

2020



# Progetto Ematologia Romagna

Indicazioni al buon uso del sangue

Annarita Belardinelli



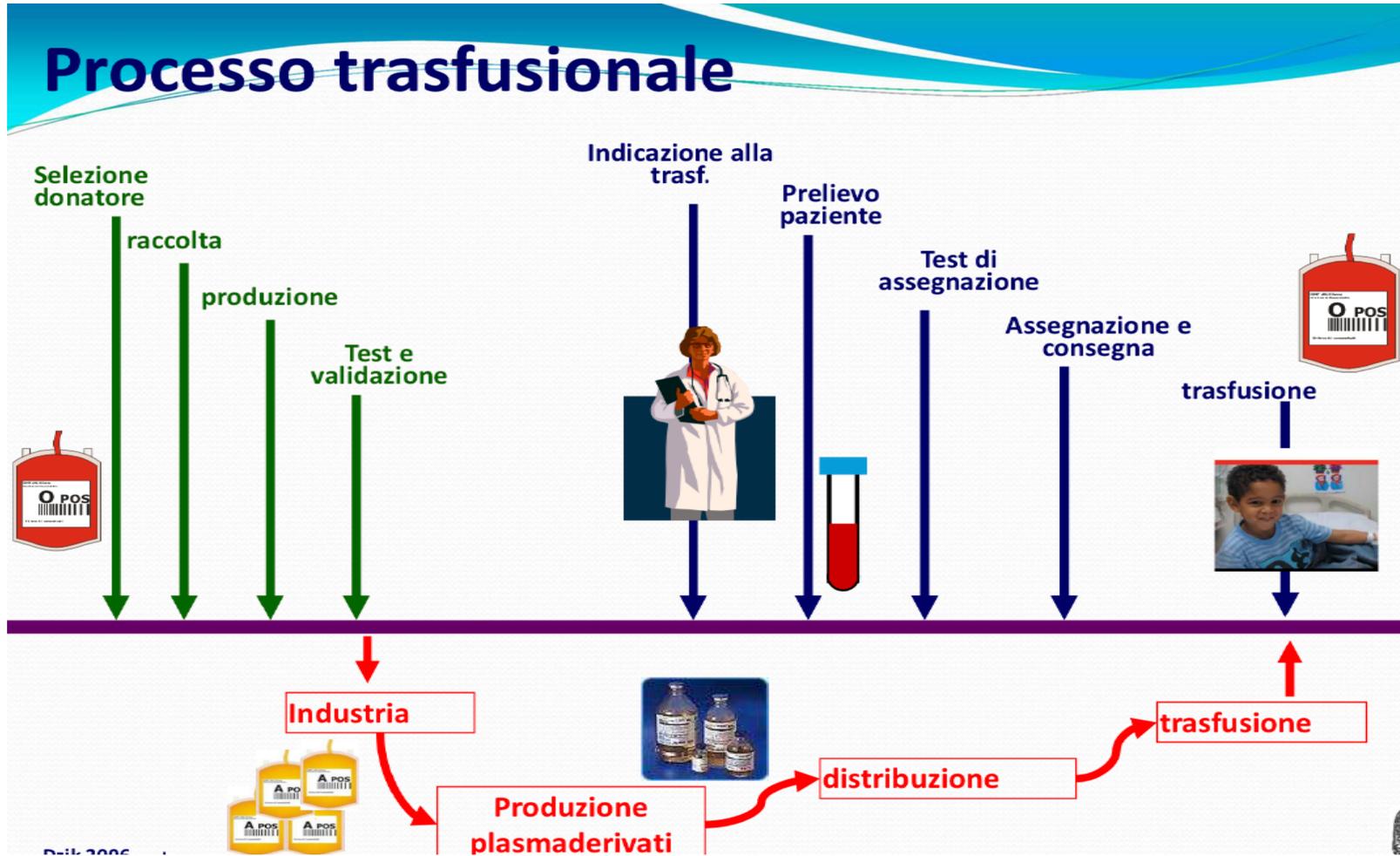
2020

## DICHIARAZIONE

Relatore: Annarita Belardinelli

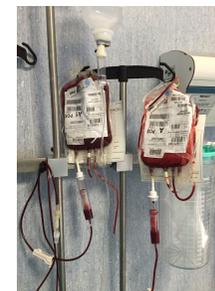
Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE )**
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE )**
- Partecipazione ad Advisory Board **(NIENTE DA DICHIARARE )**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE )**
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE )**
- Altro





