

## Trasfusione di sangue

Questo capitolo affronterà l'importante considerazione relativa alla terapia trasfusionale in pazienti con talassemia trasfusione dipendente:

- Scopi della trasfusione di sangue
- Emovigilanza
- Donazione di sangue
- Specifiche dei componenti del sangue
- Test di compatibilità e alloimmunizzazione
- **Criteri per iniziare la terapia trasfusionale**
- Soglie e frequenza trasfusionali
- Volume da trasfondere
- Trasfusione e milza
- Reazioni avverse

## Scopi della trasfusione di sangue

Lo scopo della trasfusione di sangue nella talassemia è quello di fornire un trattamento sicuro ed efficace ed un regime trasfusionale adeguato riducendo al minimo l'onere della terapia trasfusionale quotidiana.

Un regime trasfusionale efficace risulterà in:

- Buona crescita e sviluppo
- Buoni livelli di energia
- Sufficiente soppressione dell'emopoiesi intra ed extramidollare

Per un regime trasfusionale sicuro:

- Utilizzare un prodotto raccolto, testato, selezionato, rilasciato e somministrato aderente alle norme e alle linee guida stabilite in materia di qualità e sicurezza
- Somministrato da personale addestrato alle trasfusioni di sangue
- Coinvolgere il consenso informato del paziente
- Essere eseguito in un sistema con una buona struttura di emovigilanza

## Emovigilanza

“L'emovigilanza è l'insieme delle procedure di sorveglianza che coprono l'intera

catena trasfusionale, dalla donazione e lavorazione del sangue e dei suoi componenti, fino alla fornitura e alla trasfusione ai pazienti, compreso il loro “follow-up”.

Comprende il monitoraggio, la segnalazione, l'indagine e l'analisi degli effetti negativi, eventi relativi alla donazione, lavorazione e trasfusione di sangue e prelievo e le azioni per prevenirne il verificarsi o il ripetersi. I sistemi di segnalazione svolgono un ruolo fondamentale nel migliorare la sicurezza del paziente imparando dagli errori e quindi mettendo in atto modifiche al sistema per prevenirle in futuro.

Il sistema di emovigilanza dovrebbe coinvolgere tutte le parti interessate e dovrebbe essere coordinato tra il servizio trasfusionale, ospedale, personale clinico e laboratori trasfusionali, comitati trasfusionali ospedalieri, Agenzia nazionale di regolamentazione e autorità sanitarie nazionali.

Le modifiche risultanti alle politiche, agli standard e alle linee guida trasfusionali, così come miglioramenti ai processi nei servizi di sangue e trasfusioni pratiche negli ospedali, portano a una migliore sicurezza del paziente” (OMS, 2021b).

Una buona emovigilanza è la chiave per trasfusioni sicure ed efficaci in qualsiasi contesto trasfusionale e deve essere attivata nella somministrazione di trasfusioni di sangue a persone con talassemia.

#### Donazione di sangue

Per salvaguardare la salute dei pazienti con talassemia, il sangue dovrebbe essere ottenuto da donatori volontari e non remunerati accuratamente selezionati e dovrebbe essere raccolto, elaborato, immagazzinato e distribuito, mediante trasfusioni di sangue dedicate in centri con consolidati sistemi di garanzia della qualità in atto.

L'adesione alle direttive dell'Unione Europea (UE), dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dell'American Association of Blood Banks (AABB) o altri gruppi internazionali, con ulteriore considerazione dei bisogni nazionali, delle risorse e della prevalenza di agenti infettivi, dovrebbero salvaguardare la qualità dei servizi di trasfusione di sangue in particolare a prevenire le infezioni trasmesse da trasfusione (TTI).

Chiaramente pazienti con ripetute esposizioni a diversi donatori sono a maggior rischio di tale infezione. Pratiche di donazione di sangue, selezione del donatore (ad es. tramite questionari) e screening di prodotti specifici per l'epatite B, epatite C, HIV, sifilide e, in alcuni paesi, altre malattie infettive come HTLV I/II, malaria, toxoplasma, epatite A, epatite E, virus del Nilo occidentale e

malattia o sindrome Chagas costituiscono alcune delle strategie più importanti che contribuiscono alla sicurezza e adeguatezza del sangue. Per maggiori informazioni sulle direttive UE visita

<https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-mission.html>

mentre ulteriori linee guida dell'OMS e gli standard americani sono disponibili su

<https://www.who.int/bloodsafety/gcbs/struttura/en/>

e <https://www.aabb.org/standards-accreditation/standards>

## Specificazione degli emocomponenti

### Leucodeplezione

La riduzione a  $1 \times 10^6/l$  o meno di leucociti per unità è considerata la soglia critica per eliminare le reazioni avverse attribuite alla contaminazione dei globuli bianchi (Tabella 1) (Klein, Spahn & Carson, 2007) e nei paesi in cui era prevalente la variante della malattia di Creutzfeldt Jakob (ad esempio nel Regno Unito), è universalmente utilizzato per tutti i prodotti cellulari per diminuire il rischio di trasmissione attraverso gli emoderivati.

Tabella 1. Effetti avversi dei leucociti negli emoderivati.

RAZIONE	AGENTE CAUSANTE
Febbrile non-haemolytic transfusion	HLA-antibodies in patients, cytokine reactions produced by donor leucocytes
HLA- alloimmunisation of recipients	HLA- alloimmunisation of recipients
Transfusion-transmitted infections	Cell-associated infectious agents such as cytomegalovirus

La filtrazione pre-conservazione del sangue intero è il metodo preferito per la leucoriduzione.

Questo metodo di rimozione dei leucociti offre una filtrazione ad alta efficienza e fornisce leucociti residui costantemente bassi nei globuli rossi trasformati e globuli rossi alti recupero. I globuli rossi impaccati sono ottenuti per centrifugazione del sangue intero leucodepleto.

- Pre-trasfusione, la filtrazione di laboratorio si riferisce alla filtrazione presso la banca del sangue laboratorio di globuli rossi concentrati, preparati da sangue intero di donatore.
- La filtrazione al posto letto si riferisce all'unità di globuli rossi impaccata che viene filtrata al posto letto

al momento della trasfusione. Questo metodo potrebbe non consentire un controllo di qualità ottimale perché le tecniche utilizzate per la filtrazione al posto letto possono essere molto variabili.

