

# Patient Blood Management: un approccio possibile all'anemia anche nei pazienti pediatrici



Matteo Bolcato, Daniele Rodriguez, Anna Aprile

Dipartimento di Medicina Molecolare, Sede di Medicina Legale, Università degli Studi di Padova

Al fine di garantire la massima sicurezza possibile nell'erogazione di servizi sanitari, soprattutto nel caso dei piccoli pazienti, è necessario conoscere i rischi e le possibilità di loro riduzione ed eliminazione anche in ambito di medicina trasfusionale. Il Patient Blood Management (PBM) è indicato a livello internazionale come lo standard di cura in ambito trasfusionale. L'implementazione di questo programma multimodale ha dimostrato che l'uso di una trasfusione di sangue non è sempre necessario o inevitabile ma può essere considerato modificabile. La revisione della letteratura conferma che la trasfusione non dovrebbe essere l'opzione predefinita per gestire l'anemia o la perdita di sangue. Al contrario, un approccio proattivo centrato sul sangue del paziente è in grado di garantire migliori outcome clinici e minori rischi per i pazienti. In ambito pediatrico tale approccio è certamente da conoscere e tenere in considerazione al fine di erogare le migliori cure possibili ai piccoli pazienti che per vari motivi possono essere anemici.

*In order to ensure maximum safety in the provision of health services, especially in the case of small patients, it is also necessary to know the risks and the possibilities of its reduction and elimination in the field of transfusion medicine. Patient Blood Management (PBM) is indicated internationally as the standard of care in the transfusion field. The implementation of this multimodal program has shown that a blood transfusion is not always necessary or inevitable but can be considered modifiable. The literature review confirms that transfusion should not be the default option for managing anemia or blood loss. On the contrary, a proactive approach centered on the patient's blood is able to guarantee better clinical outcomes and lower risks for patients. In the pediatric field, knowledge regarding this approach important and should be taken into consideration in order to provide the best possible care to small patients who for various reasons may be anemic.*

## Introduzione

Il riscontro di anemia, che per gli adulti corrisponde a riduzione patologica dell'emoglobina (Hb) al di sotto dei livelli di 12 g/dl nella donna e 13 g/dl nell'uomo, è un evento particolarmente frequente nella pratica clinica. Nel bambino, i valori di riferimento al di sotto dei quali si parla di anemia cambiano in relazione all'età e vanno valutati attraverso tabelle specifiche [1-2].

L'anemia colpisce circa un quarto della popolazione mondiale, dimostrandosi un problema globale di salute pubblica [3]. La causa più comune è rappresentata dalla carenza di ferro. L'anemia da carenza di ferro è particolarmente frequente nei bambini e negli adolescenti [4-5]. Per decenni, di fronte a un soggetto anemico, si è frequentemente considerata necessaria l'esecuzione di una terapia sostitutiva, effettuata attraverso trasfusioni di emocomponenti, pur nella consapevolezza di potenziali rischi ed effetti avversi.

Negli ultimi anni si è svolta un'imponente attività di ricerca scientifica sui risultati attesi e reali della terapia trasfusionale e sulle possi-

bilità di una sua riduzione o eliminazione, al fine di proteggere i pazienti dai rischi trasfusionali e migliorarne le condizioni di salute oltre a risparmiare emocomponenti in una situazione generale di risorse ematiche spesso sempre più limitate [6-7].

Studi su ampi campioni di popolazione hanno correlato la somministrazione di trasfusioni di componenti ematici a un aumento della mortalità, della morbilità, della degenza ospedaliera e delle infezioni nosocomiali oltre a comportare numerosi altri rischi di tipo infettivo e non infettivo e a esporre i pazienti a potenziali errori di somministrazione [8].

Anche per tali motivi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità già dal 2010 ha introdotto una risoluzione vincolante per tutti i Paesi membri (Risoluzione WHA63.12 del 21 maggio 2010) per la creazione e implementazione del programma internazionale Patient Blood Management (PBM).

