

DELIBERAZIONE 21 settembre 2009, n. 825

Sistema Trasfusionale Toscano - Disposizioni in merito alla prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV).

LA GIUNTA REGIONALE

Premesso che la sicurezza degli emocomponenti prodotti dalle Strutture Trasfusionali rappresenta un aspetto imprescindibile di tutela della salute pubblica nel trattamento delle patologie che beneficiano di tali supporti terapeutici, il cui utilizzo è estensivamente diffuso ed assume un ruolo strategico in molti ed importanti percorsi assistenziali, dall'alta specialità alle cure domiciliari;

Vista la legge del 21 ottobre 2005, n. 219, "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati";

Visto il Decreto Legislativo del 20 dicembre 2007, n. 261, "Revisione del Decreto Legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti";

Visti inoltre:

- il Decreto Legislativo del 9 novembre 2007, n. 207, "Attuazione della Direttiva 2005/61/CE che applica la Direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi";

- il Decreto Legislativo del 9 novembre 2007, n. 208, "Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la Direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali";

Viste:

- la deliberazione della Giunta Regionale n. 65 del 28/01/02, "Introduzione tra gli esami di validazione biologica degli emocomponenti di pronto impiego del test di ricerca dell'RNA virus dell'epatite C (HCV-RNA) e dell'immunodeficienza acquisita (HIV-RNA) con metodologie che utilizzano l'amplificazione genomica: determinazioni";

- la deliberazione della Giunta Regionale n. 656 del 25/06/02, "Deliberazione della Giunta Regionale n. 65 del 28/01/02, 'Introduzione tra gli esami di validazione biologica degli emocomponenti di pronto impiego del test di ricerca dell'RNA virus dell'epatite C (HCV-RNA) e dell'immunodeficienza acquisita (HIV-RNA) con metodologie che utilizzano l'amplificazione genomica: determinazioni': attuazione";

- la deliberazione della Giunta Regionale n. 1183 del 22/11/2004, "Servizio Diagnostico NAT per la qualificazione biologica degli emocomponenti di pronto impiego: introduzione del test HBV-DNA. Determinazione delle tariffe relative agli anni 2004-2005";

Vista inoltre la Deliberazione della Giunta Regionale n. 483 del 23/06/04, "Servizio regionale di Qualificazione Biologia finalizzata ai percorsi di donazione: determinazioni";

Rilevato che negli ultimi anni è stato osservato che nel mondo si sono diffusi nuovi virus ("virus emergenti" quali HIV, SARS, Ebola, Aviaria) e che altri "riemergenti" quali Dengue, Chikungunya, West Nile Virus, possono portare all'insorgenza di patologie sino ad allora sconosciute in zone precedentemente non colpite;

Considerato che risulta necessario alzare il livello di guardia e aumentare la sorveglianza verso quei virus quali il West Nile Virus (WNV) che possono trovare condizioni che ne permettono la diffusione in quanto:

- sebbene non tutti i patogeni emergenti/riemergenti siano mortali, molti pazienti che ricevono trasfusioni di emocomponenti e/o trapianti di cellule, tessuti e organi sono compromesse a livello immunologico;

- un'infezione, altrimenti non pericolosa in un paziente in buona salute, può divenire mortale in un paziente che riceve una trasfusione di emocomponenti o un trapianto di cellule, tessuti ed organi;

Rilevato che il Centro Nazionale Sangue (CNS), in concomitanza con gli episodi di casi umani di WND che si sono manifestati nell'anno 2008 nelle Regioni Emilia - Romagna, Lombardia e Veneto, ha provveduto con proprie note, rispettivamente, del 3 ottobre 2008, prot. CNS 03/10/2008 - 0000831, e del 30 ottobre 2008, prot. CNS 30/10/2008 - 0000977, a formulare indicazioni in merito alle disposizioni da adottare in ambito trasfusionale conseguentemente alle segnalazioni di casi umani di infezione da West Nile Virus;

Vista la nota del 23 luglio 2009, prot. CNS 23/07/2009 - 0000881, e successive note di integrazione, con la quale il CNS ha dato indicazione alle Strutture regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali in merito alla prevenzione della trasmissione dell'infezione da WNV mediante la trasfusione di emocomponenti labili;

Considerato che, in analogia ai provvedimenti assunti nell'anno 2008 a cura del CNS con le sopra citate circolari nonché alle linee di indirizzo in merito all'infezione da WNV adottate da altri Paesi dell'Unione Europea, a seguito della identificazione di casi umani di malattia neuroinvasiva da WNV e/o rilevazione di donatore/i

con test WNV NAT positivo anche nell'anno 2009 saranno tempestivamente emanate ulteriori disposizioni per l'adozione di provvedimenti restrittivi a valenza nazionale a cui la Toscana dovrà dare adempimento;

Preso atto che nel territorio regionale sono già state identificate aree a diretto rischio di trasmissione del West Nile Virus;

Rilevato che l'insorgenza di casi di contagio umano di WND potrebbe essere improvvisa anche nel territorio regionale e che l'approvvigionamento dei Sistemi Diagnostici e dei relativi kit potrebbe rivelarsi particolarmente difficoltoso se non preventivamente previsto ed organizzato;

