

Pretransfusionhemoglobinlevel and mortality in adults with transfusion-dependent β -thalassemia

Khaled M. Musallam,¹ Susanna Barella,² Raffaella Origa,³ Giovanni Battista Ferrero,⁴ Roberto Lisi,⁵ Annamaria Pasanisi,⁶ Filomena Longo,⁷ Barbara Gianesin,⁸ and Gian Luca Forni,^{8,9} on behalf of the Webthal project

L'eritropoiesi inefficace e l'anemia cronica sono i tratti distintivi della malattia nella β -talassemia. I pazienti che si presentano con anemia grave e sintomi o coloro che successivamente manifestano scarsa crescita o sviluppo o aumentata morbilità spesso vengono mantenuti in terapia trasfusionale regolare e classificati come affetti da β -talassemia transfusione dipendente (TDT). Gli intervalli target di emoglobina pre-trasfusione di 9-10 g/dL, 9-10.5 g/dL e 9.5-10.5 g/dL sono stati raccomandati da varie linee guida internazionali di gestione nel corso degli ultimi decenni per informare la frequenza delle trasfusioni. Questi intervalli sono stati principalmente stabiliti sulla base dell'opinione degli esperti, basandosi principalmente sui dati che evidenziano la relazione tra i livelli di emoglobina pre-trasfusione e la soppressione dell'eritropoiesi. **Mancano studi sull'associazione tra il livello di emoglobina pre-trasfusione e la mortalità a lungo termine nella TDT.** Inoltre, dati recenti provenienti da pazienti con β -talassemia non transfusionale dipendente hanno evidenziato una significativa associazione tra un livello di emoglobina <10 g/dL e variazioni anche di 1 g/dL con un aumento del rischio di mortalità, suggerendo ulteriormente la necessità di rivalutare le soglie utilizzate nei pazienti con TDT. In questo lavoro, valutiamo l'associazione tra il livello di emoglobina pre-trasfusione e la mortalità in una grande coorte di pazienti con TDT seguiti per 10 anni.

METODI

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo su pazienti con β -talassemia che frequentavano 5 centri di trattamento in Italia che utilizzavano Webthal, un software di registrazione medica computerizzato sviluppato nel 2000 per aiutare nella registrazione standardizzata dei dati clinici, di laboratorio e di imaging tra i centri partecipanti. È stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico e sono stati ottenuti il consenso informato scritto per la raccolta e l'uso dei dati da parte dei pazienti presso ciascun centro. Per questo studio, abbiamo recuperato i dati per tutti gli adulti con β -talassemia maggiore transfusionale dipendente (media di almeno 10 unità di globuli rossi per anno durante il periodo di osservazione) (≥ 18 anni) che venivano seguiti nei centri dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2019, fino alla morte, al trapianto o alla perdita del follow-up, per riflettere un periodo di osservazione contemporaneo di 10 anni prima della pandemia da COVID-19. Due pazienti che stavano ricevendo terapia con luspatercept sono stati esclusi.

Per ciascun paziente, abbiamo recuperato i dati sull'età all'inizio dello studio, il sesso, la media di 10 anni per il periodo di osservazione della emoglobina pre-trasfusione (la mediana del numero di registrazioni disponibili per anno individuale è variata tra 17 e 18, con un minimo di 1 e un massimo di 37), e sul livello di ferritina sierica (la mediana del numero di registrazioni disponibili per anno individuale è variata tra 6 e 8, con un minimo di 1 e un massimo di 26), e sulla presenza di morbosità attive all'inizio dello studio, tra cui malattie cardiovascolari, malattie epatiche o diabete.

RISULTATI

In questa analisi sono stati inclusi un totale di **779 pazienti con TDT**, di cui 399 (51,2%) erano pazienti di sesso femminile.

L'età mediana all'inizio dello studio era di **33,1 anni** (intervallo interquartile [IQR]: 28,4-36,8, minimo: 18,1, massimo: 61). Un totale di 309 (39,7%) pazienti erano splenectomizzati, e al momento dell'inizio dello studio erano presenti morbosità attive in 166 (21,3%) pazienti.

Nel corso del periodo di osservazione di 10 anni, il livello mediano di ferritina sierica era di 1195,3 ng/mL (IQR: 626,2-2116, minimo: 99, massimo: 15 101,3) e il livello mediano di emoglobina pre-trasfusione era di 9,7 g/dL (IQR: 9,5-10,1, minimo: 7,5, massimo: 11,8). La deviazione standard mediana dei livelli di emoglobina pre-trasfusione dei singoli pazienti era di 0,17 g/dL, indicando una relativa stabilità nel tempo.

I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in livelli di emoglobina pre-trasfusione inferiori a <9 g/dL (n = 43), da 9 a <9,5 g/dL (n = 160), da 9,5 a 10 g/dL (n = 350), da >10 a 10,5 g/dL (n = 183), e >10,5 g/dL (n = 43) in accordo con gli intervalli attualmente utilizzati e le piccole differenze tra di essi.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per l'intero periodo di 10 anni, ad eccezione di 16 pazienti che sono stati persi nel follow-up o trasferiti, 2 pazienti deceduti a causa di incidenti, e 24 (3,1%) pazienti deceduti a causa della talassemia (malattia cardiovascolare, n = 17; malattia epatica, n = 3 [inclusi 2 con carcinoma epatocellulare]; altre malattie renali o sistemiche, n = 4).