La Società Italiana di Anestesia e Rianimazione – SIAARTI – dà questa definizione del Patient Blood Management: "Approccio multidisciplinare, multimodale e personaliz-

zato volto a ridurre o eliminare la necessità di trasfusioni allogene attraverso la gestione evidence-based dell'anemia, la riduzione delle perdite e l'ottimizzazione delle strategie volte al risparmio del sangue".

Si tratta di una strategia che ha lo scopo di mettere al centro la salute e la sicurezza del paziente migliorando i risultati clinici e riducendo in modo significativo l'utilizzo dei prodotti del sangue.

In molte parti d'Italia il programma PBM è ancora poco conosciuto e diffuso, in particolare per quanto attiene i soggetti pediatrici. Spesso in molte realtà si considera il ricorso all'emotrasfusione come immutabile e non prevenibile. Tale tipo di approccio può però aumentare i rischi in modo particolare nei piccoli pazienti e per tale ragione è necessaria un'importante presa di coscienza da parte di ogni clinico dell'importanza del programma PBM. Il Decreto del Ministro della Salute 2 novembre 2015: "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (c.d. "DM Sangue") prevede che siano definiti e implementati, in tutto il territorio nazionale, specifici programmi di PBM sulla base di specifiche linee guida del Centro Nazionale Sangue, organo dell'Istituto Superiore di Sanità, poi emanate il 27 ottobre 2016 (Tabella 1).

Vale la pena ricordare che la riduzione dell'utilizzo di prodotti ematici attraverso strategie di PBM è particolarmente importante e rappresenta un obiettivo strategico per il nostro Paese, che è costituito da una popolazione tra le più "anziane" del mondo.

Si stima [9] che nel 2030 la popolazione italiana avrà un'età media superiore ai 50 anni e vi saranno ampie fasce della popolazione, intorno a un terzo del totale, che avranno un'età superiore o uguale a 65 anni. Secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 2 novembre 2015, la donazione ematica è praticabile dai 18 sino a 65 anni, in individui sani senza determinati fattori di rischio; solo con specifica autorizzazione medica, essa è possibile ancora per qualche anno, ponendosi convenzionalmente a 68 anni di età il limite massimo per la donazione. Questo compor-

**TABELLA 1.** Sintesi delle raccomandazioni per l'applicazione dei principi del Patient Blood Management tratte dalle linee guida del Centro Nazionale Sangue (Ministero della Salute). Tali raccomandazioni vanno declinate nel caso concreto a seconda delle necessità

**Valutazione preoperatoria:** soprattutto in chirurgia maggiore elettiva è necessario effettuare una valutazione almeno 30 giorni prima dell'intervento, consistente in un'anamnesi clinica e familiare, valutazione degli indici delle riserve ematiche e di ferro (emocromo completo, sideremia, transferrinemia, saturazione della transferrina) e dello stato generale di salute in considerazione dell'intervento previsto. Sulla scorta di tale valutazione è possibile correggere lo stato anemico o ferrocarenziale attraverso l'utilizzo di presidi farmacologici come preparati contenenti ferro (es. ferro carbossal-tosio), vitamina B12, acido folico e, se necessario, l'utilizzo di fattori stimolanti l'eritropoiesi come l'eritropoietina e regolare uno stato coagulativo imperfetto.

**Periodo intraoperatorio:** risulta necessario un sapiente utilizzo di varie tecniche governate sia dal chirurgo che dall'anestesista. Mantenimento della volemia attraverso plasma expander, tecniche chirurgiche meticolose e strumenti chirurgici atti a ridurre il sanguinamento. Utilizzo del recupero intraoperatorio attraverso macchine di *cell saver* al fine di recuperare il fluido ematico perso durante l'intervento. Utilizzo di macchinari che consentano il continuo monitoraggio coagulativo del paziente come il tromboelastometro e la correzioni di stati di deficit coagulativo attraverso somministrazione di solo emoderivati (es. fibrinogeno concentrato).

**Periodo postoperatorio:** continuo e stretto controllo del paziente al fine di individuare precocemente perdite ematiche. Evitare la "vampirizzazione" per eseguire analisi ematochimiche; è possibile farlo utilizzando provette pediatriche o microsampling; è inoltre possibile l'utilizzo sia in epoca operatoria che postoperatoria di tecniche point of care (POC) per la determinazione continua del livello emoglobinico. Massimizzare la tolleranza all'anemia favorendo gli scambi gassosi.

ta che, in un prossimo futuro, una parte importante della popolazione non potrà donare sangue e quindi, con gli attuali consumi, sarà impossibile far fronte alla richiesta.

