



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
 Ufficio VIII – ex DGPRES -Trapianti e Sangue
 Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

DGPRES.VIII/ _____ / _____

Allegati: 1

LETTERA CIRCOLARE

Agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e
 province autonome

LORO SEDI

e. p.c.

- Ai responsabili delle Strutture regionali di
 coordinamento

LORO SEDI

- Alla Direzione del Servizio trasfusionale
 delle Forze Armate

- Al Centro nazionale sangue

cns@iss.mailcert.it

- All'Agenzia Italiana del farmaco

direzione.generale@aifa.mailcert.it

- A Farindustria - Gruppo Emoderivati

Largo del Nazareno 3/8

00187 Roma

- All'Ufficio di Gabinetto

gab@postacert.sanita.it

OGGETTO: Miglioramento dei livelli di sicurezza del plasma nazionale destinato alla produzione di medicinali plasmaderivati. Indicazioni.

Di recente è stata rilevata la positività alla ricerca del virus dell'epatite A, con tecnica di amplificazione genica (HAV NAT), in due pool di plasma della regione Lombardia, come segnalato dall'Azienda farmaceutica di frazionamento attualmente convenzionata con le Regioni e Province autonome per la lavorazione del plasma raccolto dai Servizi trasfusionali e destinato alla produzione di farmaci emoderivati, che ha comportato la eliminazione di oltre 5.000 litri di plasma, con le inevitabili conseguenze di natura sia etica sia economica.

Tale evento rende ormai indifferibile fornire precise indicazioni, sulla base anche del documento tecnico elaborato dal Centro nazionale sangue (CNS), al fine di garantire la maggior sicurezza del plasma nazionale e dei medicinali emoderivati da esso originati e della piena equivalenza agli analoghi prodotti commerciali, nell'ambito dell'intrapreso, e ormai avviato ad una prossima conclusione (30 giugno 2015), percorso di qualificazione del sistema trasfusionale nazionale, teso a garantire la qualità e sicurezza sia delle attività assistenziali sia dei prodotti, attraverso l'autorizzazione e accreditamento regionali, a garanzia dei Livelli essenziali di assistenza e piena integrazione nel sistema europeo.

Come è noto, nel percorso di adeguamento del sistema sangue nazionale agli stringenti requisiti comunitari, con il Decreto 12 aprile 2012 (*Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti da plasma umano raccolto sul territorio nazionale*) si sono previste le fasi da percorrere per rendere conformi i medicinali derivati dal plasma nazionale alle normative europee (decreto legislativo 21 aprile 2006, n 219, Codice comunitario dei medicinali), prevedendo anche Autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) a valenza nazionale, al fine di garantire che,

entro la data del 31 dicembre 2014, poi prorogata al 30 giugno 2015, i prodotti medicinali emoderivati da plasma nazionale fossero pienamente rispondenti ai requisiti europei ed anche agli standard internazionali che, se pur volontari (quali i test NAT per il virus dell'epatite A e per il Parvovirus B19), sono applicati agli analoghi prodotti del circuito commerciale, realizzando così la completa equivalenza.

A livello industriale, le donazioni di plasma confluiscono in un *maxi pool* di produzione, costituito da migliaia di unità, che varia da 500 a 2700 unità, come previsto nel dossier di registrazione dei medicinali emoderivati.

I test che attualmente sono eseguiti sul *pool* omogeneo di scongelamento del plasma nazionale sono quelli previsti dalla Farmacopea europea (anticorpi anti-HIV 1-2, ricerca antigene HBsAg e test NAT HCV) oltre quelli aggiuntivi (test NAT per HBV e HIV) che l'Azienda, oggi titolare delle convenzioni, ha già volontariamente introdotto dal 2011, nell'ottica di apportare un ulteriore elemento di controllo e sicurezza.

Per quanto riguarda il virus dell'epatite A, nel percorso di valutazione e approvazione delle richieste di AIC di cui al citato decreto 12 aprile 2012, al fine di poter mantenere, nei foglietti illustrativi dei medicinali derivati da plasma nazionale, le medesime misure di sicurezza (*claim*) dei prodotti commerciali, si è reso necessario introdurre il test NAT per il virus dell'epatite A sul primo *pool* omogeneo di scongelamento di plasma (500 - 2700 unità).