2020



Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 300 del 28 dicembre 2015 - Serie generale

Spazio: abb. post. - art. 1, comma 1  
Legge 27-10-2004 n. 46 - Filiale di Roma

**GAZZETTA UFFICIALE**  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

**PARTE PRIMA** Roma - Lunedì, 28 dicembre 2015 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA SALUTE - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGE E DECRETI - VIA MERULANA, 150 - 00185 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'UFFICIO FILIALE DELLA GAZZETTA UFFICIALE - VIA GALVANI, 61 - 00198 ROMA - CONTABILITÀ IN ROMA - UFFICIO DELLA STAMPA  
PIAZZA C. VERDI, 1 - 00191 ROMA

N. 69

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 2 novembre 2015.

**Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.**

**SOMMARIO**

**MINISTERO DELLA SALUTE**

DECRETO 2 novembre 2015.

*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709).....* Pag. 1

ALLEGATO I .....	» 14
ALLEGATO II .....	» 20
ALLEGATO III .....	» 35
ALLEGATO IV .....	» 53
ALLEGATO V .....	» 57
ALLEGATO VI .....	» 67
ALLEGATO VII .....	» 70
ALLEGATO VIII .....	» 76
ALLEGATO IX .....	» 79
ALLEGATO X .....	» 82
ALLEGATO XI .....	» 86
ALLEGATO XII .....	» 90

## ***Novità definite nel Decreto Ministeriale 2 novembre 2015***

### **Istituzioni**

- Ruolo del Centro Nazionale Sangue

### **Donatori**

- Questionario anamnestico unificato
- Criteri per la selezione del donatore
- Algoritmo per la gestione dei test infettivologici

### **Produzione di emocomponenti**

- ### -
- Leucodeplezione pre-storage
  - Raccolta, preparazione, conservazione, etichettatura e trasporti
  - Utilizzo degli emocomponenti non trasfusionali

### **TRALI**

#### **Procedure per garantire la sicurezza trasfusionale**

- Utilizzo del braccialetto identificativo
- La richiesta di emocomponenti informatizzata
- Prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO al letto del paziente: check list
- Requisiti principali dei sistemi gestionali informatici