Considerato che, stante le caratteristiche di stagionalità che, al momento, caratterizzano l'andamento delle infezioni da WNV in Italia dove il virus non è endemico e la presenza nel territorio regionale di zone a rischio, risulta necessario definire un modello organizzativo efficace, che garantisca al contempo tempestività, elevati standard qualitativi ed economicità attraverso la concentrazione di tale attività diagnostica;

Rilevato inoltre che i singoli Centri di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione (CQB), stante il modello organizzativo sin qui adottato ed i supporti diagnostici, professionali ed informatici implementati, costituiscono ad oggi un unico Centro di Qualificazione Biologica regionale pur se dislocato nelle tre Aree Vaste per la sede di esecuzione dei test;

Ritenuto che altre Reti regionali di donazione possano avvalersi per l'esecuzione del test WNV NAT in routine e/o in regime di urgenza, una volta terminata la fase di sperimentazione, avvio e messa a regime del sistema, delle Strutture individuate a livello regionale quale riferimento per l'esecuzione di tali test per i donatori di sangue ed emocomponenti;

Ritenuto pertanto di dover procedere, per le motivazioni sopra esposte:

- alla definizione di un modello organizzativo finalizzato all'avvio e messa a regime di misure tali da rispondere tempestivamente alle direttive emanate da CNS e finalizzate ad elevare ulteriormente i livelli di sicurezza per i donatori ed i riceventi di emocomponenti, organi, tessuti e cellule, latte umano donato;

- all'individuazione di un CQB di riferimento per l'esecuzione del test NAT WNV, oltre ad un secondo CQB in grado di integrare, ove necessario e su specifiche indicazioni del Centro Regionale Sangue, l'attività del primo;

- all'effettuazione, al fine di procedere alla valutazione e validazione del modello organizzativo predisposto e

tale da garantire l'avvio e messa a regime del Sistema, di una opportuna fase sperimentale da espletarsi presso il CQB di riferimento individuato;

Ritenuto inoltre di dover procedere ad integrare le disposizioni relative alle tariffe dei test di biologia molecolare di cui alla sopra citata deliberazione della Giunta Regionale n. 1183 del 22/11/2004 eseguiti dai CQB per quanto concerne il test NAT per WNV;

Visti:

- l'Allegato A, "West Nile Virus - Disposizioni in merito agli esami di qualificazione biologica finalizzata ai percorsi di donazione";

- l'Allegato B, "Tariffe esami di qualificazione biologica finalizzata ai percorsi di donazione - test NAT per West Nile Virus";

parti integranti della presente deliberazione;

Considerato inoltre che:

- l'avvio e messa a regime di un modello organizzativo così come indicato nel sopra citato Allegato A, consentirà, con le opportune specifiche, di far fronte ad altri eventuali virus patogeni emergenti e/o riemergenti che dovessero essere testati ai fini della sicurezza dei donatori e dei riceventi;

- il Servizio regionale di Qualificazione Biologica incentrato sull'attività dei CQB, a regime, supporti adeguatamente analoghe esigenze di altre Reti regionali di donazione, previa condivisione di protocolli dedicati;

Considerato di dover definire, con successivi atti, eventuali modalità di finanziamento alle Aziende Ospedaliere Universitarie a copertura degli oneri derivanti dagli adempimenti di cui all'Allegato A, parte integrante del presente atto, che potranno essere evidenziati e quantificati solo al termine della fase sperimentale;

A voti unanimi

DELIBERA

- di approvare, per le motivazioni espresse in narrativa, rispettivamente:

- l'Allegato A, "West Nile Virus - Disposizioni in merito agli esami di qualificazione biologica finalizzata ai percorsi di donazione";

- l'Allegato B, "Tariffe esami di qualificazione biologica finalizzata ai percorsi di donazione - test NAT per West Nile Virus";

parti integranti della presente deliberazione;

- di provvedere ad individuare, nella fase attuale e per le motivazioni espresse in narrativa:

- il Centro di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione (CQB) dell'Azienda Ospedaliero

Universitaria Careggi, allocato presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina TrASFusionale (SIMT), quale riferimento per l'esecuzione del test NAT WNV per campioni riconducibili a percorsi di donazione. Tale Struttura è inoltre individuata per l'effettuazione di una opportuna fase sperimentale di avvio e messa a regime del Sistema, così come indicato nell'Allegato A, parte integrante della presente deliberazione;

- il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana quale Struttura in grado di integrare, ove necessario e su specifiche indicazioni del Centro Regionale Sangue (CRS), l'attività del CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi;

- che la suddetta fase sperimentale non comporta oneri aggiuntivi a carico del bilancio regionale;

- di impegnare la Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà a provvedere, con successivi specifici atti e sulla base delle disposizioni nazionali/comunitarie in materia di tutela della salute del donatore e del ricevente, ad emanare direttive volte

ad aumentare la sorveglianza verso i virus emergenti e/o riemergenti che possano pregiudicare la sicurezza dei percorsi di donazione;

- di procedere, con successivi specifici atti, ad individuare eventuali modalità di finanziamento alle Aziende Ospedaliero Universitarie per la copertura degli oneri derivanti dagli adempimenti di cui all'Allegato A, parte integrante del presente atto, evidenziabili e quantificabili solo al termine della fase sperimentale.

