



**Emoglobinopatie:
supporto trasfusionale e nuovi approcci terapeutici**

Supporto trasfusionale nelle talassemie

Francesco Bennardello
SIMT Ragusa

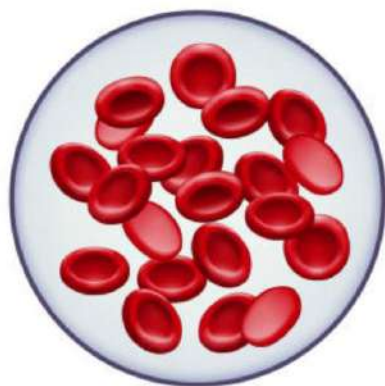
Il sottoscritto **Francesco Bennardello**, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON
È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di
terzi;

e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con
soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da
permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine
di trarne vantaggio.

Talassemia

Il trattamento della talassemia è ancora essenzialmente basato sul supporto trasfusionale cronico di **Globuli Rossi Concentrati (GRC)**.



Normal



Thalassemia

OTHER

Review

Advancing the care of β -thalassaemia patients with novel therapies

Rayan Botu-Fakhredin¹, Irene Motta², Maria Domenica Cappellini^{1,2*}

The β -thalassaemias are a group of inherited disorders of haemoglobin synthesis characterised by chronic anaemia of varying severity. Currently available conventional therapies in thalassaemia have many challenges and limitations. A better understanding of the pathology of β -thalassaemia has led to the development of new treatment options, most of which are currently in clinical trials. These could have the potential of reducing red blood cell transfusion burden, raising haemoglobin levels, and improving patients' overall quality of life. In this review, we will provide an overview of the novel therapeutic approaches that are currently under development to advance the care of β -thalassaemia patients.

Keywords: β -thalassaemia, clinical trial, novel therapies, quality of life, transfusion burden.

INTRODUCTION

The thalassaemias constitute one of the most common inherited monogenic diseases in the world. They are characterised by autosomal recessive inherited defects in the production of haemoglobin (Hb). Today, thalassaemia patients are commonly categorised according to their need for blood transfusion. Transfusion-dependent thalassaemia (TDT) patients frequently present with severe anaemia in early childhood and their survival depends on lifelong treatment with transfusions. Non-transfusion-dependent thalassaemia (NTDT) patients commonly present with mild to moderate anaemia in a later stage of childhood, or even in adulthood, and may require occasional or short-course transfusions for the management or prevention of some disease manifestations^{1,2}. Over the last decade, the improved management of symptoms and associated comorbidities for β -thalassaemia patients via regular red blood cell (RBC) transfusions, iron chelation therapy (ICT), and supporting therapies has allowed more patients to remain healthy and move into adulthood^{3,4}. However, unmet needs in terms of safety, efficacy and adherence to conventional therapies have posed many challenges, limitations and an additional burden not only to the patients themselves, but also to their families⁵. Moreover, advances in the understanding of the disease itself has enabled clinicians and researchers to move forward towards the development of novel therapeutic modalities^{6,7}. These can

Arrived: 7 October 2021
Revision accepted: 12 October 2021
Correspondence: Maria Domenica Cappellini
e-mail: maria.cappellini@unimi.it

La terapia trasfusionale nella talassemia



Scopo e obiettivi della trasfusione

I vari tipi di globuli rossi concentrati

Alloimmunizzazione e selezione delle unità da trasfondere

Gestione della terapia trasfusionale (quando iniziare, soglie e frequenze trasfusionali, volume da trasfondere)

L'esperienza di Ragusa



THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION

4TH EDITION

2021 GUIDELINES
FOR THE MANAGEMENT
OF TRANSFUSION DEPENDENT
THALASSAEMIA (TDT)

PUBLISHERS THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION

EDITORS:

Cappellini, M.D.
Farmakis, D.
Porter, J.
Taher, A.

COLLANA SCIENTIFICA S.I.T.E.

N. 3

**RACCOMANDAZIONI
PER LE STRATEGIE TRASFUSIONALI
NELLE EMOGLOBINOPATIE**

della Società Italiana Talassemie
ed Emoglobinopatie - SITE
e della Società Italiana Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia - SIMTI

Gruppo di lavoro SIMTI - SITE

Dott. Piero Bonomo, Dott.ssa Maria Paola Carta,
Dott. Gian Luca Forni, Dott. Daniele Prati, Dott. Paolo Rigano
Dott.ssa Aurora Vassanelli



Basic
Recommendations
in Brief for Treating
Physicians

Extracted from TIF's
"Guidelines for the Management of Transfusion
Dependent Thalassaemia (4th Edition, 2021)"



THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION

MANAGEMENT
OF TRANSFUSION
DEPENDENT
THALASSAEMIA
(TDT)

A SHORT GUIDE

2nd edition

Prepared by: Farmakis, D.
Reviewed by: Eleftheriou, A.
Bain, B.

Scopi e obiettivi della trasfusione

TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE (TDT)

Scelta terapeutica obbligata finalizzata a fornire un efficace e sicuro trattamento

EFFICACIA

Compensazione anemia cronica

Prevenire le deformità ossee

Sopprimere l'emopoiesi intra ed extramidollare

Garantire una crescita e uno sviluppo regolare

Prevenire l'epatosplenomegalia e limitare l'assorbimento intestinale del ferro

Assicurare una buona qualità della vita

Scopi e obiettivi della trasfusione

TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE (TDT)

Scelta terapeutica obbligata finalizzata a fornire un efficace e sicuro trattamento

SICUREZZA

Emocomponenti rispondenti agli standard e alle linee guida in materia di qualità e sicurezza

Limitare al massimo il rischio biologico

Strategie che mitigano il rischio di reazioni avverse

Consenso informato

Emovigilanza

Disponibilità di sangue (under transfusion)

Scopi e obiettivi della trasfusione

TALASSEMIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE (NTDT)

La trasfusione viene utilizzata occasionalmente per migliorare l'ossigenazione tissutale, sopprimere l'eritropoiesi inefficace e ridurre il rischio trombotico