In definitiva, l'argomento del risparmio del sangue e della possibilità di evitare l'esecuzione di trasfusioni di emocomponenti è tema di estremo interesse e attualità nel mondo scientifico, sotto il profilo sia medico clinico che gestionale.

### I tre pilastri del Patient Blood Management

Il PBM rappresenta un approccio multidisciplinare che ha comportato un radicale mutamento nello standard di cura [10] in medicina trasfusionale e ha consentito di aumentare la sicurezza di tutti i pazienti. Si tratta di un insieme di strategie cliniche che si fondano su tre concetti applicativi o pilastri fondamentali:

- a **ottimizzazione dell'eritropoiesi:** rilevare e trattare l'anemia prima di un intervento, stimolare se occorre l'eritropoiesi e far arrivare il paziente all'intervento con i migliori indici ematici possibili. Nel momento in cui il paziente deve sottoporsi a un intervento chirurgico programmato è possibile effettuare con anticipo la determinazione dei valori ematici e dei livelli di ferro e se necessario effettuare un'integrazione al fine di correggere l'eventuale anemia e/o siderocarenza;
- b **contenimento delle perdite ematiche:** identificare precocemente e trattare il rischio emorragico all'interno dell'intervento, per esempio con macchine in grado di recuperare il sangue perso (*cell saver*) e, nel periodo postoperatorio, con un atten-

to monitoraggio del paziente. Attraverso l'ausilio dell'emorecupero durante gli interventi chirurgici è possibile reinfondere in sicurezza il sangue del paziente stesso senza che questo si anemizzi;

- c **ottimizzazione della tolleranza all'anemia:** adottare soglie trasfusionali restrittive e valutare e incrementare la riserva fisiologica del paziente ottimizzando l'ossigenazione e la ventilazione. Con l'utilizzo di soglie trasfusionali restrittive, è possibile evitare rischi dovuti alla somministrazione di emocomponenti e migliorare gli outcome dei pazienti.

La stretta osservanza di tale approccio ha reso possibile l'esecuzione di interventi di estesa chirurgia maggiore, tra cui trapianti d'organo, senza ricorrere all'utilizzo di trasfusioni di sangue [11-12]. L'applicazione del programma PBM ha consentito di migliorare gli outcome dei pazienti, anche con ingenti risparmi in termini economici [13].

### Il PBM nei soggetti pediatrici

Tale programma è particolarmente rilevante in ambito pediatrico, per i seguenti motivi:

- a il ferro è un elemento presente, oltre che all'interno dell'emoglobina, anche in moltissimi altri enzimi del nostro organismo. Una carenza di ferro, soprattutto nei primi anni di vita, può anche condizionare il corretto sviluppo psicomotorio del bambino [14];
- b durante la crescita il fabbisogno di ferro dell'organismo è molto elevato. Il volume ematico arriva fino a raddoppiare nel primo anno di vita e necessita quindi di importanti risorse ematiniche;

- c una delle cause più frequenti di anemia nel bambino è la scarsa introduzione di ferro con la dieta, non sufficiente a soddisfare il fabbisogno dell'organismo. I momenti più critici sono rappresentati dal primo anno di vita e dall'epoca puberale;
- d l'utilizzo di trasfusioni ematiche nei bambini può comportare ulteriori rischi rispetto all'adulto. La letteratura scientifica ha dimostrato che le reazioni trasfusionali sono più frequenti nei bambini: Oakley, et al. [15], basandosi su 133.671 trasfusioni, hanno riscontrato un'incidenza significativamente maggiore di reazioni trasfusionali nei bambini rispetto agli adulti; Vosoughi, et al. [16] hanno raggiunto conclusioni simili in una recente analisi su 1.222.869 trasfusioni. Le trasfusioni di emocomponenti nel mondo occidentale comportano, al momento, un basso rischio infettivo per epatiti e HIV, ma molto più spesso causano reazioni trasfusionali sottese da meccanismi immunologici e non, con effetti anche gravi o mortali;
- e nel caso di adolescenti di sesso femminile è anche da considerare che una o più trasfusioni di emazie possono innescare un meccanismo d'immunizzazione contro antigeni eritrocitari con potenziali eventi avversi per il feto e neonato in caso di futura gravidanza [17];
- f esistono formulazioni di ferro particolarmente efficaci e sicure dal punto di vista degli effetti avversi che sono in grado di essere facilmente e velocemente biodisponibili [18].