Tale misura è stata ritenuta inderogabile nell'ambito del percorso di adeguamento dei livelli di qualità e sicurezza del sistema trasfusionale nazionale alle norme di recepimento delle direttive europee di settore, al fine di garantire che non ci siano differenze in termini di sicurezza, che potrebbero anche tradursi in uno svantaggio competitivo dei medicinali derivati da plasma nazionale rispetto a quelli commerciali.

Nel caso della Regione Lombardia, l'introduzione della misura di eseguire il test HAV NAT, su due *pool* di scongelamento del plasma ha comportato, a fronte della rilevata positività, la distruzione di un'elevata quantità di plasma (5000 Litri), con la conseguente mancata produzione di medicinali emoderivati e necessità di approvvigionamento sul mercato, effetti da ritenersi non più compatibili sia con il principio etico di valorizzazione del dono del sangue sia con il principio di economicità e sostenibilità del sistema.

Al fine quindi di mantenere il maggior livello di sicurezza dei medicinali plasmaderivati, limitando nel contempo il verificarsi di pregiudizievoli eventi come quelli segnalati, si ritiene opportuno che il test per virus dell'epatite A, anziché essere eseguito sui grandi *pool* di plasma, sia eseguito dall'Azienda farmaceutica su "*mini-pool*" industriali (costituiti da un massimo di 512 unità), come già avviene per i prodotti commerciali.

Tale misura risulterebbe facilmente ed immediatamente applicabile in quanto, già con nota del 30 giugno 2014, prot. 17664, diretta a codesti Assessorati, è stato trasmesso il documento del Centro nazionale sangue "Linee guida per l'adozione di ulteriori misure di sicurezza del sangue e degli emocomponenti", con il quale sono state introdotte ulteriori misure di sicurezza, quale l'obbligo da parte dei Servizi trasfusionali di accompagnare, a decorrere dal 1 ottobre 2014, ogni unità di plasma da conferire all'industria per la lavorazione, con una provetta-campione di sangue, utilizzabile quindi per comporre i "*minipool*" industriali.

Sui tali *pool* di dimensioni ridotte è possibile quindi eseguire il test NAT per il virus dell'epatite A (HAV) e, considerata l'attuale mancata esecuzione, anche il test NAT per il

Parvovirus B19, consentendo così di raggiungere la piena equivalenza dei prodotti medicinali emoderivati ottenuti da plasma nazionale agli analoghi commerciali.

Pertanto al fine di conseguire contestualmente rilevanti obiettivi di sistema, quali la maggiore sicurezza dei prodotti medicinali da plasma italiano, la loro equivalenza con i prodotti commerciali e l'annullamento del rischio di distruggere ingenti quantità di plasma, si invitano le Regioni e Province autonome ad attivare le iniziative adeguate per consentire l'introduzione dei test NAT per HAV e Parvo virus B 19 sui "mini pool" industriali, a garanzia del conseguimento dei più alti livelli di sicurezza raggiungibili, come previsto dall'articolo 1, comma 1, lettera b), della legge 21 ottobre 2005, n 219.

Ciò premesso, preme infine segnalare quanto segue.

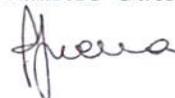
L'introduzione della ricerca del virus HAV e del Parvovirus B19 sul plasma nazionale dedicato alla produzione di emoderivati potrebbe indurre a ritenere l'esistenza di un diverso livello di sicurezza rispetto agli emocomponenti destinati alla trasfusione clinica.

Considerato il documento tecnico del CNS, elaborato sulla base delle più recenti evidenze scientifiche nazionali ed internazionali, nel caso delle infezioni da HAV e da Parvovirus B19, è dimostrato che l'impatto sulla trasfusione clinica è di rilevanza marginale in termini di trasmissibilità ed effetto sulla salute pubblica, mentre appare più significativo per i medicinali plasmaderivati, in ragione sia del potenziale rischio "cumulativo" dovuto alla composizione di *pool* industriali costituiti da migliaia di unità, sia della documentata parziale efficacia dei metodi di inattivazione virale (in particolare il c.d. "solvente detergente") nei confronti dei virus non capsulati, come HAV e Parvovirus B19.

