

Terapia ferrochelante nella talassemia major: review sistematica con meta-analisi di 1520 pazienti inclusi in trials clinici randomizzati

Aurelio Maggio, Aldo Filosa, Angela Vitrano, Giuseppina Aloj, Antonis Kattamis, Adriana Ceci, Suthat Fucharoen, Paolo Cianciulli, Robert W Grady, Luciano Prossomariti, John B Porter, Angela Iacono, Maria Domenica Cappellini, Fedele Bonifazi, Filippo Cassarà, Paul Harmatz, John Wood, Christian Gluud

INTRODUZIONE

Il management della talassemia, come è ben noto, è basato su una regolare terapia trasfusionale e ferrochelante. Quest'ultima mira a ridurre o stabilizzare i depositi marziali.

I tre chelanti del ferro usati oggi nella pratica clinica sono la deferoxamina (DFO) (Desferal®; Novartis), il deferiprone (DFP) (Ferriprox®; Apotex) ed il deferasirox (DFX) (Exjade®; Novartis). Al di là dell'uso clinico autorizzato, è diffuso l'uso "off-label" del deferiprone in combinazione (somministrazione dei due farmaci nello stesso giorno) o in modalità alternata sequenziale (somministrazione dei due farmaci in giorni diversi) con la deferoxamina. Questo uso si è consolidato dopo la comparsa in letteratura di diversi dati che ne evidenziano un'azione sinergica, specialmente sull'accumulo marziale cardiaco.

Per realizzare una linea guida diagnostico terapeutica riguardo all'utilizzo ottimale dei chelanti abbiamo ritenuto che lo strumento più obiettivo fosse la meta-analisi. Per tali ragioni, abbiamo iniziato una ricerca completa in letteratura su questo argomento. Tale ricerca ha rilevato 8 review pubblicate sui chelanti del ferro (Roberts *et al*, 2005; Addis *et al*, 1999; Franchini *et al*, 2004; Vanorden *et al*, 2006; Abetz *et al*, 2006; McLeod *et al*, 2009; MHTAU, 2003; Caro *et al*, 2002); 4 di queste includevano delle meta-analisi (McLeod *et al*, 2009) ma nessuna includeva la terapia alternata-sequenziale. Inoltre, nessuna riportava il GRADE system - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – comunemente usato per riassumere i risultati degli studi e dare una stima della qualità complessiva della loro evidenza per ciascun outcome. Infine, occorre rilevare che : 1) nessuna di queste revisioni era stata condotta in maniera sistematica, ad esempio basandosi su un protocollo noto ,antecedentemente, alla stesura della review; 2) in nessun caso era stato valutato il rischio della presenza di errori sistematici (bias) , o di errori random (play of chance) , o di errori di disegno dello studio (Kjaergaard *et al*, 2001; Moher *et al*, 1998; Wood *et al* 2008).

Per tali motivazioni, si è ritenuto necessario condurre una revisione sistematica del profilo di efficacia clinica dei chelanti che tenesse conto di tutti questi criteri ,considerati di estremo rilievo in letteratura (Crowther *et al*, 2010).

METODI E DISEGNO DELLO STUDIO

Per la ricerca dei dati esistenti in letteratura sono stati usati i seguenti database elettronici: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, ISI Web of Knowledge, the ClinicalTrials.gov register, Current Controlled Trials, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), nonché tutti i dati bibliografici che accompagnavano ciascuna pubblicazione. Le pubblicazioni selezionate sono state suddivise tra studi di coorte e trial clinici randomizzati.

Parole chiavi utilizzate per la ricerca

MEDLINE MESH Term: Deferoxamine, desferrioxamine, deferoxamine mesilate, deferoxamine mesylate, desferrioxamine B, Desferal, desferrioximine, desferrioxamine B, desferrioxamine B mesylate, desferrioxamine, deferiprone, 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone, 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one, 3-hydroxy-1,2-dimethyl-4-pyridinone, Chiesi brand of deferiprone, Ferriprox, L1 oral chelate, deferasirox, Exjade, ICL670, and ICL670 A; *Altre MEDLINE keyword:* Iron chelation therapy AND thalassemia, iron chelation AND beta-thalassemia. *CENTRAL, ISI Web of Knowledge, ClinicalTrial.gov and WHO ICTRP MESH Term:* Deferoxamine AND beta-thalassemia, deferiprone AND beta-thalassemia, and deferasirox AND beta-thalassemia. *Altre CENTRAL, ISI Web of Knowledge, ClinicalTrial.gov and WHO ICTRP keyword:* Iron chelation therapy AND thalassemia, iron chelation AND thalassemia, deferoxamine AND thalassemia, deferiprone AND thalassemia, deferasirox AND thalassemia; *Current Controlled Trials:* Deferoxamine, deferiprone, deferasirox, thalassemia, and iron chelation.

Criteri di inclusione e di esclusione: vedi Tabella 1

I dati sono stati trascritti ed analizzati, limitando l'analisi ai soli trials clinici randomizzati, usando il software RevMan 5.0 (RevMan, Review Manager 2008) utilizzato per review sistematiche, considerando solamente pazienti con talassemia major di ogni parte del mondo. Le diverse terapie descritte in questi studi erano le seguenti: (1) deferoxamina in boli s.c. due volte al giorno vs deferoxamina s.c. a infusione continua; (2) deferoxamina vs altri chelanti; (3) deferiprone vs altri chelanti; (4) deferasirox vs altri chelanti; (5) deferoxamina più deferiprone vs altri chelanti; (6) terapia alternate sequenziale vs altri chelanti.

Tipologia di outcome considerata

1) frazione di eiezione; 2) concentrazione epatica di ferro (LIC) ($\mu\text{g/g}$ dry weight) alla fine del trattamento; (3) concentrazione di ferro miocardico (valutato con RMN T2*) alla fine del trial; (4) ferritinemia espressa come differenza tra il valore finale vs quello basale; (5) escrezione urinaria del ferro.

Risultati della ricerca: vedi Figura 1

Sono stati inclusi 16 trials randomizzati per un totale di 1520 pazienti compresi tra 5 e 50 anni di età. Cinque RCTs comprendevano un follow-up a lungo termine, incluso nell'analisi. Nei 16 trials inclusi sono stati rilevati 11 diverse comparazioni tra chelanti diversi. Un chelante veniva comparato con un altro in monoterapia oppure in combinazione con un altro o ancora in modalità sequenziale alternata. La Tabella 2 riporta i risultati degli studi randomizzati inclusi nel nostro lavoro.

Valutazione dei bias

La figura 2 riporta una descrizione generale del rischio di bias in tutti i trials inclusi. La Figura 3 riporta invece la valutazione per singolo trial.

Generazione adeguata della sequenza di randomizzazione

Nel 48.2% degli studi randomizzati, si rileva un basso rischio di bias. In un basso numero di studi si presentava un alto rischio di bias. Infine, nel 40.75% degli studi il rischio è risultato non valutabile (Fig. 2-3).

Adeguate assegnazione del trattamento

Complessivamente, nel 22.3% degli studi si rileva un basso rischio di bias, mentre solo uno studio presentava un alto rischio di bias (3.7%). Tuttavia, nella maggior parte degli studi, il rischio non è risultato valutabile (74%) (figure 2-3).

Blinding

Il 18.5% degli studi presenta un basso rischio, il 37% un alto rischio e nel 44.5% degli studi il rischio di bias non è stato valutabile (Figure 2-3).

Incompletezza nei dati riportati riguardo i prodotti dello studio

Il 7.4% degli studi presenta un basso rischio di bias, mentre la maggior parte degli studi (85.2%) presenta un alto rischio di bias; nel 7.4% degli studi, infine, il rischio non è risultato valutabile (Figure 2-3).

Assenza di conclusioni non-selettive

In questa categoria, il 7.4% degli studi presenta un basso rischio di bias, ma il 70.4% degli studi presenta un alto rischio di bias; nel 22.2% degli studi il rischio è stato non valutabile (Figure 2-3).