### **Patient Blood Management**



2020

## Il percorso trasfusionale *La produzione dell'emocomponente*





2020

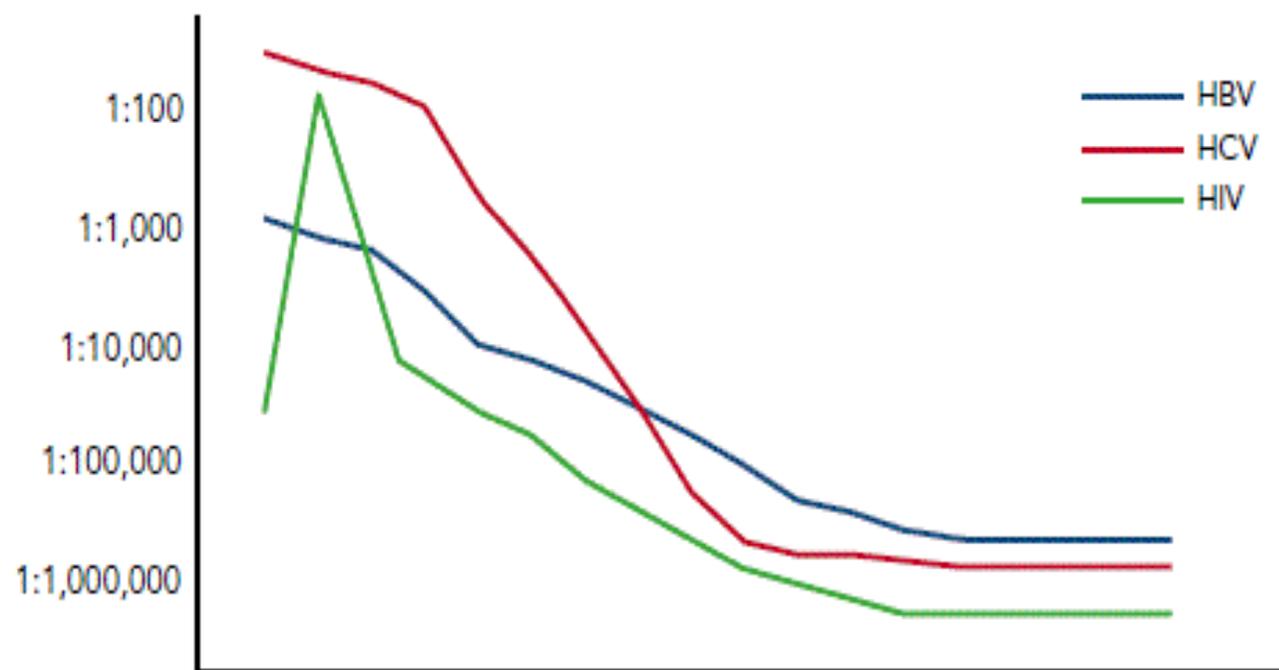
## LA SICUREZZA TRASFUSIONALE





2020

## Rischio infettivo per unità dal 1980 al 2018





2020



**Leucodeplezione globale pre storage DM 2 novembre 2015,  
Standard di Medicina Trasfusionale, 2017**

- Prevenzione alloimmunizzazione HLA e anti HNA
- Prevenzione trasmissione CMV
- Prevenzione reazione febbrile non emolitica
- Prevenzione refrattarietà piastrinica



2020

## 1. Premessa

Dai sistemi di emovigilanza attivi in alcuni Paesi emerge che circa il 55% di tutti gli eventi avversi gravi sono il risultato di un errore umano e le reazioni avverse dovute ad errori trasfusionali rappresentano circa il 78% di tutti gli eventi avversi e, tra queste, circa il 20% sono reazioni trasfusionali da incompatibilità ABO.

L'assenza o la mancata applicazione di procedure specifiche rappresenta un importante fattore di rischio che può determinare il verificarsi dell'evento durante una delle diverse fasi del processo trasfusionale (Figura 1), dal prelievo del campione per la determinazione del gruppo sanguigno del ricevente fino alla trasfusione degli emocomponenti.

Il decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 28-12-2015, ha di recente aggiornato le disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, lungo tutto il percorso trasfusionale, dalla selezione del donatore fino all'infusione nel paziente.



2020



*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA  
UFFICIO 3

**RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA  
REAZIONE TRASFUSIONALE DA INCOMPATIBILITÀ ABO**

Gennaio  
2020

**La reazione trasfusionale da incompatibilità ABO può rappresentare  
un evento drammatico ed è sempre dovuta ad errore**

La reazione trasfusionale ABO rappresenta un importante evento sentinella ed è dovuto al verificarsi di un errore che può accadere nel processo trasfusionale.

La presente raccomandazione intende fornire uno strumento a supporto degli operatori da implementare in tutte le strutture sanitarie del nostro paese per contrastare l'evenienza di tale accadimento.



2020

## Il sistema trasfusionale italiano

### PREGI DEL MODELLO

- Promozione della donazione del sangue e cooperazione articolata con le **associazioni di volontariato: la donazione è anonima, volontaria, gratuita e periodica**
- Rete capillare e qualificata per l'esecuzione delle procedure relative **all'accertamento dell'idoneità** alla donazione, alla raccolta e alla conservazione del sangue intero, degli emocomponenti, delle cellule staminali
- Cultura diffusa **dell'immunoematologia** eritrocitaria, leucocitaria e piastrinica
- Verifica dell'**appropriatezza** della richiesta di sangue, emocomponenti, plasmaderivati abbinata alla loro assegnazione e distribuzione e alla verifica di efficacia clinica, nonché degli effetti indesiderati : **emovigilanza**



