

# Linee d'indirizzo sull'impatto dell'infezione da Parvovirus B19 sulla sicurezza trasfusionale

Analisi preliminare dei dati epidemiologici e  
indicazioni per la gestione del donatore

Ottobre 2024



**Linee d'indirizzo sull'impatto  
dell'infezione da Parvovirus B19  
sulla sicurezza trasfusionale**

**Analisi preliminare dei dati epidemiologici e  
indicazioni per la gestione del donatore**

**Ottobre 2024**

### **Coordinamento**

Fabio Candura - *Centro Nazionale Sangue*

Ilaria Pati - *Centro Nazionale Sangue*

### **Gruppo di lavoro e di redazione**

Matteo Bolcato - *Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Anatomia Umana, Università di Padova*

Roberto Bruni Anna Rita Ciccaglione - *Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

Fabio Candura, Lucia De Fulvio, Maria Simona Massari, Ilaria Pati, Vanessa Piccinini, Simonetta Pupella  
Giacomo Silvioli - *Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità*

Raffaele Donadio - *Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità*

Massimo La Raja - *Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASUGI)*

Giulio Pisani - *Centro nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità*

Daniele Prati - *Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico*

Monica Sane Schepisi - *Ufficio V ex DG PREV - Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale, Ministero della Salute*

### **Elaborazione grafica**

Serena Pappagallo - *Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità*

### **Supervisione grafica**

Donata Forioso - *Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità*

### *Ringraziamenti*

*Il gruppo di lavoro ringrazia Livia Cannata e Vincenzo De Angelis - Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità - per il contributo fornito, nonché le aziende di frazionamento convenzionate con Regioni e Province Autonome per la collaborazione.*

## Sommario

Obiettivi .....	2
Premessa .....	2
Contesto italiano.....	3
Valutazioni d'impatto clinico dell'infezione da Parvovirus B19 .....	9
Ambito trasfusionale .....	9
Valutazione del rischio.....	10
Indicazioni per la sicurezza trasfusionale .....	12
Gestione del donatore positivo .....	12
Algoritmo per le attività di <i>look back</i> a seguito di riscontri di positività comunicati dall'azienda di frazionamento .....	13
Valutazioni di carattere medico-legale .....	15
Azioni future .....	17
Bibliografia.....	18

## Obiettivi

Il presente documento ha come obiettivo la valutazione dei dati epidemiologici nazionali dell'infezione da Parvovirus B19 (B19V) nella popolazione di donatori, delle implicazioni sulla sicurezza trasfusionale rispetto all'incremento dell'incidenza di positività, registrato dalle aziende di frazionamento sulle donazioni di plasma nazionale nel primo trimestre del 2024, sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

## Premessa

Nel maggio 2024, l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha segnalato che, a partire dalla fine del 2023, nove paesi dell'UE/SEE hanno registrato sul portale europeo di sorveglianza per le malattie infettive (EpiPulse), un significativo incremento delle positività da Parvovirus B19 (B19V). L'incremento è rilevato principalmente nella popolazione in età pediatrica e nelle donne in stato di gravidanza<sup>1</sup>.

Già in aprile 2024, ECDC aveva richiesto informazioni ai National Focal Points (NFPs) della rete trasfusionale ECDCSoHO in merito all'esecuzione dei test di screening per B19V sulle donazioni di sangue ed emocomponenti e all'eventuale osservazione di un incremento dei casi di infezione da B19V nella popolazione dei donatori. Dei 18 Paesi che hanno fornito riscontro, gran parte ha dichiarato di non effettuare regolarmente lo screening per B19V sulle donazioni; oltre ai pochissimi Paesi che effettuano il test sugli emocomponenti labili, un numero non trascurabile di Stati Membri dichiara comunque di avere informazioni sul riscontro di positività al NAT *testing* per B19V attraverso i test eseguiti dalle industrie farmaceutiche che lavorano il plasma raccolto dai servizi trasfusionali in una qualche formula di "toll manufacturing"; dieci Paesi (Finlandia, Ungheria, Lussemburgo, Lituania, Paesi Bassi, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Germania e Slovacchia) hanno registrato un incremento delle reattività a B19V nei donatori di sangue o nelle donazioni di plasma destinate al frazionamento industriale raccolte nei primi mesi del 2024, rispetto allo stesso periodo del 2023. Più recentemente, l'Italia ha condiviso dati preliminari che indicano un incremento significativo delle unità di plasma destinate al frazionamento risultate positive a B19V dalla fine di dicembre 2023 ai primi sei mesi del 2024.

---

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Risks posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA – 5 June 2024. ECDC: Stockholm; 2024.

## Contesto italiano

In Italia, il livello di qualità e sicurezza degli emocomponenti è garantito da misure di prevenzione e controllo, tra le quali il ricorso a donatori volontari e periodici, selezionati per appartenere a categorie a basso rischio, valutati individualmente per i fattori di rischio correlati alle malattie trasmissibili sulla base dei criteri di eleggibilità previsti dalle norme vigenti, nonché l'effettuazione dei test di qualificazione biologica su ogni singola donazione.

Per quanto concerne i test di qualificazione biologica degli emocomponenti, occorre evidenziare che la Direttiva 2004/33/CE<sup>2</sup>, a tutt'oggi, prevede l'obbligatorietà dei test sierologici HBsAg, anti-HCV e anti-HIV 1/2, mentre in Italia, da molti anni, sono obbligatori i test molecolari per la ricerca di HBV DNA, HCV RNA e HIV1/2 RNA e il test sierologico per la ricerca del *Treponema pallidum*, su ogni singola donazione. Con l'introduzione del test sierologico per la ricerca combinata di anticorpo anti-HIV 1/2 e antigene HIV 1 (test di IV generazione), il profilo dei test di qualificazione biologica è stato ampliato al fine di migliorare il livello di sicurezza degli emocomponenti<sup>3</sup>.

Relativamente al plasma per frazionamento, le donazioni di plasma confluiscono in *pool* di produzione, le cui dimensioni sono dichiarate nei Plasma Master File (PMF) di ciascuna azienda titolare delle convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale stipulate con le Regioni capofila degli accordi interregionali. In coerenza con le disposizioni della Farmacopea Europea, nel primo *pool* di scongelamento del plasma devono essere ripetuti i seguenti test: ricerca degli anticorpi anti-HIV1/2, ricerca dell'antigene HBsAg e test NAT per HCV<sup>4</sup>. In aggiunta a questi, in virtù dell'adesione volontaria a procedure che garantiscono maggiori livelli di qualità e sicurezza, le aziende di frazionamento hanno introdotto anche l'esecuzione dei test NAT per HBV, HIV, HAV e B19V. Inoltre, per il plasma destinato al trattamento di inattivazione virale con solvente-detergente (SD)<sup>5</sup>, la stessa Farmacopea prevede l'esecuzione sul *pool* omogeneo di scongelamento dei seguenti test aggiuntivi: HAV RNA, B19V DNA e HEV RNA in virtù delle caratteristiche *non-enveloped* dei predetti virus che li rendono non rispondenti ai procedimenti di inattivazione virale. Infine, la Farmacopea richiede che il test NAT B19V sia effettuato anche nel caso di plasma *pool* destinato alla produzione di Immunoglobuline anti-D (Rh)<sup>6,7</sup>.