Assenza di altri bias

Il 7.4% degli studi presenta un basso rischio di bias, ma la maggior parte degli studi (88.9%) presenta un alto rischio di bias e nel 3.7% degli studi il rischio non è valutabile (figure 2-3).

Il sistema GRADE

I trials randomizzati sono considerati come studi ad elevata qualità di evidenza, anche se possono mostrare limitazioni metodologiche (Atkins *et al*, 2004). Il sistema GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – è, comunemente, utilizzato per riassumere i prodotti degli studi e dare una stima della qualità complessiva dell'evidenza per ciascun "prodotto" (Atkins *et al*, 2004). Questo sistema prevede l'inclusione, in maniera specifica, di almeno 5 dei "prodotti" rilevanti per il management del paziente. Lo sviluppo di una linea guida deve partire da tali dati. Il GRADE fornisce una scala numerica da zero a nove per valutare l'importanza del rilievo: valori da 7 a 9 identificano "prodotti" critici per il processo decisionale; valori da 4 a 6 indicano "prodotti" ritenuti importanti, ma non critici; valori da 1 a 3 indicano "prodotti" di scarso rilievo (Handbook Rev Man 5.0).

Nel nostro studio tutti i "prodotti" hanno, tuttavia, sofferto delle limitazioni collegate alla qualità del trial: mancanza di "blinding", non sufficiente numerosità del campione, non accurata determinazione dell'efficacia della terapia. Ciò ha portato, per la maggior parte dei "prodotti", ad una valutazione finale della qualità bassa.

I cinque più importanti "prodotti", scelti per valutare la qualità degli studi, sono elencati in ordine decrescente d'importanza:

- 1) Frazione di eiezione: GRADE = 9
- 2) Concentrazione del ferro epatico (LIC) ($\mu\text{g/g}$ dry weight) alla fine del trattamento: GRADE = 8
- 3) Concentrazione del ferro cardiaco (valutata con RMN T2*) alla fine del trial: GRADE = 8
- 4) Ferritinemia espressa come differenza tra il valore finale vs quello basale: GRADE = 7
- 5) Escrezione urinaria del ferro: GRADE = 6.

RISULTATI

Prodotto 1: Frazione d'eiezione alla fine del trattamento

Comparazione deferiprone più deferoxamina versus altri chelanti

Per questa comparazione, in cui ambedue i farmaci chelanti erano utilizzati nello stesso giorno, la frazione d'eiezione alla fine dello studio viene riportata in due trials (Aydinok *et al*, 2007; Tanner *et al*, 2007) (Figura 4A) confrontando 36 pazienti nel gruppo in trattamento con deferiprone più deferoxamina versus 42 pazienti nel gruppo di controllo, che includeva 12 pazienti che assumevano deferiprone (Aydinok *et al*, 2007) e 30 pazienti che assumevano deferoxamina (Tanner *et al*, 2007).

La frazione d'eiezione, valutata alla fine dello studio, era significativamente più elevata nel gruppo di pazienti che assumeva deferiprone più deferoxamina (WMD 3.37, 95% CI 0.79 to 5.95, $p=0.01$). Il GRADE concernente la qualità dell'evidenza era basso. Il grado di eterogeneità della casistica, per questo "prodotto", non risultava statisticamente significativo ($\text{CHI}^2=0.29$, $\text{df}=1$, $p=0.59$, I^2 0%).

Comparazione terapia sequenziale alternata deferiprone/deferossamina versus deferossamina

La frazione d'eliminazione alla fine dello studio risultava significativamente più elevata nel gruppo in terapia sequenziale alternata deferiprone/deferossamina rispetto al gruppo di controllo trattato con solo deferossamina (Abdelrazik, 2007) (Figura 4B) (WMD 9.02, 95% CI 6.4 to 11.64, $p < 0.00001$). Il GRADE era di qualità bassa.

Prodotto 2: Concentrazione del ferro intraepatico (LIC) ($\mu\text{g/g dry weight}$) alla fine dello studio

Comparazione tra deferiprone più deferossamina versus altri chelanti

La concentrazione di ferro intraepatico alla fine dello studio risulta determinata in due studi attraverso metodologie differenti. In uno studio, è determinata attraverso materiale biotico (mg/g dw) (Aydinok *et al*, 2007), mentre, in un altro, attraverso RM T2* (ms) (Tanner *et al*, 2007) (Figura 4C). I risultati sono stati ottenuti attraverso la valutazione della differenza della media standardizzata che permette di analizzare prodotti valutati con tipologie di misure differenti.

Trentasei pazienti nel gruppo in trattamento con deferiprone più deferossamina sono stati paragonati a 42 pazienti nel gruppo di controllo, che includeva 12 pazienti che assumevano deferiprone (Aydinok *et al*, 2007) e 30 pazienti che assumevano deferossamina (Tanner *et al*, 2007). La concentrazione epatica di ferro alla fine dello studio era significativamente più bassa nel gruppo che assumeva deferiprone più deferossamina rispetto al gruppo di controllo (WMD -1.06, 95% CI -1.54 to -0.58, $p < 0.0001$). Il GRADE era di evidenza molto bassa. Il grado di eterogeneità della casistica non era statisticamente significativo ($\text{CHI}^2=0.35$, $\text{df}=1$, $p=0.55$, I^2 0%).

Prodotto 3: Concentrazione di ferro intracardiaco (valutato mediante RMN T2*) alla fine della terapia

Comparazione tra deferiprone più deferossamina versus deferossamina

La concentrazione del ferro cardiaco (T2*), alla fine dello studio, non era significativamente più bassa nel gruppo in terapia con deferiprone più deferossamina rispetto al gruppo di controllo in terapia con deferossamina (WMD=1.7, 95% CI -2.78 to 6.18, $p=0.46$) (Figura 5A) (Tanner *et al*, 2007). Il GRADE aveva un'evidenza bassa.

Comparazione terapia sequenziale alternate deferiprone/deferossamina versus deferiprone

La concentrazione del ferro cardiaco (T2*), alla fine dello studio, non era significativamente diversa tra i pazienti che assumevano la terapia sequenziale alternata deferiprone/deferossamina rispetto ai pazienti che assumevano, nel gruppo di controllo, deferiprone in monoterapia (Figure 5B) (Maggio *et al*, 2008). Tuttavia, la concentrazione di ferro cardiaco (T2*), alla fine dello studio, era inferiore nel gruppo di controllo che assumeva deferiprone rispetto al gruppo che assumeva la terapia sequenziale alternata deferiprone/deferossamina (WMD= -5.8, 95% CI -13.52 to 1.92, $p=0.14$). Il GRADE era di evidenza bassa.

Prodotto 4: Livelli sierici di ferritina espressi come differenza tra valore finale versus basale

Comparazione tra deferasirox (5 mg/kg) versus deferoxamina (30 mg/kg)

Un aumento statisticamente significativo dei livelli di ferritina sierica, valutato come differenza tra valori basali e finali dello studio, e' stato evidenziato nel gruppo di pazienti trattati con deferasirox 5 mg/kg/die rispetto al gruppo di controllo trattato con deferoxamina (WMD 978, 95% CI 544.71 to 1411.29, $p < 0.00001$) (Figura 6A) (Cappellini *et al*, 2006). Il risultato del GRADE era di bassa qualità.

Comparazione tra deferasirox (10 mg/kg) versus deferoxamina (35 mg/kg)

Un aumento statisticamente significativo dei livelli di ferritina sierica, valutato come differenza tra valori basali e finali dello studio, e' stato evidenziato nel gruppo di pazienti trattati con deferasirox 10 mg/kg/die rispetto al gruppo di controllo trattato con deferoxamina (WMD 801, 95% CI 565.98 to 1036.02, $p < 0.00001$) (Figura 6B) (Cappellini *et al*, 2006). Il GRADE era basso.