**Art. 3  
(Compiti del CoBUS)**

1. La Sezione "Sangue" del CoBUS ha il compito di:

- a) predisporre e aggiornare linee guida per l'utilizzo clinico appropriato degli emocomponenti e dei medicinali emoderivati;
- b) predisporre protocolli finalizzati alla prevenzione della trasfusione evitabile, con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati (*Patient Blood Management*);
- c) definire protocolli per limitare il ricorso al predeposito mediante autotrasfusione in conformità alla normativa vigente e sulla base delle evidenze scientifiche consolidate;
- d) definire procedure per l'appropriata applicazione dell'emodiluizione pre-operatoria e del recupero intra e peri-operatorio;
- e) definire e attuare procedure per la sicurezza della trasfusione al letto del paziente in sinergia con la funzione deputata alla gestione del rischio clinico;
- f) effettuare il monitoraggio della pratica trasfusionale nei singoli reparti, attraverso audit clinici;
- g) controllare e monitorare l'appropriatezza clinica delle richieste trasfusionali;
- h) favorire la condivisione di procedure tra il Servizio trasfusionale, la funzione deputata alla gestione del rischio clinico e gli utilizzatori del sangue e dei suoi prodotti per consolidare il reporting degli eventi avversi trasfusionali e degli eventi evitati al fine di migliorare la sicurezza del paziente;
- i) contribuire al perseguimento dell'autosufficienza di sangue, emocomponenti e medicinali emoderivati;
- j) diffondere presso le Aziende sanitarie/Enti/Case di cura presenti sul territorio di afferenza del CoBUS le indicazioni, protocolli e procedure elaborate, con particolare riferimento alle lettere a), b), c), d) ed e) al presente punto.

# La richiesta trasfusionale

## Valutazione dell'appropriatezza

Appropriatezza: misura dell'adeguatezza di una scelta diagnostica o terapeutica rispetto alle esigenze del paziente e del contesto sanitario.

Emocomponente più idoneo alle esigenze del paziente, nel rispetto della tipologia, della quantità e dei tempi.



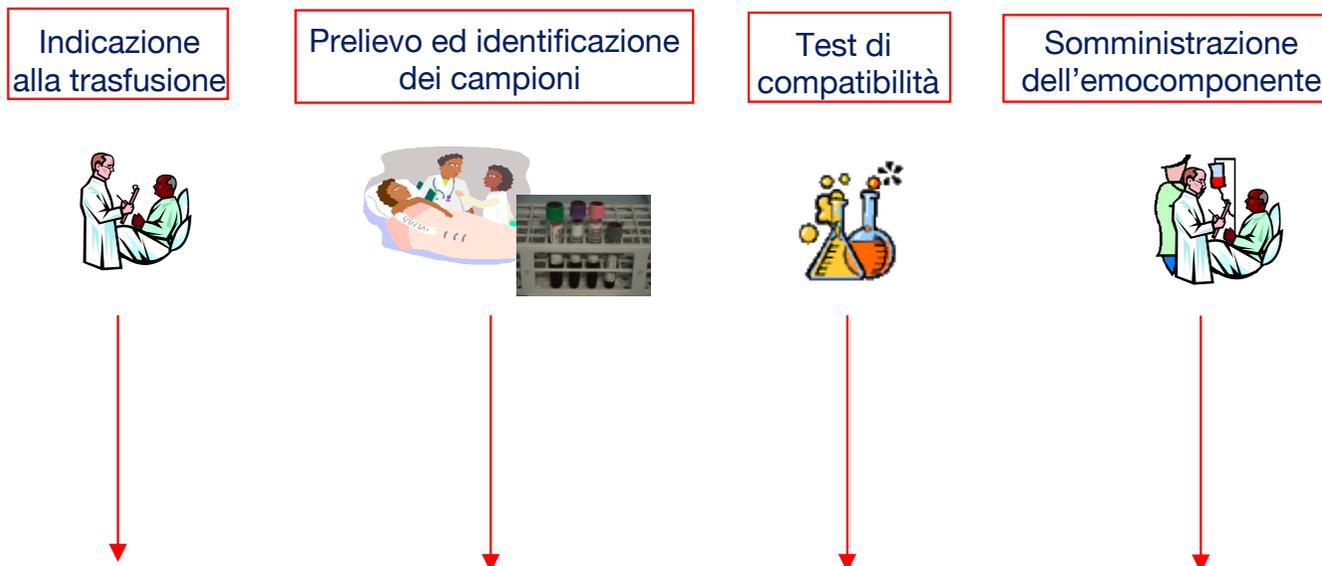
Valutazione di rischi, benefici e possibili alternative che hanno determinato la decisione di trasfondere, ogni trasfusione deve essere sempre il risultato di una scelta clinica indipendente i cui i benefici attesi superino i rischi correlati.