Si riportano in allegato le valutazioni tecnico scientifiche del CNS (all. n 1), con i relativi riferimenti bibliografici, finalizzate a sostenere ed argomentare la marginale rilevanza delle infezioni da HAV e Parvovirus B19 per la sicurezza della trasfusione clinica e a sostegno del fatto che l'addizionale livello di sicurezza per i medicinali emoderivati apportato dall'introduzione del test NAT su mini-pool industriali è motivato dalla necessità di evitare che la somma di elevate cariche virali (derivanti da singole donazioni eventualmente immesse nei *pool* di plasma destinati al frazionamento industriale) possa, riducendo o vanificando l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti presenti nei medesimi pool, ridurre anche l'effetto delle successive fasi di rimozione e inattivazione virale presenti nei processi di frazionamento industriali.

La presenta lettera circolare sarà pubblicata sui siti web istituzionali del Ministero della salute e del Centro nazionale sangue.

Il Direttore Generale
Dott. Raniero Guerra



Rif.
Dr. Maria Rita Tamburrini
Direttore dell'Ufficio
mr.tamburrini@sanita.it
tel 06 59943198

RELAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE

Sicurezza del plasma nazionale destinato alla produzione di medicinali plasmaderivati

Virus dell'epatite A

Il virus HAV è un virus a RNA appartenente agli *Heparnavirus*, un genere della famiglia dei *Picornaviridae*; esso è privo di *envelope*, è costituito da un capsido icosaedrico del diametro di 27 nm e possiede un solo sierotipo [1-6].

In Italia, così come a livello internazionale, lo screening sistematico per la ricerca dell'HAV nelle donazioni di emocomponenti destinate alla trasfusione clinica non viene eseguito per le motivazioni di seguito sinteticamente riportate [1-29].

- Riduzione di oltre un ordine di grandezza dell'incidenza della patologia (a partire dagli anni '70), anche in seguito alle campagne vaccinali [5,7,10,11].
- Attuale endemicità per HAV medio-bassa sul territorio nazionale [15].
- Assenza dello stato di portatore sano del virus [1-7,10,15].
- Prevalente trasmissione attraverso la via oro-fecale [1-8,11].
- Estrema brevità della fase di viremia rispetto ad altri virus epatotropi (virus dell'epatite B, virus dell'epatite C) [15].
- Estrema rarità dei casi di trasmissione trasfusionale di infezione da HAV, prevalentemente asintomatica/paucisintomatica [1,9,13,14,16-29], anche in pazienti immunodepressi [16].
- Elevata incidenza di infezione asintomatica in età infantile [3,8,11,12].
- Presenza di sintomatologia in oltre il 70% dei casi di epatite A contratta in età adulta [1,2,5,7,11,12].
- Elevata percentuale di ospedalizzazione (21-53%) dei pazienti affetti da epatite A [1].

La trasmissione di HAV mediante i medicinali plasmaderivati è tuttavia documentata da *cluster* di infezione tra i pazienti emofilici negli anni '90 [30-36].

Il *testing* dei mini-*pool* "industriali" di campioni di plasma per HAV-RNA ha la finalità di prevenire che la somma di elevate cariche virali, derivanti da singole donazioni immesse nei *pool* di plasma destinati al frazionamento industriale, possa, superando l'effetto diluizione [37], ridurre o vanificare l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti (derivanti da donazioni effettuate da donatori immunizzati) presenti nei medesimi *pool* e ridurre anche l'effetto dei successivi *step* di rimozione e inattivazione virale presenti nel processo di frazionamento industriale. L'esecuzione del predetto test è prevista dalla Farmacopea Europea per i *pool* destinati alla produzione di plasma virus inattivato con la metodica *solvente/detergente* [38].

