

Higher hemoglobin is better in thalassemia

Thomas D. Coates

Commento all'articolo di Musallam, Forni e colleghi: la sopravvivenza nella talassemia β -trasfusionale dipendente (TDT) è stata valutata ed è risultata migliore nei pazienti i cui livelli di emoglobina pre-trasfusione mantenuti $>10,5$ g/dL, all'estremità superiore dell'intervallo di trattamento attualmente raccomandato. In questo studio di riferimento, la sopravvivenza a 10 anni di un gruppo di 779 pazienti con TDT, con età mediana di 33,1 anni (intervallo 18,1-61 anni), è aumentata in modo uniforme dal 91% al 100% in 5 categorie contrassegnate da livelli mediani di emoglobina pre-trasfusione che sono aumentati da $<9,0$ a $\geq 10,5$ g/dL in incrementi di 0,5 g/dL. È importante notare che l'88% dei decessi correlati alla talassemia si è verificato nei gruppi con una emoglobina mediana <10 g/dL e il 70% sono stati causati da malattie cardiovascolari. Quando i dati sono stati stratificati per la ferritina, l'associazione con i gruppi di livelli di emoglobina è stata significativa solo per la ferritina <1000 ng/mL, coerentemente con un effetto dell'anemia sulla sopravvivenza separato da quello del sovraccarico di ferro.

Questo aumento del 9% nella sopravvivenza potrebbe non sembrare un miglioramento enorme, ma ci insegna diverse cose sull'anemia a lungo termine, specialmente considerando i dati sulla talassemia non dipendente dalla trasfusione (NTDT), il ruolo dell'eritropoiesi inefficace (IE) e i dati dai contesti di cura acuta che portano i medici a evitare le trasfusioni per livelli di emoglobina superiori a 7 o 8 g/dL. In primo luogo, questi dati supportano un obiettivo di livello di emoglobina nell'intervallo da 9,5 a 10,5 g/dL se non superiore a 10,5 g/dL per i pazienti con TDT. Questo rappresenta una grande deviazione dalla pratica in molti centri e sottolinea una seconda lezione molto importante: **le conseguenze dell'anemia dipendono dalla causa e dalla durata dell'anemia.** Sembra che un aumento apparentemente piccolo della media dell'emoglobina da 9,0 a 10,5 g/dL in un disturbo associato all'IE come la talassemia integrato su 10 anni migliori la sopravvivenza. Come corollario, l'anemia in un tessuto ad alto fabbisogno di ossigeno come il cuore ha conseguenze significative.

Prima delle trasfusioni regolari, la metà dei pazienti con talassemia major moriva prima dei 10 anni principalmente per insufficienza cardiaca correlata all'anemia. La sopravvivenza mediana aumentava significativamente a circa 18 anni con l'attuazione di trasfusioni regolari, e quindi la morte era dovuta al sovraccarico di ferro. La sopravvivenza migliorava notevolmente nel corso di 30 anni con la capacità di normalizzare i livelli di ferro. Ora, gli individui con TDT gestita in modo ottimale possono avere un'eccellente qualità di vita fino al settimo decennio (figura 1)

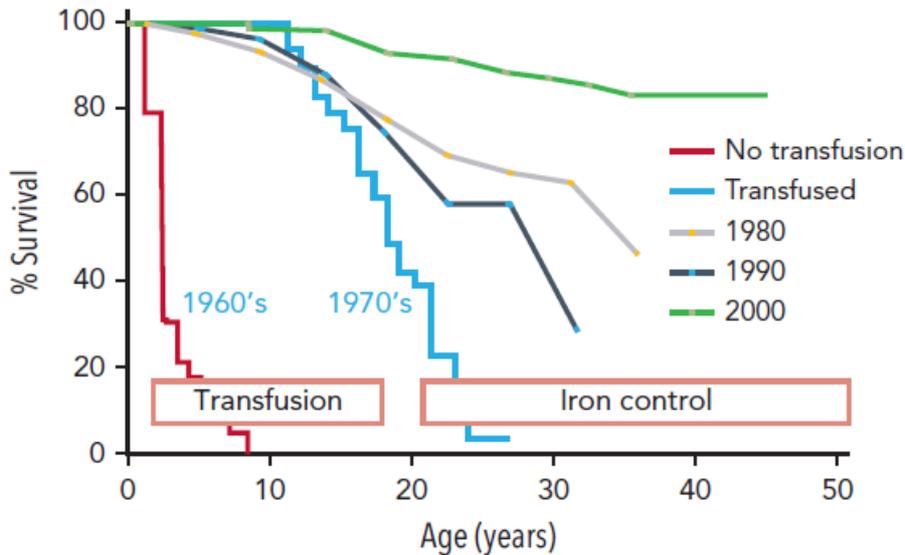


Figura 1 :Le trasfusioni regolari hanno aumentato la sopravvivenza mediana nella talassemia maggiore da meno di 10 anni negli anni '60 a circa 18 anni negli anni '70, con successivi ulteriori miglioramenti significativi dovuti ai progressi nella gestione del sovraccarico di ferro.