Tali evidenze impongono ai medici che si occupano dei piccoli pazienti un'attenta riflessione e prevenzione dell'anemia e di ricorrere alle strategie del programma PBM al fine di evitare il ricorso al supporto trasfusionale. Suggerimenti pratici possono derivare dalle linee guida attualmente presenti sull'argomento. Dopo un'esauriente revisione sistematica della letteratura, la National Blood Authority of Australia ha pubblicato sei moduli guida PBM riguardanti i seguenti contesti clinici [19]: sanguinamento critico, trasfusione massiva, terapia intensiva, ostetricia e maternità e una specifica per l'ambito neonatale e pediatrico. Queste linee guida sono disponibili, costantemente aggiornate e scaricabili gratuitamente (<https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>).

I programmi di PBM possono divenire uno strumento straordinario per il miglioramento dei risultati clinici dei pazienti. Le autorità sanitarie, così come ogni professionista della salute, potranno aumentare la propria consapevolezza in merito ai contenuti di questo programma al fine di assicurare a tutti i pazienti e in particolare ai più piccoli, la massima sicurezza delle cure.

## Medicina legale e clinical risk management

Il PBM è un approccio multimodale che sposta l'attenzione dal prodotto (emocomponenti) al paziente, concentrandosi nella gestione del suo stesso sangue e sulle modalità per risparmiarlo.

I successi nell'applicazione di questo programma hanno evidenziato che la potenziale necessità trasfusionale è il più delle volte prevedibile. Il primo studio di benchmark austriaco in chirurgia ortopedica elettiva e chirurgia (CABG) [20] ha dimostrato che il livello di anemia prima dell'intervento chirurgico, il volume della perdita di sangue perioperatoria e il trigger trasfusionale utilizzato potevano essere previsti nel 97,4% di tutti i casi in cui sono state effettuate trasfusioni.

Tale prevedibilità permette di modificare anticipatamente i fattori che conducono all'esecuzione di una trasfusione ematica. Applicando i principi del PBM, ognuno di questi elementi diviene modulabile; attraverso l'adozione di queste strategie, si previene e riduce significativamente il ricorso alle trasfusioni affrontando i fattori di rischio modificabili che possono portare alla perdita ematica molto prima che una trasfusione possa essere presa in considerazione.

L'impatto anche solo dell'applicazione del primo pilastro del PBM è evidenziato in uno studio che ha confrontato i tassi di trasfusione in pazienti con anemia sideropenica trat-

tati con ferro per via endovenosa rispetto a un approccio senza tale somministrazione in pazienti sottoposti a importanti interventi chirurgici addominali. L'utilizzo di questo elemento ha comportato una riduzione del 60% delle trasfusioni [21].

Diversamente dall'approccio di tipo reattivo che, in presenza di anemia o perdita ematica, si è finora attuato ricorrendo alla trasfusione di sangue, considerato come pressoché unico provvedimento terapeutico adeguato, ora diviene possibile un approccio proattivo alle necessità dei pazienti attraverso l'applicazione del PBM.

La strategia del PBM è volta al miglioramento della qualità delle cure e alla sicurezza del paziente ed è pertanto da considerare il suo valore all'interno del clinical risk management [22-25] quale strumento idoneo a eliminare sia le trasfusioni inappropriate sia quelle comunque evitabili. Infatti, è dimostrato che eseguire meno trasfusioni determina la proporzionale riduzione non solo degli eventi avversi diretti ma anche di quelli statistici, la evenienza dei quali è correlata in modo dose-dipendente [26].