Parvovirus B19

Il PVB19 è un virus a DNA appartenente alla famiglia *Parvoviridae*, genere *Erythrovirus*; esso è privo di *envelope*, è costituito da un capsido icosaedrico del diametro di 23-26 nm e ne sono stati identificati 3 genotipi [39-43].

Analogamente all'HAV, lo screening sistematico delle donazioni di sangue per PVB19 ai fini della trasfusione clinica non rappresenta, attualmente, una priorità per i seguenti motivi [39-62].

- Bassa prevalenza della viremia nei donatori di sangue europei (da 0,006 a 1%) [48], nonostante una prevalenza di anticorpi di classe IgG nella popolazione generale variabile dal 2% (età pediatrica) a oltre l'85% (età geriatrica) [40].
- Prevalenza di viremia caratterizzata da cariche virali modeste (PVB19 DNA < 10⁴ UI/mL), pertanto non clinicamente significative e causa improbabile di sieroconversione del ricevente [39,42,44,53,55,57].
- Breve durata della viremia ad alto titolo (PVB19 DNA > 10⁷ UI/mL) in grado di trasmettere la malattia in modo efficace [39,42,48,55,62].
- Elevata frequenza della presenza di anticorpi neutralizzanti in grado di ridurre/abolire la suscettibilità all'infezione. Nella maggior parte dei soggetti adulti (circa 70-80%) sono rilevabili anticorpi anti-PVB19 (di classe IgG), espressione di una pregressa esposizione al virus [39,40,42,45-48,58].
- Estrema rarità dei casi di trasmissione post-trasfusionale di infezione da PVB19 [29,39,42,45,58,59].
- Carattere di benignità della malattia da PVB19, soprattutto nei soggetti immunocompetenti [44,46,47].
- Rarità delle possibili sequele dell'infezione, incluse quelle ematologiche [40,43,46,47].
- Disponibilità di terapia efficace mediante la somministrazione di immunoglobuline umane polivalenti per via endovenosa nei pazienti immunodepressi [39-41].

Lo screening per PVB19 con metodica NAT, finalizzato a rilevare donazioni con livelli elevati di viremia nei mini-*pool* di campioni di plasma destinato al frazionamento industriale, è stato introdotto dopo la descrizione di sieroconversioni per PVB19 (in assenza di malattia) in volontari arruolati in uno studio di farmacovigilanza sul plasma *solvente/detergente* [60-63]. Alcuni lotti di questo emocomponente-farmaco avevano causato la trasmissione del PVB19 perché ne contenevano cariche ad alto titolo (PVB19 DNA > 10⁷ UI/mL) [39,62].

Dal gennaio 2002, i principali produttori di medicinali plasmaderivati hanno volontariamente introdotto test quantitativi per la ricerca di PVB19 DNA su mini-*pool* per ridurre il rischio di trasmissione iatrogena [64]. La Farmacopea Europea prevede che la concentrazione di PVB19 DNA nei *pool* destinati alla produzione di plasma *solvente/detergente* e immunoglobuline anti-D non superi 10⁴ UI/mL [38,65]. Pertanto, il suddetto screening, raccomandato, ma non reso obbligatorio, dalla *Food and Drug Administration* [66], che lo classifica come un *controllo del processo di produzione* dei medicinali plasmaderivati e non come uno screening delle donazioni, è motivato dalla necessità di prevenire che la somma di cariche virali > 10⁴ UI/mL, presenti nelle singole donazioni immesse nei *pool* di plasma destinati al frazionamento industriale, possa, superando l'effetto diluizione [37,44], vanificare l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti (derivanti da donazioni effettuate da donatori immunizzati) presenti nei medesimi *pool* e ridurre anche l'effetto dei successivi *step* di rimozione e inattivazione virale presenti nel processo di frazionamento industriale.