Si è osservata una diminuzione significativa e costante del tasso di mortalità correlata alla talassemia (dal 9,3% al 0%, P = 0,033), e una sopravvivenza prolungata (sopravvivenza a 5 anni 93% e a 10 anni 91%-100% per entrambi, P = 0,025) con le categorie ascendenti di livelli di emoglobina pre-trasfusione **(Tabella 1 e Figura 1)**.

Abbiamo inoltre condotto un'analisi della curva caratteristica operativa del ricevitore per la **predizione della mortalità** correlata alla talassemia in base al livello di emoglobina pre-trasfusione utilizzato come variabile continua (area sotto la curva: $0,667 \pm 0,060$; P = 0,005), e una soglia di <9,3 g/dL è stata il miglior predittore utilizzando l'indice di Youden (specificità + sensibilità - 1). Quando i dati sono stati stratificati per sesso, **il livellodi Hbpre-trasfusione <9,1 g/dL nelle pazienti di sesso femminile e <9,3 g/dL nei pazienti di sesso maschile è risultato essere il miglior predittore della mortalità correlata alla talassemia.**

Abbiamo costruito un modello di regressione di Cox multivariato con l'esito della mortalità correlata alla talassemia come variabile dipendente e le categorie di livelli di emoglobina pre-trasfusione come variabili indipendenti. I rapporti di rischio non aggiustati (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono riassunti nella **Tabella 1**, che ha indicato un effetto protettivo incrementale delle categorie ascendenti di livelli di emoglobina pre-trasfusione rispetto a un livello di emoglobina pre-trasfusione <9 g/dL, con associazioni significative osservate con livelli >9,5 g/dL. Abbiamo inoltre aggiustato le associazioni per potenziali confonditori che potrebbero essere legati a determinati livelli di emoglobina pre-trasfusione e riflettere un aumento del rischio di mortalità, tra cui età, sesso, centro di trattamento, splenectomia e morbosità attiva all'inizio dello

studio. I risultati sono rimasti sostanzialmente invariati (Tabella 1) con un HR aggiustato di 0,563 (IC 95%: 0,165-1,919, P = 0,358) per i livelli di emoglobina pre-trasfusione da 9 a <9,5 g/dL, 0,248 (IC 95%: 0,074-0,832, P = 0,024) per i livelli da 9,5 a 10 g/dL, 0,125 (IC 95%: 0,027-0,574, P = 0,008) per i livelli da >10 a 10,5 g/dL, mentre non è stato possibile calcolarli per i livelli >10,5 g/dL a causa di 0 decessi.

Figura 1 Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la mortalità correlata alla talassemia in base al livello di emoglobina pre-trasfusione (preHb) sono riportate di seguito: NB : aumento del 9% nella sopravvivenza (dal 91% al 100%)

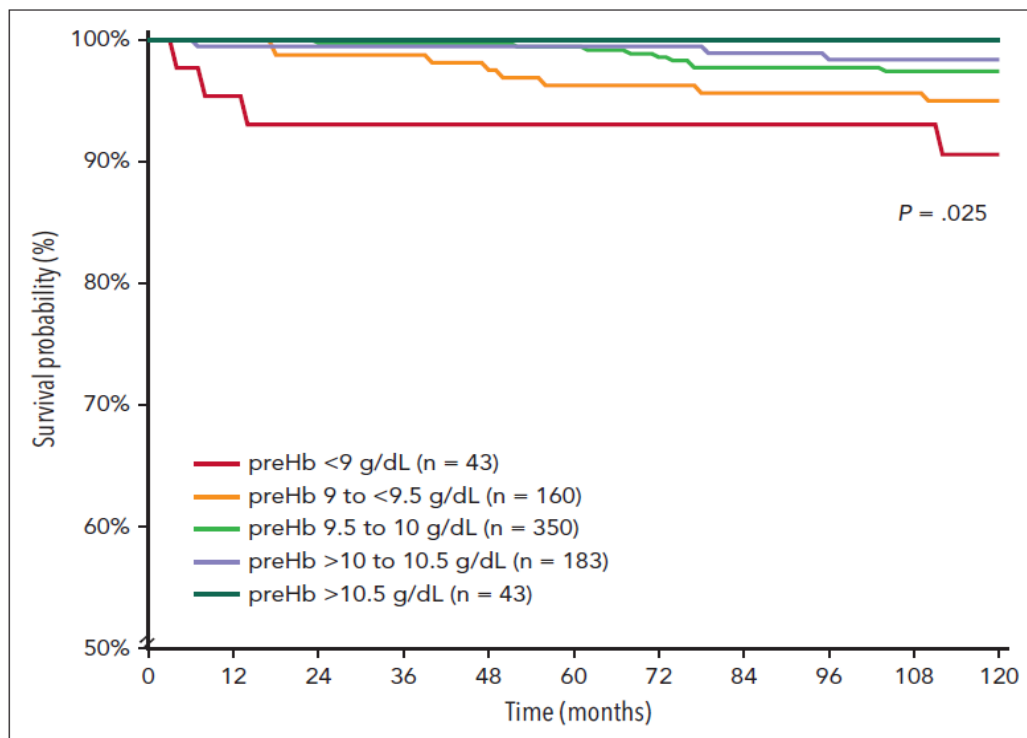


Tabella 1 La sopravvivenza e i rapporti di rischio per la mortalità correlata alla talassemia in base al livello di emoglobina pre-trasfusione sono riassunti nella tabella seguente