Comparazione tra deferasirox (20 mg/kg) versus deferoxamina (40 mg/kg)

Un aumento statisticamente significativo dei livelli di ferritina sierica, valutato come differenza tra valori basali e finali dello studio, e' stato evidenziato nel gruppo di pazienti trattati con deferasirox 20 mg/kg/die rispetto al gruppo di controllo trattato con deferoxamina (WMD 328, 95% CI 121.65 to 534.35, $p = 0.002$) (Figura 6C) (Cappellini *et al*, 2006). Il GRADE relativo alla qualità dell' evidenza era basso.

Comparazione tra deferasirox (30 mg/kg) vs deferoxamina (51 mg/kg)

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei livelli di ferritina sierica, valutate come differenze tra valori basali e finali dello studio, nel gruppo di pazienti trattati con deferasirox 30 mg/kg/die rispetto ai pazienti trattati con deferoxamina del gruppo di controllo (Cappellini *et al*, 2006). (WMD 77.00, 95% CI -311.91 to 465.91, $p = 0.70$) (Figure 6D) (Tavola 3).

Prodotto 5: Escrezione urinaria del ferro

Comparazione tra deferiprone piu' deferoxamina versus altri chelanti

L'escrezione urinaria del ferro è stata misurata in due trials (Aydinok *et al*, 2007; Gomber *et al*, 2004) (Aydinok 2007, mg/kg/day); Gomber 2004, mg/day) in 18 pazienti che assumevano deferiprone piu' deferoxamina, ed in 19 pazienti nel gruppo di controllo, che includeva 12 pazienti che assumevano deferiprone (Aydinok *et al*, 2007) e 7 che praticavano terapia con deferoxamina (Gomber *et al*, 2004) (Figura 7A). L'escrezione urinaria di ferro era significativamente piu' elevata nei pazienti che praticavano terapia con deferiprone piu' deferoxamina (WMD 1.28, 95% CI 0.53 to 2.02, $p = 0.0008$). Il GRADE era basso. Il grado dell'eterogeneità della casistica per questo prodotto non era statisticamente significativo ($CHI^2 = 1.74$, $df = 1$, $p = 0.19$, $I^2 = 43\%$).

Comparazione tra terapia sequenziale alternata deferiprone/deferoxamina versus deferoxamina

L'escrezione urinaria del ferro era significativamente piu' elevata nel gruppo trattato con terapia sequenziale alternata deferiprone/deferoxamina rispetto al gruppo di controllo trattato con

deferoxamina (Abdelrazik *et al*, 2007) (WMD 0.23, 95% CI 0.04 to 0.42, p=0.02) (Figura 7B). La determinazione del GRADE risultava avere una qualità dell'evidenza molto bassa.

DISCUSSIONE

Lo scopo di questa review sistematica è di effettuare una valutazione dell'efficacia della deferoxamina, del deferiprone e del deferasirox in varie forme di somministrazione.

I risultati della meta-analisi suggeriscono che la frazione d'eiezione, determinata a fine terapia, è significativamente più elevata dopo terapia combinata (deferiprone più deferoxamina) (Figura 4) o dopo terapia sequenziale-alternata deferiprone/deferoxamina (Figure 4). La concentrazione di ferro intraepatico è diminuita in maniera statisticamente significativa dopo terapia combinata deferiprone più deferoxamina (Figura 4). La concentrazione di ferro cardiaco (T2*), determinata a fine terapia, non evidenzia delle variazioni statisticamente significative dopo terapia combinata deferiprone più deferoxamina (Figura 5) né dopo terapia sequenziale-alternata deferiprone/deferoxamina (Figura 5). I valori di ferritina sierica, misurati come differenza tra valore finale e basale, incrementano, in maniera statisticamente significativa, dopo terapia con deferasirox alla dose giornaliera di 5 mg pro chilo, 10 mg pro chilo e 20 mg pro chilo (Figura 6). L'escrezione di ferro urinario incrementa, in maniera statisticamente significativa, dopo terapia combinata deferiprone più deferoxamina (Figure 7) e dopo terapia sequenziale-alternata deferiprone/deferoxamina (Figure 7).

L'insufficienza cardiaca secondaria a sovraccarico di ferro è, com'è noto, la più comune causa di "exitus" nei pazienti con talassaemia major, essendo responsabile all'incirca del 70% dei decessi (Borgna Pignatti *et al*, 2004). Per tale motivo, mantenere la frazione d'eiezione sopra il limite raccomandato del 55% (Cogliandro *et al*, 2008) può essere della massima importanza al fine di prevenire il determinarsi di un'insufficienza cardiaca. Il rilievo di una più elevata frazione d'eiezione, rilevata durante la terapia combinata deferiprone più deferoxamina (Figura 4) o della terapia sequenziale-alternata deferiprone/deferoxamina (Figura 4), è in accordo con la letteratura che riporta una riduzione di mortalità, dovuta a danno cardiaco, in pazienti trattati con deferiprone durante studi retrospettivi e prospettici (Borgna-Pignatti *et al*, 2006; Maggio *et al*, 2009; Maggio *et al*, 2009; Modell *et al*, 2008). La più bassa concentrazione del ferro intraepatico, durante la terapia combinata deferiprone più deferoxamina può trovare spiegazione nella già descritta azione sinergica tra questi due chelanti del ferro (Link *et al*, 2001; Giardina *et al*, 2001). La maggiore efficacia della terapia combinata deferiprone più deferoxamina si può spiegare come il risultato del trasferimento di ferro chelato dal deferiprone alla deferoxamina (cosiddetto "shuttle hypothesis", Link *et al*, 2001; Giardina *et al*, 2001). La concentrazione del ferro cardiaco (T2*), alla fine della terapia, non mostra differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con terapia combinata deferiprone più deferoxamina rispetto a quelli trattati con solo deferoxamina (Tanner *et al*, 2007) (Figure 5A). Un diverso risultato, però, è stato riportato da Tanner *et al*, 2007 utilizzando una metodologia di analisi statistica differente. Tale differenza potrebbe spiegare la diversità tra i due risultati. Tali rilievi suggeriscono la necessità di trials clinici multicentrici randomizzati, con un numero adeguato di

pazienti, per determinare, in maniera certa, se ci sono, tra i diversi chelanti in uso, delle differenze in termini di efficacia clinica nella rimozione del ferro cardiaco, determinata tramite variazione a fine trattamento del segnale T2* cardiaco. La comparazione tra la somministrazione di diversi dosaggi di deferasirox – 5 mg pro chilo, 10 mg pro chilo e 20 mg pro chilo – versus la deferoxamina, ha mostrato un aumento dei livelli di ferritina sierici al termine dello studio (Cappellini *et al*, 2006). Tali dosaggi di deferasirox sembrano troppo bassi perché ottengano una riduzione rilevabile dei livelli di ferritina nei gruppi trattati. Però' anche la riduzione dei livelli di ferritina ottenuta con dosaggi di deferasirox di 30 mg pro chilo non era statisticamente significativa se comparata alla terapia con deferoxamina (Cappellini *et al*, 2006). A questo proposito, Cohen *et al*, 2008, hanno suggerito un effetto della dose e del fabbisogno trasfusionale nei pazienti trattati con deferasirox rispetto a quelli trattati con deferoxamina. Uno studio recente, prospettico, non randomizzato, suggerisce un maggiore effetto del deferasirox a dosaggi superiori a 30 mg pro chilo in un'ampia coorte di pazienti (Taher *et al*, 2009). E', tuttavia, difficile valutare la rilevanza di tale risultato, mancando un gruppo di controllo (Taher *et al*, 2009).

Questa revisione sistematica della letteratura presenta, tuttavia, dei limiti importanti. La qualità dei trials randomizzati inclusi è molto bassa, in quanto solo il 50% degli studi (n=8) mostra una generazione adeguata della sequenza di randomizzazione, mentre solo il 25% dei trials mostrano un basso rischio di bias riguardo un'adeguata assegnazione del trattamento e di blinding; inoltre solo il 7.4% dei trials mostrano un basso rischio di bias per altri bias (assenza di conclusioni non-selettive, etc.)

