği gösterilmiştir (58). Buna karşın, kardiyak siderozis yanısıra şiddetli KDY bulunan hastalarda >30 mg/kg/gün (maksimum 40 mg/kg) DFX dozlarında, kalp demirinde sürekli ve anlamlı iyileşme yanısıra, KDY'de anlamlı azalma gözlenmiştir (57). Kardiyak siderozisli TM olgularında, DFX (40 mg/kg/gün), DFO (50–60 mg/kg/gün için 5–7 gün/hafta) ile karşılaştırıldığında, kalp demirini iyileştirmede DFX'in DFO'dan üstün olma eğilimi değerlendirilmiştir (30). DFX tedavisi ile karaciğer fibrozisinin 3 yıllık izlemde TM olgularının %83 azaldığı veya stabilize olduğu gözlenmiştir (59). DFX ile prospektif çalışmalar, OHA olgularında DFX'in yakın renal izlem altında, TM olgularıyla benzer etkinlik ve güvenlik profili ile uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Ancak OHA olgularında hiç de nadir olmayan, renal disfonksiyon varlığında kullanılması önerilmemektedir (60).

DFX'in DFO veya DFP ile Kombinasyonu

Prospektif bir çalışmada DFX beraberinde haftanın 3–7 günü s. c. uygulanan DFO'nun, anlamlı bir toksisite oluşturmadığı, KDY'de hızlı bir azalma yanısıra kardiyak sideroziste iyileşme sağladığı gözlenmiştir (61). Bu seçeneğin ve DFX+DFP gibi her iki oral şelatörün kullanıldığı seçeneğin yararının daha geniş prospektif çalışmalarda değerlendirilmesine gereksinim vardır.

DFX'in Yan Etkileri

DFX şelasyonu alan çocukların normal büyüme ve gelişmeyi sürdürdükleri prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (33,57). Şelatörün en sık yan etkileri; gastrointestinal (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) etkiler, geçici cilt döküntüsü ve karaciğer enzimlerinde dalgalanmalardır. Daha az sıklıkla, lentiküler opasite, neurosensorial işitme kaybı bildirilmektedir. En ciddi yan etkisi ise, DFX tedavisinin ilk aylarında beliren, ılımlı, ilerleyici olmayan serum kreatinin artışıdır. Bu yan etki genellikle kendiliğinden başlangıç seviyelerine gerilemektedir. Ancak serum kreatinin seviyelerinin bir erişkin hastada başlangıç düzeyinin >33% üzerine çıkması veya pediatrik hastada normalin üst sınır değerinin üzerine çıkması 5–10 mg/kg doz azaltılmasına gereksinim göstermektedir. Progresif yükseliş devam ederse, şelasyonun durdurulup, serum kreatinin bazal seviyelere geriledikten sonra daha düşük şelatör dozlarında başlatılması uygun olacaktır. Serum kreatinin, proteinüri ve karaciğer enzimlerinin aylık monitorizasyonu uygundur (40).

SPD-602

SPD-602 klinik gelişimi devam eden, yeni, tridentate oral demir şelatörüdür. Bir yıllık Faz-2 randomize çalışmada, transfüzyonel demir birikimi olan erişkin hastalarda verilen dozlarda (16-32 mg/kg/gün) güvenlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiş ve diğer oral şelatörlere göre güvenlik profili yüksek ve 32 mg/kg/gün dozlarda demir dengesinin sürdürülebilir olduğu gösterilmiştir (62). Çalışmanın uzatma fazında (72 hafta), şelatörün 50 mg/kg/güne kadar artan dozlarında, daha fazla hastanın negatif demir dengesine ulaştığı gözlenmiştir (63). Erişkin ve pediatrik hastalarda, periferik nöropati gibi yan etkiler açısından yakın izlem altında klinik program sürdürülmektedir.

