



Aandacht voor secundaire ijzerstapeling bij hemato-oncologie patiënten: overbodig of broodnodig?

Auteurs: Mw. Drs. M.P.A. Verwimp-Hoeks¹, Mw. Dr. M.G.J. van Kraaij², Dhr. Prof. Dr. J.J. Zwaginga³

Trefwoorden: acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom, bloedtransfusie, ijzerstapeling

¹arts-onderzoeker/internist-hematoloog in opleiding, CCTR Sanquin/Radboudumc, ²internist-hematoloog/transfusiespecialist, Radboudumc/Sanquin, ³internist-hematoloog/transfusiespecialist, LUMC/Sanquin

Correspondentie graag richten aan:

Mw. Drs. M.P.A. Verwimp-Hoeks, CCTR Sanquin Bloedvoorziening, Plesmanlaan 1a, 2333 BZ Leiden, e-mailadres: m.p.a.verwimp-hoeks@lumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 23 oktober 2015, geaccepteerd 11 november 2015.

Samenvatting

Secundaire ijzerstapeling bij hemato-oncologie patiënten is te wijten aan toename van ijzeropname bij ineffektieve erythropoëse bij sommige vormen van het myelodysplastisch syndroom (MDS), maar met name ook aan de frequente RBC-transfusies bij alle hematologische patiënten. De zo ontstane overmaat aan exogeen ijzer is bij andere aandoeningen een bekende oorzaak van cardiomyopathie, lever schade en hormonale verstoringen. Ook bij de hemato-oncologische patiënt wordt ijzerstapeling steeds vaker in verband gebracht met verhoogde sterfte. Ondanks dit alles is de aandacht bij hematologen voor diagnostiek en behandeling van secundaire ijzerstapeling echter niet optimaal. De bijwerkingen van ijzerchelatie tezamen met de nog niet duidelijke aangetoonde positieve effecten ervan bij hun patiënten spelen hier mogelijk een rol. De OPTIMAL-studie moet meer duidelijkheid in deze materie gaan geven.

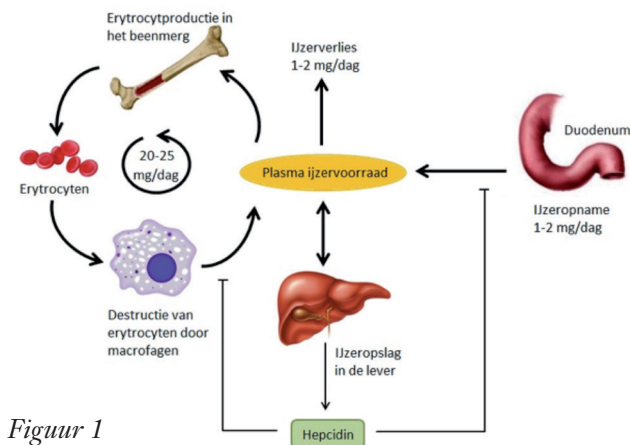
Inleiding

Patiënten met hemato-oncologische ziekten ontvangen afhankelijk van de ziekte-ernst en behandelingschema regelmatig rode bloedcel-transfusies (RBC). Hoewel transfusies de kwaliteit van leven positief beïnvloeden, is het onduidelijk of ze ook echt anemie-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit beperken. Dit is van belang omdat, naast de klassieke transfusiegerelateerde bijwerkingen, ijzerstapeling een nadeel is van frequente RBC-transfusies.

Het lichaam bevat +/- 2,5-4,0 gram ijzer waarvan het grootste deel essentieel is voor het zuurstoftransport in de RBC's. Maar ook voor de energieproductie, detoxificatie in de lever en DNA-synthese is ijzer van belang.¹ Omdat het alleen passief het lichaam kan verlaten door de turnover en desquamatie van darmepitheel of bij vrouwen via de menstruatie hoeft slechts 1-2 mg/dag uit de voeding opgenomen te worden voor ijzerhomeostase.² Hepcidine regelt deze opname actief. Hepcidine remt de opname van ijzer in het duodenum en het vrijkomen van