2020

## Il percorso trasfusionale

### *La trasfusione dell'emocomponente*



***Punti critici nella sicurezza trasfusionale***





## IV Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali Napoli, 28-30 maggio 2015

### Richiesta trasfusionale - informatizzata

#### **Punti di forza**

La richiesta trasfusionale è una richiesta di erogazione di emocomponenti su **consulenza**. Strumento utile per migliorare e gestire l'appropriatezza trasfusionale

La richiesta informatizzata permette:

- campi obbligatori di compilazione
- cultura dell'appropriatezza
- gestione informatica del processo trasfusionale
- monitoraggio dettagliato dei consumi

Presentate esperienze che hanno dimostrato che l'applicazione della richiesta informatizzata ha portato un miglioramento dell'appropriatezza ed un controllo dei dati anagrafici con una migliore sicurezza trasfusionale

*Ritenete che la richiesta informatizzata  
possa essere un utile strumento per migliorare l'appropriatezza trasfusionale e la  
sicurezza trasfusionale?*

**100% SI**

Tuttavia, non viene applicata al 100%

# La richiesta trasfusionale

## Richiesta trasfusionale: compilazione

Responsabilità del medico

- Raccolta del consenso informato (da conservare in cartella clinica)
  
- La richiesta deve indicare:
  - Dati anagrafici (cognome, nome, sesso, data di nascita) 
  - *Struttura richiedente (ospedale, reparto, codice identificativo/no*
  - *Tipologia e quantità di emocomponenti richiesti*
  - *Diagnosi, Indicazione trasfusionale*
  - *Grado di urgenza (non urgente, urgente, urgentissima)*
  - *Dati clinici e laboratoristici*
  - *Dati di anamnesi immunoematologica (gravidanze e pregr e reazioni trasfusionali)*
  - *Data e ora della richiesta*
  - Firma e timbro del medico + firma e timbro dell'infermiere profe. eseguito il prelievo 



2020

## Gestione dei campioni associati: identificazione del paziente, doppio controllo di gruppo

- I campioni di sangue destinati alla determinazione del gruppo ABO e del tipo Rh(D) , alla ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari e all'esecuzione delle prove di compatibilità, devono essere raccolti in provette sterili:

ognuna identificata in modo univoco ,

con le generalità anagrafiche del paziente (cognome, nome, data di nascita),

la data ed ora del prelievo,

la firma di chi ha effettuato il prelievo.





Art. 25.

*Sicurezza della trasfusione*

1. Ai fini della prevenzione di errori che possono comportare reazioni avverse alla trasfusione, dalla fase di prelievo dei campioni per le indagini pre-trasfusionali fino al momento della trasfusione, devono essere adottate procedure di identificazione e abbinamento univoci del paziente, dei campioni di sangue e delle unità trasfusionali.
2. Entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, è introdotto l'utilizzo di stringhe (braccialetti), contenenti i dati identificativi dei pazienti candidati a terapia trasfusionale in regime di ricovero ed ambulatoriale, al fine di garantire un più elevato livello di sicurezza della trasfusione, con particolare riferimento alla prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO.
3. I dati obbligatori minimi da riportare sugli appositi braccialetti identificativi sono: cognome, nome, data di nascita, sesso.
4. Le procedure atte a garantire la sicurezza della trasfusione relative a prelievi, richiesta, assegnazione, consegna, trasporto e tracciabilità sono condotte in conformità a quanto prescritto nell'Allegato VII.

TITOLO VIII  
TRACCIABILITÀ

## Art. 26.

*Tracciabilità della donazione*

1. Il servizio trasfusionale predispone un sistema di registrazione e di archiviazione dei dati che consenta di ricostruire il percorso di ogni unità di sangue e di emocomponenti, dal momento del prelievo fino alla sua destinazione finale, ivi compresa l'eventuale eliminazione, e viceversa.