Emoderivati per popolazioni di pazienti speciali

I globuli rossi lavati possono essere utili per i pazienti con talassemia che hanno ripetute reazioni allergiche gravi trasfusionali o per pazienti con Deficit di immunoglobuline A (IgA), in cui l'anticorpo preformato del ricevente contro IgA può causare un reazione anafilattica. Il lavaggio del prodotto del donatore rimuove le proteine plasmatiche che costituiscono il bersaglio degli anticorpi nel ricevente. Il lavaggio può essere realizzato con tecniche manuali o automatizzate. Globuli rossi lavati che non sono sospesi nella soluzione di conservazione devono essere trasfusi entro 24 ore, e questa durata di conservazione più breve crea la possibilità di spreco se i pazienti non sono disponibili per la trasfusione al momento della preparazione del sangue. Sospensione in SAGM dopo il lavaggio consente una durata fino a 14 giorni se viene utilizzato un circuito chiuso.

Il lavaggio da solo di solito non provoca un'adeguata riduzione dei leucociti e dovrebbero non essere utilizzato come sostituto della leuco-riduzione. Invece, dovrebbe essere usato il lavaggio in combinazione con la filtrazione. Inoltre, il lavaggio delle unità eritrocitarie rimuove alcuni eritrociti dal prodotto trasfusionale ed è quindi necessario monitorare i livelli di emoglobina post-trasfusione per garantire il raggiungimento del livello di emoglobina target.

I globuli rossi crioconservati (congelati) sono il componente derivato dal sangue intero in cui i globuli rossi vengono congelati, preferibilmente entro 7 giorni dalla raccolta e utilizzando un crioconservante, e può essere conservato a una temperatura compresa tra  $-60^{\circ}\text{C}$  e  $-80^{\circ}\text{C}$  in un congelatore elettrico, quando è ad alto contenuto di glicerolo

viene utilizzato il metodo o in alternativa da  $-140^{\circ}\text{C}$  a  $-150^{\circ}\text{C}$  se conservato in liquido in fase vapore azoto, quando viene utilizzato un metodo a basso contenuto di glicerolo.

Questo prodotto viene utilizzato per mantenere una fornitura di unità di donatori rari per i pazienti che hanno anticorpi eritrocitari insoliti o che mancano di antigeni eritrocitari comuni. Il loro scaffale la durata di 1-7 giorni dipende dal fatto che siano stati lavati in un sistema aperto o chiuso e se sono stati sospesi in SAGM. La durata di conservazione più breve crea nuovamente la possibilità di spreco. Circa il 20% delle cellule del donatore viene perso nel lavaggio dopo il processo di congelamento. Non ci sono prove valide su quanto tempo possono essere immagazzinati anche se in NHS Blood and Transplant sono ora conservati per 30 anni.

I globuli rossi ottenuti dall'aferesi del donatore si riferiscono alla raccolta di due unità di globuli rossi dello stesso donatore per la trasfusione di un paziente. La riduzione di

l'esposizione dei donatori può ridurre il rischio di trasmissione di infezioni e di sviluppo alloanticorpi e altre complicanze correlate alla trasfusione. Questo approccio crea notevoli problemi logistici in quanto i donatori necessitano di ematocriti più elevati, can partecipare meno regolarmente alla donazione e le raccolte vengono eseguite utilizzando di più tecniche di aferesi invasive. Inoltre, la raccolta di due sacchi separati può creare una sfida organizzativa nel garantire che entrambe le unità vadano allo stesso donatore.

**Le trasfusioni di neociti possono ridurre modestamente il fabbisogno di sangue utilizzando solo il la frazione più giovane di globuli rossi forma le unità donatrici (Spanos et al., 1996).** Tuttavia, i pazienti sono esposti a un numero maggiore di donatori, con un conseguente aumento in termini di costi, rischio di trasmissione di infezioni e rischio di sviluppare alloanticorpi. In alcune cliniche può essere necessaria un'ulteriore selezione o elaborazione dei prodotti: prodotti negativi al CMV per donne in gravidanza, irradiazione in caso di problemi della funzione dei linfociti T, ad es. Linfoma di Hodgkin.

#### Conservazione delle unità di globuli rossi del donatore

Le soluzioni di conservanti anticoagulanti utilizzate nella raccolta del sangue (Tabella 2) sono stati sviluppati per prevenire la coagulazione e consentire la conservazione del rosso cellule senza perdita di integrità metabolica. Tutte queste soluzioni contengono sodio citrato, acido citrico e glucosio, e alcuni di essi contengono anche adenina, guanosina e fosfato (ad es. CPD-A). Come mostrato nella Tabella 2, l'introduzione di additivi come AS-1, AS-3 e AS-5 consentono la conservazione dei globuli rossi fino a 42 giorni.

Tabella 2. Tempo di conservazione per soluzioni di conservanti anticoagulanti con e senza soluzione additiva

Solution type	Shelf-Life (days)
CPD	21
CP2D	21
CPDA-1	35

CPD, CP2D or CPDA-1 with AS-1 (Adsol), AS-3 (Nutricell), AS-5	35-42
---	-------

La durata massima di conservazione, come indicato su ciascuna unità, varia a seconda del tipo di preparazione. Tuttavia, tutte le soluzioni di archiviazione dovrebbero raggiungere una media di 24 ore

sopravvivenza post-trasfusione non inferiore al 75% dei globuli rossi trasfusi.

l'emivita effettiva dei globuli rossi del donatore dopo la trasfusione non viene testata di routine per differenze negli additivi e per diverse lunghezze di stoccaggio.

La funzione di rilascio dell'ossigeno dell'emoglobina che è estremamente importante nella talassemia major è compromessa durante la normale conservazione a causa di progressiva perdita di 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG, precedentemente noto come 2, 3-difosfoglicerato, DPG). Tuttavia, il rapido ripristino di 2,3-BPG dopo la trasfusione generalmente compensa la perdita di funzionalità durante la conservazione.

Nella TDT, la riduzione del recupero e un'emivita ridotta dei globuli rossi possono aumentare il fabbisogno di trasfusioni e di conseguenza il tasso di sovraccarico di ferro trasfusionale;

la pratica attuale consiste nell'utilizzare globuli rossi conservati in soluzioni additivi per meno di due settimane e ciò sia disponibile e non comporti un ritardo inaccettabile nella trasfusione.

#### Test di compatibilità

Lo sviluppo di uno o più anticorpi specifici contro gli eritrociti (alloimmunizzazione) è un'importante complicanza della terapia trasfusionale cronica (Thompson et al., 2011;

Cantante et al., 2000; Spanos et al., 1990). Tuttavia, la prevalenza di

alloanticorpi varia ampiamente tra i centri e possono essere correlati all'omogeneità di la popolazione, le strategie per la corrispondenza dell'antigene e altri fattori. È importante monitorare attentamente i pazienti per lo sviluppo di nuovi anticorpi. Anti-E, anti-C e

gli alloanticorpi anti-Kell sono i più comuni. Tuttavia, il 5-10% dei pazienti si sviluppa

alloanticorpi contro altri antigeni eritrocitari o si sviluppano a caldo o anticorpi freddi di specificità non identificata.