ijzer opgeslagen in macrofagen in de milt door degradatie van de cellulaire ijzertransporter ferroportin. De hepcidineproductie wordt gestimuleerd bij infectie/inflammatie en geremd wanneer er sprake is van ijzertekort.³ In het bloed wordt ijzer, nadat het vrijkomt uit afbraak van oude RBC's of na opname uit het duodenum, gebonden aan transferrine, waarna het vervolgens wordt getransporteerd naar de weefsels voor gebruik in fysiologische processen (zie Figuur 1). De productie van hepcidine wordt gereguleerd door ijzer zodat meer hepcidine wordt geproduceerd als er voldoende ijzer in het lichaam aanwezig is, wat de opname van ijzer beperkt.³



Figuur 1

Een teveel aan ijzer, zoals bijvoorbeeld ontstaat bij hemochromatose door een tekort aan of een disfunctionerend hepcidine, kan extreem schadelijk zijn. Een transfusie van twee eenheden RBC in dit opzicht bevat 200-250 mg ijzer, wat overeenkomt met $\frac{3}{4}$ van een jaarlijkse ijzerintake. Naast het feit dat een teveel aan ijzer in lever, milt en beenmerg wordt opgeslagen, komt als de ijzerbindende capaciteit van transferrine wordt overschreden het toxische 'non-transferrin bound iron' (NTBI) vrij. Deze kleine moleculen worden gemakkelijk opgenomen in parenchymaal weefsel van bijvoorbeeld hart, lever en endocriene organen alwaar de cellen worden beschadigd door vorming van reactieve zuurstofradicalen.¹ Daarnaast vermindert de ineffectieve erythropoëse in het beenmerg bij het myelodysplastisch syndroom nog eens extra de hepcidinesynthese met toename van de ijzerabsorptie uit de voeding als gevolg. Binnen de MDS-subtypen staat het type RARS hierom bekend.⁴ Toch lieten van Zwienen et al. in 2014 in dit blad al zien dat er weinig aandacht is in de klinische praktijk voor diagnostiek en behandeling van secundaire ijzerstapeling hemato-oncologie patiënten.⁵ In dit overzichtsartikel zullen wij de belangrijkste consequenties en de (on)zekerheden van diagnostiek en behandeling van secundaire ijzerstapeling bij hemato-oncologie patiënten bespreken.

Diagnostiek

Het serumferritine is de meest eenvoudige manier om een inschatting van de ijzervoorraad te krijgen. Helaas is het, aangezien het een acuut-fase eiwit is, een vrij specifieke marker. Gelijktijdige meting van CRP, het serieel meten van ferritine en extreem hoge waarden maken de bepaling specifiek. De transferrinesaturatie ofwel ijzerverzadigingsfractie is nuttig om de plek van ijzerstapeling vast te stellen. Een hoge waarde duidt op parenchymale ijzerstapeling, bij normale waarden kan er echter wel degelijk nog sprake kan zijn van reticulo-endotheliale ijzerstapeling.⁶ De gouden standaard in de diagnostiek van ijzerstapeling is nog altijd bepaling van de lever- en hartijzervoorraad in een biopt. Een lever- dan wel hartbiopsie is invasief en bij hemato-oncologie patiënten meestal niet wenselijk en/of mogelijk gezien de vaak aanwezige trombocytopenie. Derhalve is de MRI T2* in opkomst voor deze indicatie waarmee de ijzerconcentratie in hart en lever betrouwbaar wordt gekwantificeerd. Bij thalassemiepatiënten bleek het belang van lage T2*-waarden als maat voor hoge leverijzerconcentraties door progressieve, significante daling van linkerventrikel ejectiefraction bij T2*-waarden van <20ms.⁷ Ook bij transfusieafhankelijke MDS-patiënten werd er een relatie gevonden tussen lever T2*-waarden en het totale aantal ontvangen eenheden erythrocyten ($r=0.72$).⁸ Ijzerstapeling in het hart lijkt echter pas op te treden als de leverijzerconcentraties reeds lang te hoog zijn. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de lever ijzer/NTBI wegvangt uit de circulatie om het hart te beschermen tegen de schadelijke invloeden ervan.⁹ Nieuwe diagnostische technieken zoals bepaling van hepcidine en NTBI zijn nog niet voldoende gevalideerd voor gebruik in de klinische praktijk, alhoewel een hepcidine/ferritine-ratio theoretisch gezien erg informatief zou kunnen zijn. Een lage ratio betekent dat er meer ijzer is opgenomen in het lichaam dan nodig was. Momenteel bestaat er onder hematologen (nog) een beperkte aandacht voor transfusiegeïnduceerde ijzerstapeling.⁵ Screening blijft vaak achterwege omdat ijzerstapeling zeldzaam blijkt als de totale transfusieload minder is dan 20 eenheden RBC's.¹⁰ Tevens kunnen specifieke klachten zoals vermoeidheid, achterblijvende hematopoëse en levertestafwijkingen vele andere oorzaken hebben in deze patiëntengroep. De behandeling van ijzerstapeling is nog een extra horde waarbij de tot nu toe onbekende voordelen ervan nog niet op lijken te wegen tegen de vaak beperkte levensverwachting van patiënten, de onmogelijkheid van aderlaten en de bijwerkingen van ijzerchelatie.