QUANDO

Interventi chirurgici

Complicanze acute o croniche

Processi infettivi

Gravidanza

PREVENZIONE COMPLICANZE

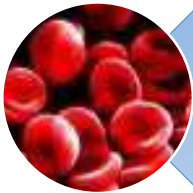
Ipertensione polmonare e cardiopatie

Focolai di eritropoiesi extramidollare

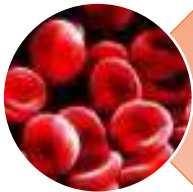
Ulcere malleolari

I vari tipi di concentrati eritrocitari

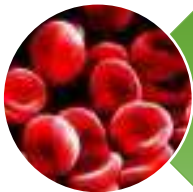
Concentrato eritrocitario leucodepleto prestorage in soluzione additiva



Da donazione di sangue intero sottoposta a scomposizione tripla (emazie concentrate da sottoporre a leucodeplezione, buffy coat e plasma)



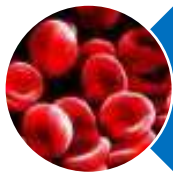
Da donazione di sangue intero sottoposta a filtrazione e successiva scomposizione doppia (emazie concentrate leucodeplete e plasma)



Da donazione di globuli rossi concentrati in aferesi (da sottoporre a leucodeplezione)

Caratteristiche concentrati eritrocitari

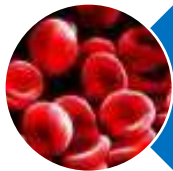
Le indicazioni sui concentrati eritrocitari si applicano al trattamento trasfusionale di tutte le emoglobinopatie (talassemia trasfusione dipendente, talassemia non trasfusione dipendente, sindromi falcemiche)



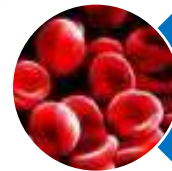
Il più alto contenuto emoglobinico possibile



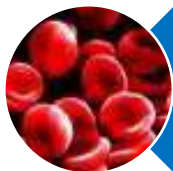
Conservazione < 7-14 giorni



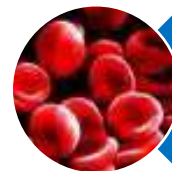
Il più basso contenuto di leucociti



Nessuna manipolazione (concentrazione emoglobinica) o lavaggio indiscriminato



Il più basso contenuto di citochine



Irradiazione solo nei casi indicati

Lavaggio concentrati eritrocitari

Il lavaggio dei concentrati eritrocitari va limitato a particolari condizioni (in genere dal 10-15%)

INDICAZIONI

Deficit IgA

Reazioni febbrili
post-trasfusionali

Reazioni allergiche
ricorrenti non
sensibili agli
antistaminici

Insufficienza renale
in caso di
trasfusione di
emazie > 21 giorni

CARATTERISTICHE

Lavaggio
automatico a
circuito chiuso

Concentrazione di
proteine / unità
< 0,5 grammi

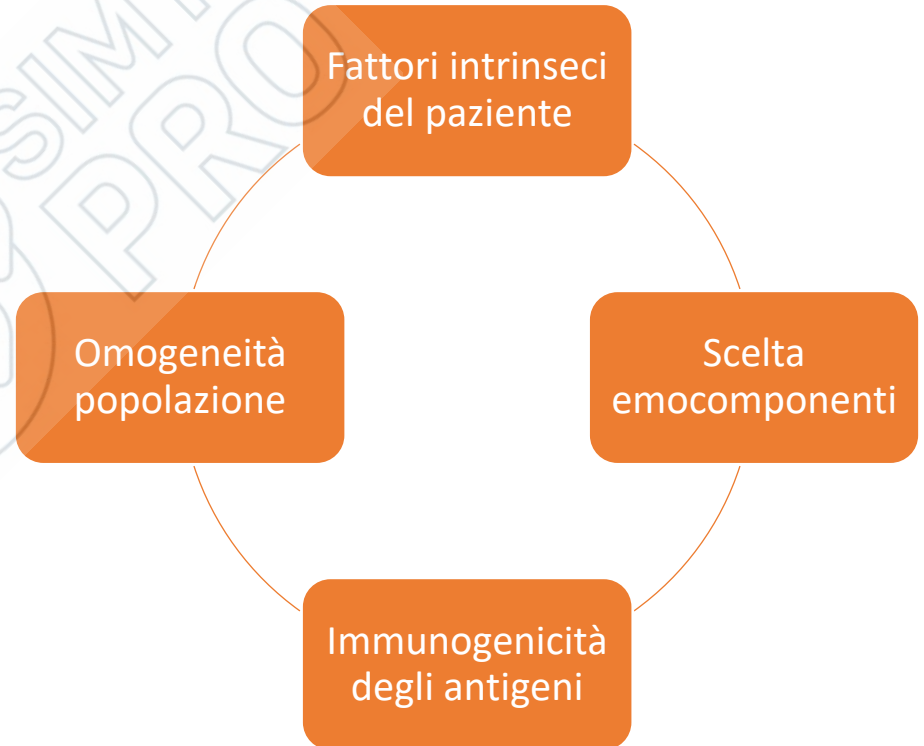
Alloimmunizzazione

Rappresenta un'importante complicanza della terapia trasfusionale cronica

La prevalenza di alloanticorpi varia ampiamente tra i diversi centri e si verifica nel 10-20% dei pazienti con beta-talassemia dipendenti da trasfusione.

Si verifica più frequentemente in pazienti che iniziano le trasfusioni dopo i 3 anni di età, in coloro che ricevono trasfusioni sporadiche, in soggetti di sesso femminile e in pazienti Rh(D) negativi.

Gli alloanticorpi più comuni sono anti-E, anti-C e anti-Kell, ma possono svilupparsi alloanticorpi verso altri antigeni RBC o contro anticorpi caldi o freddi di specificità non identificata.



Alloimmunizzazione

Rappresenta un'importante complicanza della terapia trasfusionale cronica

Prima di iniziare in un paziente *naive* una terapia trasfusionale, dovrebbe essere eseguita una tipizzazione che includa almeno C, c, D, E, e, Kell (sebbene sia preferibile eseguire un pannello completo di fenotipo/genotipo di globuli rossi).

E' importante monitorare i pazienti attentamente per lo sviluppo di nuovi anticorpi ed escludere le unità che presentano i corrispondenti antigeni.

Una completa e dettagliata registrazione della tipizzazione antigenica, degli anticorpi presenti e passati e delle reazioni trasfusionali dovrebbe essere disponibile per ogni paziente, anche nel caso in cui venga trasfuso presso un altro centro.