Si raccomanda che:

prima di intraprendere la terapia trasfusionale, i pazienti dovrebbero aver esteso i globuli rossi tipizzazione dell'antigene che includa almeno A, B, O, C, c, D, E, e eKell, (sebbene preferibilmente un pannello completo del fenotipo/genotipo dei globuli rossi)

Se il paziente è già trasfuso, è possibile eseguire la tipizzazione dell'antigene test molecolari anziché sierologici.

Tutti i pazienti con talassemia devono essere trasfusi con ABO e Rh (C, c, D, E, e) e sangue compatibile con Kell per evitare l'alloimmunizzazione contro questi antigeni.

Prima della trasfusione dovrebbe essere disponibile ed essere amministrato uno screening valido del gruppo e degli anticorpi.

Potrebbe essere opportuno estendere la corrispondenza dell'antigene in linea con la popolazione locale specifica in base ai requisiti (Cheng, Lee & Lin, 2012).

La maggior parte delle banche del sangue attualmente esegue uno screening per nuovi anticorpi e una IAT (test dell'antiglobulina indiretto) crossmatch prima di ogni trasfusione. Pazienti non incinta e senza una storia di alloimmunizzazione, un approccio più nuovo in cui

può essere utilizzato l'approccio iniziale noto come problema elettronico. Qui, ammissibile in pazienti con uno screening anticorpale negativo, il sangue viene emesso senza IAT

crossmatch in corso. Questo è appropriato solo nelle banche del sangue che aderiscono a rigorose normative in materia di sistemi informatici, etichettatura dei campioni e altre criticità (Milkins et al., 2013). Utilizzando entrambi gli approcci, nuovi anticorpi clinicamente significativi devono essere identificati in modo da selezionare il sangue privo degli antigeni corrispondenti.

Una registrazione completa e dettagliata della tipizzazione dell'antigene, dei globuli rossi attuali e storici anticorpi e le reazioni trasfusionali devono essere mantenuti per ciascun paziente, e dovrebbero essere prontamente disponibili se il paziente viene trasfuso in un centro diverso.

La trasfusione di sangue da parenti di primo grado dovrebbe essere evitata a causa del rischio di sviluppare anticorpi che potrebbero influenzare negativamente l'esito di uno stelo successivo trapianto di cellule e i rischi della trasfusione associata alla malattia del trapianto rispetto all'ospite.

Il periodo di tempo tra l'acquisizione del campione e lo screening degli anticorpi e la trasfusione di sangue per i pazienti regolarmente trasfusi è di solito di 72 ore, ma può essere fino a una settimana in centri con corrispondenza completa dell'antigene Rh e Kell nei pazienti che sono regolarmente trasfusi (Trompeter et al., 2015). Nei pazienti che sono stati trasfusi irregolarmente o abbiano iniziato la trasfusione più tardi nella vita (Tabella 3) il rischio di alloimmunizzazione può essere maggiore

(Spanos et al., 1990; Michail-Merianou et al., 1987, vedi Tabella 3), in modo che l'intervallo tra

campione per lo screening degli anticorpi e la trasfusione preferibilmente non deve durare più di 72 ore.

Tabella 3. Età e alloimmunizzazione nella talassemia.

AGE AT FIRST TRANSFUSION (YRS)	ALLOIMMUNISATION RATE (%)	REFERENCE
<1	7.7	(Michail-Merianou et al., 1987)
<1	27.9	
<3	20.9	(Spanos et al., 1990)
<3	47.5	

Criteri per iniziare la terapia trasfusionale

Per decidere chi trasfondere, è necessario includere quanto segue indagini:

Diagnosi confermata di talassemia.

Criteri di laboratorio:

- Livello di emoglobina (Hb) <70 g/l in 2 occasioni, a distanza di > 2 settimane (escluse tutte le altre cause concomitanti come infezioni) E/O

Criteri clinici indipendentemente dal livello di emoglobina:

- > Significativi sintomi di anemia
- > Scarsa crescita/mancata crescita
- > Complicazioni da eccessiva emopoiesi intramidollare come fratture patologiche e alterazioni facciali
- > Emopoiesi extramidollare clinicamente significativa

La decisione di avviare un regime trasfusionale a lungo termine dovrebbe basarsi su a diagnosi definitiva di talassemia trasfusione-dipendente. Questo la diagnosi dovrebbe considerare il difetto molecolare, la gravità dell'anemia ripetuta misurazioni, il livello di eritropoiesi inefficace e criteri clinici come

mancata crescita o sintomi significativi o alterazioni ossee. Deve essere stabilito che il la gravità dell'anemia non è transitoria rispetto a un'infezione del genere, nel qual caso una tantum

la trasfusione può essere sufficiente.

L'inizio di una terapia trasfusionale regolare per i genotipi di talassemia grave di solito si verifica nei primi due anni di vita ed è in questo contesto di solito a causa di gravi anemia o anemia significativa con sintomi di accompagnamento come l'impossibilità di farlo nutrimento o mancata crescita. Alcuni pazienti con forme più lievi di talassemia che hanno solo bisogno

trasfusioni sporadiche nelle prime due decadi di vita possono successivamente richiedere trasfusioni regolari causa di un calo del livello di emoglobina o dello sviluppo di gravi complicazioni.

### Soglie e frequenza trasfusionali

Il trattamento raccomandato per la talassemia trasfusione-dipendente è permanente regolari trasfusioni di sangue, di solito somministrate ogni due o cinque settimane, a mantenere il livello di emoglobina pre-trasfusione 95-105 g/l. (hb 9.5/10.5) Questo regime trasfusionale

favorisce la normale crescita, consente le normali attività fisiche, in modo adeguato sopprime l'attività del midollo osseo nella maggior parte dei pazienti e riduce al minimo l'accumulo del ferro trasfusionale (Cazzola et al., 1997, 1995).

Un livello di emoglobina di 110-120 g/l target pre-trasfusione più alto

può essere appropriato per i pazienti con malattie cardiache,

emopoiesi extramidollare clinicamente significativa o altre condizioni mediche,

e per quei pazienti che non ottengono un'adeguata soppressione del midollo osseo

attività a livello di emoglobina inferiore. A volte il mal di schiena si verifica prima della trasfusione di sangue e possono anche rispondere a un livello di emoglobina pre-trasfusione più elevato.

Sebbene intervalli più brevi tra le trasfusioni possano ridurre la richiesta di sangue in generale, la scelta dell'intervallo deve considerare altri fattori come quello dell'orario scolastico o lavorativo e altri problemi legati allo stile di vita del paziente.