3. Le operazioni di registrazione vanno effettuate in relazione ad ogni singola fase di lavoro; le registrazioni devono essere leggibili e consentire l'identificazione dell'operatore che ha eseguito ogni singola attività.

## Art. 27.

*Tracciabilità della trasfusione*

1. Il servizio trasfusionale, per ciascuna unità di sangue e di emocomponenti, ivi compresi quelli per uso topico, adotta un sistema di sicuro riconoscimento del ricevente cui la stessa unità è stata assegnata.

2. Ogni unità di sangue e di emocomponenti, all'atto della consegna, è accompagnata dal modulo di trasfusione recante i dati anagrafici e genetici (fenotipo ABO ed Rh) del ricevente cui la trasfusione è destinata e i dati identificativi dell'unità assegnata.

3. Il medico responsabile della terapia trasfusionale è tenuto a far pervenire al servizio trasfusionale la documentazione di avvenuta trasfusione e di eventuali reazioni avverse correlate alla trasfusione.

4. Le direzioni sanitarie degli Enti pubblici e privati in cui vengono effettuate trasfusioni garantiscono la vigilanza sulla sistematica osservanza di quanto previsto al precedente comma.

## Corretto utilizzo degli emocomponenti

### (Raccomandazioni SIMTI)

#### **CE leucodepleti ( leucociti $< 1 \times 10^6$ / unità)**

- Prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche (**FNHTR**) indotta dalla presenza di anticorpi anti HLA e anti HNA
- Riduzione dell'incidenza delle infezioni da CMV
- Riduzione del rischio di rigetto in candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche e di organi solidi
- prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica
- Trasfusione intrauterina , in prematuri, in neonati , in pazienti pediatrici fino ad 1 anno di età



2020

### **CE irradiati**

L'irradiazione alla dose di 25-50 Gy è il solo modo attualmente disponibile per prevenire la GVHD associata alla trasfusione. Il solo effetto indesiderato legato all'irraggiamento dei globuli rossi è rappresentato **dall'iperpotassiemia**, dovuta all'accelerato rilascio del potassio dalle emazie. Tale effetto è di scarsa rilevanza nell'adulto mentre può causare gravi conseguenze nel caso di trasfusioni intrauterine, trasfusioni in neonati o in caso di exsanguino-trasfusioni

### **CE lavati**

- Pazienti con deficit di IgA
- Prevenzione di reazioni allergiche
- Reazioni febbrili post trasfusionali presenti anche con l'impiego di emazie leucodeplete

### **CE congelati**

Pazienti con situazioni immunoematologiche complesse in assenza di donatori compatibili



2020

## Corretto utilizzo degli emocomponenti

### Trasfusione di EC nel trapianto di midollo (Raccomandazioni SIMTI)

- 1) Tutti i pazienti candidati a TMO devono essere trasfusi solo con **emazie leucodeplete** possibilmente omogruppo e omofenotipo .gli emocomponenti filtrati con filtri di ultima generazione, in grado di ridurre il 99,9 % di leucociti , sono una valida alternativa alla trasfusione di CE di donatori CMV negativi.(Grado di raccomandazione 1C)
- 2) Tutti i pazienti sottoposti a TMO allogenico dovrebbero essere trasfusi con **emocomponenti irradiati** fin dall'inizio della chemio/radioterapia di condizionamento . Tale indicazione perdura fino alla esecuzione della terapia di profilassi della GVHD ( di solito 6 mesi almeno fino a che i linfociti > 1000/ $\mu$ L. I pazienti trapiantati con GVHD cronica devono essere trasfusi con emocomponenti irradiati anche oltre i 2 anni .
- 3) **Il gruppo ABO/D** degli CE da trasfondere ai pazienti sottoposti a TMO allogenico deve essere compatibile contemporaneamente al gruppo del donatore e del ricevente . Grado di raccomandazione :1C+



2020

## Corretto utilizzo delle piastrine

### Controllo dell'efficacia trasfusionale

Il monitoraggio dell'efficacia della trasfusione è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni piastriniche .