Effetto della anemia nei pazienti con talassemia intermedia

i pazienti con talassemia intermedia (NTDT) riescono a mantenere la sopravvivenza con un'emoglobina sopra i 6,5 g/dL. Questi individui hanno una anemia cronica correlata alla eritropoiesi inefficace (IE) che porta a significative morbosità come ipertensione polmonare, osteoporosi, malformazioni ossee, ematopoiesi extramidollare, splenomegalia severa, ictus e morte prematura.

1) Effetto della terapia trasfusionale regolare verso la terapia trasfusionale occasionale nei pazienti NTDT : sopravvivenza

Nello studio di Musallam et al la sopravvivenza mediana era di 46,3 anni (intervallo interquartile: 28,3-61,9) in 2033 pazienti con NTDT (talassemia non trasfusionale dipendente dalla trasfusione). Tuttavia, il 95% dei 254 pazienti con NTDT eventualmente sottoposti a trasfusioni regolari era ancora vivo a 75 anni rispetto al 62,2% nel gruppo non trasfuso. Le trasfusioni hanno quindi comportato una riduzione del 80% della mortalità complessiva e una riduzione dell'80% della mortalità per malattie cardiache (figura 2)

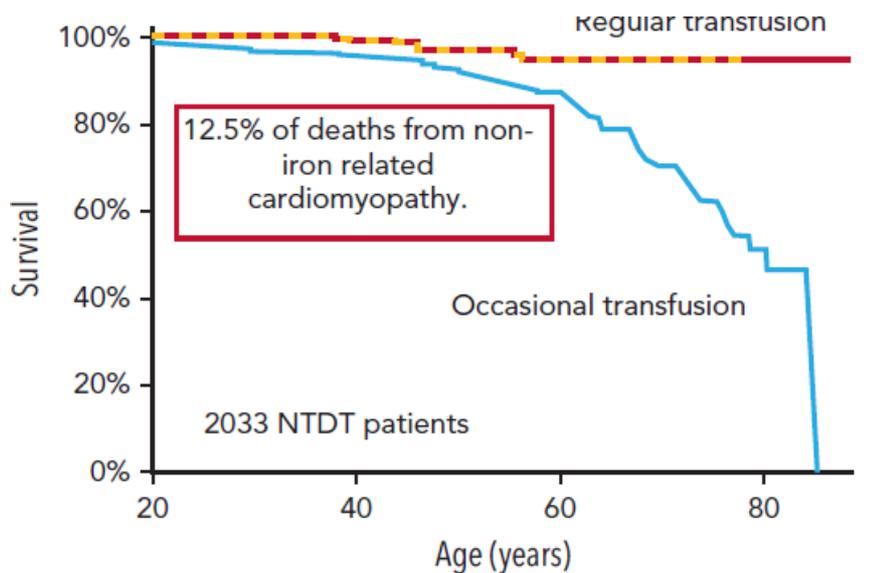


Figura 2: Il grafico dimostra che la sopravvivenza di 2033 pazienti con NTDT sottoposti a trasfusioni regolari (riga rossa) è molto migliore rispetto ai pazienti con NTDT trasfusi solo occasionalmente (linea blu), con il 12,5% dei decessi dovuti a cardiomiopatia non correlata al ferro.

Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2489-2492.

2) Effetto dei livelli di emoglobina pretrasfusionale nei pazienti NTDT regolarmente trasfusi sulle complicanze

La probabilità di avere molteplici morbosità correlate all'anemia durante un periodo successivo di 10 anni nella NTDT è aumentata approssimativamente del triplo dal 20% al 60% con un'emoglobina nell'intervallo di 9 g/dL rispetto a 10 g/dL, (figura 2) e la sopravvivenza senza morbosità era significativamente migliore se il livello di emoglobina era superiore a 10 g/dL (figura 3)

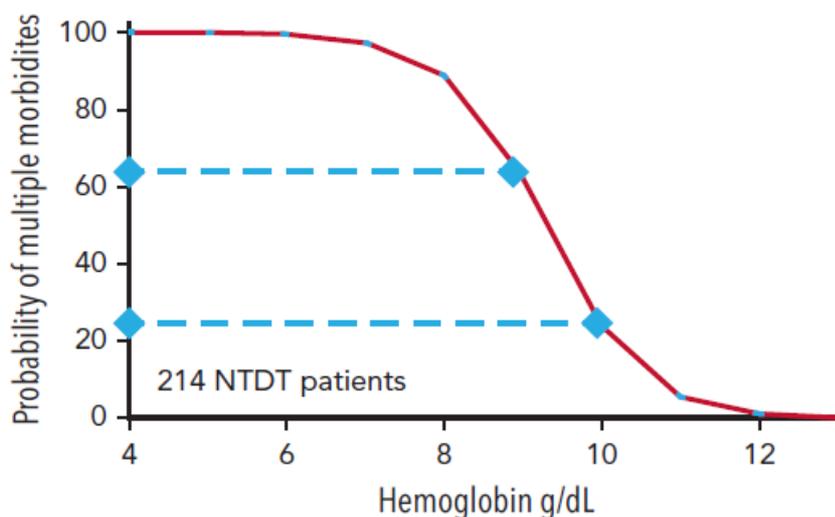


Figura 3: Il numero di morbidità (complicanze) osservate in 214 NTDT (talassemia non trasfusionale dipendente) diagnosticate durante 10 anni di osservazione è direttamente correlato al livello di emoglobina (Hb), con la probabilità di avere multiple morbidità circa 3 volte più alta a 9 g/dL rispetto a 10 g/dL.

Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1903-1905.

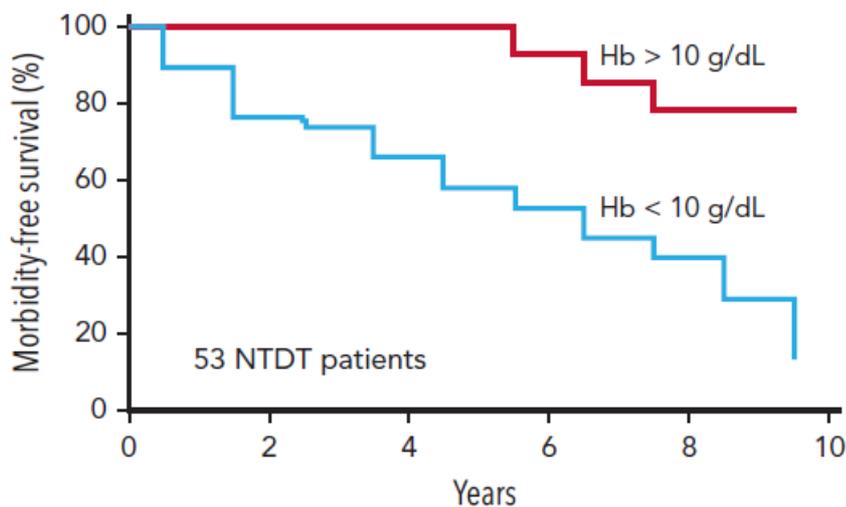


Figura4: mostra che in 53 pazienti con TDTI trasfusi regolarmente per 10 anni la sopravvivenza senza morbosità (complicanze) è significativamente migliore (linea rossa) quando l'emoglobina è superiore a 10 g/dL rispetto a valori di Hb inferiore a 10 g/dL (linea blu)

Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent

PAZIENTI con TALASSEMIA MAJOR

Oggi la sopravvivenza di questi è quasi normale e il ferro può essere mantenuto sotto controllo con le terapie chelanti; è quindi opportuno rivedere e precisare meglio se le variazioni dell'emoglobina pretrasfusionale mantenuta nell'intervallo da 9,5 a 10,5 g/dL (e quindi il grado di anemia) possono avere degli effetti sul cuore così come sulla sopravvivenza complessiva di questi pazienti.

Nello studio di Musallam et al (studio SITE, 2024) sono evidenziati alcuni punti cruciali per la gestione dell'anemia, in particolare nel contesto di condizioni croniche come la talassemia e il sovraccarico di ferro. Ecco i principali concetti

- 1) Livelli di emoglobina > 10 g/dL sono associati a migliori esiti:** Mantenere livelli di emoglobina superiori a 10 g/dL è associato a risultati significativamente migliori, specialmente in condizioni come il sovraccarico cronico di ferro.
- 2) Trasfusioni a livelli > 10 g/dL migliorano le morbidità e la sopravvivenza:** Trasfondere individui con condizioni come la talassemia a livelli di emoglobina superiori a 10 g/dL è stato dimostrato eliminare o ridurre notevolmente le complicanze e migliorare i tassi di sopravvivenza.

- 3) **La malattia cardiaca è legata all'anemia:** Esiste una chiara relazione tra il grado di anemia e la malattia cardiaca. L'insufficienza cardiaca legata all'anemia, indipendentemente dal sovraccarico di ferro, non è rara, poiché il cuore ha un elevato fabbisogno di ossigeno. **Livelli più elevati di emoglobina migliorano la funzione cardiaca:** I livelli di emoglobina influenzano significativamente la funzione cardiaca. Anche piccoli aumenti nei livelli di emoglobina possono portare a miglioramenti sostanziali della funzione cardiaca nel tempo
- 4) **Livelli ottimali di emoglobina:** Per gli individui con condizioni come la talassemia, mantenere i livelli di emoglobina nell'intervallo **di 9,5-10,5 g/dL o più** è cruciale per ottenere migliori risultati, il che è superiore a quanto comunemente raccomandato in ambienti di terapia intensiva. Le raccomandazioni per la gestione delle trasfusioni in condizioni croniche come la talassemia dovrebbero prendere in considerazione gli esiti a lungo termine e non devono basarsi esclusivamente su prove provenienti da esperienze acute e a breve termine come avviene per i pazienti nelle unità di terapia intensiva.