In conclusione, sono presenti, in letteratura, pochi trials condotti con un "design" ottimale, esiste un'eterogeneità nei dati riportati tra i vari trials e sono riportate diverse tipologie di trattamento (Tavole 3-4). Molti studi, infine, sono stati esclusi dall'analisi per non possedere i criteri minimi per essere considerati dei trials controllati randomizzati.

Implicazioni per la pratica

Questa "review" sistematica con meta-analisi dei trials clinici randomizzati non suggerisce alcuna variazione nei protocolli di trattamento ferrochelante. L'evidenza che sostiene l'efficacia della terapia combinata e sequenziale alternata deferiprone più deferoxamina dovrebbe essere confermata in trials clinici randomizzati più ampi prima di poter avere implicazioni definitive per la pratica clinica.

Implicazioni per la ricerca

Questa "review" suggerisce che sono necessari: (1) trials clinici randomizzati con un numero maggiore di pazienti e di più lunga durata per ciascuna comparazione tra chelanti; (2) migliore qualità dei futuri trials clinici; (3) minore eterogeneità nelle metodologie dirette ed indirette di misurazione del sovraccarico di ferro.

Bibliografia

- Abdelrazik, N. (2007) Pattern of iron chelation therapy in Egyptian beta thalassemic patients: Mansoura University Children's Hospital experience. *Hematology*,12,577-585.
- Abetz, L., Baladi, J.F., Jones, P. & Rofail, D. (2006) The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*,4,73.
- Addis, A.,Loebstein,R.,Koren, G. & Einarson, T.R. (1999) Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55, 1-6.
- Atkins, D., Eccles, M., Flottorp, S., Guyatt, G.H., Henry, D., Hill, S., Liberati, A., O'Connell, D., Oxman, A.D., Phillips, B., Schünemann, H., Edejer, T.T., Vist, G.E. & Williams, J.W. ; GRADE Working Group. (2004) Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Service Research*, 4,38.
- Aydinok, Y., Ulger, Z., Nart, D., Terzi, A., Cetiner, N., Ellis, G., Zimmermann, A. & Manz, C. (2007) A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*, 92, 1599-1606.
- Borgna-Pignatti, C., Cappellini, M.D., De Stefano, P., Del Vecchio, G.C., Forni, G.L., Gamberini, M.R., Ghilardi, R., Piga, A., Romeo, M.A., Zhao, H. & Cnaan, A. (2006). Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*, 107, 3733-7.
- Borgna-Pignatti, C., Rigolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., Cappellini, M.D., Del Vecchio, G.C., Romeo, M.A., Forni, G.L., Gamberini, M.R., Ghilardi, R., Piga, A. & Cnaan, A. (2004) Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*,89,1187-1193.
- British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary (BNF). No. 53, March 2007. London: BMA and RPS; 2007. URL: www.bnf.org/bnf/.
- Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A., Bejaoui, M., Perrotta, S., Agaoglu, L., Aydinok, Y., Kattamis, A., Kilinc, Y., Porter, J., Capra, M., Galanello, R., Fattoum, S., Drelichman, G., Magnano, C., Verissimo, M., Athanassiou-Metaxa, M., Giardina, P., Kourakli-Symeonidis, A., Janka-Schaub, G., Coates, T., Vermeylen, C., Olivieri, N., Thuret, I., Opitz, H., Ressayre-Djaffer, C., Marks, P. & Alberti, D. (2006) A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily iron chelator; in patients with beta-thalassemia. *Blood*, 107, 3455-3462.
- Caro, J.J., Huybrechts, K.F. & Gree, T.C. (2002) Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review. *BMC Blood Disorders*, 2, 4.
- Cogliandro, T., Derchi, G., Mancuso, L., Mayer, M.C., Pannone, B., Pepe, A. Pili, M., Bina, P., Cianciulli, P., De Sanctis, V. & Maggio, A. ; Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SoSTE). (2008) Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 9, 515-525.
- Cohen, A.R., Glimm, E. & Porter, J.B. (2008) Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in b-thalassemia major. *Blood*,111, 583-587.
- Crowther, M., Lim, W. & Crowther, M.A. (2010) Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood*, 116, 3140-3146.
- El-Beshkawy, A., Manz, C., Naja, M., Eltagui, M., Tarabishi, C., Youssry, I., Sobh, H., Hamdy, M., Sharaf, I., Mostafa, A., Shaker, O., Hoffbrand, A.V. & Taher, A. (2008) Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Annals of Hematology*, 87, 545-550.
- Electronic Medicines Compendium.Desferal—summary of product characteristics. URL: <http://emc.Medicines.org.uk/>. Accessed 28 September 2006.
- EMA. Ferriprox EPAR. 1999, URL: www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ferriprox/ferriprox.htm
- EMA. Ferriprox: annex I – summary of product characteristics. 2007. URL: www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ferriprox/ferriprox.htm. Accessed 2 February 2007.
- Franchini, M.&Veneri D.(2004) Iron overload and hematologic malignancies.*The Hematology Journal*, 5, 381-383.

- Galanello, R., Kattamis, A., Piga, A., Fischer, R., Leoni, G., Ladis, V. Voi, V., Lund, U. & Tricta, F. (2006) 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. *Haematology*, 91, 1241-1243.
- Giardina, P.J. & Grady, R.W. (2001) Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update. *Seminars in Hematology*, 38,360-366.
- Gomber, S., Saxena, R. & Madan, N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. *Indian Pediatrics*, 41, 21-27.
- Ha, S.Y., Chik, K.W., Ling, S.C., Lee, A.C., Luk, C.W., Lam, C.W. Ng, I.O. & Chan, G.C. (2006) A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin*, 30, 263-274.
- Handbook rev man 5.0 <http://ims.cochrane.org/revman/documentation>.
- Kjaergaard, L., Villumsen, J.& Gluud, C. (2001) Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine*,135:982-989.
- Link,G., Konijn,A.M., Breuer, W., Cabantchik, Z.I. & Hershko, C. (2001) 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. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 138, 130-138.
- Maggio, A., Capra, M., Pepe, A., Mancuso, L., Cracolici, E., Vitabile, S. Rigano, P., Cassarà, F. & Midiri, M. (2008) A critical review of non invasive procedures for the evaluation of body iron burden in thalassemia major patients. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 6, [Suppl 1], 193-203.
- Maggio, A., D'Amico, G., Morabito, A., Capra, M., Ciaccio, C., Cianciulli, P., Di Gregorio, F., Garozzo, G., Malizia, R., Magnano, C., Mangiagli, A., Quarta, G., Rizzo, M., D'Ascola, D.G., Rizzo, A. & Midiri, M. (2002) Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Molecules & Diseases*, 28, 196-208.
- Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., Cuccia, L., Gagliardotto, F., Filosa, A. Romeo, M.A., Magnano, C., Caruso, V., Argento, C., Gerardi, C., Campisi, S., Violi, P., Malizia, R., Cianciulli, P., Rizzo, M., D'Ascola, D.G.,Quota, A., Prossomariti, L., Fidone, C., Rigano, P., Pepe, A., D'Amico, G., Morabito, A. & Gluud, C. (2009) Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *British journal of haematology*, 145, 245-254.
- Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., Cuccia, L., Gagliardotto, F., Filosa, A. Magnano, C., Rizzo, M., Caruso, V., Gerardi, C., Argento, C., Campisi, S., Cantella, F., Commendatore, F., D'Ascola, D.G., Fidone, C., Ciancio, A., Galati, M.C., Giuffrida, G., Cingari, R., Giugno, G., Lombardo, T., Prossomariti, L., Malizia, R., Meo, A., Roccamo, G., Romeo, M.A., Violi, P., Cianciulli, P. & Rigano, P. (2009). Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: A prospective multicenter randomised clinical trial Under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Molecules & Diseases*, 42, 247-251.
- Maggio, A. (2007) Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *British Journal of Haematology*, 138, 407-421.
- Malaysian Health Technology Assessment Unit Management of Thalassemia Kuala Lumpur: Malaysian Health Technology Assessment Unit MHTAU; 2003
- McLeod, C., Fleeman, N., Kirkham, J., Bagust, A., Boland, A., Chu, P., Dickson, R., Dunder, Y., Greenhalgh, J., Modell, B., Olujohungbe, A., Telfer, P. & Walley, T. (2009) Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional hemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 13,iii-iv, ix-xi, 1-121.
- Modell, B. & Darlison, M. (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 480-487.
- Modell, B., Khan, M., Darlison, M., Westwood, M.A., Ingram, D. & Pennell, D.J.(2008) Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 10, 42.
- Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cookm D.J., Jadadm, A.R., Moher, M. ,Tugwell, P., Klassen, TP. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 352, 609-613.
- Mourad, F.H., Hoffbrand, A.V., Sheikh-Taha, M., Koussa, S., Khoriatym A.L. & Taher, A. (2003) Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *British Journal of Haematology*, 121,187-189.