Per contro, nel caso che non vengano adottate le strategie di PBM e si manifesti un evento avverso causato da una trasfusione evitabile, può sorgere l'ipotesi di una responsabilità professionale del medico prescrittore. Siffatta ipotesi sarebbe facilmente sostenibile, stanti la conoscibilità e la prevedibilità del rischio legato alle trasfusioni, nonché la pos-

sibilità di evitarlo con interventi alternativi. Oltretutto, il contenzioso potrebbe riguardare non solo eventi lesivi di cui è agevole dimostrare il rapporto causale con la trasfusione in base alle evidenze scientifiche del momento, ma anche – soprattutto nel versante civilistico, ove vige un sistema di valutazione del nesso causale con caratteristiche diverse rispetto all'ambito penale – sequele correlabili a rischi indiretti, basati cioè su studi di tipo statistico.

## Conclusioni

La strategia del PBM dovrebbe essere promossa dalle amministrazioni sanitarie in quanto presidio volto a garantire la sicurezza delle cure nei confronti dei pazienti con anemia o perdite ematiche, introducendo misure normative, fornendo risorse concrete e promuovendo il cambiamento culturale circa il contenimento del rischio trasfusionale.

Vi sono ulteriori considerazioni che riguardano i costi. L'applicazione dei programmi del PBM è economicamente vantaggiosa, perché consentirebbe di risparmiare gran parte dei costi legati sia al sistema dell'approvvigionamento, conservazione e utilizzo del sangue umano, sia ai contenziosi medico-legali legati a una pratica trasfusionale non appropriata [27].

✉ [matteobolcato@gmail.com](mailto:matteobolcato@gmail.com)

*La bibliografia è consultabile online.*



## Sintomi Covid-19 e differenze con l'influenza in età pediatrica

Al Children's National Hospital (Washington DC, USA) hanno confrontato i bambini risultati positivi per Covid-19 (n. 315, età media 8,3 anni, marzo-maggio 2020) con i bambini con diagnosi di influenza stagionale (n. 1.402, età media 3,9 anni, ottobre 2019-giugno 2020).

I ricoveri ospedalieri sono risultati simili tra i due gruppi: 17% vs 21% rispettivamente per Covid-19 e per influenza, come i ricoveri in unità di terapia intensiva (6% vs 7%) e la necessità di ventilazione meccanica (3% vs 2%). La febbre era maggiormente presente nei Covid-19 positivi (76% vs 55%) così come diarrea e vomito (26% vs 12%), cefalea (11% vs 3%), mialgia (22% vs 7%) e dolore toracico (11% vs 3%). Tosse (48% vs 31%) e respiro corto (30% vs 20%), pur essendo più frequenti nei bambini con Covid-19, non hanno presentato differenze significative dal punto di vista statistico [1].

Le caratteristiche cliniche di 170 bambini con diagnosi di Covid-19 (marzo-maggio 2020) afferenti a 17 dipartimenti di emergenza di ospedali italiani sono state raccolte in uno studio di recente pubblicazione [2]. Questa coorte comprendeva il 17% di asintomatici, il 63% con malattia definita lieve, il 19% moderata e, infine, l'1% rispettivamente severa e critica. Febbre (48%), tosse produttiva o secca (43%), rifiuto o difficoltà ad alimentarsi (35%) e rinorrea (20%) erano i disturbi più frequenti. Solo 5 pazienti presentavano un'ossimetria inferiore al 95%; 13 pazienti (8%), 6 dei quali presentavano comorbidità preesistenti, necessitavano di supporto respiratorio. A 62 bambini (36%) è stata richiesta Rx torace che ha rilevato un infiltrato definito a vetro smerigliato in 20 casi (32%) e polmonite in 14 (23%). L'ecografia polmonare è stata utilizzata in 13 bambini (8%) e ha permesso di rilevare in un caso una sindrome interstiziale e in un altro un consolidamento basale: ambedue i pazienti presentavano Rx toracica negativa. Infine, 3 pazienti hanno sviluppato, successivamente alla valutazione iniziale, una sindrome infiammatoria multisistemica.