Gevolgen

De meest voorkomende niet-leukemische doodsoorzaken bij MDS-patiënten zijn hartfalen (51%), infecties (31%), levercirrose (8%) en bloedingen (8%).¹¹ Goldberg et al. toonden aan in een grote Amerikaanse cohortstudie dat transfusieafhankelijke MDS-patiënten een fors hogere kans hadden op een cardiaal incident in drie jaar t.o.v. de niet-transfusieafhankelijke groep (82,4 versus 67,1%, $p < 0,001$).¹² Hierbij moet echter gezegd worden dat transfusieafhankelijke MDS-patiënten een diepere anemie hadden dan de niet-transfusieafhankelijke groep. Los van de transfusiegeïnduceerde ijzerbelasting beïnvloedt ook de anemie in dit opzicht de remodelering van het hart (structurele veranderingen in het myocard als gevolg van schade). Secundaire ijzerstapeling is dus hoogstens een additionele risicofactor voor het optreden van een cardiaal event. Anderszins hebben transfusie-afhankelijke MDS-patiënten tevens een hogere prevalentie van diabetes mellitus (44,4 versus 37,1%, $p = 0,10$) en infectieziekten (81 versus 55,7%, $p < 0,001$) ten opzichte van de niet-transfusieafhankelijke groep in de 3-jaars follow-up.¹² In tegenstelling tot β -thalassemiepatiënten treden bij transfusieafhankelijke hemato-oncologie patiënten endocriene stoornissen als hypo(para)thyreoïdie, hypopituitarisme en in-/subfertiliteit evenals het ontwikkelen van leverfalen niet op de voorgrond. Mogelijk ontvangen MDS - en met name AML-patiënten te weinig transfusies om deze complicaties te kunnen ontwikkelen. Anderzijds lieten Sanz et al. zien dat ijzerstapeling bij transfusieafhankelijke MDS-patiënten, naast een sterke negatieve associatie met totale overleving (HR 8,8, $p < 0,0001$), een verhoogd risico gaf op evolutie naar AML (HR 3,5, $p = 0,003$).¹³ De overmaat aan exogeen ijzer (NTBI) en de oxidatieve stress zou mogelijk additionele genomische schade veroorzaken. Deze en andere studies leggen een sterke associatie tussen transfusiegedimeerde secundaire ijzerstapeling als een onafhankelijke risicofactor voor een slechtere totale overleving door orgaanschade en zelfs voor versnelde evolutie naar AML.

Er is echter een belangrijke caveat bij al deze studies: anemie en dus transfusie-afhankelijkheid leidend tot ijzerstapeling blijft bij MDS-patiënten echter altijd een onafhankelijke uiting van de ziekte-ernst zelf. Dezelfde confounding speelt ook mee in studies over de mate van ijzerstapeling. Zo toonden Malcovati et al. in een groot 10-jaars cohort aan dat iedere stijging van ferritine boven de 1000 $\mu\text{g/L}$ de overleving significant deed afnemen bij transfusie-afhankelijke MDS-patiënten. Interessant genoeg worden de meest significante verschillen

gevonden bij de MDS-subtypen RA/RARS, de resultaten bij RCMD/RCMD-RS waren niet significant.¹⁴ Dit kan betekenen dat de MDS-subtypen met de langste mediane overleving meer vatbaar zijn voor de toxische effecten van ijzerstapeling.