L'introduzione del *testing* per HAV RNA e B19V DNA sul plasma per frazionamento introduce caratteristiche di sicurezza di cui non beneficiano gli emocomponenti per uso clinico. A fronte della prescrizione minima introdotta a livello europeo, in Italia, si è ritenuto necessario estendere il *testing* delle donazioni ai test molecolari prima per HCV e, successivamente, per HBV e HIV, in ragione delle evidenze epidemiologiche

---

2. Direttiva 2004/33/CE della Commissione del 22 marzo 2004 "che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti" recepita con i DD.MM. 3 marzo 2005 "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore" e "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti".

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 91/25 del 30.3.2004.

3. Decreto Ministeriale 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 300 del 28.12.2015 - Suppl. Ordinario n. 69.

4. *European Pharmacopoeia*. 2020. Human Plasma for Fractionation (*Plasma humanum ad separationem*). Monograph 01/2020:0853. 10th ed. Strasburg: Council of Europe; 2020.

5. *European Pharmacopoeia*. 2020. Human Plasma (Pooled and treated for virus inactivation) (*Plasma humanum coagmentatum conditumque ad extinguendum virum*). Monograph 01/2020:1646. 10th ed. Strasburg: Council of Europe; 2020.

6. *European Pharmacopoeia*. 2020. Human anti-D Immunoglobulin (*Immunoglobulinum humanum anti-D*). Monograph 01/2020:557. 10th ed. Strasburg: Council of Europe; 2020.

7. *European Pharmacopoeia*. 2020. Human anti-D Immunoglobulin for intravenous administration (*Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum intravenosum*). Monograph 01/2020:1527. 10th ed. Strasburg: Council of Europe; 2020.

nazionali e internazionali e della dimostrata capacità di questi test di ridurre significativamente il c.d. *periodo finestra* di queste infezioni, consentendo di intercettare una rilevante quota di donatori infetti asintomatici.

Lo screening per B19V con metodica NAT, finalizzato a rilevare donazioni con livelli elevati di viremia nei mini-pool di plasma destinato al frazionamento industriale, è stato introdotto dopo la descrizione di sier conversionsi per B19V (in assenza di malattia) in volontari arruolati in uno studio di farmacovigilanza sul plasma SD. Alcuni lotti di questo emocomponente-farmaco avevano causato la trasmissione del B19V perché ne contenevano cariche ad alto titolo (B19V DNA > 10<sup>7</sup> UI/mL).

L'introduzione del *testing* per B19V DNA su mini-*pool* industriali, effettuato a cura delle aziende farmaceutiche, consente l'individuazione, e quindi l'eliminazione, delle unità di plasma potenzialmente infette prima della formazione del *pool* industriale. Pertanto, il suddetto *screening*, considerato come controllo del processo di produzione dei medicinali plasmaderivati e non come uno *screening* delle donazioni<sup>8</sup>, è motivato dalla necessità di prevenire che la somma di cariche virali > 10<sup>4</sup> UI/mL, presenti nelle singole donazioni immesse nei *pool* di plasma, possa, superando l'effetto diluizione, vanificare l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti (derivanti da donazioni effettuate da donatori immunizzati) presenti nei medesimi *pool* e ridurre l'effetto dei successivi *step* di rimozione e inattivazione virale presenti nel processo di frazionamento industriale<sup>9</sup>.

Di conseguenza è possibile affermare che le dimensioni del *pool* di lavorazione industriale combinate alla somma di cariche virali significative presenti nel medesimo e alla riduzione degli effetti delle procedure di inattivazione e rimozione virale su virus *non-enveloped* abbiano un impatto considerevole sul rischio di contaminazione delle migliaia di unità di farmaci prodotti a partire da tale materia prima e destinate a loro volta a migliaia di riceventi. Altra dimensione assume la valutazione del rischio di trasmissibilità nel contesto di utilizzo clinico di emocomponenti labili non testati per virus *non-enveloped* dove gli impatti di tale rischio, laddove presenti, si riducono a una relazione uno a poche unità.

In considerazione di quanto riportato in premessa sull'indagine conoscitiva condotta da ECDC, il Centro nazionale sangue ha avviato una rilevazione che ha coinvolto le aziende di frazionamento titolari delle convenzioni con le Regioni e Province autonome (PPAA) per la lavorazione del plasma nazionale.

Al fine di valutare l'andamento epidemiologico di B19V, sono stati analizzati i dati regionali degli anni 2018 - 2024 registrati da ciascuna delle aziende di frazionamento relativi alle unità di plasma raccolte dai ST e dalle UdR delle Regioni e PPAA e conferite alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci emoderivati e plasma virus-inattivato.

Il tasso di positività al B19V rilevato attraverso le unità di plasma conferite all'azienda è stato calcolato utilizzando come denominatore il numero di donazioni effettuate in ciascun mese nel periodo ricompreso tra gennaio 2018 e giugno 2024. I riscontri di positività fanno riferimento alle unità rilevate positive a B19V, con

---

8. Nucleic Acid Testing to Reduce the Possible Risk of Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products: Guidance for Industry. Food and Drug Administration, 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Ultimo accesso: 15 giugno 2024.

9. QSEAL NAT Testing Standard, Version 2.0. Plasma Protein Therapeutics Association - PPTA. Annapolis, Maryland, June 13, 2013. Disponibile all'indirizzo: [https://cdn.prod.website-files.com/638f893112c6eac0e46ac576/64517906a60bdb04ed8c3b74\\_NATTestingV2-3.pdf](https://cdn.prod.website-files.com/638f893112c6eac0e46ac576/64517906a60bdb04ed8c3b74_NATTestingV2-3.pdf). Ultimo accesso: 15 giugno 2024.



titoli virali superiori ai limiti di accettabilità previsti dalle aziende e pertanto non ulteriormente processate. In questo contesto, è utile quindi precisare che il dato epidemiologico qui presentato può essere sottostimato rispetto alla reale diffusione del virus nella popolazione dei donatori italiani in quanto riporta ciò che per ciascuna azienda di frazionamento è rilevato durante la fase di *testing* e, di conseguenza, considerato come positivo, celando tutte quelle unità eventualmente positive ma con titoli virali inferiori ai suddetti limiti di accettabilità.

Un'analisi preliminare dei dati ha evidenziato due picchi nel 2018 e 2019 (con 46 e 86 unità positive, rispettivamente) e un picco massimo di 138 unità positive riscontrate a marzo 2024.

Il rapporto tra le unità positive al B19V alla data di donazione e il totale delle unità donate (e successivamente conferite alle aziende di frazionamento) nel mese di riferimento evidenzia due picchi a maggio 2018 e a giugno 2019 con rispettivamente 19,8 e 39,4 unità positive per 100.000 donazioni. Un ulteriore picco è stato registrato a giugno 2020, con 14 unità positive per 100.000 donazioni e più recentemente, si è osservato un valore di 10,3 e 59,4 unità positive per 100.000 donazioni, rispettivamente a giugno 2023 e a marzo 2024 (Figura 1).