- Nisbet-Brown, E., Olivieri, N.F., Giardina, P.J., Grady, R.W., Neufeld, E.J., Sèchaud, R., Krebs-Brown, A.J., Anderson, J.R., Alberti, D., Sizer, K.C. & Nathan, D.G. (2003) Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, 361,1597–1602.
- Origa, R., Bina, P., Agus, A., Crobu, G., Defraia, E., Dessì, C. Leoni, G., Muroli, P.P. & Galanello, R. (2005) Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassaemia major. *Haematology*, 90,1309-1314.
- Pennell, D.J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., Gotsis, E.D., Tanner, M.A., Smith, G.C., Westwood, M.A., Wonke, B. & Galanello, R. (2006) Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in betathalassaemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 107, 3738–3744.
- Piga, A., Galanello, R., Forni, G.L., Cappellini, M.D., Origa, R., Zappu, A., Donato, G., Bordone, E., Lavagetto, A., Zanaboni, L., Sechaud, R., Hewson, N., Ford, J.M., Opitz, H. & Alberti, D. (2006) Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*, 91 , 873–880.
- Porter, J., Cohen, A., Kwiatkowski, J. Transfusion and iron chelation. In: Steinberg, M., Forget, B., Higgs, D., Weatherall, D., eds. (2009) Disorders of Hemoglobin. New York: *Cambridge University Press*, 689-744.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008).
- Roberts, D.J., Rees, D., Howard, J., Hyde, C., Alderson, P. & Brunskill, S. (2005) Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database System Review*, CD004450.
- Taher, A., El-Beshlawy, A., Elalfy, M.S., Al, Zir. K, Daar, S., Habr, D., Kriemler-Krahn, U., Hmissi, A. & Al Jefri, A.(2009) Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *European Journal of Haematology*, 82, 458-465.
- Tanner, M.A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G.C., Westwood, M.A., Agus, A., Roughton, M., Assomull, R., Nair, S.V., Walker, J.M. & Pennell, D.J.(2007) 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*, 115,1876-1884.
- Vanorden, H.E. & Hagemann, T.M. (2006) Deferasirox--an oral agent for chronic iron overload. *The Annals of Pharmacotherapy*, 40, 1110-1117.
- Weatherall, D. (2010) The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*, 115, 4331-4336.
- Wood, L., Egger, M., Gluud, L.L., Schulz, K.F., Jüni, P., Altman, D.G., Gluud, C., Martin, R.M., Wood, A.J., Sterne, J.A. (2008) Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *British Medical Journal*, 336, 601-5.
- Yarali, N., Fisgin, T., Duru, F., Kara, A., Ecin, N., Fitoz, S. & Erden, I. (2006) Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 28, 11-16.
- Yardumian, A., Telfer, P. & Darbyshire, P. Standards for the clinical care of childrens and adults with Thalassaemia in the UK. *United Kingdom Thalassaemia Society* 2nd edition 2008

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Research flow-chart

Figure 2: Risk of bias summary

Figure 3: Risk of bias graph for each study

Figure 4. Foster plot analysis of the outcomes 1 and 2.

Figure 5. Foster plot analysis of the outcomes 3.

Figure 6. Foster plot analysis of the outcome 4.

Figure 7. Foster plot analysis of the outcome 5.