Allogene transplantatiesetting

Meerdere observationele studies laten zien dat een hoge ferritinewaarde vóór de stamceltransplantatie een omgekeerde relatie heeft met totale - en ziektevrije overleving bij AML- en MDS-patiënten, zowel in de myeloablatieve als non-myeloablatieve setting.¹⁵⁻¹⁷ Er zijn aanwijzingen dat een hoog pretransplantatie ferritine, $>1000 \mu\text{g/L}$, geassocieerd is met het optreden van acute graft-versus-host ziekte (OR 3,11, $p = 0,001$).¹⁸ De studies over chronische graft-versus-host ziekte spreken elkaar echter tegen. Gezien de schaarste aan data kunnen er nog geen definitieve conclusies getrokken worden voor wat betreft associatie van ijzerstapeling en het optreden van graft-versus-host ziekte.

Infecties

Bijna alle bacteriën en schimmels hebben ijzer nodig voor hun overleving/replicatie. In geval van infectie reageert het lichaam met het verhogen van hepcidine waardoor er minder ijzer wordt vrijgemaakt uit enterocyten en macrofagen. Desondanks hebben pathogenen vaak een oplossing om hun ijzerhonger te stillen: sideroforen. Dit zijn kleine ijzerchelerende moleculen die ijzer vrijmaken uit bijvoorbeeld ferritine en transferrine. Het vrijgemaakte ijzer wordt vervolgens opgenomen door de pathogenen.¹⁹ Pretransplantatie ferritine en CRP-waarden blijken inderdaad voorspellende factoren voor het optreden van bacteriële infecties op dag +30 posttransplantatie. De hazard ratio van een ferritine $>700 \mu\text{g/L}$ voor het optreden van een bacteriële infectie was 4,00 (95% CI 1,32-12,17). Septische shock met orgaanfalen werd alleen gezien bij de patiënten die voorafgaand aan de transplantatie een verhoogd ferritine en/of CRP hadden.²⁰ Tachibana et al. laten aanvullend zien dat een pretransplantatie ferritine van $>1000 \mu\text{g/L}$ t.o.v. lagere waarden een significant hogere incidentie van bacteriëmieën binnen 100 dagen na allogene stamceltransplantatie oplevert (42,1 versus 21,1%, HR 2,84, 95% CI 1,18-6,85).²¹ Naast bacteriële infecties zijn invasieve schimmelinfecties zoals aspergillose gevreesd bij intensief behandelde hemato-oncologie patiënten. Ook hiervoor lijken verhoogde pretransplantatie ferritinewaarden een risicofactor.²² Bij deze infecties spelen echter nog vele andere factoren een rol zoals langdurige neutropenie, gebruik van corticosteroiden en graft-versus-host ziekte.²³



IJzer-reducerende therapie:

Depletie van overtollig opgeslagen ijzer is mogelijk door flebotomieën of ijzerchelatietherapie. Afhankelijk van het Hb-gehalte en de tolerantie van de patiënt is een flebotomie een eenvoudige, relatief goedkope en effectieve manier om overtollig opgeslagen ijzer uit het lichaam te verwijderen. Het lagere uitgangs-Hb bij hematologische patiënten is echter vaak beperkend. Bij medicamenteuze ijzerchelatietherapie wordt de ijzeruitscheiding bevorderd door complexvorming van de chelator met ijzer en zorgt voor depletie van plasma NTBI en tevens voor graduele verwijdering van intracellulair ijzer. Er zijn drie ijzerchelatoren in Nederland beschikbaar, nl. deferoxamine (Desferal[®]) dat via een subcutaan pompje wordt toegediend en de orale middelen deferipron (Ferriprox[®]) en deferasirox (Exjade[®]). Deferoxamine is het middel waarmee de meeste ervaring is opgedaan met name bij hemoglobopathiepatiënten, waar een sterk overlevingsvoordeel is aangetoond.²⁴ Vaak wordt vanwege patiëntvriendelijkheid en therapietrouw gekozen voor een van de oraal in te nemen middelen.