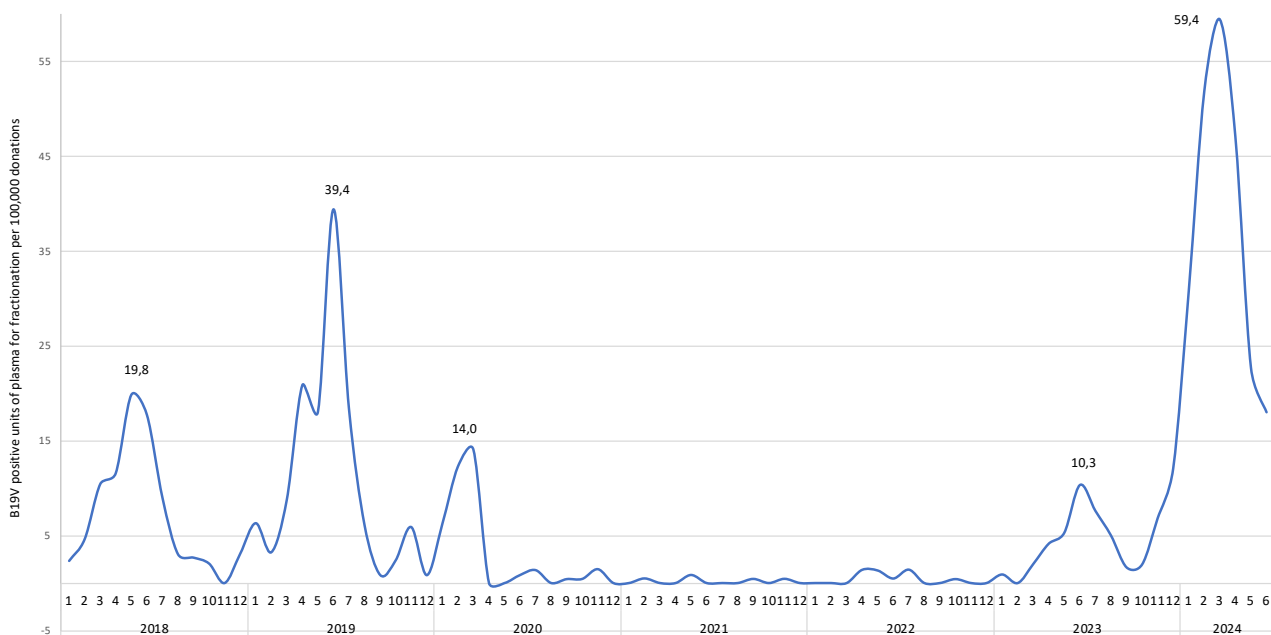


Figura 1. Unità di plasma per frazionamento positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento, in Italia, per mese, anni 2018 - 2024.

La distribuzione delle unità positive al B19V per area geografica (Figura 2), secondo codifica ISTAT<sup>10</sup>, mostra un andamento altalenante tra il 2018 e il 2020, con picchi significativi rilevati soprattutto nelle Isole, in cui si

10. Descrizione dei dati geografici dei confini delle unità amministrative a fini statistici. Versione 26/02/2019. ISTAT, Roma 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/files/2013/11/2019.28.06-Descrizione-dei-dati.pdf>  
Ultimo accesso in data 15 maggio 2024.

sono registrati valori pari a 59,7 e 62,1 unità positive per 100.000 donazioni, rispettivamente negli anni 2018 e 2019. Nel periodo compreso tra il 2020 e il 2022, tali curve hanno subito una flessione, raggiungendo valori prossimi allo zero, per poi registrare una ripresa a partire dall'anno 2023.

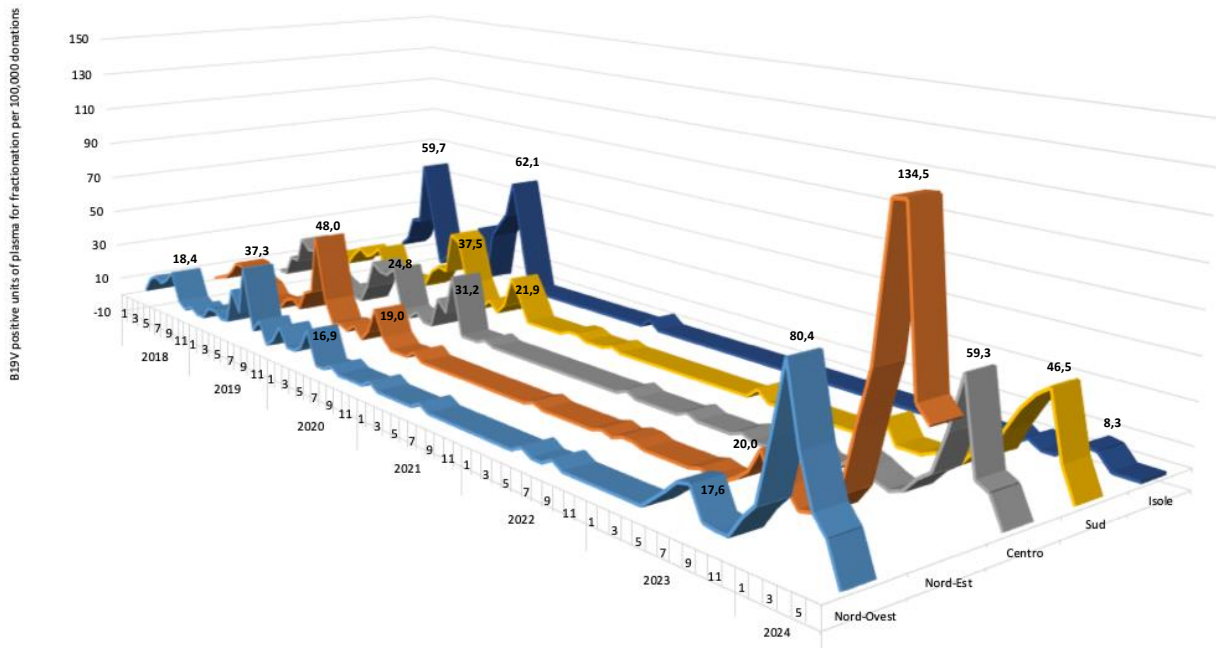


Figura 2. Unità di plasma per frazionamento positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento, per area geografica, per mese, anni 2018-2024.

In particolare, relativamente ai primi sei mesi del 2024, durante la fase di *testing*, da ciascuna delle aziende di frazionamento, nell'area geografica Nord-Est sono state riscontrate 82,3 unità positive per 100.000 donazioni e nell'area Nord-Ovest sono state riscontrate 39 unità positive per 100.000 donazioni. Nelle aree Sud e Centro si registrano 29,9 e 28,3 unità positive per 100.000 donazioni, rispettivamente. Per quanto riguarda le Isole, il numero di unità positive per 100.000 donazioni è pari a 3,8 (Figura 3).

Nel periodo considerato, due picchi massimi pari rispettivamente a 133,9 e 134,5 unità positive per 100.000 donazioni si sono registrati nel mese di marzo e aprile nell'area Nord-Est.