FIGURES

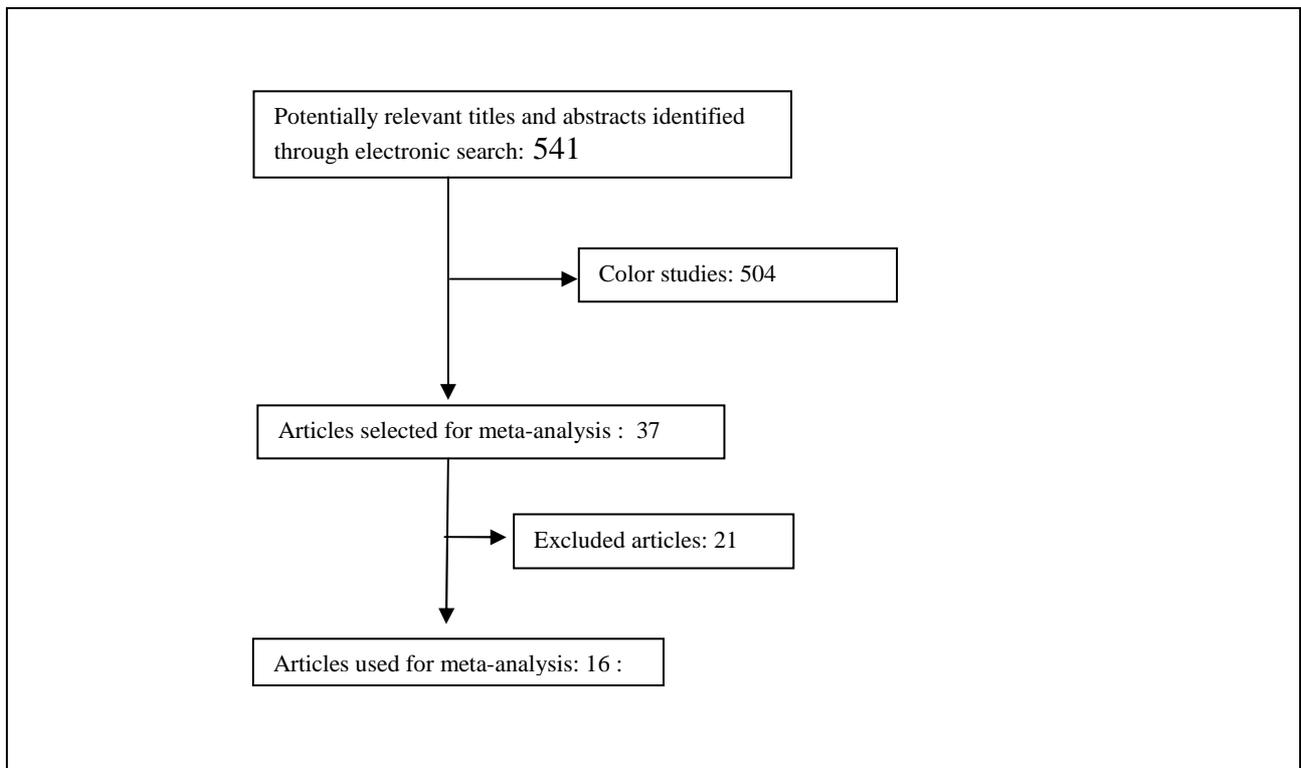


Figure 1

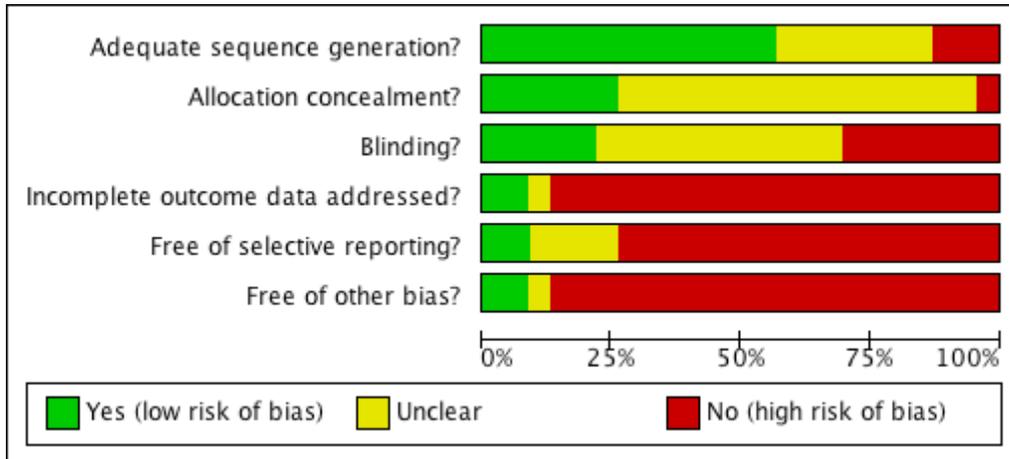
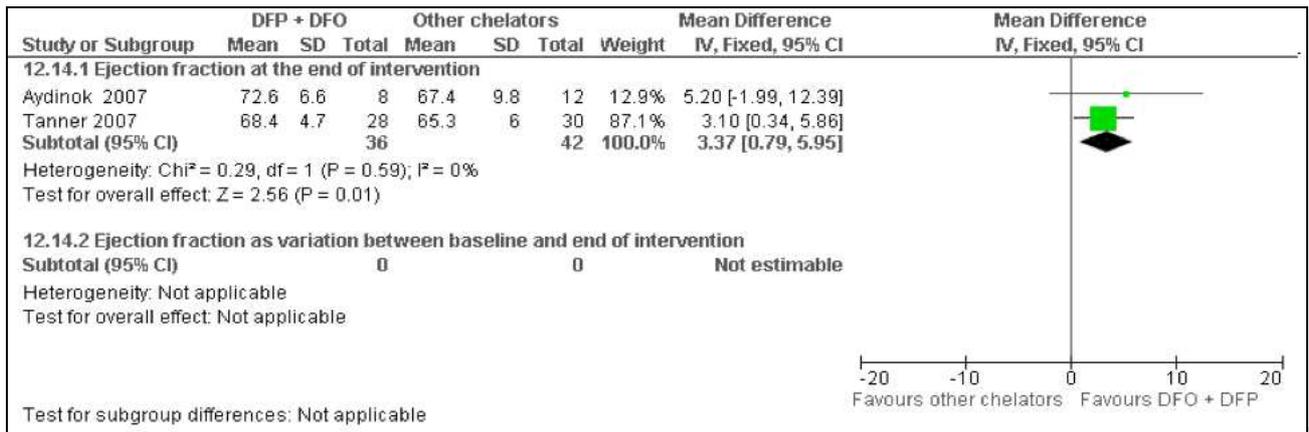


Figure 2

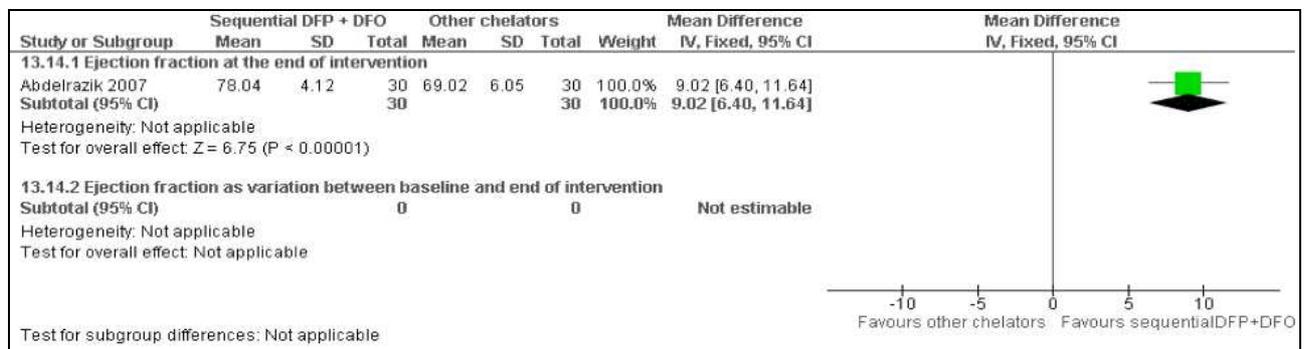
	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Abdelrazik 2007	?	?	?	+	-	-
Aydinok 2007	+	-	+	-	-	-
Cappellini (10) 2006	+	?	-	-	-	-
Cappellini (20) 2006	+	?	-	-	-	-
Cappellini (30) 2006	+	?	-	-	-	-
Cappellini (5) 2006	+	?	-	-	-	-
El-Beshlawy (1) 2008	?	?	?	-	-	+
El-Beshlawy (2) 2008	?	?	?	-	-	+
Galanello, 2006	+	-	?	-	-	-
Gomber 2004	?	?	?	-	-	-
Ha (1) 2006	+	?	-	-	-	-
Ha (2) 2006	+	?	-	-	-	-
Maggio 2002	+	+	?	-	+	-
Maggio 2008	+	+	?	-	?	-
Mourad 2003	?	?	?	+	-	?
Nibset-Brown(10)2003	-	+	+	-	?	-
Nibset-Brown(20)2003	-	+	+	-	?	-
Nibset-Brown(40)2003	-	+	+	-	?	-
Pennell 2006	?	?	?	-	-	-
Piga (1) 2006	+	?	?	-	-	-
Piga (2) 2006	+	?	?	-	-	-
Tanner 2007	?	?	+	?	+	-
Yarali N 2006	+	?	-	-	-	-