Selezione delle unità da trasfondere

Talassemia trasfusione dipendente

Regimi trasfusionali continuativi fin dal 1°-2° anno di vita.

Tolleranza immunologica
Bassa incidenza di alloimmunizzazione

Match di livello 2
(Sistema ABO, Rh, Kell)

Sindrome falcemica

Talassemia non trasfusione dipendente

Trasfusioni irregolari
Maggiore suscettibilità a sviluppare alloanticorpi

Match di livello 2
(Sistema ABO, Rh, Kell)

In pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo

Match di livello 3
(Duffy, MNSs)

Selezione delle unità da trasfondere

Nel paziente che ha sviluppato alloanticorpi irregolari

ATTENZIONE EVANESCENZA ANTICORPALE

ANAMNESI

Rispetto del match per l'antigene contro cui l'alloanticorpo è diretto, anche a distanza di tempo, quando l'anticorpo non fosse più rilevabile (**anticorpo anamnestic**)

INFORMAZIONE

Informazione sulla presenza dell'anticorpo irregolare disponibile e consultabile su tutta la documentazione sanitaria

VERIFICA

Verificare SEMPRE l'assenza dell'antigene su ogni unità trasfusa

Gestione terapia trasfusionale

Talassemia trasfusione dipendente (TDT)

Valore di emoglobina pre-trasfusione tra **9 e 10,5** gr/dL

Livelli di Hb post-trasfusione non superiori a **14-15** g/dL

Il volume di sangue da trasfondere compreso tra **10-15 ml/kg** con intervalli trasfusionali tra 2 e 5 settimane

Mantenimento dei valori target con il minor numero di accessi ospedalieri possibili

Valori pre-trasfusionali più elevati (11-12 gr/dL) possono essere appropriati in pazienti con cardiopatia o con un'inadeguata soppressione del midollo o altre condizioni mediche.

Nei pazienti con cardiopatia è consigliabile non superare i 5 ml/kg.

strade

parallele



La beta-talassemia è una condizione genetica che influisce profondamente sulla vita di coloro che ne sono affetti.

La beta-talassemia è una malattia del sangue che colpisce i globuli rossi, diminuendone la produzione:



è una malattia cronica causata da un gene difettoso e caratterizzata da una ridotta quantità di globuli rossi nel sangue, ovvero una condizione nota come “anemia”.¹ La beta-talassemia si ripercuote su molteplici organi e si associa ad un regime di trattamento complesso e dalla difficile gestione.²

“Strade parallele” è la campagna di comunicazione promossa dalla Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), con il supporto non condizionato di Vertex Pharmaceuticals.

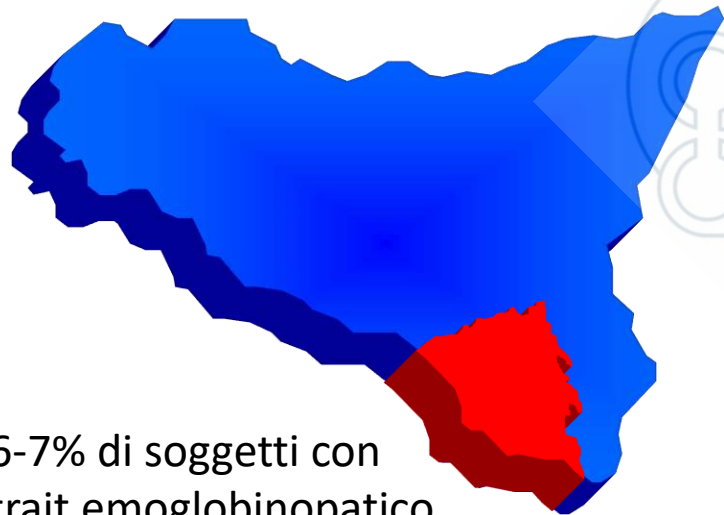


RAGUSA
(UOC SIMT E UOSD TALASSEMIA)



MODICA
(UOS SIMT)

