

Prevalence and mortality trends of hemoglobinopathies in Italy: a nationwide study

Authors

Barbara Ganesin,¹ Frédéric B. Piel,² Khaled M. Musallam,³⁻⁵ Susanna Barella,⁶ Maddalena Casale,⁷ Elena Cassinerio,⁸ Rosario Di Maggio,⁹ Antonia Gigante,¹ Maria Rita Gamberini,¹⁰ Giovanna Graziadei,⁸ Roberto Lisi,¹¹ Filomena Longo,¹⁰ Aurelio Maggio,⁹ Raffaella Origa,¹² Annamaria Pasanisi,¹³ Silverio Perrotta,⁷ Antonio Giulio Piga,¹⁴ Valeria Maria Pinto,¹⁵ Rosamaria Rosso,¹⁶ Giacomo Robello,¹⁷ Giovanna Russo,¹⁸ Marco Zecca,¹⁹ Lucia De Franceschi,^{20,21} and Gian Luca Forni,^{1,22} on behalf of the Italian Hemoglobinopathies National Survey Group

¹For Anemia Foundation ETS, Genoa, Italy; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, London, UK; ³Center for Research on Rare Blood Disorders (CR-RBD), Burjeel Medical City, Abu Dhabi, United Arab Emirates; ⁴Department of Public Health & Epidemiology, Khalifa University, Abu Dhabi, United Arab Emirates; ⁵Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ⁶SC Centro delle Microcitemie e Anemie Rare, ASL Cagliari, Cagliari, Italy; ⁷Department of Women, Child and General and Specialized Surgery, University Luigi Vanvitelli, Naples, Italy; ⁸Centro Malattie Rare Internistiche, Medicina Generale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁹Campus of Haematology Franco and Piera Cutino, UOC Ematologia per le Malattie Rare Del Sangue

e degli Organi Ematopoietici, AOOR Villa Sofia-V. Cervello, Palermo, Italy; ¹⁰SSD Day Hospital of Thalassemia and Hemoglobinopathies, Department of Specialized Medicine, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara, Italy; ¹¹Thalassemia Unit, ARNAS Garibaldi, Catania, Italy; ¹²Università di Cagliari, SC Centro delle Microcitemie e Anemie Rare, ASL Cagliari, Cagliari, Italy; ¹³Centro della Microcitemia A. Quarta, Hematology Unit, A. Perrino Hospital, Brindisi, Italy; ¹⁴Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Turin, Italy; ¹⁵Hematology and Cellular Therapy, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy; ¹⁶UOSD di Talassemia ed Emoglobinopatie, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico San Marco, Catania, Italy; ¹⁷Centro della Microcitemia e Anemie Congenite e del Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera, Genoa, Italy; ¹⁸Pediatric Hematology/Oncology Unit, Università di Catania, Catania, Italy; ¹⁹Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ²⁰Department of Engineering for Innovative Medicine, University of Verona, Verona, Italy; ²¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy and ²²Hematology Unit, IRCCS Giannina Gaslini, Genoa, Italy

Correspondence:

GIAN LUCA FORNI - gianlucaforni14@gmail.com

<https://doi.org/10.3324/haematol.2024.286886>

Supplementary Appendix

Supplementary Table S1. Collaborators of the Italian Hemoglobinopathies National Survey Group.

Name	Institution
C. Adami	Servizio Immuno-trasfusionale SIT, Terni
M. Allò	UOSD Ematologia e Microcitemia, Crotone
F. Arcioni	Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo, Perugia
F. Ardizzone	Ematologia, Vercelli, Italy
I. Atzeni	Centro Trasfusionale, San Gavino Monreale, Sardegna, Italy
S. Bagnato	UOSD Talassemia, Lentini
G. Ballardini	Pediatria, Verbania
D. Baronciani	SOD Medicina Trasfusionale, Ancona
A. Barone	Pediatria e Oncoematologia, Parma
R. Bencivenga	SOD Medicina Trasfusionale, Ancona
E. Bertoni	UO Oncoemataologia e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Brescia
L. Biale	Banca del Sangue e Immunoematologia, Torino
M. Bocchia	UOC Ematologia, Siena
F. Bonetti	UOS Emoglobinopatie UOC Oncoematologia Pediatrica, Pavia
G. Boscarol	Pediatria, Bolzano
M. Bruno Franco	SC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Imperia
B. Bruschi	Oncoematologia Pediatrica, Ancona
M. Caini	Clinica Pediatrica , Siena
E. Calistri	Ematologia, Treviso
S. Campisi	UOSD Talassemia, Siracusa
C. Carbone	Ematologia, Brescia
A. Carollo	Servizio Prevenzione e Cura delle Emoglobinopatie, UOC Pediatria e Talassemia, Trapani
V. Carrai	Ematologia, Firenze
G. Casazza	Oncoematologia Pediatrica, Pisa
T. Casini	SOC Oncologia, Ematologia e TCSE , Firenze
S. Cesaro	Oncoematologia Pediatrica, Verona
A. Ciancio	DH Talassemia, Matera
L. Cimminelli	Divisione di Pediatria, Biella
V. Coha	DH Ematologia, Pinerolo
G. Colarusso	SOC Pediatria e Neonatologia/TIN - Ambulatorio Ematologia Pediatrica, Prato
R. Colombatti	Oncoematologia Pediatrica, Padova
P. Corti	Fondazione MBBM, Monza
E. De Michele	SIT - DH Medicina Trasfusionale, Salerno
P. D'Elia	SC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, La Spezia
N. Dello Iacono	DH Talassemia, San Giovanni Rotondo
L. Destefano	UOSD Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Orbetello
E. Di Bartolomeo	Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia, Reggio Emilia
R. Di Concilio	UOS Onco-ematologia Pediatrica, Nocera Inferiore
S. Di Roma	Servizio Immunotrasfusionale, Fivizzano
S. Donati	UOC Sezione di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Roma
C. Dufour	UOC Ematologia, Genova
A. Ermini	Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Bagno a Ripoli
F. Fagioli	Oncoematologia Pediatrica, Torino
A. Falanga	UOC Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), Bergamo
F. Ferrara	Ambulatorio Anemie Ereditarie, Medicina Interna, Modena
G. Ferrara	Servizio trasfusionale, Ponderano
R. A. Ferrara	Ematologia, Trani