È stato dimostrato che il programma sopra delineato riduce al minimo il carico di ferro

e consente di sopprimere l'espansione del midollo osseo nei pazienti italiani con talassemia major (Cazzola et al., 1997, 1995). Il regime ottimale con altre trasfusioni

fenotipi dipendenti come la talassemia E-Beta non sono stati formalmente studiati e potrebbe non essere lo stesso, poiché ci sono alcune prove che potrebbero essere valori di emoglobina inferiori tollerato nei pazienti con talassemia E-Beta. Tuttavia, in assenza di dati prospettici per dimostrare che i regimi trasfusionali a bassa trasfusione ottengono gli stessi risultati in tali pazienti è attualmente raccomandato lo stesso approccio degli altri pazienti.

#### Volume da trasfondere

È difficile formulare raccomandazioni chiare per quanto riguarda il volume di sangue da essere infuso poiché il numero di globuli rossi per unità e l'ematocrito differiranno a seconda delle politiche locali. Questi si riferiscono all'ematocrito accettabile dei donatori, il volume raccolto al momento della donazione, siano essi globuli rossi interi o confezionati e il tipo di

anticoagulante utilizzato (vedere Tabella 4). Per limitare l'esposizione dei donatori, un certo numero di unità (es. uno o due) piuttosto che un particolare volume di sangue è ordinato. I bambini più piccoli possono richiedere una frazione di un'unità per evitare una trasfusione insufficiente o eccessiva. Per tali bambini o per

altri che potrebbero aver bisogno di un volume specifico, generalmente vengono utilizzati i seguenti calcoli:

(i)  $(\text{Desiderato} - \text{Hb effettivo (g/l)}) \times \text{peso (kg)} \times 0,3 = \text{ml da trasfondere}$  assumendo l'ematocrito dell'unità è 0,58 (Davies et al., 2007)

Il regime giusto è quello in cui vengono raggiunti gli obiettivi ematologici e quello raggiungere gli obiettivi clinici del regime trasfusionale.

Tabella 4. Linee guida per la scelta della quantità di sangue da trasfondere.

#### HAEMATOCRIT OF DONOR RED CELLS

Target increase in Haemoglobin level

50% 60% 75% 80%

20 g/l 12 ml/kg 10 ml/kg 8 ml/kg 7.5 ml/kg

30 g/l 18 ml/kg 15 ml/kg 12 ml/kg 11.2 ml/kg

40 g/l 24 ml/kg 20 ml/kg 16 ml/kg 15 ml/kg

Ad esempio, utilizzando le linee guida di cui sopra (Tabella 4), al fine di aumentare il livello di emoglobina

di 4 g/l in un paziente che pesa 40 kg e riceve sangue con un ematocrito del 60%, sarebbe richiesto di trasfondere 800 ml.

Questo calcolo presuppone un volume di sangue di 70 ml/kg di peso corporeo.

L'emoglobina post-trasfusione può essere misurata durante la valutazione del  
effetti dei cambiamenti nel regime trasfusionale, il grado di ipersplenismo,  
o cambiamenti inspiegabili in risposta alla trasfusione.

Per ottenere un'emoglobina pre-trasfusionale di 90-105 g/l è spesso usuale puntare ad un  
emoglobina post trasfusionale di 130-150 g/l. Questo approccio globale alla trasfusione  
ha dimostrato di promuovere una crescita normale, di consentire le normali attività fisiche, a  
sopprimere adeguatamente l'attività del midollo osseo e ridurre al minimo il ferro trasfusionale  
accumulo nella maggior parte dei pazienti (Cazzola et al., 1997).

Sebbene sia stata dimostrata l'efficacia dell'eritrocitaferesi o lo scambio automatizzato di globuli  
rossi per ridurre i globuli rossi netti infusi e quindi il tasso di carico trasfusionale di ferro  
(Friedman et al., 2003; Berdoukas, Kwan & Sansotta, 1986), il suo utilizzo può essere limitato  
a causa di un aumento da due a tre volte dell'utilizzo del sangue dei donatori e dell'esposizione dei  
donatori con conseguente aumento dei costi e aumento del rischio di trasmissione.

Gli audit delle impostazioni in Talassemia non hanno mostrato fino ad oggi il vantaggio riscontrato  
nell'anemia falciforme. Infine, ci sono vincoli finanziari con tale procedura  
e problemi logistici che circondano la necessità di un accesso venoso adeguato.

#### Tasso di trasfusione

Il tasso di trasfusione non è stato sottoposto a uno studio prospettico e lo sarà di nuovo,  
poiché dipende dal componente emesso. La leucodeplezione diminuisce le reazioni sistemiche,  
le celle imballate hanno un volume più piccolo. Stato delle linee guida della British Society of  
Hematology che per gli adulti, un'unità di sangue (qui, globuli rossi concentrati di un volume medio  
di 260 ml) può essere infuso in 90 minuti, tuttavia, lo stato clinico del paziente deve essere  
accertato per vedere se questo è adatto. Tuttavia, uno studio in corso in due centri di talassemia di  
Londra suggerisce che in adulti molto accuratamente selezionati > 45 kg, senza malattie cardiache,  
possono essere somministrate e ricevere fino a 3 unità di volume medio di 260 ml

al ritmo di un'unità all'ora. Particolare cautela deve essere prestata con i pazienti più piccoli, in particolare bambini, pazienti con insufficienza cardiaca o livelli iniziali di emoglobina molto bassi.

Esistono linee guida internazionali per quanto riguarda la conservazione dei registri trasfusionali (es. Direttive UE). Storicamente per i pazienti con talassemia record aggiuntivi verrebbe mantenuto. Questi includevano il volume o il peso delle unità somministrate, il ematocrito delle unità o l'ematocrito medio delle unità con simili soluzioni anticoagulanti-conservanti e peso del paziente. Con queste informazioni, è stato possibile calcolare il fabbisogno annuale di sangue come volume di sangue trasfuso o globuli rossi puri (ematocrito 100%) per kg di peso corporeo. Il quest'ultimo (globuli rossi puri per kg di peso corporeo) moltiplicato per 1,08, la stima quantità di ferro per ml di globuli rossi (vedi Capitolo 3: Sovraccarico di ferro e chelazione), produce un valore approssimativo per la quantità di ferro trasfusionale che il paziente riceve per chilogrammo di peso corporeo in un anno. La figura 1 mostra un esempio dettagliato di come viene calcolato il tasso di carico di ferro quotidiano (mg/kg/giorno).

Il tasso di carico trasfusionale di ferro può essere molto importante nella scelta della dose appropriata di un chelante del ferro tra gli altri indicatori di sovraccarico di ferro.