Talasemi İntermedia Olgularında Demir Şelasyon Tedavisi

Transfüzyona bağımlı olmayan TI olgularında (öncesinde sık transfüzyon öyküsü olmadıkça) 10 yaş öncesinde şelasyon gereksinimi oluşturacak bir demir birikimi olağan değildir. On yaş sonrasında KDY'nin ölçümü ve yıllık hatta 2 yıl aralarla kontrollerinin devamı uygundur. Her ne kadar SF düzeyleri ile KDY arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktaysa da, SF seviyeleri, KDY'ye oranla düşük kalmaktadır. Yine de KDY ölçüm olanağının olmadığı durumda, gerçek demir yükünü yansıtmada yetersiz kalmakla beraber, 3 ay aralarla SF izlemi önerilir. TI olgularında kardiyak siderozis gelişimine ait bir kanıt bulunmamakla beraber, ileri yaşta ve demir birikimi yüksek hastalarda MRG ile kalp demirinin ölçümünde yarar olabilir. TI olgularında, SF>800 µg/L ve KDY>5 mg/g ka olduğunda demir şelasyon tedavisi gereklidir. Ancak demir şelasyonunda TM olgularına göre daha düşük şelatör dozlarının, aylık SF izlemi altında uygulanması önerilir. SF<300 µg/L ve KDY<3 mg/g ka olduğunda şelasyon tedavisinin sonlandırılması uygundur. DFO 20 mg/kg/gün haftada 3 gün s. c. infüzyon ya da DFP 50 mg/kg/gün dozlar başlangıç için uygun olabilir. DFO ve DFP ile deneyimler bu olgu grubunda olgu serileri ile sınırlı iken, DFX 10 mg/kg/gün başlangıç dozunda kullanımı, DFX ile gerçekleştirilen prospektif, plasebo kontrol çalışma sonrasında, FDA tarafından bu endikasyonla onaylanmıştır. Demir şelasyon tedavisinin hastalık morbiditesi azaltmada etkinliği gözlemsel çalışmalarda vurgulanmaktaysa da uzun dönem izlem çalışmalarına gereksinim vardır (64).

Eğer TM artık sadece bir pediatrik hastalık olarak tanımlanmıyorsa, bunda birçok faktörün katkısı olduğu gerçektir. Bu gelişmede, klinisyenlerin iyi şelate edilen hastalarının hemen normal bir yaşam süre ve kalitesine sahip olmalarına yönelik öngörüler, demir birikiminin kinetiklerinin daha iyi anlaşılması ve izlemindeki gelişmeler, demir toksisitesi için risk altındaki hastaların erken tanınarak şelasyon tedavilerinin yoğunlaştırılması ve nihayet etkin tedavi seçeneklerinin hastaların bireysel tedavi optimizasyonlarına olan katkıları yadsınmaz.

Kaynaklar

1. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine* 1994;331:574-578.
2. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica* 1996;95:26-36.
3. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;1;3(6). doi:pii: a011767.
4. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982;307:1671-1675.
5. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-761.
6. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-1193.
7. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000;110:971-977.
8. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, Coates TD. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol* 2013;16. doi: 10.1002/ajh.23543.
9. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, Kriemler-Krahn U, Hmissi A, Al Jefri A. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol* 2009;82:458-465.
10. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica* 2008;93:917-920.
11. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:374-378.
12. Inati A, Musallam KM, Wood JC, Taher AT. Iron overload indices rise linearly with transfusion rate in patients with sickle cell disease. *Blood* 2010;115:2980-2981.
13. Inati A, Musallam KM, Wood JC, Sheikh-Taha M, Daou L, Taher AT. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2009;83:565-571.
14. Porter JB, Shah FT. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:1109-1130.

15. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-587.
16. Grady RW, Giardina PJ. Iron Chelators: New Development Strategies. Ponte Vedra Beach: DG Badman, RJ Bergeron, GM Brittenham; c2000. Chapter, Iron chelation: the rationale for combination therapy; p.293-310.
17. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, Porter JB, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-355.
18. Noetzi LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112:2973-2978.
19. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989;73:403-409.
20. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, Alper H. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:374-378.
21. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993;42:81-85.
22. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Hematol* 2005;18:277-287.
23. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation. *Blood* 2009;114:4546-4551.
24. Porter JB, Rafique R, Srichairatanakool S, Davis BA, Shah FT, Hair T, Evans P. Recent insights into interactions of deferoxamine with cellular and plasma iron pools: implications for clinical use. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:155-168.
25. Davis, B.A. & Porter, J.B. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1229-1236.
26. Hoffbrand AV, Cohen A, Herskho C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003;102:17-24.
27. Glickstein H, El RB, Shvartsman M, Cabantchik ZI. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood* 2005;106:3242-3250.
28. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Herskho C, Nick H, Cabantchik ZI. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006;108:3195-3203.
29. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-3744.
30. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Evaluating Deferasirox Compared with Deferoxamine for the Removal of Cardiac Iron in Patients with β -Thalassemia Major and Iron Overload (CORDELIA). *Blood* 2012;120: abst 2124.