Figure 3

Outcome 1: Ejection fraction at the end of intervention

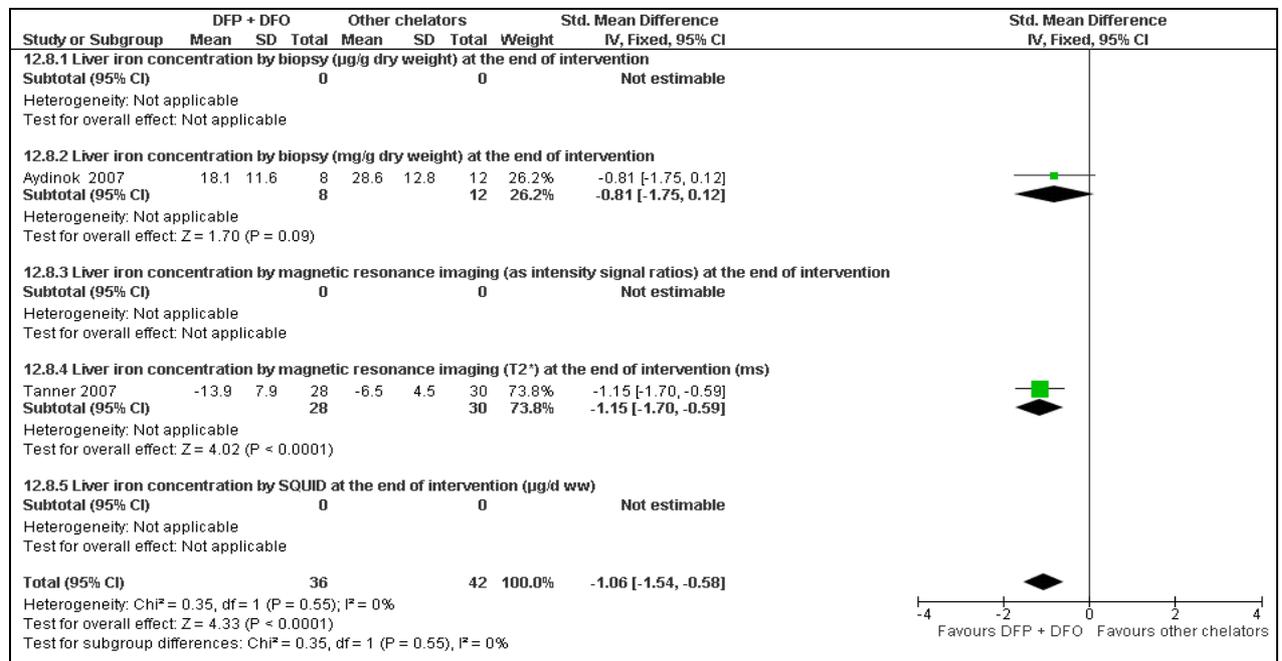


Associated deferiprone plus deferoxamine versus other chelators



(b) Sequential deferiprone and deferoxamine versus deferoxamine

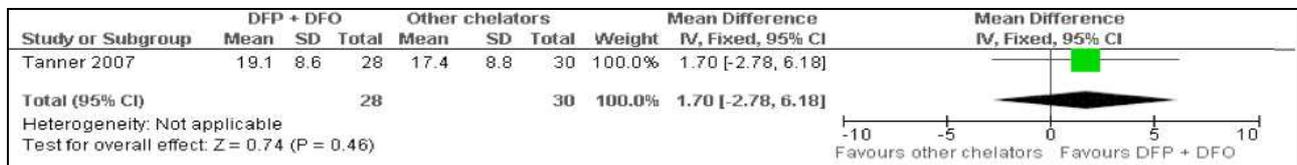
Outcome 2: Liver iron concentration at the end of treatment



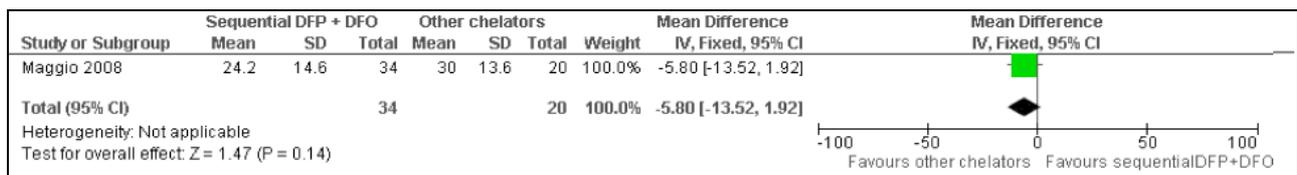
(c) Associated Deferiprone plus deferoxamine versus deferiprone

Figure 4

Outcome 3: Myocardial Iron concentration (evaluated by MR T2*) at the end of the intervention



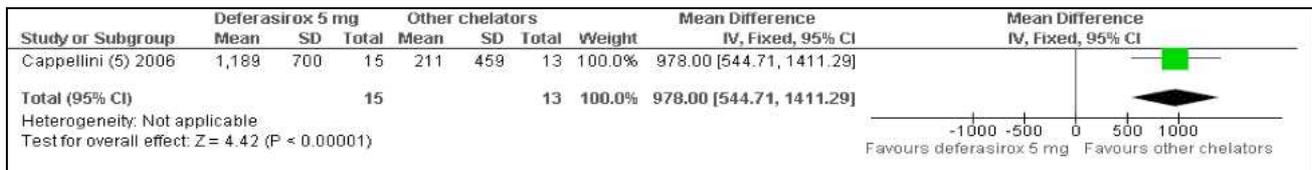
(a) Associated deferiprone plus deferoxamine versus deferoxamine



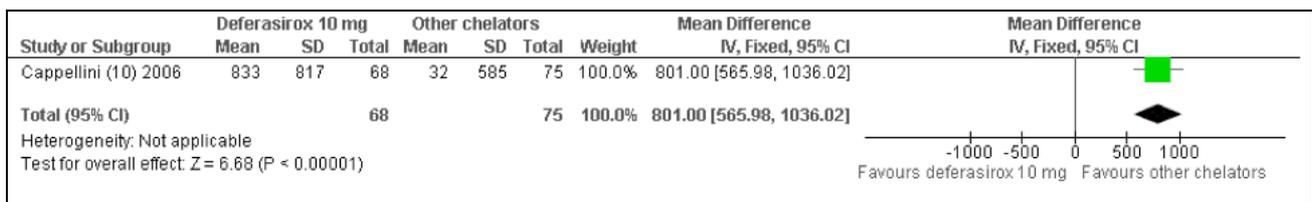
(b) Sequential deferiprone and deferoxamine versus deferoxamine

Figure 5

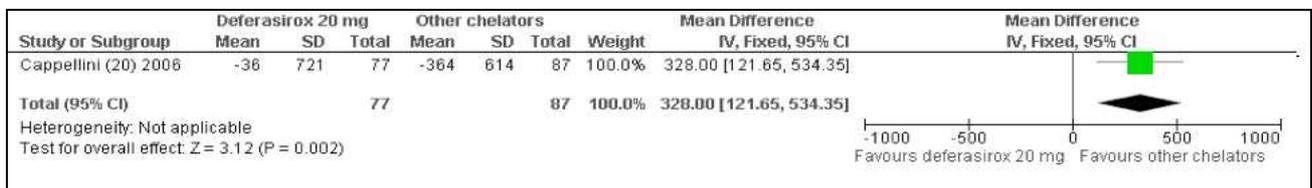
Outcome 4: Serum ferritin as difference between final versus basal values



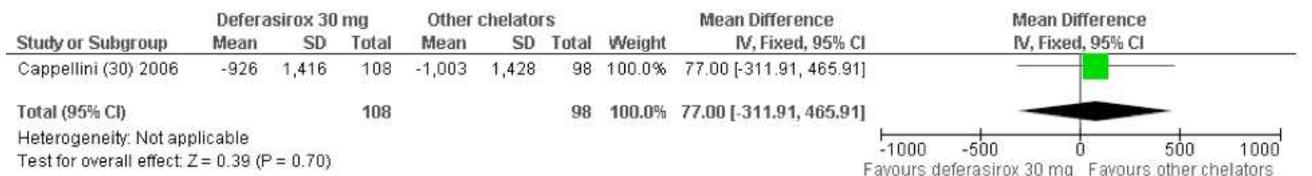
(a) Deferasirox 5 mg versus deferoxamine



(b) Deferasirox 10 mg versus deferoxamine



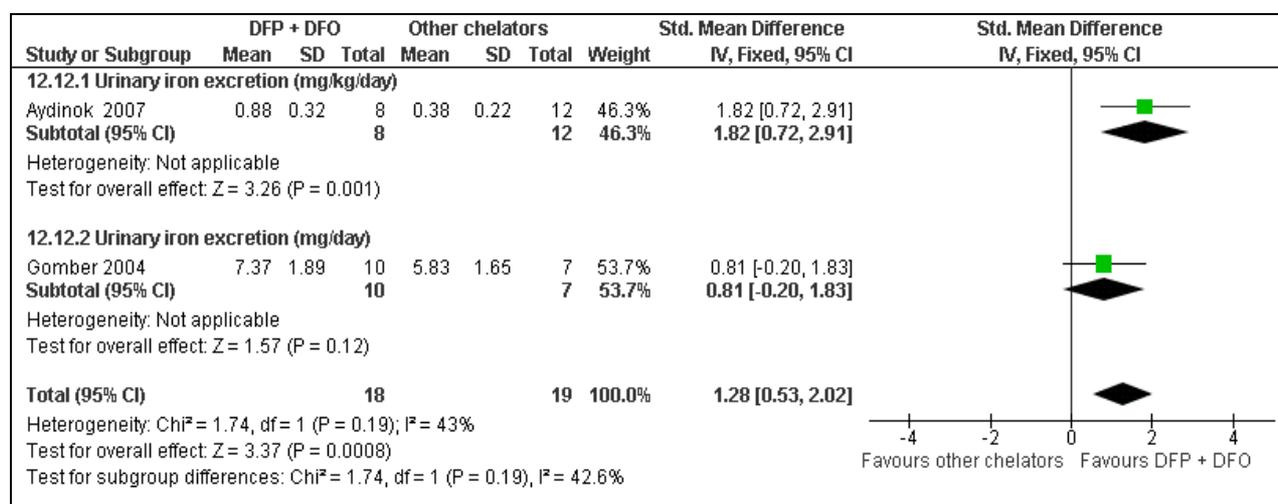
(c) Deferasirox 20 mg versus deferoxamine