1. Song X, Delaney M, Shah RK, et al. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. JAMA Netw Open. 2020 Sep 1;3(9):e2020495.
2. Parri N, Lenge M, Cantoni B, et al. COVID-19 in 17 Italian Pediatric Emergency Departments. Pediatrics. 2020 Sep 23:e20201235.

- [1] Goobie SM, Gallagher T, Gross I et al. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Paediatr Anaesth*. 2019;3:231-6. doi: 10.1111/pan.13574.
- [2] Faraoni D, Meier J, New HV et al. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;12:3249-63. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.036.
- [3] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-24. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
- [4] Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e16-25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- [5] Ferrari M, Mistura L, Patterson E et al. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65: 340-9.
- [6] Zimmermann R, Tsai A.G., Salazar Vázquez B.Y et al. Posttransfusion increase of hematocrit per se does not improve circulatory oxygen delivery due to increased blood viscosity. *Anesth. Analg*. 2017;124:1547-54
- [7] Hare GM, Freedman J, David Mazer C. Review article: risks of anemia and related management strategies: can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth*. 2013;2:168-75. doi: 10.1007/s12630-012-9861-y.
- [8] Hopewell S, Omar O, Hyde C et al. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open* 2013;3: e002154. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002154.
- [9] Report ISTAT del 3 maggio 2018. Il Futuro Demografico del Paese. Previsioni regionali della popolazione residente al 2065. [https://www.istat.it/it/files/2018/05/previsioni\\_demografiche.pdf](https://www.istat.it/it/files/2018/05/previsioni_demografiche.pdf)
- [10] Spahn D.R. Patient Blood Management: the new standard. *Transfusion* 2017;57:1325-7.
- [11] Guinn NR, Roberson RS, White W et al. Costs and outcomes after cardiac surgery in patients refusing transfusion compared with those who do not: a case-matched study. *Transfusion*. 2015;55:2791-8. doi: 10.1111/trf.13246.
- [12] Darwish A. Liver transplant in Jehovah's Witnesses patients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:326-30. doi: 10.1097/MOT.0b013e328346dd36.
- [13] Leahy MF, Hofmann A, Towler S et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017;57:1347-58.
- [14] Allali S, Brousse V, Sacri AS et al. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. 2017;10:1023-8. doi: 10.1080/17474086.2017.1354696.
- [15] Oakley FD, Woods M, Arnold S et al. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion*. 2015;55:563-70. doi: 10.1111/trf.12827.
- [16] Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI. et al. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018;58:60-9. doi: 10.1111/trf.14359.
- [17] Beverina I, Macellaro P, Parola L et al. Extreme anemia (Hb 33 g/L) in a 13-year-old girl: Is the transfusion always mandatory? *Transfus Apher Sci* 2018;57:512-4. doi: 10.1016/j.transci.2018.05.026.
- [18] Avni T, Bieber A, Grossman A et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12-23. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007.
- [19] National Blood Authority (Australia). National Blood Authority (Australia). Patient Blood Management Guidelines. <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
- [20] Gombotz H, Rehak PH, Shander A et al. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47:1468-80.
- [21] Froessler B, Palm P, Weber I et al. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016;264:41-6. doi: 10.1097/SLA.0000000000001646.
- [22] Bolcato M, Fassina G, Rodriguez D et al. The contribution of legal medicine in clinical risk management. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:85. doi: 10.1186/s12913-018-3846-7.
- [23] Bolcato M, Russo M, Trentino K, et al. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfus Apher Sci*. 2020 Aug;59(4):102779. doi: 10.1016/j.transci.2020.102779.
- [24] Bolcato M, Russo M, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management implementation in light of new Italian laws on patient's safety. *Transfus Apher Sci*. 2020 Aug;59(4):102811. doi: 10.1016/j.transci.2020.102811.
- [25] Bolcato M, De Salvia A, Rodriguez D, Aprile A. Is the Italian consent to transfusion really informed? A medico-legal analysis between old ghosts and new evidence. *Transfus Apher Sci*. 2020 May 23:102823. doi: 10.1016/j.transci.2020.102823. Epub ahead of print.
- [26] Claridge JA1, Sawyer RG, Schulman AM et al. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68:566-72.
- [27] Leahy MF, Hofmann A, Towler S et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57:1347-58.