Effecten ijzerchelatietherapie

In de EPIC-studie bleek deferasirox bij MDS-patiënten niet alleen ferritine, NTBI en leverijzerwaarden op MRI, maar tevens de leverenzymen te verlagen.²⁵ Naar de effecten van ijzerchelatietherapie bij laagrisico MDS-patiënten wordt momenteel veel onderzoek verricht. Een meta-analyse uit 2014 van acht observationele studies (n=1562) liet een gemiddeld verschil in mediane overleving zien van 61,2 maanden ten voordele van de chelatiegroep.²⁶ De meeste studies zijn echter klein, en mogelijk is er sprake van aanzienlijke selectiebias, waarbij de vaak fittere patiënten, met een op voorhand betere levensverwachting, frequenter ijzerchelatietherapie krijgen. Op dit moment kunnen over de relatie tussen ijzerchelatietherapie en overleving nog geen harde uitspraken worden gedaan. Opvallend is wel dat alle studies dezelfde positieve trend vertonen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat ijzerchelatie door middel van deferasirox een positief effect heeft op de hematopoëse en soms (tijdelijke) transfusieonafhankelijkheid kan bewerkstelligen.²⁷ Een probleem is compliantie voor deze therapieën, zo stakten in de EPIC-studie binnen het eerste jaar 48% van de MDS-patiënten deze behandeling van wie bijna de helft vanwege bijwerkingen.²⁵

Richtlijnen

Hoewel wereldwijd tientallen consensusrichtlijnen bestaan over dit onderwerp, is het gebrek aan goede studies de oorzaak van grote variaties in de inhoud ervan. Vaak

worden aantal ontvangen RBC-transfusies, hoogte van ferritine en levensverwachting meegenomen in de adviezen. Los van specifieke hematologische aandoeningen, adviseren de Nederlandse CBO-richtlijn en ook diverse internationale richtlijnen onderzoek naar secundaire ijzerstapeling na 20 eenheden getransfundeerde RBC's en/of een serumferritine van >1000 µg/L.²⁸ Daarnaast adviseert de HOVON-richtlijn secundaire hemochromatose bij het myelodysplastisch syndroom diagnostiek te verrichten naar ijzerstapeling wanneer een patiënt >20-25 RBC-transfusies heeft ontvangen of eerder wanneer ijzerstapeling-gerelateerde klachten optreden. Indien een serumferritine >2000 µg/L wordt gevonden, dient ijzerchelatietherapie te worden overwogen, mits de levensverwachting op basis van prognostische systemen (IPSS/IPSS-R) ten minste enige jaren (>3 jaar) betreft.²⁹ Bij aangetoonde ijzerstapeling en zeker bij orgaanschade zijn door de huidige richtlijnen echter forse doseringen ijzerchelatie nodig met dito bijwerkingen bij patiënten met een vaak lagere performansescore. Een alternatieve aanpak met eerder starten van lage doseringen ijzerchelatie is te overwegen bij patiënten waarbij een aanzienlijke transfusieafhankelijkheid wordt verwacht. Ook lijkt het verrichten van een MRI voordat hoge ferritinewaarden worden gezien soms van waarde.

Toekomstig onderzoek

Van de eerder vermelde studies bij hemato-oncologische patiënten was tot nu toe echter geen sprake van een gerandomiseerd ontwerp. De belangrijke prospectieve TELESTO-studie die de rol van chelatietherapie met deferasirox bij laagrisico MDS-patiënten onderzoekt heeft tegenvallende inclusieaantallen en zal voortijdig worden gesloten. Wij bereiden zelf momenteel een grote nationale, observationele studie voor naar de effecten van Hb-triggers voor RBC-transfusies en de secundaire ijzerstapeling bij intensief behandelde hemato-oncologie patiënten genaamd OPTIMAL-studie: OPTimize Transfusion support In hematological MALignancies. In dit kader wordt momenteel reeds een inventarisatie gedaan middels een vragenlijst naar de dagelijkse praktijk van Hb-triggers en diagnostiek en behandeling van ijzerstapeling in Nederland. Wij willen uiteindelijk een basis leggen voor richtlijnvorming en verder (prospectief) onderzoek naar secundaire ijzerstapeling in deze frequent getransfundeerde patiëntengroep.