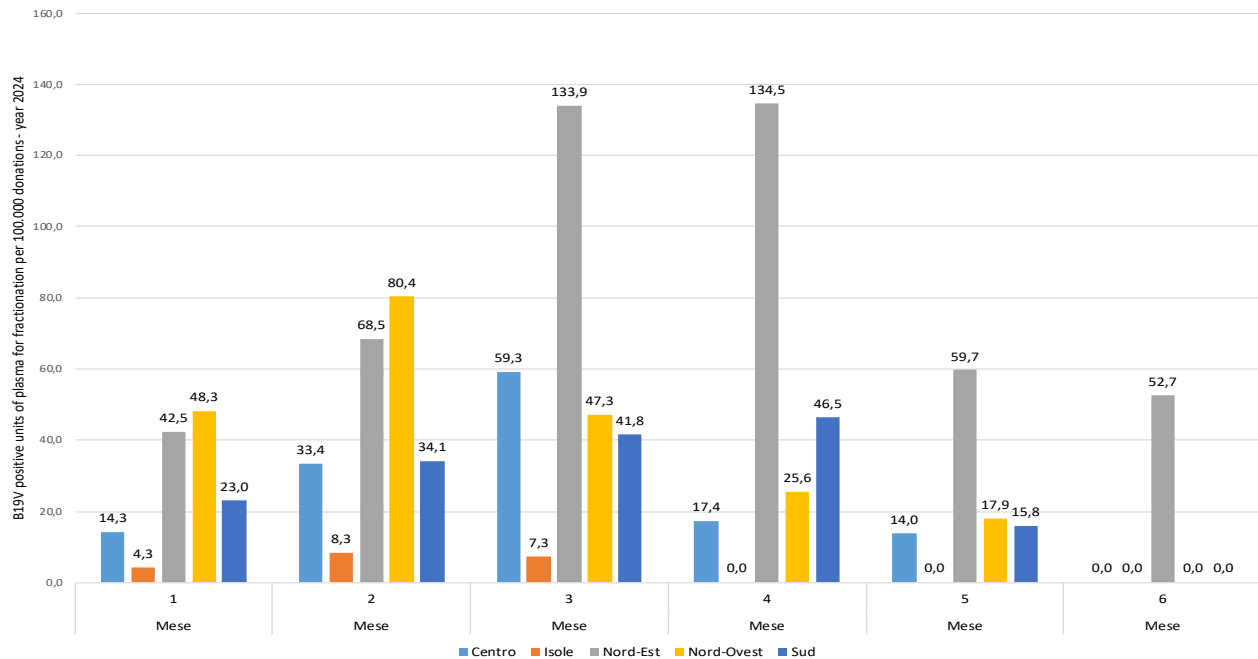


Figura 3. Unità di plasma per frazionamento positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento, per area geografica, per mese, anno 2024.

L'analisi regionale dei dati ricevuti evidenzia che, nei primi sei mesi del 2024, sono state riscontrate unità positive al B19V nella maggioranza delle Regioni e PPAA italiane: 12/21 a gennaio (con un minimo registrato in Sicilia di 5,5 e un massimo nella PA di Bolzano con 150,7 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento), 18/21 a febbraio (con un minimo registrato in Sicilia pari a 5,5 e un massimo in Piemonte con 171,1 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento), 16/21 a marzo (con un minimo registrato ancora in Sicilia di 9,7 e un massimo in Umbria con un valore pari a 363,3 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento), 9/21 ad aprile (con un minimo registrato nelle Marche di 25,8 e un massimo nella PA di Bolzano con 357,4 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento), 7/21 a maggio (con un minimo registrato nella PA di Bolzano di 51,9 e un massimo in Liguria con 168,9 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento). Infine, nel mese di giugno (dato preliminare) al momento si registrano unità positive al B19V solo in Emilia-Romagna con un valore pari a 245,5 unità positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento.

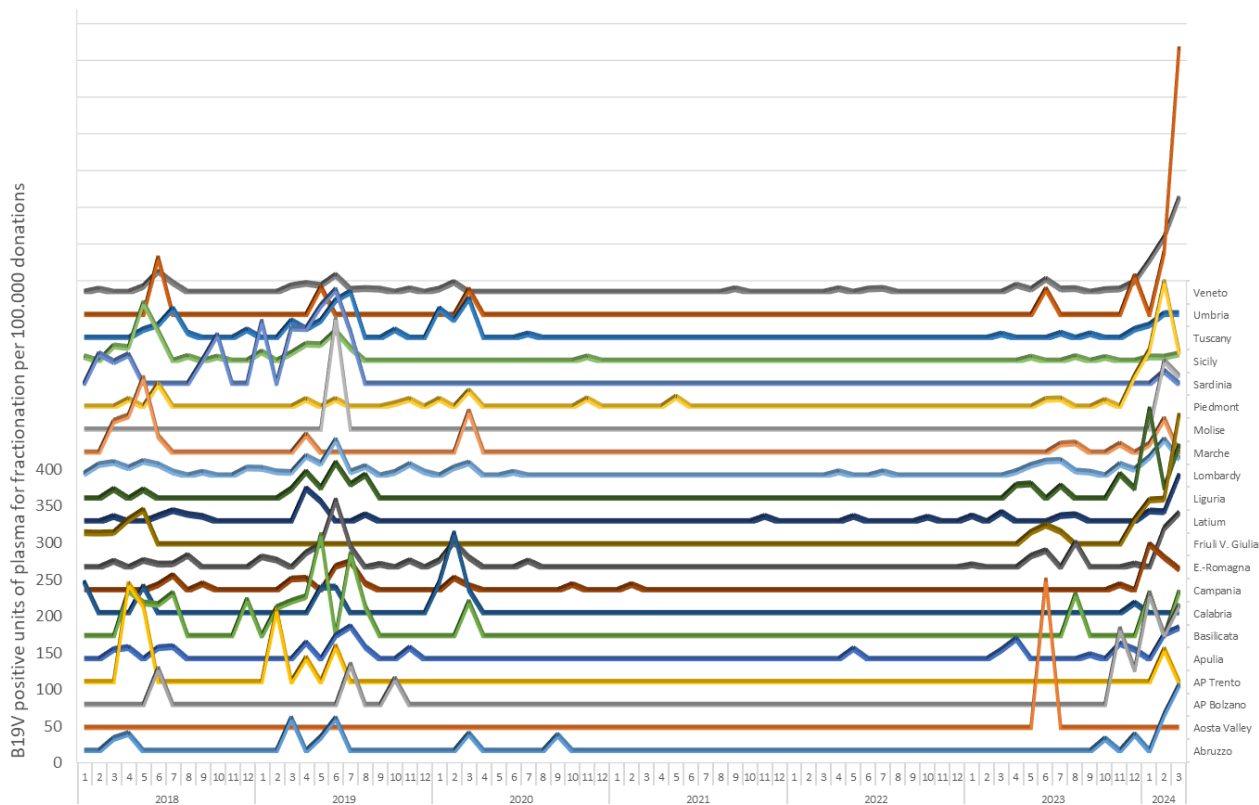


Figura 4. Unità di plasma per frazionamento positive al B19V per 100.000 unità donate nel mese di riferimento, per Regione e Provincia autonoma, per mese, anni 2018 - 2024.

## Valutazioni d'impatto clinico dell'infezione da Parvovirus B19

Il B19V è un virus a DNA monocatenario lineare (genoma di circa 5.000 basi) appartenente alla famiglia *Parvoviridae*, genere *Erythrovirus*; il virione ha un diametro di 18-25 nanometri ed è privo di *envelope*. A oggi, sono stati identificati tre diversi genotipi. Si osserva la predominanza del genotipo 1 in tutti i continenti, seguito dai genotipi 2 e 3. Tutti e tre i genotipi sono stati riscontrati in individui sintomatici e asintomatici e sono stati segnalati in diversi paesi in tutto il mondo [1-10].