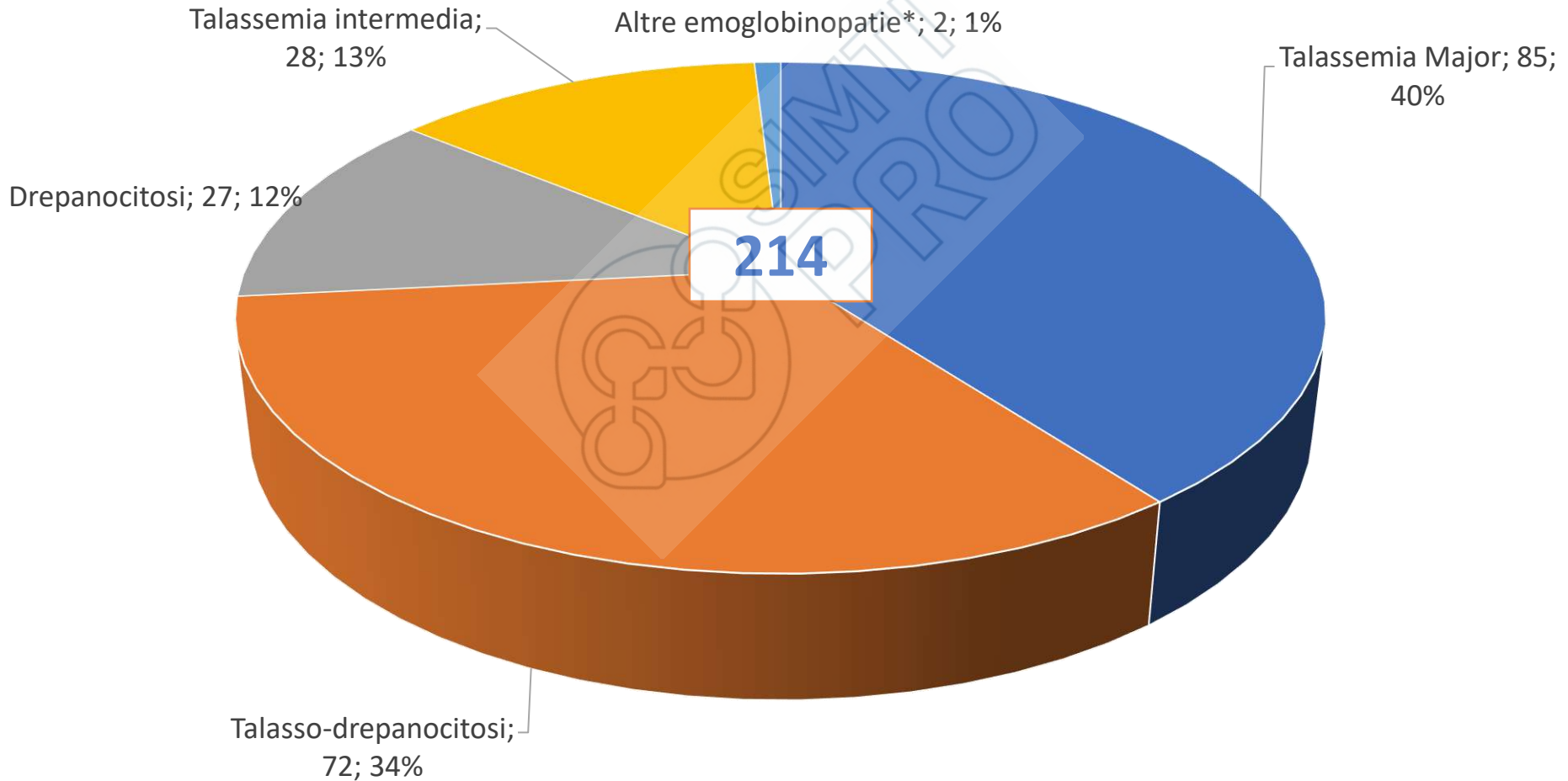
L'esperienza di Ragusa



VITTORIA
(UOS SIMT)