Ad esempio, la dose raccomandata del chelante deferasirox si basa in parte sulla velocità giornaliera o annuale di caricamento in corso del ferro trasfusionale.

Al giorno d'oggi, questo livello di calcolo non viene eseguito spesso, sebbene possa essere utile in situazioni in cui si è verificato un cambiamento nel fabbisogno di sangue, sviluppo di ipersplenismo o dove l'accesso a misurazioni MRI accurate del carico di ferro è scarso.

Peso del paziente: 40 kg

Quantità e programma di trasfusione: 600 ml ogni 4 settimane

Ematocrito medio dei globuli rossi trasfusi: 60%

Fabbisogno annuale di sangue: 13 trasfusioni x 600 ml/40 kg = 195 ml/kg

Fabbisogno annuale di globuli rossi puri: 195 ml/kg/anno x 60%

(ematocrito medio) = 117 ml/kg/anno

Carico annuale di ferro trasfusionale:

117 ml/kg/anno di globuli rossi puri x 1,08 mg di ferro per ml di globuli rossi puri = 126 mg di ferro

Carico giornaliero di ferro trasfusionale: 126 mg di ferro/anno/365 giorni = 0,34 mg/kg

Figura 1. Calcolo del fabbisogno ematico annuale e del carico trasfusionale di ferro.

## La trasfusione e la milza

I requisiti trasfusionali nei pazienti non splenectomizzati sono generalmente superiore ai pazienti splenectomizzati. In uno studio sulla talassemia major pazienti che hanno richiesto più di 250 ml di globuli rossi concentrati/kg/anno, splenectomia ha ridotto il carico annuale di ferro in media del 39% (Graziano et al., 1981).

I requisiti medi di trasfusione sono circa il 30% più alti nei pazienti non splenectomizzati (0,43 mg/kg/giorno) rispetto ai pazienti con talassemia major splenectomizzati (0,33 mg/kg/giorno) (Cohen, Glimm & Porter, 2008). Con i moderni regimi di chelazione, questo è raramente una giustificazione per la splenectomia a meno che i tassi di trasfusione di sangue non aumentino

gamme ingestibili, nel contesto di una milza ingrossata.

L'ipertrasfusione riduce il tasso di ingrossamento splenico (O'Brien, Pearson & Spencer, 1972) e l'introduzione di un regime di ipertrasfusione può diminuire la misura in cui la milza contribuisce a un aumento del sangue necessità di trasfusione (Modell, 1977) prevenendo così la necessità di una splenectomia.

Soglie specifiche dei requisiti trasfusionali annuali che porterebbero a la considerazione della splenectomia è difficile da stabilire perché gli studi precedenti lo facevano non specificare i livelli di ematocrito del sangue trasfuso e perché il potenziale deve essere soppesata la riduzione del carico trasfusionale di ferro dopo splenectomia contro le conseguenze a lungo termine dell'asplenia tra cui sepsi, trombosi e ipertensione polmonare. Con l'accesso e la tolleranza a buoni regimi di chelazione, la splenectomia spesso non è necessaria per il controllo del ferro. Tuttavia, come l'annuale i requisiti trasfusionali superano i 200 ml/kg/anno di globuli rossi puri, splenectomia può essere considerata come una delle numerose strategie per ridurre il fabbisogno trasfusionale.

## Reazioni avverse

La trasfusione di sangue espone il paziente a una varietà di rischi ed eventi avversi (vedi tabella 5). Pertanto, è fondamentale continuare a migliorare la sicurezza del sangue e trovare modi

di ridurre il fabbisogno trasfusionale e il numero di esposizioni dei donatori. Ugualmente la segnalazione di eventi avversi dovrebbe essere integrata nell'emovigilanza

Peso del paziente: 40 kg

Quantità e programma di trasfusione: 600 ml ogni 4 settimane

Ematocrito medio dei globuli rossi trasfusi: 60%

Fabbisogno annuale di sangue: 13 trasfusioni x 600 ml/40 kg = 195 ml/kg

Fabbisogno annuale di globuli rossi puri: 195 ml/kg/anno x 60%

(ematocrito medio) = 117 ml/kg/anno

Carico annuale di ferro trasfusionale:

117 ml/kg/anno di globuli rossi puri x 1,08 mg di ferro per ml di globuli rossi puri = 126 mg di ferro

Carico giornaliero di ferro trasfusionale: 126 mg di ferro/anno/365 giorni = 0,34 mg/kg

struttura. I rapporti annuali sui rischi gravi di trasfusione (SHOT) sono un

ottima risorsa per coloro che sono interessati agli eventi avversi e sono frequenti

accompagnato da un capitolo sulle emoglobinopatie (SHOT, 2021).

Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche erano comuni negli ultimi decenni,

ma sono stati drasticamente ridotti dalla leuco-riduzione, in particolare dal pre-stoccaggio

leuco-riduzione, che riduce drasticamente l'accumulo di citochine e leucociti

alloimmunizzazione. In assenza di un'efficace leuco-riduzione, i pazienti

sperimentando tali reazioni dovrebbero essere somministrati antipiretici prima del loro

trasfusioni. Poiché la febbre può accompagnare una reazione emolitica trasfusionale o il

somministrazione di un'unità con contaminazione batterica, queste altre cause dovrebbero

essere sempre considerato in un paziente che sviluppa febbre durante la somministrazione di globuli rossi.

Le reazioni allergiche sono solitamente dovute alle proteine plasmatiche e variano da lievi a

acuto. Le reazioni più lievi includono orticaria, prurito e vampate di calore e generalmente lo sono

mediato da IgE. Reazioni più gravi, come stridore, broncospasmo,

possono verificarsi ipotensione o altri sintomi di anafilassi, specialmente nei pazienti

con deficit di IgA e anticorpi anti-IgA. Sono state segnalate reazioni allergiche

nei pazienti che ricevono unità di sangue da donatori che sono stati esposti

qualcosa a cui il paziente è allergico, ad es. un donatore che mangia

fragole donando sangue a qualcuno che è allergico alle fragole.