Diversi studi hanno suggerito che dopo l'infezione primaria, sia nei soggetti sintomatici che asintomatici e sia negli ospiti immunocompromessi che immunocompetenti, il DNA genomico virale è rilevabile nei tessuti. Il genotipo 1 si replica in modo restrittivo nei progenitori eritroidi del midollo osseo umano producendo viremia ad alta carica virale. Al contrario, la viremia ad elevata carica virale dei genotipi 2 e 3 è stata identificata solo occasionalmente. In genere l'infezione ha carattere benigno, soprattutto nei soggetti immunocompetenti e le possibili sequele, incluse quelle ematologiche, sono estremamente rare. I pazienti immunocompromessi possono avvalersi della disponibilità di una terapia efficace mediante la somministrazione di immunoglobuline umane polivalenti per via endovenosa [2, 6-11].

Durante la fase acuta di infezione, che si manifesta a circa una settimana dal contagio e persiste per tempi molto brevi (circa 5 giorni), il DNA virale è presente ad alto titolo (fino a  $10^{14}$  UI/mL) nel sangue, mentre gli anticorpi IgG e IgM sono assenti. Alla comparsa dei sintomi le IgM specifiche cominciano a positivizzarsi, cui fa seguito, dopo 13-18 giorni dal contagio, la produzione delle IgG specifiche. Le IgM permangono per 1-3 mesi (talvolta anche più a lungo) per poi negativizzarsi, le IgG permangono in genere per tutta la vita. La viremia può permanere anche mesi nei soggetti immunocompromessi o nella gestante soggetta a uno stato di immunodepressione fisiologica [1, 2, 4, 6, 9].

L'incidenza dell'infezione da B19V è tipicamente stagionale. L'infezione induce una risposta immunitaria che in genere conferisce una protezione a vita contro una nuova infezione. La probabilità di infezione dopo l'esposizione dipende dalla precedente immunità a B19V. Gli studi sulla sieroprevalenza riportano una prevalenza del 5-10% di positività anticorpale nei bambini piccoli, del 50% nei giovani adulti e di oltre il 90% negli anziani; pertanto, la probabilità di infezione diminuisce con l'età [1,4,8-12].

## Ambito trasfusionale

Con specifico riferimento alla trasmissione di B19V attraverso le sostanze di origine umana (Substances of Human Origin - SoHO), la stessa è stata descritta in letteratura attraverso la trasfusione di globuli rossi e piastrine, il trattamento con medicinali plasmaderivati e cellule staminali ematopoietiche (CSE), e il trapianto di organi solidi<sup>1</sup>.

Tuttavia, l'infezione da B19V clinicamente significativa trasmessa tramite trasfusione sembra essere un evento raro o non rilevato, come indicato dai dati provenienti da diversi Paesi europei. A titolo di esempio, nel Regno Unito, ne è stato segnalato un solo caso tra il 1996 e il 2022, e in Germania non è stata segnalata alcuna infezione da B19V trasmessa per trasfusione tra il 1997 e il 2017, in assenza di test di routine per questo virus sui donatori durante questo periodo<sup>1</sup>.

Infine, i dati italiani di emovigilanza, analizzati per il decennio 2013-2023, non riportano alcun caso di trasmissione trasfusionale da B19V. Dati di letteratura riportano un unico caso documentato di trasmissione trasfusionale di B19V in paziente affetto da talassemia major, negli anni '90 [13].

Studi condotti su donatori di sangue, attraverso metodi più sensibili, hanno rilevato una persistenza del DNA di B19V per mesi o anni. Elevate concentrazioni di DNA sono state rilevate come picco viremico nell'infezione acuta, successivamente alla fase acuta, la concentrazione di DNA diminuisce rapidamente, accompagnata dalla formazione di anticorpi IgG potenzialmente neutralizzanti. La persistenza del DNA di B19V è stata dimostrata in diversi tessuti (fegato, cuore, tonsille, sinovia) ed è stato suggerito che, dopo la fase acuta, il DNA nudo viene rilasciato dai tessuti nel plasma. Pertanto, le positività per B19V DNA riscontrate nel plasma dei donatori di sangue a 6 mesi dall'infezione acuta rileverebbero filamenti di DNA nudi, che possono persistere anche anni dopo l'infezione, e non virioni maturi e infettivi. Sulla base di questo presupposto, la maggior parte delle donazioni di DNA B19V positivo, vale a dire quelle con basse concentrazioni di DNA, potrebbero non essere infettive per i riceventi e la persistenza del DNA B19V nei donatori dopo di picco della fase acuta potrebbe essere irrilevante [14-16].

Dati di letteratura riportano che la trasmissibilità trasfusionale per B19V si attesta a livelli di DNA pari a  $10^5$  UI/mL e la concentrazione di DNA nei prodotti del sangue è spesso troppo bassa per infettare il ricevente (B19V DNA <  $10^4$  UI/mL). Inoltre, dopo l'infezione acuta, la presenza di B19V DNA nel donatore è accompagnata da anticorpi presumibilmente neutralizzanti che hanno un ruolo protettivo anche per il ricevente la sua donazione [9,15-20].

Tuttavia, uno studio giapponese riporta una trasmissione di infezione da B19V attraverso un concentrato eritrocitario con livelli di DNA pari a  $5,1 \times 10^3$  UI/mL e presenza di anticorpi IgG e IgM nel plasma del donatore. Non è stata invece osservata alcuna infezione da B19V dopo la trasfusione di 15 unità di emocomponenti (otto concentrati di globuli rossi, quattro concentrati di piastrine e tre campioni di plasma fresco congelato) da donatori con una concentrazione di DNA B19V compresa tra  $10^3$  e  $10^4$  UI/ml di plasma [15].

Infine, sebbene generalmente ci si aspetti che le IgM compaiano nel corso dell'infezione acuta, tuttavia nel caso dell'infezione da B19V non sono sempre rilevabili durante il picco viremico. Pertanto, lo screening delle IgM anti-B19V non sembrerebbe idoneo per individuare le donazioni di sangue a rischio di trasmissione dell'infezione da B19V [15].

### Valutazione del rischio

In considerazione del numero eccezionalmente elevato di casi di B19V segnalati nella popolazione in 14 paesi UE/SEE, ECDC ha condotto una valutazione del rischio di infezione principalmente su quattro gruppi di popolazione<sup>1</sup>:

- Rischio per la popolazione generale: valutato come basso, poiché la maggior parte delle infezioni si presenta sotto forma di lieve malattia esantematica infantile, sebbene non si escluda il verificarsi di alcune complicanze.
- Rischio per le donne in gravidanza: al di sotto delle 20 settimane di gestazione è valutato come basso o moderato, considerando le incertezze sulla circolazione del virus, il fatto che si stima che il 30-40% delle donne in età fertile sia suscettibile all'infezione e che gli esiti gravi si verificano in una piccola percentuale di gravidanze con infezione.

- Rischio per i soggetti immunocompromessi, inclusi pazienti sottoposti a trapianto: moderato, in quanto questi pazienti non vanno incontro a *clearance* virale e possono soffrire di anemia cronica, pancitopenia, *graft loss* o *dysfunction* e malattia organo-invasiva.
- Rischio per soggetti con malattie ematologiche croniche (ad es. anemia falciforme, talassemia, ecc.): moderato, poiché l'infezione da B19V può causare crisi aplastica transitoria.

Le infezioni B19V, contrariamente a quanto rilevato per i virus HBV, HCV e HIV 1/2, hanno un impatto sostanzialmente marginale sulla salute pubblica in termini di trasmissione mediante la trasfusione clinica; esso appare, invece, più significativo per i medicinali plasmaderivati, in ragione sia del potenziale rischio "cumulativo" che può configurarsi nella formazione di pool industriali costituiti da migliaia di unità, sia della documentata parziale efficacia dei metodi di inattivazione virale (in particolare il metodo SD) nei confronti dei virus non capsulati [21-25].