Riferimenti bibliografici

1. AABB Special Issue: Emerging Infectious Disease Agents and their Potential Threat to Transfusion Safety. Hepatitis A Virus. July 2013: update to TRANSFUSION 2009; 49(Suppl): 87-9S. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.aabb.org/tm/cid/Documents/hepatitis-a-virus.pdf#search=HAV>.
2. WHO. Hepatitis A. Fact sheet N° 328. Updated June 2014. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>.
3. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol* 2014; 21: 227-43.
4. Hollinger FB, Martin A. Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Chap 19.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep MMWR* 2006; 55: 1-23.
6. Purcell RH, Feinstone SM, Ticehurst JR, et al. Hepatitis A virus. Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Orlando: Grune & Stratton; 1984: 9-22.
7. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997; 43: 1494-9.
8. Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA). Andamento per anno delle incidenze (per 100.000) di epatite A per età - SEIEVA 1985-2013. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.iss.it/scieiva/index.php?lang=1&anno=2015&tipo=5>.
9. Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, et al. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983; 250: 2313-7.
10. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2012; 86: 1027-34.
11. La Rosa G, Della Libera S, Iaconelli M, et al. Surveillance of hepatitis A virus in urban sewages and comparison with cases notified in the course of an outbreak, Italy 2013. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14: 419.
12. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, et al. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-33.
13. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hepat* 1999; 6: 6-15.
14. Stramer SL, Markowitz MA. Updated criteria for donor deferral and blood component retrieval in known or suspected common source outbreaks of hepatitis A virus infection. *AABB Association Bulletin* #13-03. 2013.
15. EPICENTRO. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Epatite virale: informazioni generali. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/epatite.asp>.
16. Meyers JD, Huff JC, Holmes KK, et al. Parenterally transmitted hepatitis A associated with platelet transfusions. Epidemiologic study of an outbreak in a marrow transplantation center. *Ann Intern Med* 1974; 81: 145-51.
17. Seeberg S, Brandberg A, Hermodsson S, et al. Hospital outbreak of hepatitis A secondary to blood exchange in a baby. *Lancet* 1981; 1: 1155-56.
18. Barbara JA, Howell DR, Briggs M, et al. Post-transfusion hepatitis A. *Lancet* 1982; 1: 738.
19. Skidmore SJ, Boxall EH, Ala F. A case report of post-transfusion hepatitis A. *J Med Virol* 1982; 10: 223.
20. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, et al. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1984; 252: 2711-15.
21. Sherertz RJ, Russell BA, Reuman PD. Transmission of hepatitis A by transfusion of blood products. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1579-80.
22. Ishikawa K, Sato S, Sugai S, et al. A case of posttransfusion hepatitis A. *Gastroenterol Jpn* 1984; 19: 247-50.
23. Azimi PH, Roberto RR, Guralnik J, et al. Transfusion-acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery. *Am J Dis Child* 1986; 140: 23-7.
24. Giacoia GP, Kasprisin DO. Transfusion-acquired hepatitis A. *South Med J* 1989; 82: 1357-60.
25. Nigro G, Del Grosso B. Transfusion acquired hepatitis A in a patient with B thalassaemia major. *J Infect* 1990; 20: 175-6.
26. Lee KK, Vargo LR, Le CT, et al. Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 122-3.
27. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion* 2003; 43: 536-40.
28. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, et al. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004; 44: 1555-61.
29. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion* 2014; 54: 2202-6.
30. Vermeylen J, Peerlinck K. Review of the hepatitis A epidemics in hemophiliacs in Europe. *Vox Sang* 1994; 67(Suppl 4): 8-11; discussion 24-6.
31. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al. The Italian Collaborative Group. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1-7.
32. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of Hepatitis A infection in haemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol* 1999; 57: 91-99.
33. Soucie JM, Robertson BH, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998; 38: 573-579.
34. Robertson BH, Alter MJ, Bell BP, et al. Hepatitis A virus sequence detected in clotting factor concentrates associated with disease transmission. *Biologicals* 1998; 26: 95-99.
35. Robertson BH, Friedberg D, Normann A, et al. Sequence variability of Hepatitis A virus and factor VIII associated Hepatitis A infections in haemophilia patients in Europe. An update. *Vox Sang* 1994; 67(Suppl 1): 39-45.
36. Jee YM, Go U, Cheon D, et al. Detection of hepatitis A virus from clotting factors implicated as a source of HAV infection among haemophilia patients in Korea. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 87-93.
37. Hellstern P, Solheim BG. The use of solvent/detergent treatment in pathogen reduction of plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;