Occasionali lievi reazioni allergiche spesso possono essere prevenute usando antistaminici

o corticosteroidi prima della trasfusione. Possono esserci reazioni allergiche ricorrenti

notevolmente ridotto lavando i globuli rossi per rimuovere il plasma. Pazienti con IgA carenza e gravi reazioni allergiche possono richiedere sangue da donatori carenti di IgA. Le reazioni emolitiche acute iniziano entro pochi minuti o talvolta ore dall'inizio una trasfusione e sono caratterizzati dall'insorgenza improvvisa di febbre, brividi, zona lombare dolore, senso di morte imminente, dispnea, emoglobinuria e shock. Queste le reazioni insolite derivano più comunemente da errori nell'identificazione del paziente o nel sangue test di digitazione e compatibilità. Il rischio di ricevere il sangue sbagliato è maggiore per un paziente con talassemia che si reca in un altro centro o è ricoverato in un ospedale che non ha familiarità con il suo caso e la sua storia medica. Emolitico le reazioni in questi pazienti possono ancora essere evitate da (1) l'uso di metodi ottimali per identificazione dei pazienti ed etichettatura del campione per il prelievo del sangue corrispondenza incrociata, (2) collegamento adeguato del campione all'unità donatrice nella banca del sangue, (3) aderenza ai protocolli standard per lo screening degli anticorpi e l'esecuzione i protocolli di compatibilità necessari (4) l'uso di più identificatori di paziente prima trasfondendo il sangue. In molte unità trasfusionali, due membri del personale controllano il identificazione dell'unità e del ricevente prima di iniziare la trasfusione anche se questo è stato sostituito nei paesi ricchi di risorse da moduli elettronici di pazienti identificazione. Se segni e sintomi suggeriscono una reazione emolitica acuta, il la trasfusione deve essere interrotta immediatamente e per via endovenosa i liquidi devono essere somministrati per mantenere il volume intravascolare. I diuretici possono aiutare a preservare la funzione renale. Disseminato la coagulazione intravascolare (DIC) può richiedere misure aggiuntive come l'eparina. Il l'identificazione del paziente e dell'unità donatrice deve essere ricontrollata. Il sangue la banca dovrebbe anche essere informata della possibilità di un alloanticorpo non rilevato. L'alloimmunizzazione, come descritto sopra, è una complicanza comune della trasfusione terapia, che si verifica in ben il 10-20% dei pazienti con talassemia. L'alloimmunizzazione è più comune nei bambini che iniziano la terapia trasfusionale dopo 1-3 anni di età rispetto a coloro che iniziano prima la terapia trasfusionale. Questo potrebbe riflettere il fatto che queste persone sono spesso trasfuse in caso di emergenza

(quindi spesso non in ospedale dove è noto che hanno la talassemia e quindi non adeguatamente abbinati) o quando immunizzati cioè quando stanno male. Alcune prove suggeriscono anche che i nuovi alloanticorpi si sviluppano più frequentemente dopo splenectomia (Thompson et al., 2011). L'uso dell'antigene esteso il sangue del donatore abbinato è efficace nel ridurre il tasso di alloimmunizzazione. Le reazioni trasfusionali ritardate di solito si verificano 5-14 giorni dopo la trasfusione e lo sono caratterizzato da livelli inattesi di anemia, oltre a malessere e ittero. Queste reazioni possono essere dovute a un alloanticorpo che all'epoca non era rilevabile di trasfusione o allo sviluppo di un nuovo anticorpo. Un campione dovrebbe essere inviato alla banca del sangue per indagare sulla presenza di un nuovo anticorpo e ripetere corrispondenza incrociata delle ultime unità amministrare.

L'anemia emolitica autoimmune è una complicanza molto grave di terapia trasfusionale che di solito ma non sempre si verifica nei pazienti con alloanticorpi (Ameen et al., 2003) sebbene possa non essere correlato alla trasfusione. Anche globuli rossi da unità apparentemente compatibili (cioè quelle unità che non contengono l'antigene a cui esiste un alloanticorpo noto) può dimostrare una sopravvivenza notevolmente ridotta e il la concentrazione di emoglobina può scendere ben al di sotto del normale livello pre-trasfusionale a causa della distruzione dei globuli rossi del donatore e del ricevente. Il la valutazione sierologica da parte della banca del sangue di solito mostra un anticorpo che reagisce con a un'ampia gamma di cellule di prova e non mostra la specificità per un particolare antigene. steroidi, farmaci immunosoppressori e immunoglobuline per via endovenosa sono utilizzati per il gestione clinica di questa complicanza (British Society for Haematology, 2016; Hill et al., 2017; Jäger et al., 2020).

L'anemia emolitica autoimmune si verifica più frequentemente nei pazienti che iniziano la terapia trasfusionale più tardi nella vita (Rebulla &Modell, 1991), e questa complicazione dovrebbe essere attentamente considerata prima di istituire terapia trasfusionale per adolescenti e adulti con talassemia intermedia. Il danno polmonare acuto correlato alla trasfusione (TRALI) è potenzialmente grave complicanza che di solito è causata da specifici anticorpi anti-neutrofili o anti-HLA che

attivare i neutrofili del paziente, ma può anche essere dovuto a una correlazione non anticorpale  
accumulo di mediatori pro-infiammatori durante la conservazione dei globuli rossi del donatore  
(Vlaar e

Juffermans, 2013; Swanson et al., 2006). Questa complicanza è caratterizzata da dispnea,  
tachicardia, febbre e ipotensione durante o entro sei ore dalla trasfusione.

È presente ipossiemia e la radiografia del torace mostra bilaterale  
infiltrati tipici dell'edema polmonare sebbene non vi sia motivo di sospettare il volume  
sovraccarico. La gestione include ossigeno, somministrazione di steroidi e diuretici e,  
quando necessario, ventilazione assistita.

La malattia del trapianto contro l'ospite associata alla trasfusione (TA-GVHD) è causata da  
linfociti vitali nelle unità di globuli rossi del donatore. È una complicanza rara ma spesso fatale  
di trasfusione. I pazienti immunosoppressi sono particolarmente a rischio, ma TA-GVHD può  
si verificano anche in riceventi immunocompetenti di globuli rossi da un donatore aploidentico  
come un familiare. TA-GVHD di solito si verifica entro 1-4 settimane dalla trasfusione  
ed è caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, disfunzione epatica, diarrea e pancitopenia  
per insufficienza del midollo osseo. Per ridurre il rischio di TA-GVHD, il sangue donato da a  
il familiare dovrebbe essere evitato o, se usato, dovrebbe essere sempre irradiato prima  
trasfusione. La leucodeplezione da sola è inadeguata per la prevenzione di questa complicanza.

In presenza può verificarsi un sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione (TACO).  
di disfunzione cardiaca riconosciuta o non riconosciuta, o quando il tasso di

la trasfusione è inappropriatamente veloce. Segni e sintomi includono dispnea e  
tachicardia, e la radiografia del torace mostra i classici reperti polmonari

edema. Il trattamento si concentra sulla riduzione del volume e sul supporto cardiaco, come  
richiesto.