## Indicazioni per la sicurezza trasfusionale

Per le considerazioni fatte in precedenza, sostanziate da abbondante letteratura scientifica, non appare giustificata, a oggi, l'introduzione del test NAT B19V sulle singole donazioni di sangue ed emocomponenti raccolte dai ST e dalle UdR, ferma restando la validità della strategia di *testing* dei mini-pool industriali destinati alla produzione di farmaci emoderivati e di plasma virus-inattivato SD.

Sebbene il DNA del B19V sia stato rilevato per un periodo più lungo di 6 mesi dopo la sierconversione, la concentrazione misurata risulta bassa, e la rilevazione si basa probabilmente su filamenti di DNA nudi; inoltre, essa è accompagnata dalla presenza di anticorpi protettivi in almeno tutti i donatori con infezione da B19V in corso. A ciò si aggiunge la valutazione dello stato immunitario del ricevente che, in circa il 70% dei casi, risulterebbe già immune all'infezione da B19V [14,15].

Per quanto sopra, relativamente alle misure per la donazione di emocomponenti labili, la letteratura riporta l'esperienza del Paese Bassi: gli emocomponenti di un singolo donatore possono essere considerati "sicuri per B19V" se provenienti da donatori risultati positivi agli anticorpi IgG B19V in due campioni distinti, prelevati a distanza di almeno 6 mesi. Questo approccio garantirebbe una maggiore protezione delle categorie dei pazienti a rischio contro la potenziale trasmissione dell'infezione da B19V da donatore rilevato positivo e l'idoneità alla donazione dopo 6 mesi di sospensione<sup>1</sup> [15].

Le Linee Guida in uso nel Regno Unito<sup>11</sup>, oltre a prevedere il differimento per i donatori che riferiscono contatti stretti con individui affetti da B19V, riportano criteri meno restrittivi per la riammissione del donatore positivo: il donatore è ammesso alla donazione se sono trascorse più di 4 settimane dalla risoluzione dei sintomi sistemici (febbre, malessere, mal di testa, secrezione nasale, dolore addominale, mal di gola) e dal risultato positivo per DNA B19V, ove sia stato eseguito il test.

Le indicazioni relative alla gestione del donatore e del ricevente, di seguito riportate, hanno come obiettivo la garanzia della sicurezza trasfusionale a tutela della salute del donatore e del ricevente e pertanto sono frutto di un'attenta analisi, da parte del Gruppo di lavoro, delle evidenze scientifiche disponibili, dell'andamento epidemiologico dell'infezione da B19V e delle indicazioni fornite dalle agenzie internazionali.

## Gestione del donatore positivo

Fermo restando quanto già previsto dal DM 2 novembre 2015 e dalla Guida per la preparazione, l'uso e l'assicurazione di qualità del sangue e degli emocomponenti<sup>12</sup>, relativamente all'anamnesi del donatore per contatto avvenuto nelle ultime 4 settimane, con soggetti affetti da malattie contagiose (malattie esantematiche, mononucleosi infettiva, epatite A o altre), alla luce dei dati di letteratura, come approccio estremamente cautelativo nei confronti del ricevente, si raccomanda l'applicazione, previa comunicazione al

---

11. Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Parvovirus B19. Accessibile all'indirizzo:

<https://www.transfusionguidelines.org/dsg/wb/guidelines/parvovirusb19#:~:text=Must%20not%20donate%20if%3A,diagnosed%20through%20blood%20donation%20screening.>

Ultimo accesso in data 15 giugno 2024.

12. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. The Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15 of the Council of Europe. 21<sup>st</sup> Edition. 2021 EDQM, Strasbourg, France.



donatore, di un periodo di sospensione di 6 mesi dalla data della donazione o dal riscontro anamnestico di infezione in assenza di test, rispettivamente per i donatori risultati viremici alle indagini condotte dall'Azienda di frazionamento o per i donatori che riferiscono un'infezione acuta accertata.

Con riferimento alla sopracitata anamnesi per contatto con soggetti affetti da infezione da B19V, il differimento dovrebbe essere applicato sulla base della valutazione medica che terrà conto anche di una eventuale pregressa storia di infezione da B19V nel donatore o della possibilità che eventuali contatti siano avvenuti in fase post-infettiva (dopo la comparsa dell'eruzione cutanea).

### **Algoritmo per le attività di *look back* a seguito di riscontri di positività comunicati dall'azienda di frazionamento**

In caso di riscontro di positività da B19V dell'unità di plasma conferita all'azienda di frazionamento, è raccomandabile di risalire al/ai ricevente/i degli emocomponenti labili derivanti dalla medesima unità trasfusionale da cui è stato ottenuto il plasma successivamente inviato al frazionamento, tenendo nota dell'evento all'interno dei gestionali in uso nel Servizio trasfusionale. Considerato il fatto che il 70% della popolazione adulta è già immunizzata contro il virus e che l'eventuale decorso dell'infezione nei soggetti immunocompetenti è per lo più benigno o asintomatico, non si reputa necessario raccomandare di procedere in modo generalizzato a ulteriori indagini; qualora però il ricevente appartenga a categorie a rischio moderato secondo le indicazioni ECDC (*i.e.*, a. donne in gravidanza; b. soggetti immunocompromessi; c. soggetti con malattie ematologiche croniche), si raccomanda di procedere, di concerto con il medico responsabile del paziente ricevente, con l'acquisizione di evidenze di eventuali eventi avversi attribuibili alla trasmissione di B19V. Tali evidenze devono essere supportate da documentata e comprovata relazione causa-effetto rilevabile attraverso la valutazione dello stato immunologico del/dei ricevente/i prima e dopo la trasfusione di emocomponenti labili che provengono dalla donazione il cui plasma è risultato viremico.

Se l'indagine documentale di cui sopra porta a una potenziale imputabilità, fermo restando l'obbligo di notifica sul Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA), si raccomanda di procedere con ulteriori approfondimenti sul ricevente.

Ai fini di consentire un monitoraggio periodico della situazione epidemiologica del B19V in ambito trasfusionale, è opportuno che gli esiti delle notifiche di positività, delle registrazioni e delle eventuali successive indagini documentali siano comunicati con cadenza trimestrale alle SRC per l'effettuazione di un resoconto complessivo regionale da inviare al Centro nazionale sangue; a sua volta il Centro nazionale sangue trasmetterà gli esiti, in forma aggregata, al Ministero della Salute.

In considerazione dell'evoluzione della situazione epidemiologica e delle risultanze derivanti da ulteriori studi di ricerca nel merito, è raccomandabile che il Ministero della Salute, per tramite del Centro nazionale sangue, provveda all'aggiornamento del presente documento tecnico.