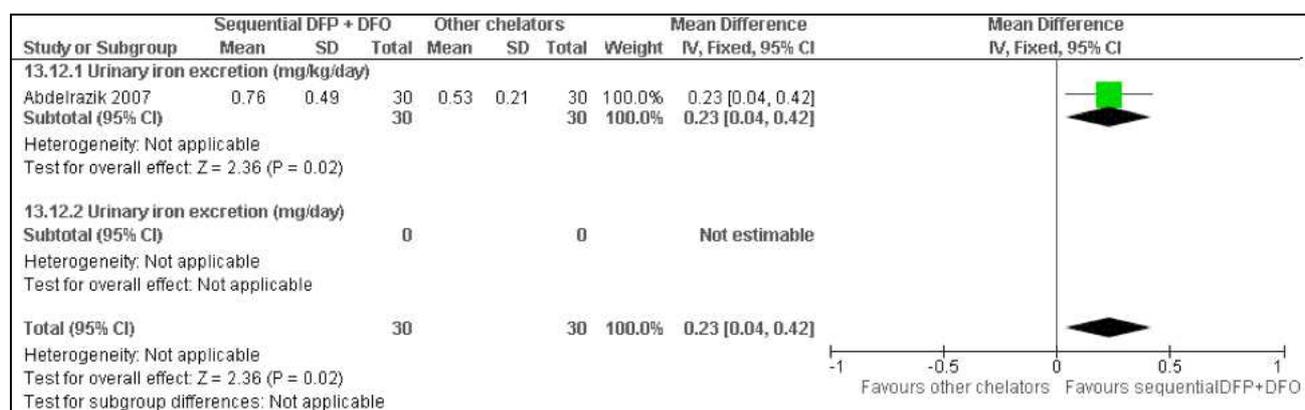
(d) Deferasirox 30 mg versus deferoxamine

Figure 6

Outcome 5 urinary iron excretion



(a) Associated deferiprone plus deferoxamine versus other chelators



(b) Sequential deferiprone and deferoxamine versus deferoxamine

Figure 7

	Inclusion criteria	Exclusions criteria
Patient populations	Patients with thalassaemia major Regardless of age	Patients with other forms of thalassaemia or chronic anaemia requiring blood transfusion.
Interventions/comparators	Deferoxamine (DFO) versus placebo or different route of administration Deferiprone (DFP) versus DFO Deferasirox versus DFO Combined therapy (DFO plus DFP) versus DFO or DFP alone Sequential therapy (DFP-DFO) versus DFP or DFO alone	
Types of studies	Randomised clinical trials	Editorials, letters, opinions, case reports, cross-over trials, non-randomised studies, quasi-randomised studies, Non-English language papers.
Outcomes	Ejection fraction Liver Iron Concentration Magnetic resonance T2* Serum ferritin as difference between baseline and the end of treatment Urinary iron excretion	

Table 1. Study Design

	Comparison		EXP	CTRL	EXP N. Pts	CTRL N. Pts	Author
	M O N O T H E R A P Y	1		DFO bolus /day	s.c.i. ¹	10	10
2			DFP	DFO	10	10	Gomber <i>et al</i> , 2004 ³³
			DFP	DFO	6	7	Ha <i>et al</i> , 2006 ⁴⁵
			DFP	DFO	71	73	Maggio <i>et al</i> , 2002 ⁴⁷
			DFP	DFO	21	23	El Beshlawy <i>et al</i> , 2008 ⁵⁰
			DFP	DFO	29	32	Pennell <i>et al</i> , 2006 ⁴¹
3			DFX (10 mg)	Placebo	5	5	Nibset-Brown <i>et al</i> , 2003 ⁴⁶
4			DFX (20 mg)	Placebo	6	5	Nibset-Brown <i>et al</i> , 2003 ⁴⁶
5			DFX (40 mg)	Placebo	7	5	Nibset-Brown <i>et al</i> , 2003 ⁴⁶
6	DFX (5 mg)		DFO	15	14	Cappellini <i>et al</i> , 2006 ³²	
7	DFX (10 mg)		DFO	78	79	Cappellini <i>et al</i> , 2006 ³²	
8	DFX (20 mg)		DFO	84	91	Cappellini <i>et al</i> , 2006 ³²	
9		DFX (30 mg)	DFO	119	106	Cappellini <i>et al</i> , 2006 ³²	
A S S O C I A T E D	10	10.0 vs DFP	DFP+DFO	DFP	12	12	Aydinok <i>et al</i> , 2007 ²⁹
		10.1 vs DFO	DFP+DFO	DFO	10	10	Gomber <i>et al</i> , 2004 ³³
			DFP+DFO	DFO + placebo	32	33	Tanner <i>et al</i> , 2007 ¹³
			DFP+DFO	DFO	22	23	El-Beshlawy <i>et al</i> , 2008 ⁵⁰
			DFP+DFO	DFO	20	16	Ha <i>et al</i> , 2006 ⁴⁵
			DFP+DFO	DFO	11	14	Mourad <i>et al</i> , 2003 ⁴⁸
S E Q U E N T I A L	11	11.0 vs DFP	DFP -DFO	DFP	105	108	Maggio <i>et al</i> , 2008 ³¹
		11.1 vs DFO	DFP -DFO	DFO	29	30	Galanello <i>et al</i> , 2006 ⁴⁴
			DFP -DFO	DFO	30	30	Abdelrazik <i>et al</i> , 2007 ³⁰

¹s.c.i.= subcutaneous continuous infusion; EXP: experimental interventions, CTRL: control interventions = ; = ; =.

Table 2. Type of comparison among interventions reported in randomised clinical trials included in the systematic review with meta-analyses.

Interventions	Control Group		
	Dosage of DFP (mg/kg/day)	Dosage of DFO (mg/kg)	Versus other chelators
Aydinok 2007 ²⁹	75	40-50 for 2 days/week	Deferiprone 75 mg/kg/day
Gomber 2004 ³³	75	40 for 2 days/week	Deferoxamine 40 mg/kg/day for 5 days/week
Tanner 2007 ¹³	75	40-50 for many days minimum 5 days	Deferoxamine 40-50 mg/kg/day for minimum 5 days or more
El_Beshlawy 2008 ⁵⁰	60-83	23-50 for 2 days/week	Deferoxamine 25-50 mg/kg/day for 5 nights
Ha 2006 ⁴⁵	75	30-60 for 2 days/week	Deferoxamine 30 -60 mg/kg/day for 5-7 days
Mourad 2003 ⁴⁸	75	Total of 2 gr for 2 days	Deferoxamine 40-50 mg/kg/day for 5-7 days/week

Table 3. Combined chelation treatment: different schedules of administration.

Interventions

Control Group

	Interventions		Control Group
	Dosage of DFP mg/kg days	Dosage of DFO mg/kg/ days	
Maggio 2008 ³¹	75 4	50 3	Deferiprone 75 mg/kg/day
Galanello 2006 ⁴⁴	75 5	N.R. 2	Deferoxamine 34.8 for 5-7 days
Abdelrazik 2007 ³⁰	75 for 4 days a week	40 for 2 days	Deferoxamine 40 mg/kg/day for 5-7 days

N.R.= Not Reported

Table 4. Sequential chelation treatment: different schedules of administration.