G. B. Ferrero	Centro Microcitemie Pediatria, Orbassano
D. E. Fiorino	UOSD Talassemia, Caltanissetta
F. Fossi	Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, Firenze
V. Fraticelli	UOSD di Onco-Ematologia, Campobasso
G. Gaidano	Ematologia, Novara
M. C. Galati	SOC Ematoncologia Pediatrica - SOS Centro Regionale per le Talassemie, Emoglobinopatie e Diagnosi Prenatale, Catanzaro
C. Gerardi	UOSD Talassemia, Sciacca
M. Giacché	Medicina ad Indirizzo Endocrino Metabolico, Brescia
M. Gianarda	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Torino
P. Giovangrossi	DH di Medicina Trasfusionale ed Emoglobinopatie, Latina
M. Girino	Medicina Interna, Casale Monferrato
G. Greco	Servizio Immunotrasfusionale, Alghero
P. Loffredo	UOC Pediatria, Grosseto
B. Lupo	Ambulatorio e DH Multidisciplinare, Aosta
S. Macchi	Servizio Immunotrasfusionale - Centro Produzione e Validazione Emocomponenti, SIMT - CPVE, Novara
S. Macchi	Servizio trasfusionale , Ravenna
R. Mariani	Centro Malattie Rare - Anemie Ereditarie, Monza
S. Marktel	UO Ematologia e Trapianto di Midollo, Milano
F. P. Marletto	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Asti
C. Marrani	UO Medicina Trasfusionale Ospedale di Prato, Prato
M. Martini	UOC Pediatria, Arezzo
A. Massa	Centro Trasfusionale, Olbia
D. Meo	Servizio di Medicina Trasfusionale, Viterbo
G. Messina	Centro per le Microcitemie, Reggio Calabria
N. A. Mirra	Clinica De Marchi, Milano
M. Murgia	Servizio per le Microcitemie, Oristano
M. Onorato	Ambulatorio Trasfusionale, Perugia
C. Paci	UOSD Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Montevarchi
G. Palazzi	Ematologia e Oncologia Pediatrica, Modena
G. Palumbo	UO di Oncoematologia, Roma
P. Pantone	UO Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Valtiberina, Sansepolcro
E. Passone	Clinica Pediatrica, Udine
A. Peluso	Microcitemia, Taranto
D. Pietrasanta	SC Ematologia, Alessandria
M. Pini	SSD Ematologia e Malattie Trombotiche, Torino
F. Polese	Trasfusionale, Zelarino
A. Poloni	Clinica Ematologica, Ancona
P. Pugliese	UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Roma
M. Quaresima	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS, Reggio Emilia
A. Quota	Unità Operativa Semplice Talassemia, Gela
D. Rapezzi	Ematologia, Cuneo
G. Rege Cambrin	DH Ematologico, Orbassano
R. Renni	DH Danese Maresa, Casarano
M. Ribersani	Centro Malattie Rare Ematologiche Ematologia, Roma
P. Ricchi	UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso, Napoli
L. Rigoli	DH Talassemia ed Emoglobinopatie, Messina
M.G. Roberti	DH Talassemia, Foggia
G. Roccamo	UOSD di Talassemia, Agrigento
M. B. Rondinelli	DH Talassemie ed Emoglobinopatie, Roma
V. Rossi	UOC Ematologia, Cosenza
R. Rosso	Servizio Talassemia ed Emoglobinopatie, Catania
G .B. Ruffo	Ematologia e Talassemia, Palermo
U. Salvadori	Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusionale, Bolzano
P. M. G. Sanna	Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Sassari
P. Saracco	Pediatria Specialistica Universitaria, Torino
N. Sardi	Pediatria, Savigliano