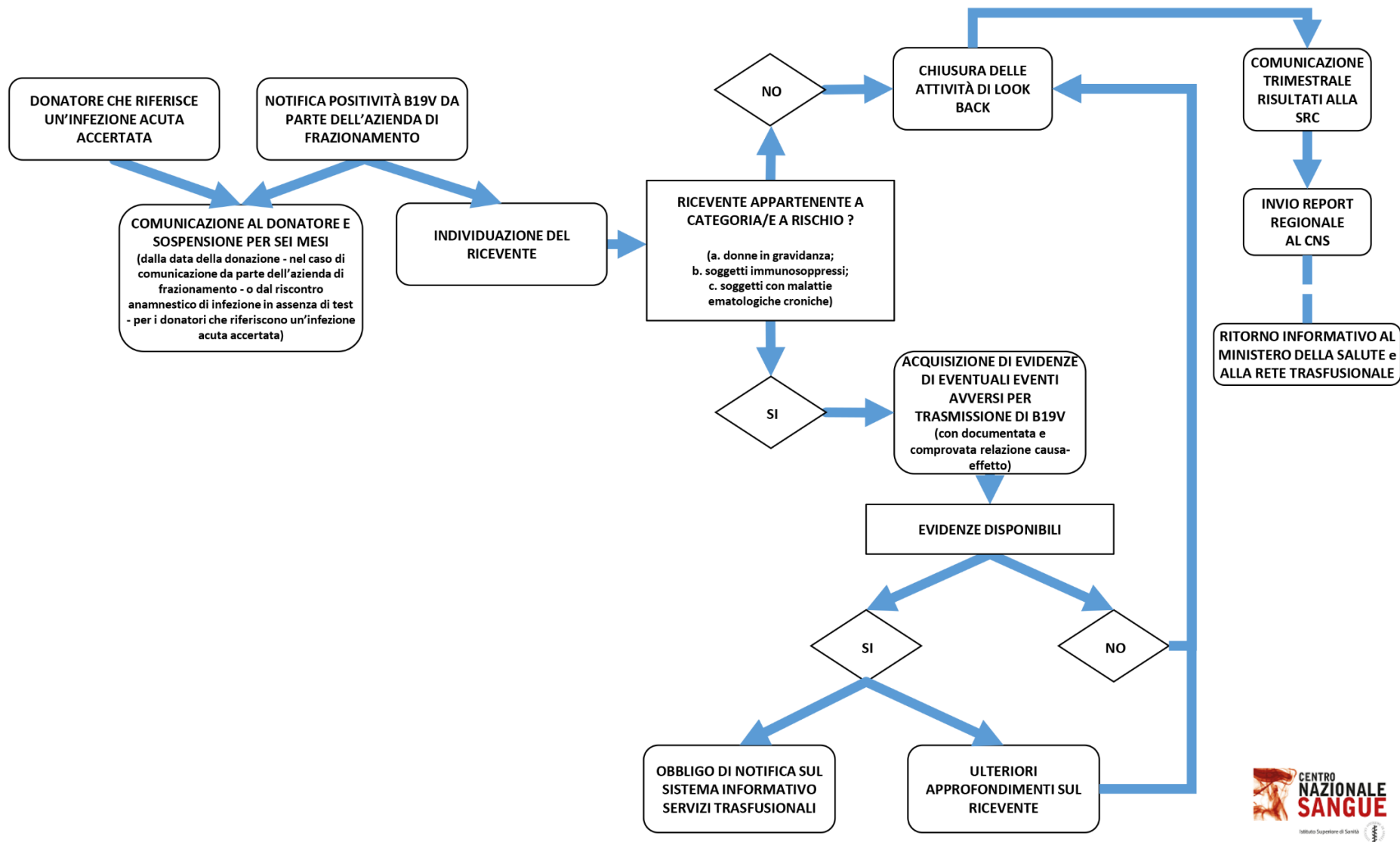


Figura 5. Algoritmo per la gestione del donatore positivo al B19V e per l'attività di look back.

## Valutazioni di carattere medico-legale

Si ritiene opportuna un'analisi della problematica anche sotto il profilo medico-legale, al fine di elaborare indicazioni utili alla migliore gestione, in generale della situazione epidemiologica attualmente rilevata e in particolare dei singoli casi di positività riscontrata sul materiale destinato al frazionamento ottenuto da un donatore i cui emocomponenti labili sono stati nel frattempo trasfusi; si cercherà anche, nei limiti del possibile, di suggerire indicazioni circa la riammissione alla donazione del donatore riscontrato positivo alla ricerca del genoma del B19V.

L'opportunità di quest'analisi è suggerita da diversi presupposti normativi, tutti volti a richiamare l'interesse prioritario dello Stato nel garantire la sicurezza delle cure<sup>13</sup>, anche in adeguamento alle direttive e agli indirizzi comunitari<sup>14</sup>, il diritto del cittadino ad essere informato sullo stato della sua salute<sup>15</sup> e a esprimere un consenso informato e valido alla terapia trasfusionale, che tenga conto del rapporto tra i benefici attesi dalla terapia e i rischi inerenti la medesima, essendo scientificamente certo che la terapia trasfusionale, per quanto sicura, non può mai essere a rischio zero<sup>16</sup>; l'entità degli sforzi adottati per la prevenzione di tali rischi va ovviamente commisurata alla loro prevedibilità e prevenibilità<sup>17</sup>.

È necessario considerare che l'attuale situazione (come meglio chiarito in altre parti del documento) non ha ancora sufficienti elementi per predire il futuro andamento e diffusione dell'infezione da B19V, fatto salvo l'evidenza di una ciclicità con tassi di infezioni che possono raggiungere un livello epidemico ogni 3-4 anni.

Tali caratteristiche mostrano la necessità di applicare raccomandazioni cautelative, quindi atte a garantire la sicurezza delle attività trasfusionali secondo i dettami della legge n. 24 del 2017, ma di farlo, necessariamente sulla base dell'applicazione di un approccio scientifico a tale fenomeno, basato sulle **attuali** evidenze, realizzando di pari passo una stretta sorveglianza del fenomeno e, laddove possibile, effettuare ulteriori approfondimenti (ad esempio autoptici, immunologici, istopatologici, ecc.) sui casi di trasmissione segnalati, al fine di comprendere il reale rischio per i pazienti, ricercando la correlazione e patogenicità e/o l'eventuale grado di severità nei riceventi ad alto rischio di complicanze gravi (donne in gravidanza e soggetti immunodepressi).

---

13. Legge n. 24 del 2017 (Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. GU n.64 del 17-3-2017) riporta al suo articolo 1: "La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative. (...)".

14. Legge 219 del 21 ottobre 2005 (Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati) indica che il Ministero della Salute attraverso il Centro Nazionale Sangue, ha come compito tra gli altri, "la programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale" e "l'attività normativa, anche in adeguamento agli indirizzi ed alle direttive comunitarie".

15. Legge 219 del 2017 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018) all'articolo 1 comma 3 indica che: 3. "(...) Ogni persona ha il diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi (...)".

16. Decreto Ministeriale del 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" riporta tra le altre indicazioni il consenso informato trasfusionale. comprensivo di indicazioni per la sottoscrizione: "(...) Il paziente candidato alla trasfusione di emocomponenti, preventivamente informato che tale procedura può non essere completamente esente da rischio, è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso, attraverso il modulo di cui al paragrafo G".

17. Articolo 40 del codice penale in tema di responsabilità giuridica riporta: "Non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo", tale disposizione è pacifico si applichi soltanto a situazioni in cui rischio dell'evento sia prevedibile e prevenibile, attraverso l'azione dell'agente, altrimenti tale disposizione sarebbe inapplicabile in un contesto generale.

Tali raccomandazioni possono (e devono) essere aggiornate all'evolvere delle conoscenze scientifiche sul fenomeno e del suo andamento globale e nazionale.