Table 1. Survival and hazard ratios for thalassemia-related mortality according to pretransfusion hemoglobin level

Pretransfusion hemoglobin, g/dL	Deaths n (%)	Pearson's χ^2 (P value)	5-year survival (%)	10-year survival (%)	Log-rank χ^2 (P value)	Unadjusted HR	95% CI (P value)	Adjusted HR†	95% CI (P value)
<9 (n = 43)	4 (9.3)	10.492 (.033)	93	91	11.370 (.025)	1.00 (referent)	—	1.00 (referent)	—
9 to <9.5 (n = 160)	8 (5.0)		96	95		0.506	0.162-1.681 (0.266)	0.563	0.165-1.919 (.358)
9.5 to 10 (n = 350)	9 (2.6)		99	97		0.256	0.079-0.830 (0.023)	0.248	0.074-0.832 (0.024)
>10 to 10.5 (n = 183)	3 (1.6)		99	98		0.162	0.036-0.724 (0.017)	0.125	0.027-0.574 (0.008)
≥10.5 (n = 43)	0 (0.0)		100	100		NC	NC	NC	NC

Values in boldface indicate P < .05. NC, noncalculable.

*Ten-year observation period average.

†Adjusted for age at study start, center, sex, presence of active morbidity at baseline in a multivariate forward stepwise Cox regression model.

Quando l'analisi è stata stratificata **per il livello di ferritina sierica** (media del periodo di osservazione) di >1000 ng/mL (17/446 decessi, 3,8%) e ≤1000 ng/mL (7/333 decessi, 2,1%), l'associazione tra le categorie di livelli di emoglobina pre-trasfusione e la mortalità correlata alla talassemia è stata significativa solo per i pazienti con ferritina sierica ≤1000 ng/mL.

DISCUSSIONE

Con questo lavoro, abbiamo stabilito un'associazione tra livelli più elevati di emoglobina pre-trasfusione e una minore mortalità correlata alla talassemia negli adulti con TDT. Questa associazione sembra iniziare con livelli pari o superiori a 9,5 g/dL, e gli effetti protettivi aumentano con livelli più alti. **Pertanto, il nuovo intervallo di target proposto per l'emoglobina pre-trasfusione di 9,5-10,5 g/dL nella versione 2021 delle linee guida della Federazione Internazionale della Talassemia (rispetto a 9-10,5 g/dL nelle edizioni precedenti) sembra ragionevole, anche se potrebbe essere discusso il mirare a livelli >10,5 g/dL se la disponibilità di prodotti ematici e la comodità degli intervalli e delle frequenze di trasfusione lo permettono.** Le variazioni geografiche nelle pratiche trasfusionali e nei livelli di emoglobina pre-trasfusione sono principalmente determinate dalla disponibilità di prodotti ematici. Nella nostra coorte, queste variazioni potrebbero essere attribuite anche alle preferenze dei pazienti e dei medici, all'aderenza alle visite trasfusionali o alla presenza di comorbilità che hanno reso necessarie modifiche (al rialzo o al ribasso) nei regimi trasfusionali (ad esempio, grave sovraccarico di ferro, malattie cardiache, ipersplenismo, alloimmunizzazione). Studi futuri potrebbero valutare le specifiche associazioni tra vari modelli di trasfusione e risultati nei pazienti con TDT. I nostri risultati sono anche in linea con le evidenze recenti che collegano livelli di emoglobina >10 g/dL con un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con talassemia non trasfusionale dipendente, supportando ulteriormente il ruolo del controllo dell'eritropoiesi inefficace nel migliorare gli esiti.

La perdita degli effetti protettivi nei pazienti con sovraccarico di ferro non controllato (**livello di ferritina sierica >1000 ng/mL**) riflette l'importanza di una terapia adeguata di chelazione del ferro nel mantenere il beneficio di migliorare l'anemia con le trasfusioni senza l'aggiunta di danni da siderosi trasfusionale.

Infine, l'uso di livelli di emoglobina pre-trasfusione target basati su evidenze sta diventando sempre più importante, considerando la disponibilità di diverse terapie innovative volte a ridurre la il carico trasfusionale e contemporaneamente mantenere livelli adeguati e "sicuri" di emoglobina nella popolazione adulta di pazienti. Quest'ultimo rimane estremamente rilevante nelle regioni in cui la carenza di sangue non consente ulteriori ottimizzazioni dei livelli di emoglobina pre-trasfusione.