A tale scopo si suggerisce di rilevare la conte piastrinica prima , 1 ora dopo la trasfusione e a 24 ore dalla trasfusione, calcolando **l'incremento corretto CCI ( corrected count increment )** . L'incremento corretto deve essere >7500 alla prima ora e a 4500 a 24 ore.

$$1) \text{ CCI ad 1 h} = \frac{(\text{conta piastrinica post} - \text{conta piastrinica pre}) \times \text{BSA(m}^2\text{)}}{\text{n}^\circ \text{ unità trasfuse}}$$



2020

## Refrattarietà

Un incremento ridotto già alla prima ora (<7.500) si associa più frequentemente ad un'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinici . Questo tipo di refrattarietà può essere causata da anticorpi contro gli antigeni HLA di classe I o contro antigeni piastrino-specifici ( in particolare HPA-1a).

Un incremento corretto normale alla prima ora e ridotto (<4.500) alla 24 ora è in genere correlato a riduzione della sopravvivenza piastrinica indotta da cause non immunologiche( febbre, infezioni ...).

I pazienti con CCI ridotto in due o più occasioni rispondono al criterio per la diagnosi di refrattarietà alla trasfusione piastrinica. Questi pazienti andrebbero indagati per la ricerca di anticorpi anti PLT e anti HLA.

### **Trattamento di pazienti con diagnosi di refrattarietà piastrinica:**

- trasfusione di PLT fresche ( prelevate da meno di 2gg)
- trasfusione di PLT HLA compatibili ( o meno incompatibili) mediante cross match



2020

## Corretto utilizzo del plasma

### Indicazioni:

- Correzione dei deficit fattoriali congeniti della coagulazione per i quali non esiste concentrato specifico, o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione quando PT o aPTT , espressi come ratio, siano  $> 1.5$
- Trattamento aferetico delle microangiopatie trombotiche come liquido di sostituzione (PTT o Sindrome uremico emolitica ) . Plasmaferesi terapeutica .
- Ricostituzione di sangue intero in caso di exanguino-trasfusione

**Modalità di utilizzo:** lo scongelamento del PFC deve avvenire tra 30 e 37 C , in bagno con agitazione continua. Dopo lo scongelamento il plasma deve essere trasfuso al più presto e comunque non oltre le 24 ore se conservato a 4 +/- 2C. Il PFC dopo lo scongelamento non può più essere ricongelato .



2020

## **6. Ai fini della prevenzione della TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury – Danno polmonare acuto da trasfusione):**

- a. nei concentrati eritrocitari deve essere minimizzato il contenuto di plasma residuo utilizzando adeguate soluzioni additive per la conservazione;
- b. per quanto concerne il plasma fresco congelato, può essere rilasciato ad uso trasfusionale solo plasma da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, con anamnesi negativa per pregresse trasfusioni di emocomponenti (si applica anche alla trasfusione di crioprecipitato);
- c. per quanto concerne la trasfusione di piastrine da aferesi (singolo donatore) risospese esclusivamente in plasma (quindi con volumi plasmatici significativi), possono essere rilasciati per uso trasfusionale solo concentrati piastrinici da aferesi da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, con anamnesi negativa per pregresse trasfusioni di emocomponenti;
- d. i concentrati piastrinici da aferesi e da pool di buffy coat da donatori con storia di trasfusioni e/o da donatrici con precedenti di gravidanza o aborto devono essere risospesi in soluzione additiva, limitando al minimo la quota di plasma residuo per ogni unità da aferesi e per singola unità di buffy coat;
- e. l'eventuale utilizzo di plasma preparato industrialmente come specialità medicinale (inattivato con solvente/detergente) è considerato equivalente all'uso di plasma da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide, ai fini della prevenzione della TRALI;
- f. i donatori con presenza accertata di anticorpi anti-HLA / anti-HNA ( anti neutrofili) o direttamente implicati in casi di TRALI sono esclusi dalle donazioni di sangue e di emocomponenti ad uso clinico.