PAZIENTI EMOGLOBINOPATICI TRASFUSIONE DIPENDENTI RAGUSA

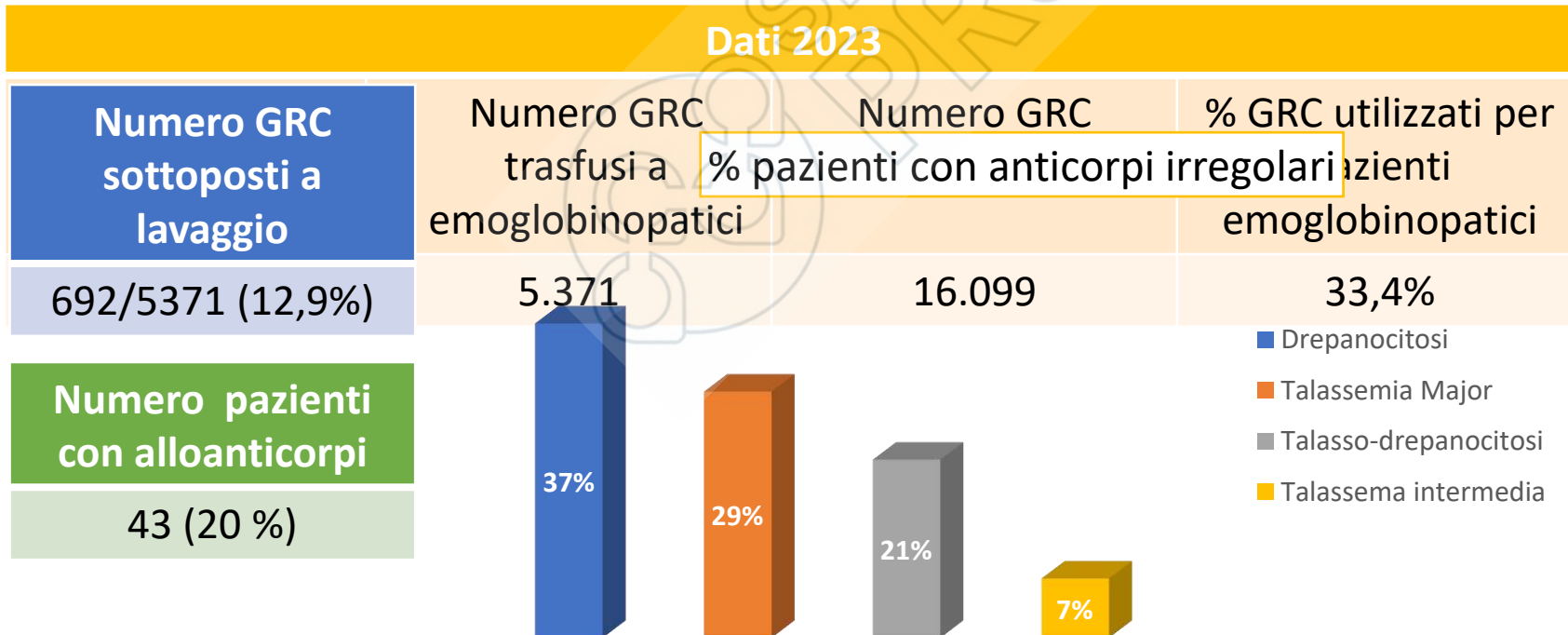


Dati aggiornati al 15 gennaio 2024



PAZIENTI EMOGLOBINOPATICI TRASFUSIONE DIPENDENTI RAGUSA

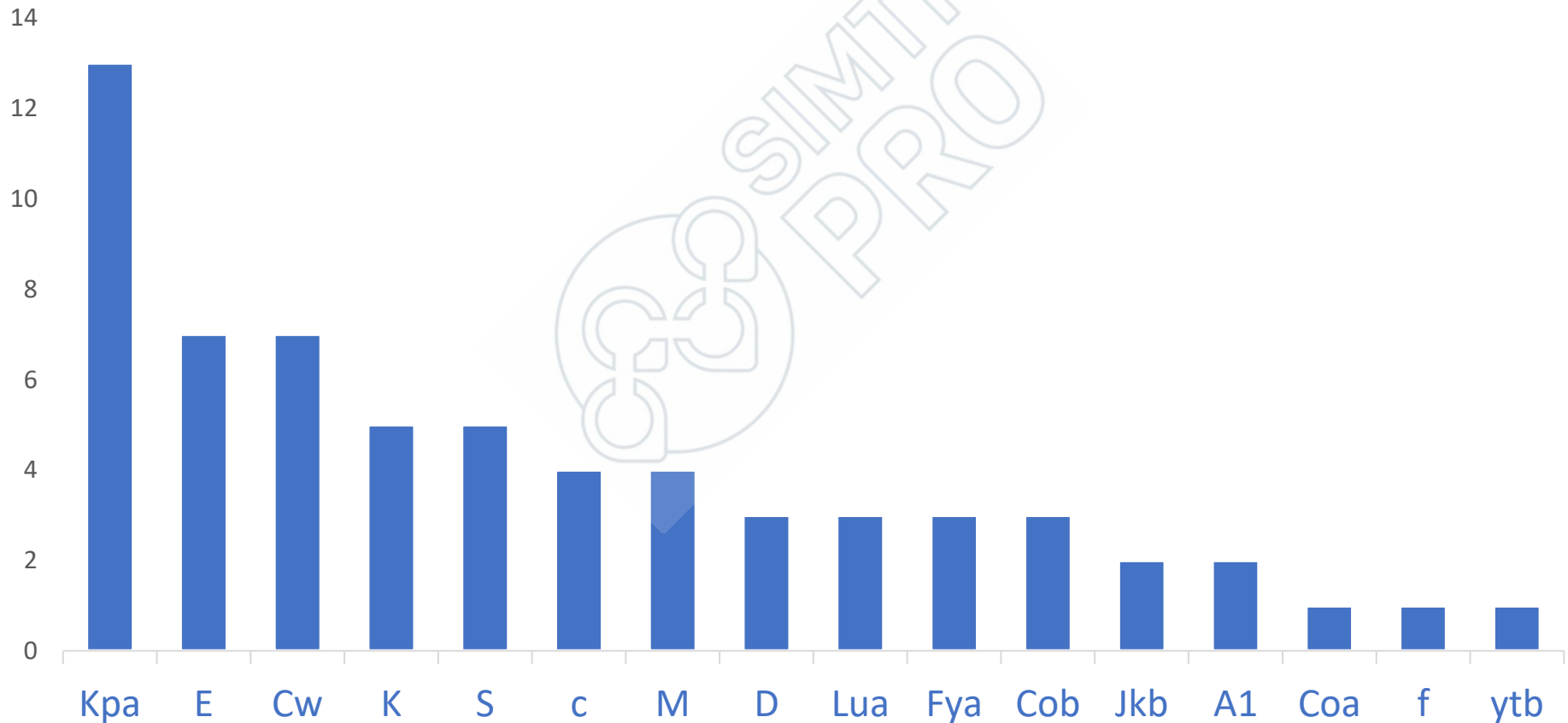
Dati 2023



Dati aggiornati al 15 gennaio 2024



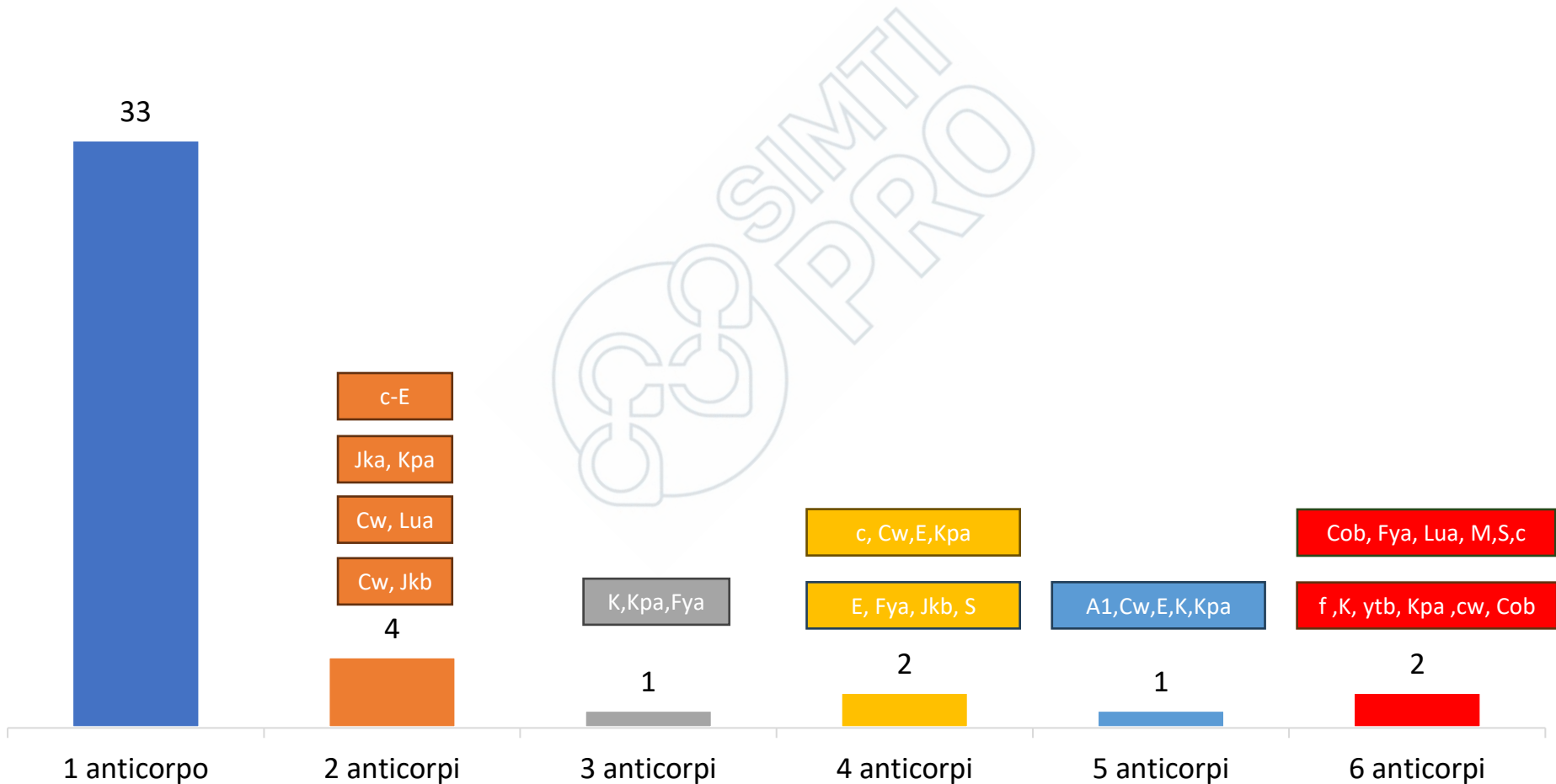
ANTICORPI IDENTIFICATI NEI PAZIENTI EMOGLOBINOPATICI TRASFUSIONE DIPENDENTI RAGUSA