F. Sassolini	Centro Trasfusionale Serristori, Figline Valdarno
A. Sau	Unità Operativa Complessa Ematologia Clinica, Pescara
S. Sereni	UOS Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Casentino, Bibbiena
M. Serra	Centro Talassemia, Lecce
O. Sofritti	Centro Microcitemie Pediatria , Rovigo
L. Sorasio	DEA Pediatrico - Ambulatorio Malattie Rare, Cuneo
F. Sorrentino	UO Talassemici Centro Regionale Anemie Rare e Disturbi del Metabolismo del Ferro, Roma
V. Spadola	SSD di Talassemia, Ragusa
L. Tedesco	Unità Funzionale Multidisciplinare per la Talassemia, Locri
L. Teofili	DH Ematologia, Roma
E. R. Testa	Centro Immuno Trasfusionale, Pordenone
F. Verzegnassi	Oncoematologia Pediatrica, Trieste
D. Visceglie	Centro di Microcitemia Afferente al Servizio Trasfusionale, Bari
A. Vitucci	Ematologia con Trapianto, Bari
A. Zuccarelli	Centro Trasfusionale, Carbonia

Supplementary Table S2. Standardized mortality ratio estimates for the general Italian population and hemoglobinopathies.

General population*			TDT		NTDT		SCD	
Age group	Population	Deaths	Observed Deaths#	Expected Deaths	Observed Deaths#	Expected Deaths	Observed Deaths#	Expected Deaths
0-4	2338752	1239	1	5.6	0	1.3	0	1.6
5-9	2691273	149	12	0.6	0	0.2	0	0.2
10-14	2841862	210	55	0.8	0	0.2	0	0.2
15-19	2873676	550	85	2.0	0	0.6	0	0.6
20-24	2962307	814	88	2.7	1	0.9	0	0.7
25-29	3175599	995	64	2.8	0	1.0	0	0.8
30-34	3320500	1231	33	2.9	2	1.1	3	0.8
35-39	3654733	1915	33	3.6	4	1.5	4	0.9
40-44	4372031	3743	36	4.3	7	2.0	6	1.2
45-49	4785280	6675	17	3.9	10	2.5	5	1.3
50-54	4900974	11105	18	2.9	6	3.0	4	1.4
55-59	4387417	16499	12	2.2	4	3.3	4	1.3
60-64	3819054	22919	10	1.8	6	3.4	1	1.0
65-69	3468709	32725	3	10.2	3	17.2	2	5.6
≥ 70	10224506	533648	5	6.1	8	17.5	3	2.1
Total	59816673	634417	472	52	51	56	32	20
			SMR: 9.0 (95% CI: 8.2-9.8)		SMR: 0.9 (95% CI: 0.7-1.2)		SMR: 1.6 (95% CI: 1.1-2.2)	

*Data of 2019 from Istat.

#In the period of observation (1970-2019).

Abbreviations: TDT, transfusion-dependent thalassemia; NTDT, non-transfusion-dependent thalassemia; SCD, sickle cell disease; SMR, standardized mortality ratio; CI, confidence interval.

Supplementary Figure S1. PMR for hemoglobinopathies (entire period of observation) compared to the general Italian population (2019) by age group. The main causes of death at higher proportion than the general population in TDT were diseases of the circulatory system in the 0-19 age group (PMR =11.5, 95%CI: 10.2-12.9,) and hematological diseases in patients under 40 years (PMR = 8.9, 95%CI: 7.4-10.4, in 0-19 years; PMR = 7.3, 95%CI: 6.2-8.3, in 20-39 years). Mortality from infections in TDT was higher in all age groups: 4.9 (95%CI: 4.0-5.7) in 0-19 years, 5.4 (95%CI: 4.7-6.2) in 20-39 years, 5.9 (95%CI: 4.6-7.2) in 40-59 years, and 12.2 (95%CI: 7.1- 17.3) in ≥ 60 years. In NTDT, increased mortality was largely related to infections in patients aged 20-59 years (PMR = 12.5, 95%CI: 4.8-20.2, in 20-39 years; PMR = 7.6, 95%CI: 4.7-10.5, in 40-59 years) and hematological diseases in the age group 40-59 years (PMR = 8.7, 95%CI: 3.9-13.4). In SCD, we observed an increased PMR for hematological diseases in the age group 20-39 years (PMR = 41.1, 95%CI: 15.7-66.5) and 40-59 years (PMR = 24.6, 95%CI: 12.0-37.3). Causes of death were ordered according to ICD-10. The use of ICD-10 coding for causes of death may not be ideal since many causes of death attributed to thalassemia or sickle cell disease complications may be labelled as ‘hematological disease’, but this was necessary to allow comparisons with the general population. Abbreviations: PMR, proportionate mortality ratio; CI, confidence interval; TDT, transfusion-dependent thalassemia; NTDT, non-transfusion-dependent thalassemia; SCD, sickle cell disease.