2020

## Finalità del PBM

Approccio multimodale, multiprofessionale, multidisciplinare e paziente-centrico per:  
la gestione ottimale dell'anemia e dell'emostasi  
il contenimento del fabbisogno trasfusionale nel perioperatorio

con l'obiettivo di:  
migliorare l'*outcome* del paziente  
ridurre i costi

garantire a tutti i pazienti una serie di **programmi personalizzati** in base alle esigenze chirurgiche ed alle caratteristiche proprie del paziente finalizzati alla riduzione del supporto trasfusionale allogenico





2020

## Terapia Trasfusionale: trigger restrittivo o liberale?

### RESTRITTIVA

< 8 gr/dL

< 7,5 gr/dL

< 7 gr/dL

*Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery (FOCUS) Carson J.L. et al. N Engl J Med 2011*  
*Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Carson J.L. et al. American Heart Journal 2013*

*Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. Murphy G.J. et al. N Engl J Med 2015*

*Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. Villanueva C. et al. N Engl J Med 2013*

### LIBERALE

< 10 gr/dL

< 9 gr/dL

< 9 gr/dL

La strategia trasfusionale restrittiva consente una significativa riduzione del consumo di sangue e risulta altrettanto sicura ed efficace rispetto a quella liberale.



La strategia trasfusionale restrittiva non è superiore a quella liberale, ma è altrettanto sicura ed efficace e consente una significativa riduzione del consumo di sangue.



2020

## Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program

TRANSFUSION 2017;57;2189-2196

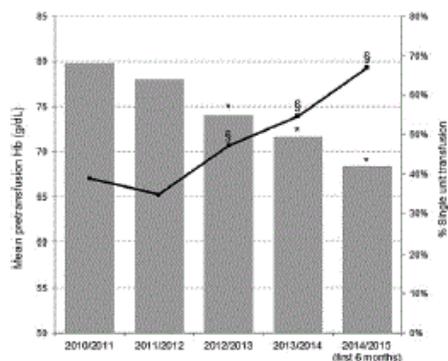


Fig. 1. Mean pretransfusion Hb (■) and proportion of single-unit transfusions (—■—). This graph highlights that among inpatients the pretransfusion Hb decreased significantly between 2012-2013 and the first half of 2014-2015 when compared to 2010-2011. The proportion of single-unit RBC transfusions increased significantly over the same period. \* $p < 0.05$ , indicating the mean pretransfusion Hb decreased significantly when compared to the reference year (2010-2011). § $p < 0.05$ , indicating the proportion of single-unit transfusions increased significantly when compared to the reference year (2010-2011).

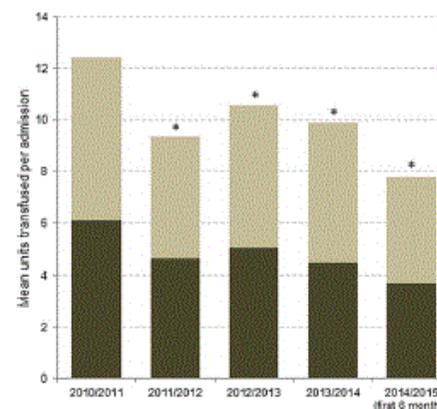


Fig. 2. Mean number of RBC (■) and PLT (■) units transfused per inpatient admission. This graph highlights the mean number of units of RBCs and PLTs transfused per inpatient admission decreased significantly between 2011-2012 and the first half of 2014-2015 when compared to 2010-2011. \* $p < 0.05$  indicates RBC and PLT units transfused per admission decreased significantly when compared to the reference year (2010-2011). [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

**Passaggio dalla politica di trasfondere 2 unità ad 1 unità: 25% di riduzione unità trasfuse  
Fattibilità dell'applicazione del PBM anche in pazienti non chirurgici**



2020



For decades transfusion was considered the optimal treatment for

- Anaemia
- Bleeding

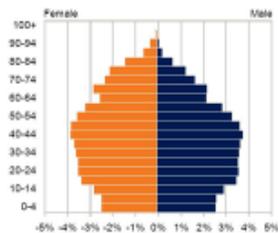
but ...



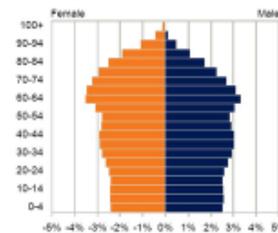
and check the facts!

Figure 1: Population pyramids for Europe

(a) 2005, total population 729.4m



(b) 2050, total population 691m



Source: UN World Population Prospects, 2008 Revision.



2020

***Grazie per l'attenzione***