Dati aggiornati al 15 gennaio 2024



MISCELE ANTICORPALI IDENTIFICATE NEI PAZIENTI EMOGLOBINOPATICI TRASFUSIONE DIPENDENTI RAGUSA



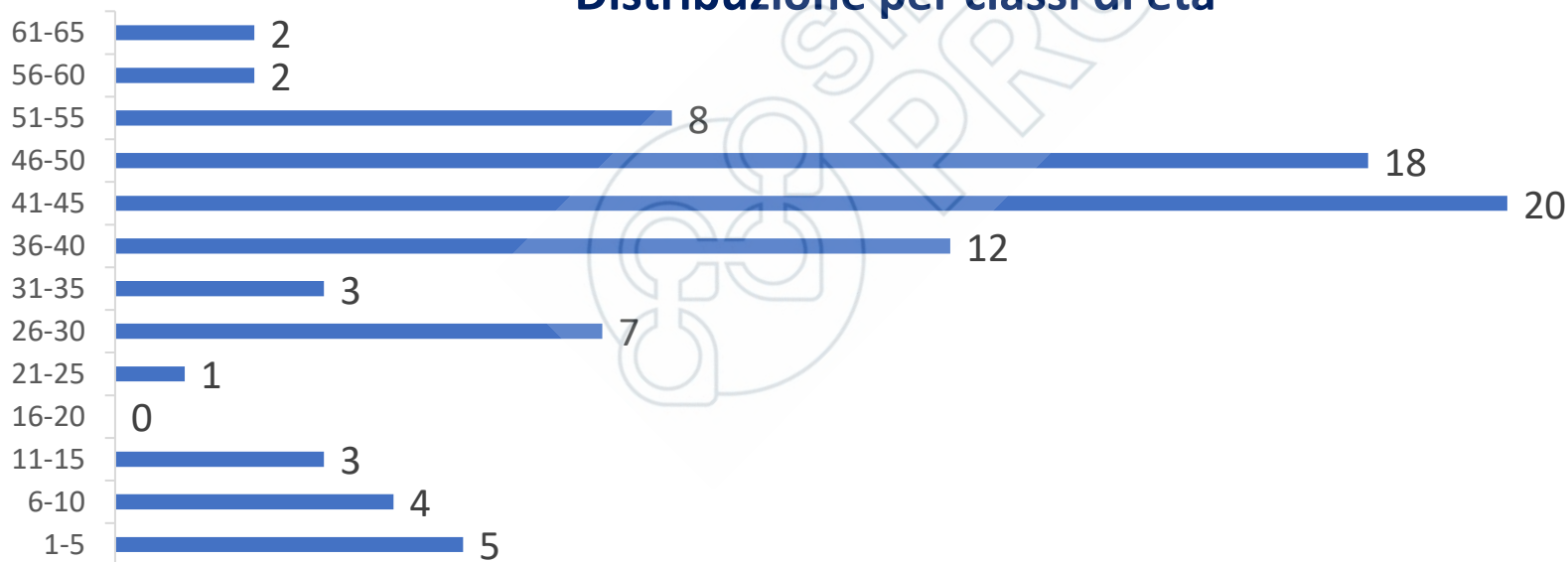
Dati aggiornati al 15 gennaio 2024



PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR RAGUSA - 2023

N. PAZIENTI	MASCHI	FEMMINE	ETA' MEDIA	ETA' MIN	ETA' MAX
85	47 (55%)	38 (45%)	38	1	65

Distribuzione per classi di età



N. TOTALE UNITA' TRASFUSE	N. MEDIO UNITA' TRASFUSE	N. MIN UNITA' TRASFUSE	N. MAX UNITA' TRASFUSE
2851	33,6	8	60

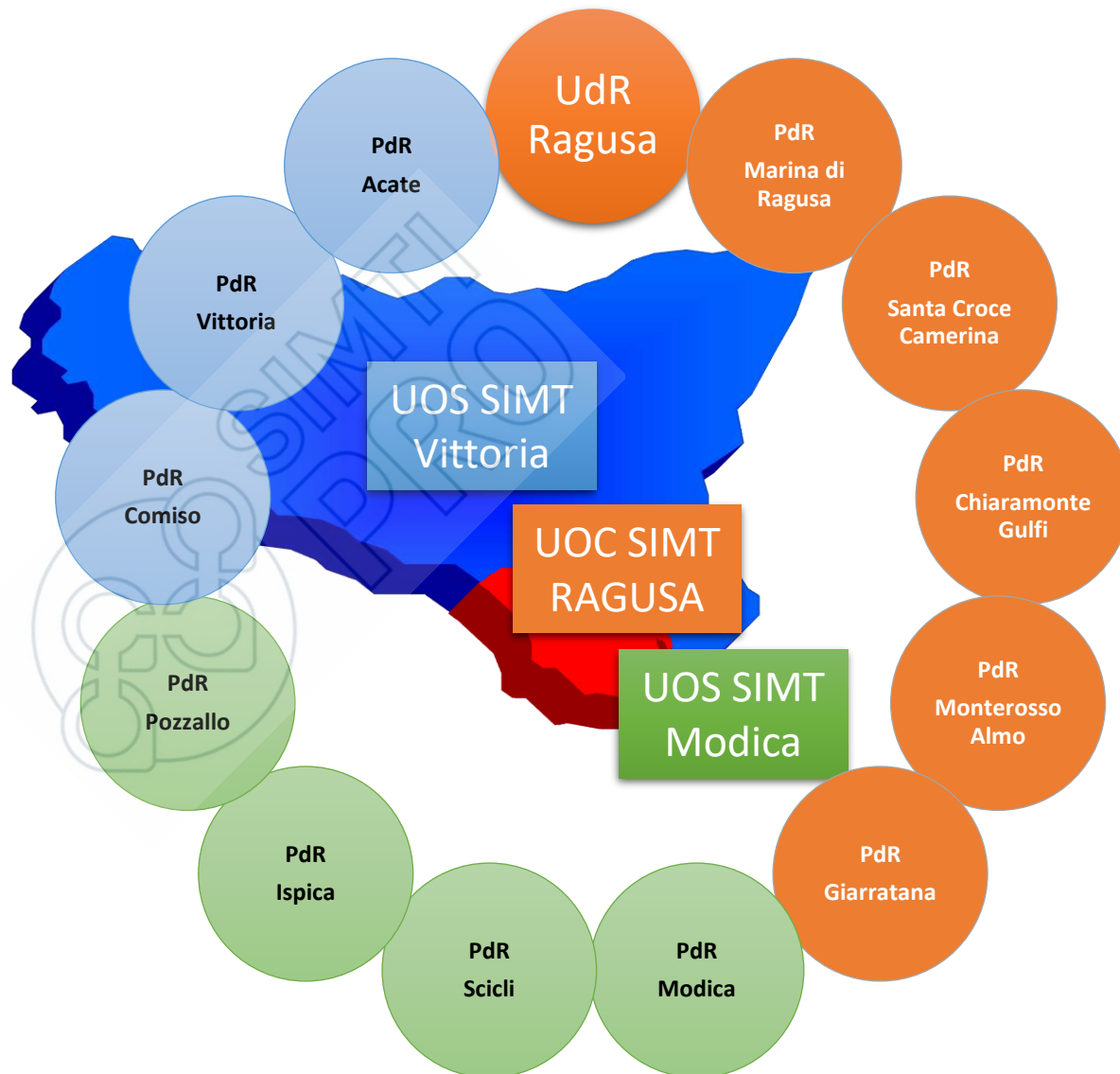
Quali GRC per i pazienti talassemici?