Conclusie

Frequente RBC-transfusies gaan obliagaat gepaard met een grote overmaat aan exogeen ijzer die bij aandoenin-

gen zoals thalassemie aantoonbaar leidt tot ernstige morbiditeit. Bij hemato-oncologie patiënten is secundaire ijzerstapeling geassocieerd met een hogere mortaliteit, maar de directe ijzertoxiciteit is naast de ook aanwezige (chemo-/radio)therapiegerelateerde toxiciteit lastig bewijsbaar. Goed evidence-based onderzoek om een en ander vast te stellen is derhalve nodig, met name omdat ijzerchelatietherapie beschikbaar is. Er lijkt vooralsnog weinig aandacht onder hematologen voor diagnostiek en behandeling van secundaire ijzerstapeling. Met toekomstig onderzoek en richtlijnaanpassingen proberen wij hier verandering in te brengen.

Aanwijzingen voor de praktijk

- Er moet meer aandacht komen voor ijzerstapeling als bijwerking van frequente rodebloedcel-transfusies
- Ijzerstapeling is geassocieerd met een toegenomen mortaliteit bij hemato-oncologische patiënten.
- Diagnostiek naar secundaire ijzerstapeling dient na 20-25 eenheden rodebloedcel-transfusies te worden gedaan.
- Ijzer-reducerende therapie lijkt een gunstig effect te hebben op onder andere overleving, echter, dit blijkt uit veelal kleine studies met aanzienlijke confounding bias.
- Onderzoek naar de effecten van secundaire ijzerstapeling bij hemato-oncologie patiënten zal binnenkort worden gestart in Nederland: de OPTIMAL-studie.

Referenties

1. Shander A, Cappellini D, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang* 2009;97:185-97.
2. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J. Gastroenterol* 2009;15(37):4617-26.
3. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434-43.
4. Jensen PD. Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2007;2:13-21.
5. Zwiene EG, Te Boekhorst PAW, Van Bohemen-Onnes MR, et al. Secundaire ijzerstapeling bij patiënten met acute myeloïde leukemie. *Tijdschr Bloedtransfusie* 2014;7:40-1.
6. Cazzola M, Della Porta M, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *ASH education book* 2008;1:166-75.
7. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2 star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
8. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Belg J Hematol* 2011;154:521-4.
9. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Belg J Hematol* 2007;138:587-93.
10. Drasar E, Vasavda N, Igbineweka N, et al. Serum ferritin and total units transfused for assessing iron overload in adults with sickle cell disease. *Belg J Hematol* 2012;157:645-7.
11. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
12. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among united states medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-52.
13. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. 2008. *ASH congress abstract* 640.
14. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31S3:S2-6.
15. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplant: a GITMO study. *Hematologica* 2010;95(3):476-84.
16. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi Y, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on non-relapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:195-204.
17. Armand P, Kim HT, Rhodes J, et al. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:852-60.
18. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.
19. Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):600-5.
20. Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, et al. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:208-16.
21. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, et al. *Int J Hematol* 2011;93:368-74.
22. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Transfus Apher Sci* 2013;48:103-8.
23. Maertens J, Demuyck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in



allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. Bone Marrow Transplant 1999;24:307-12.

24. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood 1997;89:739-61.*

25. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res 2010;34(9):1143-50.*

26. Mainous AG, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Belg J Hematol 2014;167:720-4.*

27. Breccia M, Voso MT, Spiriti MA, et al. An increase in haemoglobin, platelet and white blood cell levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. *Ann Hematol 2015; 94:771-7.*

28. CBO-richtlijn Bloedtransfusie 2011.

29. Cremers EM, De Swart L, Huls G, et al. Het myelodysplastisch syndroom: adviezen voor ijzerchelatie bij secundaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Hematol 2014;5:215-21.*