Infezioni trasmesse da trasfusione (TTI) inclusi virus, batteri e parassiti,  
rappresentano un rischio maggiore nelle trasfusioni di sangue (vedere il Capitolo 7: Infezioni).  
Sangue

le regole di tracciabilità sono importanti e sancite dalla legge in diversi paesi in modo che “guarda  
indietro” può verificarsi quando il sangue è contaminato (rif. direttiva UE). Anche nei paesi  
dove il rischio residuo di trasmissione per trasfusione di sangue è clinicamente significativo  
patogeni (HIV, HBV, HCV e sifilide) è stato ridotto a livelli minimi,

i problemi continuano ad esistere o emergono perché:

I test di laboratorio potrebbero non riuscire a identificare i virus durante il periodo di finestra o a causa di

sensibilità imperfetta

- Il significato clinico degli agenti infettivi appena identificati non è sempre completamente chiarito e i donatori non vengono selezionati per questi agenti
- Nuovi agenti infettivi emergenti come coronavirus, epatite E, altamente virulenti ceppi influenzali e prioni possono costituire gravi minacce.
- Al momento non ci sono prove che SARS-COV-2 sia trasmesso da trasfusioni di sangue, tuttavia, il differimento del donatore a causa di una malattia recente o della logistica della donazione durante a

La pandemia ha colpito le scorte di sangue in molti paesi.

- Assenza di test ampiamente accettati o utilizzati di routine per batteri, virali e altro patogeni (es. *Yersinia enterocolitica*, epatite A, toxoplasmosi, malaria e babesiosi).

Sebbene lo standard di cura per prevenire la TTI sia attraverso il donatore specifico questionario e screening del campione, vi è un crescente interesse per l'uso di tecnologie di inattivazione/riduzione dei patogeni. Questi hanno goduto di più sviluppo nei prodotti piastrinici e plasmatici e sono in corso studi sull'uso di tali tecnologie per i prodotti eritrocitari (si veda il capitolo "Malattie infettive").

In molte regioni del mondo in via di sviluppo in cui la talassemia è maggiormente

la trasmissione comune e continua di epatite B, epatite C e HIV sottolinea il

importanza di promuovere la qualità dei servizi trasfusionali nazionali,

comprese le donazioni volontarie di sangue, un'attenta selezione dei donatori e il sangue dei donatori

screening e l'uso coerente di immunizzazioni come il vaccino contro l'epatite B.

Tabella 5. Ampia categorizzazione delle reazioni trasfusionali immuno-mediate e frequenze riportate.

ACUTE FREQUENCY DELAYED FREQUENCY

HTR 1/25,000 Alloimmune 1/100

Anaphylactic 1/50,000 NHFTR 1/2,500

Febrile non-haemolytic 1/100 TAGVHD Rare

Allergic (Urticarial) 1/100

TRALI 1/10,000

## Riepilogo e Raccomandazioni

- Confermare la diagnosi di talassemia e l'appropriata clinica e laboratorio valutazione per trasfusione (IIA).
- La trasfusione di sangue richiede il consenso informato
- L'emovigilanza e la segnalazione di eventi avversi sono fondamentali per la sicurezza del sangue trasfusione.
- Utilizzare un'attenta selezione e screening dei donatori, favorendo volontari, regolari, donatori di sangue non remunerati (IIA).
- Prima della prima trasfusione, eseguire almeno la tipizzazione estesa dell'antigene eritrocitario dei pazienti per D, C, c, E, e eKell (IIA) e, se disponibile, un fenotipo/genotipo completo dei globuli rossi.
- Ad ogni trasfusione, somministrare sangue compatibile con ABO, Rh(D). Scelta di unità compatibili unità per antigeni ABO, C, c, E, e eKell è altamente raccomandato (IIA).
- Prima di ogni trasfusione, eseguire uno screening per i nuovi anticorpi e un IAT cross-partita, o in centri che soddisfano i requisiti normativi, eseguire un cross-partita dove consentito (IA).
- Utilizzare globuli rossi impaccati con leucodepleto. Si raccomanda vivamente la filtrazione pre-stoccaggio, ma la filtrazione pre-trasfusionale della banca del sangue è accettabile. La filtrazione al posto letto è solo accettabile se non c'è capacità per la filtrazione pre-stoccaggio o la banca del sangue filtrazione pre-trasfusionale (IA).
- Utilizzare globuli rossi lavati per i pazienti che hanno reazioni allergiche gravi (IIA).
- Trasfondere gli eritrociti conservati nel CPD-A entro una settimana dalla raccolta e gli eritrociti conservati

in soluzioni additive entro meno di due settimane dalla raccolta ove disponibile. (IA)

- Trasfondere ogni 2-5 settimane, mantenendo l'emoglobina pre-trasfusione sopra 90-105 g/l o fino a 110-120 g/l per i pazienti con complicanze cardiache (IA).
- Tenere un registro degli anticorpi dei globuli rossi, delle reazioni trasfusionali e delle trasfusioni annuali  
requisiti per ogni paziente (IIA).
- Mantenere l'emoglobina post-trasfusione al di sotto di 140-150 g/l (IIA).

Direttiva europea sul sangue 2002/98/CE, Direttiva della Commissione 2004/33/CE, Direttiva 2005/61/CE della Commissione, Direttiva 2005/62/CE della Commissione, 2009/135/CE, 2011/38/UE, 2014/110/UE, 2016/1214

## References

- AABB (2021) Standards & Accreditation. [Online]. 2021. Default. Available from: <https://www.aabb.org/standards-accreditation/standards> [Accessed: 1 March 2021].
- Ameen, R., Al-Shemmari, S., Al-Humood, S., Chowdhury, R.I., et al. (2003) RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*. [Online] 43 (11), 1604–1610. Available from: doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00549.x.
- Berdoukas, V.A., Kwan, Y.L. & Sansotta, M.L. (1986) A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. *Clinical and Laboratory Haematology*. [Online] 8 (3), 209–220. Available from: doi:10.1111/j.1365-2257.1986.tb00097.x.
- British Society for Haematology (2016) The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. [Online]. 22 December 2016. Available from: <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/the-diagnosis-and-management-of-primary-autoimmune-haemolyticaemia/> [Accessed: 15 April 2021].
- Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., et al. (1997) A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. [Online] 37 (2), 135–140. Available from: doi:10.1046/j.1537-2995.1997.37297203514.x.
- Cazzola, M., De Stefano, P., Ponchio, L., Locatelli, F., et al. (1995) Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major.

British Journal of Haematology. [Online] 89 (3), 473–478.

Available from: doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb08351.x.

Cheng, C.K., Lee, C.K. & Lin, C.K. (2012) Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. *Transfusion*. [Online] 52 (10), 2220–2224.

Available from: doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03570.x.