- Dal 2003 utilizziamo GRC concentrati leucodepleti prodotti dalla filtrazione pre-storage del sangue intero
- Questa scelta, rispetto alla filtrazione dei GCR prodotti dopo la separazione del buffy coat, ci permette di **GUADAGNARE** intorno ai 10 gr di emoglobina per unità e di produrre GRC ad «**alto contenuto eritrocitario**», con valori medi di emoglobina pari a 61,3 grammi/unità
- Il fabbisogno di concentrati piastrinici viene assicurato con la donazione in aferesi
- Importanza della ***Tailored Donation***
- Diffusione della donazione in aferesi in tutti i 13 punti di raccolta dell'AVIS di Ragusa



INTEGRAZIONE SIMT-AVIS

NUMERO DONAZIONI 2023	
RAGUSA	45.282 142 unità/1.000 residenti*
ITALIA (2021)	3.021.143 51 unità/1.000 residenti**

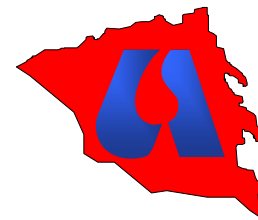


*Provincia di Ragusa: 317.793 residenti al 01/01/2023 (fonte DEMO ISTAT)

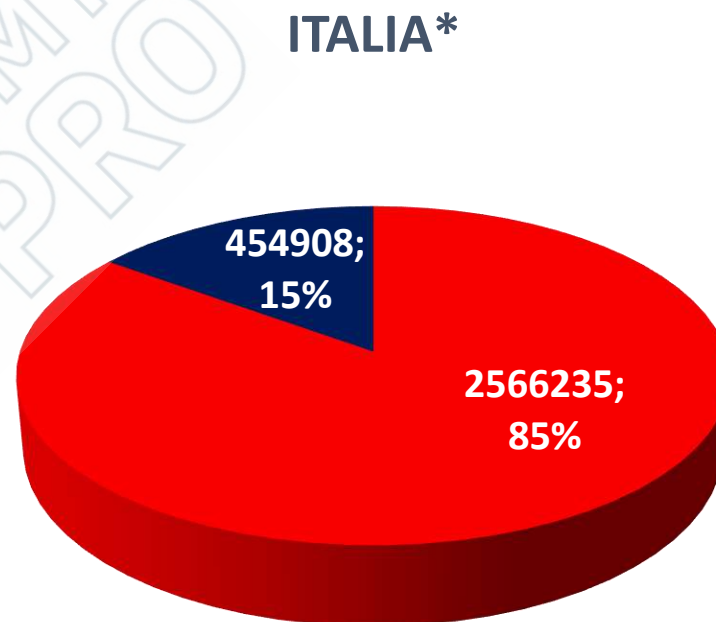
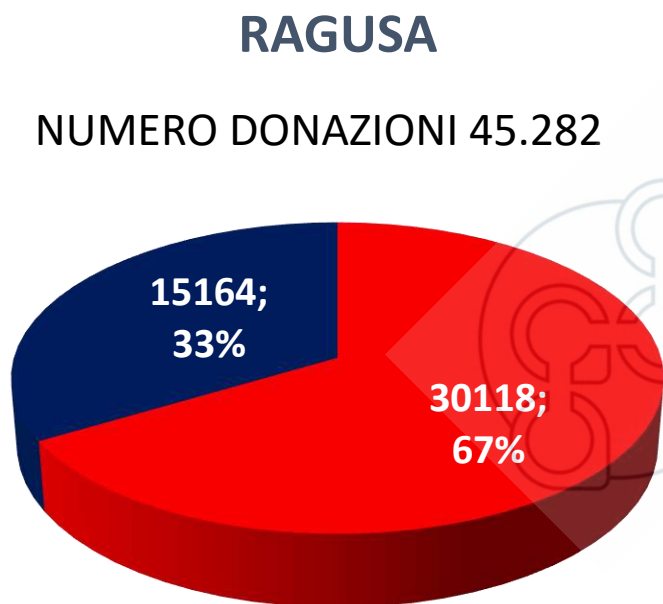
** Rapporti Istisan 22/25 Italian Blood System 2021: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance



LE DONAZIONI IN PROVINCIA DI RAGUSA



TIPOLOGIA DONAZIONI 2023



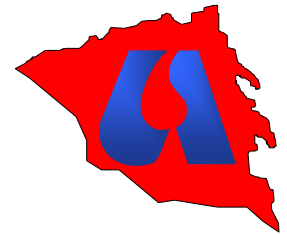
■ Sangue intero ■ Aferesi

■ Sangue intero ■ Aferesi

* Rapporti Istisan 22/25 Italian Blood System 2021: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance

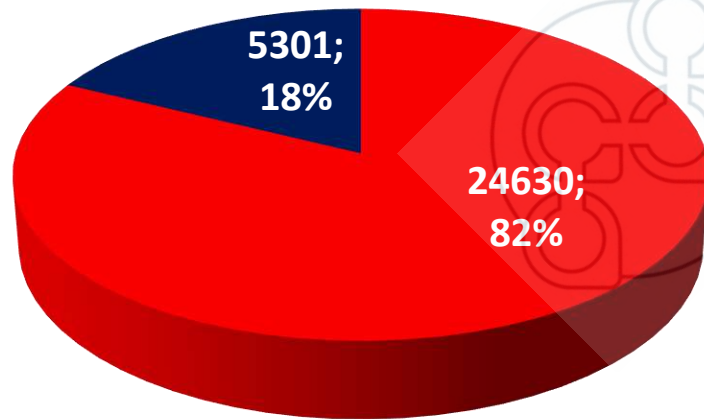


LE DONAZIONI IN PROVINCIA DI RAGUSA

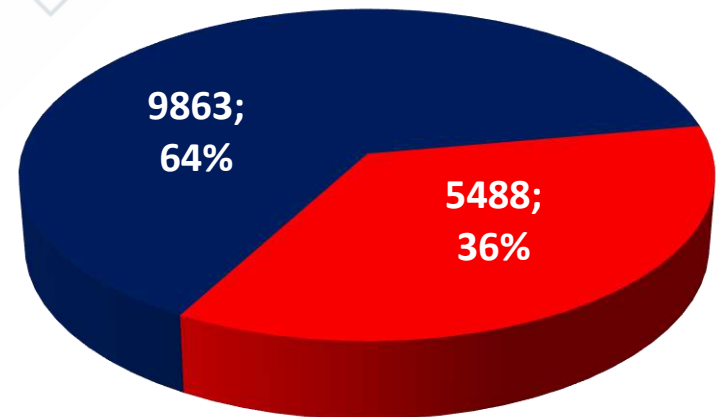


TIPOLOGIA 45.282 DONAZIONI 2023

MASCHI



FEMMINE



■ Sangue intero

■ Aferesi

■ Sangue intero

■ Aferesi

TAILORED DONATION

CONTROLLI QUALITA' EMOCOMPONENTI

2021

CQ SU 216 UNITA' DI EMAZIE CONCENTRATE OTTENUTE DA SANGUE INTERO FILTRATO PRE-STORAGE

Parametro	Media	Min	Max	Dev. St.	V.N. R 95-15
Hb (g/unità)	61,3	40,8	74,7	5,47	> 40
Htc (%)	61,8	54,1	75,3	2,82	50-70
WBC residui (10E6 per unità)	0,1	0,0	0,7	0,07	< 1,0 x 10*6

CQ SU 72 UNITA' DI EMAZIE CONCENTRATE PREFILTRATE OTTENUTE DA SANGUE INTERO TOP & BOTTOM

Parametro	Media	Min	Max	Dev. St.	V.N. R 95-15
Hb (g/unità)	50,6	38,7	68,2	5,69	> 43
Htc (%)	58,4	46,9	70,1	2,87	50-70
WBC residui (10E6 per unità)	0,0	0,0	0,2	0,04	< 1,0 x 10*6

Clinical effects of different types of red cell concentrates in patients with thalassaemia

Carmelo Fidone¹, Simone Travali¹, Giovanni Garozzo¹, Agostino Antolino¹, Francesco Bennardello¹, Oriella Manenti¹, Sergio Cabibbo¹, Salvatore Calabrese¹, Francesco Costantino¹, Roberto Distefano¹, Vincenzo Licitra¹, Laura Bracchitta¹, Alessandra Miceli¹, Giovanna Fretto¹, Elisabetta Scrofani¹, Ivana Tomasini², Chiara Noto¹, Nunzio Comitini¹, Daniela Ruta¹, Giovanna Rosso¹, Cadigia Falla¹, Nuccio Zisa¹, Pietro Bonomo¹

¹*Servizio di Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia, Centro di Diagnosi e Cura delle Talassemie, Azienda Ospedaliera "Civile Maria Paternò Arezzo" - Ragusa, Italia*

²*Servizio Medicina Trasfusionale, Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna, Italia*



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Transfusion Clinique et Biologique 14 (2007) 542–550

Original article

**Clinical effects of different types of red cell concentrates
in patients with thalassaemia and sickle cell disease**

**Effets cliniques de différents types de concentrés érythrocytaires
dans les hémoglobinopathies**

S. Cabibbo*, C. Fidone, A. Antolino, O.G. Manenti, G. Garozzo,
S. Travali, F. Bennardello, R. Di Stefano, P. Bonomo

Immunohematology and Transfusion Medicine Service, Civile-Arezzo Hospital, Piazza Igea 1, 97100 Ragusa, Italy

Available online 22 April 2008

TRANSFUSION
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/TRACLI/>

Impact of the preparation method of red cell concentrates on transfusion indices in thalassemia patients: A randomized crossover clinical trial

Maria Rita Gamberini¹  | Monica Fortini¹ | Alice Stievano¹ |
Eleonora Calori² | Maria Vittoria Riontino² | Giovanni Ceccherelli³ |
Donatella Venturelli³ | Roberta Chicchi⁴ | Rino Biguzzi⁴ |
Francesco Fagnoni⁵ | Giuseppina Angela Portararo⁵ | Daniela Lasagni⁶ |
Elena Borotti⁷ | Ruggero Buonocore⁷ | Maurizio Govoni⁸ | Roberto Reverberi⁸

Conclusioni

La trasfusione di emazie concentrate rimane il baluardo della terapia dei pazienti affetti da Talassemia trasfusione dipendente

Mettere al centro dell'organizzazione il paziente e i suoi bisogni

Utilizzare emocomponenti ad alto contenuto di Hb contribuisce a diminuire il numero di accessi ospedalieri

Attenzione all'alloimmunizzazione, al cross-match e all'evanescenza degli anticorpi

Obiettivo: migliorare la qualità di vita del paziente