- 38: 65-70.
38. Monograph of human plasma (pooled and treated for virus inactivation) (Plasma humanum coagmentatum conditumque ad extinguentium virum) 07/2013:1646. Strasbourg: European Pharmacopeia; 2014.
 39. AABB Special Issue: Emerging Infectious Disease Agents and their Potential Threat to Transfusion Safety. Human Parvovirus B19. July 2013: update to Transfusion 2009; 49: 107S-109S. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.aabb.org/tm/oid/Documents/Human-Parvovirus-B19.pdf>.
 40. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 485-505.
 41. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med 2004; 350: 586-97.
 42. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. J Med Microbiol 2004; 53: 459-75.
 43. Corcoran C, Hardie D, Yeats J, Smuts H. Genetic variants of human parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1. J Clin Microbiol 2010; 48: 137-42.
 44. Stramer SL, Dodd RY, and AABB Transfusion-Transmitted Diseases Emerging Infectious Diseases Subgroup. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. Transfusion 2013; 53: 2375-83.
 45. Juhl D, Görg S, Hennig H. Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. Vox Sang 2014; 107: 226-32.
 46. Dodd RY. B19: benign or not? Transfusion 2011; 51: 1878-9.
 47. Luban NL. Human parvoviruses: implications for transfusion medicine. Transfusion 1994; 34: 821-7.
 48. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. Blood Transfus 2015; 13: 184-96.
 49. Blümel J, Rinckel LA, Lee DC, et al. Inactivation and neutralization of parvovirus B19 genotype 3. Transfusion 2012; 52: 1490-7.
 50. Jordan JA, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in a blood donor population. Vox Sang 1998; 75: 97-102.
 51. Brown KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusions. Transfusion 2007; 47: 1745-50.
 52. Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Transfusion 2001; 41: 130-5.
 53. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. J Virol 2004; 78: 12169-78.
 54. Hokynar K, Norja P, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Tissue persistence and prevalence of parvovirus B19 types 1-3. Future Virol 2007; 2: 377-88.
 55. Hourfar MK, Mayr-Wohlfart U, Themann A, et al. Recipients potentially infected with parvovirus B19 by red blood cell products. Transfusion 2011; 51: 129-36.
 56. Kleinman SH, Glynn SA, Lee T-H, et al; for the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (NHLBI REDS-II). A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. Blood 2009; 114: 3677-83.
 57. Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion – an update. Transfus Med 2007; 17: 263-78.
 58. Juhl D, Görg S, Hennig H. Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. Vox Sang 2014; 107: 226-32.
 59. Blümel J, Burger R, Drost C, et al. Parvovirus B19 – Revised. Transfus Med Hemother 2010; 37: 339-50.
 60. Weimer T, Streichert S, Watson C, Gröner A. High-titer screening PCR: a successful strategy for reducing the parvovirus B19 load in plasma pools for fractionation. Transfusion 2001; 41: 1500-4.
 61. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. Amer J Hematology 1992; 39: 228-30.
 62. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. Transfusion 2000; 40: 1203-6.
 63. Roberts PL, El Hana C, Saldana J. Inactivation of parvovirus B19 and model viruses in factor VIII by dry heat treatment at 80°C. Transfusion 2006; 46: 1648-50.
 64. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med 2004; 350: 586-97.
 65. Monograph of human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum intravenosum) 01/2008:1527, corrected 7.6. Strasbourg: European Pharmacopeia; 2014.
 66. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Nucleic Acid Testing (NAT) to Reduce the Possible Risk of Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products; 2009. Disponibile all'indirizzo web:<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm071592.htm>.

Referenti Tecnici:

Dott. Gabriele Calizzani

Dott. Giancarlo M. Liumbruno

Dott. Giuseppe Marano

Dott.ssa Simonetta Pupella

Il Direttore del Centro Nazionale Sangue
Dott. Giuliano Grazzini