Ad oggi è bene considerare che, sulla base della legislazione europea e nazionale e secondo le recentissime indicazioni ECDC-Threat Assessment Brief "*Risk posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA*" del 5 giugno 2024, non vi è raccomandazione di esecuzione di test NAT per quanto riguarda gli emocomponenti labili e, solo per diverse ragioni anche di carattere di rischio sistemico, essi sono raccomandati ed effettuati soltanto sui pool destinati al frazionamento. È da considerare che, a oggi, nessuna autorità europea ha raccomandato un cambiamento di questa modalità di analisi o dato differenti e più restrittive indicazioni su questo punto, pertanto - in questo momento - non pare strettamente mandatoria l'adozione di un piano per l'esecuzione di test NAT su tutti gli emocomponenti destinati all'utilizzo clinico.

A tale considerazione si giunge anche esaminando la valutazione del rischio eseguita nella popolazione di 14 paesi UE che mostra un basso rischio per la popolazione generale considerato anche che nella maggior parte dei soggetti adulti (70-80%) si rilevano anticorpi anti-B19V (di classe IgG), espressione di una pregressa esposizione al virus. A ciò si aggiunga l'estrema rarità dei casi di trasmissione post-trasfusionale di infezione da B19V e il carattere di benignità della malattia, soprattutto nei soggetti immunocompetenti.

Diverse considerazioni possono essere eseguite per peculiari gruppi a rischio quali, secondo ECDC, le donne in gravidanza, gli immunodepressi, i pazienti trapiantati, i pazienti con malattie croniche del sangue come le patologie emolitiche che hanno un rischio moderato.

Verso tali soggetti, pare possibile indicare che i dati scientifici attualmente disponibili e i report ECDC<sup>1</sup> raccomandino, coerentemente con la legislazione italiana in tema di informazione e consenso, dapprima una adeguata informazione nei confronti dei sanitari, finalizzata altresì a segnalare casi dubbi o sospetti con l'obiettivo di raccogliere quante più informazioni possibili sul fenomeno e, secondariamente, l'effettuazione di una specifica comunicazione ai gruppi di pazienti riceventi a rischio. Coerentemente con tale costruzione logica appare utile raccomandare ai centri trasfusionali che ricevono una segnalazione di una positività riscontrata dall'azienda di frazionamento (segnalazione che necessariamente è posteriore alla trasfusione degli emocomponenti labili), di raccogliere i dati riguardanti gli eventuali pazienti trasfusi con gli emocomponenti derivanti dalle unità segnalate (tracciabilità documentale). Qualora i riceventi appartengano ai gruppi a rischio indicati da ECDC, verificare (anche attraverso il richiamo del paziente) se il ricevente abbia manifestato eventi avversi riconducibili all'infezione post-trasfusionale e, in caso positivo, di segnalarlo quale evento avverso possibile alla trasfusione, intraprendendo quindi le azioni necessarie a confermare, o viceversa escludere la correlazione causale.

In merito ai donatori risultati viremici, in presenza di una potenziale persistente viremia di incerto significato clinico, appare opportuno adottare un algoritmo decisionale per la riammissibilità del donatore al fine della prevenzione di un rischio oggettivamente evitabile e prevedibile *ex art. 40 c.p.*, in modo particolare nei riguardi di pazienti ad alto rischio per i quali le complicanze di un'infezione trasfusione trasmessa possono essere severe.

### Azioni future

Nell'ambito del Gruppo di lavoro istituito *ad hoc* dal Centro nazionale sangue, in considerazione dell'assenza di dati epidemiologici da B19V sulla popolazione generale, è stato approvato il prosieguo delle attività di monitoraggio dell'andamento delle positività sulle donazioni di plasma destinate al frazionamento.

Inoltre, al fine di comprendere meglio l'epidemiologia dell'infezione da B19V nella popolazione dei donatori, è opportuno effettuare la caratterizzazione molecolare di una parte statisticamente significativa di campioni positivi al B19V e avviare uno studio di sieroprevalenza sui donatori per comprendere meglio la distribuzione dell'immunizzazione nelle diverse fasce d'età.

## Bibliografia

1. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jul; 15:485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002.
2. Amita Jain and Ravi Kant. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations. *Indian J Med Res.* 2018 Mar; 147: 239–247 doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1816\_16.
3. 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. doi: 10.1128/JCM.00610-09.
4. AABB Special Issue: Emerging Infectious Disease Agents and their Potential Threat to Transfusion Safety. Human Parvovirus PARV4 - published 02/2024. Disponibile all'indirizzo web: [https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/regulatory/eid/human-parvovirus-b19.pdf?sfvrsn=f98853f8\\_3](https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/regulatory/eid/human-parvovirus-b19.pdf?sfvrsn=f98853f8_3).
5. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, et al. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol* 2014; 58: 199-213. DOI: 10.4149/av\_2014\_03\_199.
6. Servant-Delmas A, Morinet F. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol* 2016; 23:5-12. DOI: 10.1016/j.tracli.2015.11.006.
7. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30:43-113. doi: 10.1128/CMR.00040-16.
8. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004; 53: 459-75. DOI: 10.1099/jmm.0.05485-0.
9. Blut Arbeitskreis, Untergruppe «Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger». Parvovirus B19 -Revised. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 339-50. doi: 10.1159/000322190. Epub 2010 Nov 17.
10. 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. DOI: 10.1111/trf.12371.
11. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350: 586-97. DOI: 10.1056/NEJMra030840.
12. 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. DOI: 10.2450/2014.0174-14.
13. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion*, 1995;35(9):769-72. doi: 10.1046/j.1537-2995.1995.35996029163.x.
14. Molenaar-de Backer MWA, Russcher A, Kroes ACM, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in blood: Viruses or DNA remnants? *J Clin Virol*, 2016; 84:19-23. doi: 10.1016/j.jcv.2016.09.004. Epub 2016 Sep 13.
15. Juhl D, Hennig H. Parvovirus B19: What Is the Relevance in Transfusion Medicine? *Front Med (lausanne)* 2018; 5: 4. DOI: 10.3389/fmed.2018.00004.
16. Juhl D, Gèrig S, Hennig H. Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang* 2014; 107: 226-32. DOI: 10.1111/vox.12162.
17. Kleinman SH, Glynn SA, Lee T-H, et al; for the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-11 (NHLB1 REDS-11). A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood* 2009; 114: 3677-83. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225706.
18. 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. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02780.x.
19. Juhl D, Özdemir M, Dreier J, Görg S, Hennig H. Look-back study on recipients of Parvovirus B19 (B19V) DNA-positive blood components. *Vox Sang.* 2015; 109:305-311. doi:10.1111/vox.12295.

20. Dodd RY. B19: benign or not? *Transfusion* 2011; 51: 1878-9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03274.x.
21. Weimer T, Streichert S, Watson C, Grèiner A. High-titer screening PCR: a successful strategy for reducing the parvovirus B19 load in plasma pools for fractionation. *Transfusion* 2001; 41: 1500-4. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41121500.x.
22. Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska 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. doi: 10.1002/ajh.2830390315.
23. 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. doi: 10.1046/j.1537-2995.2000.40101203.x.
24. Nagaharu K, Sugimoto Y, Hoshi Y, Yamaguchi T, Ito R, Matsubayashi K, et al. Persistent symptomatic parvovirus B19 infection with severe thrombocytopenia transmitted by red blood cell transfusion containing low parvovirus B19 DNA levels. *Transfusion* 2017; 57:1414–8. doi: 10.1111/trf.14088. Epub 2017 Apr 2.
25. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose SY, Hino S, Tadokoro K. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011; 51:1887–95. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.03047.x.