Cohen, A.R., Glimm, E. & Porter, J.B. (2008) Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. [Online] 111 (2), 583–587.

Available from: doi:10.1182/blood-2007-08-109306.

Davies, P., Robertson, S., Hegde, S., Greenwood, R., et al. (2007) Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion*. [Online] 47 (2), 212–216.

Available from: doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01091.x.

EDQM (2021) Missions of the EDQM in the area of blood transfusion. [Online]. 2021.

Available from: <https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-mission.html> [Accessed: 1 March 2021].

European Union (2004) Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components (Text with EEA relevance). 091.

[Online]. OJ L. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/33/oj/eng>

[Accessed: 15 April 2021].

European Union (2005) Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events (Text with

EEA relevance). 256. [Online]. OJ L. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/61/oj/eng>

[Accessed: 15 April 2021].

European Union (2006) Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood

establishments (Text with EEA relevance). 256. [Online]. OJ L.

Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/62/oj/eng> [Accessed: 15 April 2021].

European Union (2009) Commission Directive 2009/135/EC of 3 November 2009 allowing temporary derogations to certain eligibility criteria for whole blood and blood components donors laid down in Annex III to Directive 2004/33/EC in the context of a risk of shortage caused by the Influenza A(H1N1) pandemic (Text with EEA relevance). 288. [Online]. OJ L.

Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/135/oj/eng> [Accessed: 15 April 2021].

European Union (2014) Commission Directive 2014/110/EU of 17 December 2014 amending Directive 2004/33/EC as regards temporary deferral criteria for donors of allogeneic blood donations Text with EEA relevance. 366. [Online]. OJ L. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/110/oj/eng> [Accessed: 15 April 2021].

European Union (2016) Commission Directive (EU) 2016/1214 of 25 July 2016 amending Directive 2005/62/EC as regards quality system standards and specifications for blood establishments (Text with EEA relevance). 199. [Online]. OJ L. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2016/1214/oj/eng> [Accessed: 15 April 2021].

European Union (2011) Commission Implementing Directive 2011/38/EU of 11 April 2011 amending Annex V to Directive 2004/33/EC with regards to maximum pH values for platelets concentrates at the end of the shelf life Text with EEA relevance. 097. [Online]. OJ L. Available from: [http://data.europa.eu/eli/dir\\_impl/2011/38/oj/eng](http://data.europa.eu/eli/dir_impl/2011/38/oj/eng) [Accessed: 15 April 2021].

European Union (2002) EUR-Lex - c11565 - EN - EUR-Lex. [Online]. 2002. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM:c11565> [Accessed: 15 April 2021].

Friedman, D.F., Jawad, A.F., Martin, M.B., Horiuchi, K., et al. (2003) Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassemia. *Blood*. 102 (11), 121.

Graziano, J.H., Piomelli, S., Hilgartner, M., Giardina, P., et al. (1981) Chelation therapy in beta-thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *The Journal of Pediatrics*. [Online] 99 (5), 695–699. Available from: doi:10.1016/s0022-3476(81)80386-1.

Hill, Q.A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J.D., et al. (2017). The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. [Online] 176 (3), 395–411. Available from: doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.14478>.

Jäger, U., Barcellini, W., Broome, C.M., Gertz, M.A., et al. (2020) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews*. [Online] 41, 100648. Available from: doi:10.1016/j.blre.2019.100648.

Klein, H.G., Spahn, D.R. & Carson, J.L. (2007) Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* (London, England). [Online] 370 (9585), 415–426. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(07)61197-0.

Michail-Merianou, V., Pamphili-Panousopoulou, L., Piperi-Lowes, L., Pelegrinis, E., et al. (1987) Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *VoxSanguinis*. [Online] 52 (1–2), 95–98. Available from: doi:10.1111/j.1423-0410.1987.tb02999.x.

Milkins, C., British Committee for Standards in Haematology, Berryman, J., Cantwell, C., et al. (2013) Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. British Committee for Standards in Haematology. *Transfusion Medicine* (Oxford, England). [Online] 23 (1), 3–35. Available from: doi:10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x.

Modell, B. (1977) Total management of thalassaemia major. *Archives of Disease in Childhood*. [Online] 52 (6), 489–500. Available from: doi:10.1136/adc.52.6.489.

O'Brien, R.T., Pearson, H.A. & Spencer, R.P. (1972) Transfusion-induced decrease in spleen size in thalassemia major: documentation by radioisotopic scan. *The Journal of Pediatrics*. [Online] 81 (1), 105–107. Available from: doi:10.1016/s0022-3476(72)80386-x.

Rebulla, P. & Modell, B. (1991) Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. CooleyCare Programme. *Lancet* (London, England). [Online] 337 (8736), 277–280. Available from: doi:10.1016/0140-6736(91)90881-o.

SHOT (2021) Home. [Online]. 2021. Serious Hazards of Transfusion. Available from: <https://www.shotuk.org/> [Accessed: 1 March 2021].

Singer, S.T., Wu, V., Mignacca, R., Kuypers, F.A., et al. (2000) Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood*. 96 (10), 3369–3373.

Spanos, T., Karageorga, M., Ladis, V., Peristeri, J., et al. (1990) Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *VoxSanguinis*. [Online] 58 (1), 50–55. Available from: doi:10.1111/j.1423-0410.1990.tb02055.x.

Spanos, T., Ladis, V., Palamidou, F., Papassotiriou, I., et al. (1996) The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *VoxSanguinis*. [Online] 70 (4), 217–223. Available from: doi:10.1111/j.1423-0410.1996.tb01330.x.

Swanson, K., Dwyre, D.M., Krochmal, J. & Raife, T.J. (2006) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung*. [Online] 184 (3), 177–185. Available from: doi:10.1007/s00408-005-2578-8.

Thompson, A.A., Cunningham, M.J., Singer, S.T., Neufeld, E.J., et al. (2011) Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *British Journal of Haematology*. [Online] 153 (1), 121–128. Available from: doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08576.x.

Trompeter, S., Baxter, L., McBrearty, M., Zatkya, E., et al. (2015) Sample acceptance time criteria, electronic issue and alloimmunisation in thalassaemia. *Transfusion Medicine* (Oxford, England). [Online] 25 (6), 414–417. Available from: doi:10.1111/tme.12253.

Vlaar, A.P.J. & Juffermans, N.P. (2013) Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* (London, England). [Online] 382 (9896), 984–994. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(12)62197-7.

WHO (2021a) GCBS Structure. [Online]. 2021. WHO. Available from: <https://www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/>

[Accessed: 1 March 2021].

WHO (2021b) Haemovigilance. [Online]. 2021. World Health Organization - Haemovigilance. Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/haemovigilance/en/>

[Accessed: 1 March 2021].