31. Pippard MJ. Desferrioxamine-induced iron excretion in humans. *Baillieres Clin Haematol* 1989;2:323-343.
32. Aydinok Y, Unal S, Oymak Y, Vergin C, Türker ZD, Yildiz D, Yesilipek A. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. *Eur J Haematol* 2012;88:431-438.
33. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, Sabato V, Melevendi C, Cappellini MD, Verlato G. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:227-231.
34. Borgna-Pignatti C, Cohen A. Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *J Pediatr* 1997;130:86-88.
35. Yarali N, Fişgin T, Duru F, Kara A, Ecin N, Fitoz S, Erden I. Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:11-16.
36. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol* 1995;32:304-312.
37. Cohen AR, Martin M, Schwartz E. Current treatment of Cooley's anemia. Intravenous chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1990;612:286-292.
38. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1229-1236.
39. Propper RD, Cooper B, Rufo R, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *New England Journal of Medicine* 1977;297:418-423.
40. Aydinok Y. Thalassemia. *Hematology* 2012;17:28-31.
41. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, Galanello R, Maggio A, Masera G, Piga A, Schettini F, Stefàno I, Tricta F. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3- year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002;118:330-336.
42. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583-1587.
43. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, Zimmermann A, Manz C. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2007;92:1599-1606.
44. Aydinok Y, El-Beshlawy A, von Orelli-Leber C, Czarnecki-Tarabishi C, Manz C. A randomized controlled trial comparing the combination therapy of deferiprone (DFP) and Desferrioxamine (DFO) versus DFP or DFO monotherapy in patients with thalassaemia major. *Blood* 2006;108:abst 557.
45. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-3744.
46. 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.

47. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol* 2005;74:217–220.
48. ElAlfy MS, Sari TT, Lee CL, Tricta F, El-Beshlawy A. The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:601–605.
49. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. Deferiprone (GPO–L–ONE®) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO–L–ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol* 2013;88:251–260.
50. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2005;84:434–440.
51. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:79–86.
52. Aydınok Y, Nisli G, Kavaklı K, Çoker C, Kantar M, Çetingül N. Sequential use of deferiprone and desferioxamine in primary school children with thalassemia major in Turkey. *Acta Haematologica* 1999;102:17–21.
53. Galanello R, Kattamis A, Piga A, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica* 2006;91:1241–1243.
54. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455–3462.
55. Taher A, ElAlfy MS, Al Zir K, et al. Importance of optimal dosing ≥ 30 mg/kg/d during deferiasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with β -thalassaemia. *Eur J Haematol* 2011;87:355–365.
56. Cappellini MD, Bejaoui M, Ağaoglu L, et al. Iron chelation with deferiasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011;118:884–893.
57. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferiasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica* 2012;97:842–848.
58. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferiasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood* 2010;115:2364–2371.
59. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with β -thalassemia treated with deferiasirox for at least 3 years. *Gastroenterology* 2011;141:1202–1211.
60. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, et al. Long-term safety and efficacy of deferiasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011;154:387–397.
61. Lal A, Porter J, Sweeters N, et al. Combined chelation therapy with deferiasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:99–104.

62. Neufeld EJ, Galanello R, Viprakasit V, et al. A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload. *Blood* 2012;119:3263–3268.
63. Aydınok Y, Galanello R, Viprakasit V, et al. The safety, tolerability and efficacy of FBS0701, an iron chelator in clinical development for transfusional iron overload: data from 72 weeks of treatment. *Haematologica* 2013;98:477–488, abstract [S1175].
64. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–844.