Il presente atto è pubblicato integralmente sul BURT ai sensi dell'art. 5 comma 1 lettera f della LR 23/2007 e sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'art. 18 comma 2 della medesima LR 23/2007.

Segreteria della Giunta
Il Direttore Generale
Valerio Pelini

SEGUONO ALLEGATI



Allegato A

Sistema Trasfusionale Toscano

Prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV)

DISPOSIZIONI in MERITO agli ESAMI di QUALIFICAZIONE BIOLOGICA FINALIZZATA ai PERCORSI di DONAZIONE

La West Nile Disease (WND) è una malattia ad eziologia virale, trasmessa da zanzare, provocata dal virus West Nile (West Nile Virus, WNV), un virus della famiglia dei *Flaviviridae* isolato per la prima volta nel 1937 in Uganda, appunto nel distretto West Nile (da cui prende il nome), che causa forme di meningo – encefalite negli uccelli, sia selvatici che domestici, negli equidi e nell'uomo.

▪ **Storia e distribuzione geografica**

Il West Nile virus è tra gli Arbovirus maggiormente distribuiti nel mondo essendo presente in tutti i continenti ad eccezione dell'Antartide. Dopo il primo isolamento in Uganda non vi sono state più segnalazioni fino al 1950, quando nel distretto sanitario di Sinbis in Egitto, il WNV è stato ritrovato nel sangue di tre bambini apparentemente sani.

Tra gli anni '60 e '80 il WNV è stato isolato da zanzare, uccelli e mammiferi in diversi paesi dell'Europa (Spagna, Portogallo, Romania, Repubblica Ceca, Slovacchia, Polonia, Russia), come in Africa, Medio Oriente ed India. Durante tale periodo in Africa e in India si verificarono diverse epidemie, anche di notevole entità. La più grave, con circa 3000 casi clinici nell'uomo, risale al 1974 e si verificò in Sudafrica.

Nei paesi del Bacino del Mediterraneo dagli anni '90 il numero delle epidemie e la gravità della sintomatologia hanno registrato un costante aumento.

Al 1999 risale la prima comparsa del virus West Nile nel continente americano dove dalla città di New York il virus si diffuse in tutti gli Stati Uniti interessando uomini e cavalli, ma causando anche grave sintomatologia e mortalità negli uccelli selvatici. Successivamente il virus si è diffuso progressivamente sia verso Nord, interessando il Canada, sia verso Sud raggiungendo il Messico, alcuni stati dell'America Centrale, la regione Caraibica e l'America meridionale. Dal 2003 il WNV è considerato endemico nel Nord America.

Il primo focolaio italiano risale alla tarda estate del 1998 quando, in Toscana si verificarono alcuni casi di WND clinicamente manifesta in cavalli nell'area circostante il Padule di Fucecchio. A distanza di 10 anni dalla prima notifica, nell'agosto 2008 la West Nile Disease (WNV) è ricomparsa in Italia nell'area del delta del Po interessando tre regioni: Emilia Romagna, Lombardia e Veneto. Come il ceppo del 1998 anche quello del 2008 non ha causato letalità significativa nei volatili, ma al contrario di quanto avvenne in Toscana, l'infezione è stata in grado di provocare la sintomatologia clinica, oltre che negli equidi (32 casi clinici e 5 morti), anche nell'uomo (9 casi di cui 4 con sintomatologia nervosa).

Sempre nel 2008 la WND è stata segnalata in Austria, dove il virus è stato isolato in uccelli selvatici ed in Ungheria e Romania dove sono stati segnalati casi nell'uomo. Dati i recenti focolai, è stato ipotizzato che i possibili turbamenti dell'ecosistema dell'Europa Meridionale legate ai cambiamenti

climatici, potrebbero favorire la diffusione del WNV in altre aree dell'Europa in cui è nota la presenza di vettori competenti.

▪ **Caratteristiche biologiche del virus**

Il WNV è un virus RNA a singolo filamento circondato da un capsido proteico a simmetria icosaedrica con envelope.

L'analisi della sequenza nucleotidica degli isolati ha consentito di definirne le relazioni filogenetiche con conseguente raggruppamento dei ceppi in due *lineages*:

- *Lineage 1* - è suddiviso in almeno 3 classi:
 - Classe A: ceppi provenienti dall'Europa, Africa, Medio Oriente e America;
 - Classe B: ceppi provenienti dall'Australia (Kunjin);
 - Classe C: ceppi provenienti dall'India.
- *Lineage 2* - contiene il ceppo prototipo B 956 e altri ceppi isolati nell'Africa Subsahariana e in Madagascar. Virus appartenenti a questo *lineage* sono stati identificati anche in Ungheria.

Recentemente sono stati proposti altri 2 *lineages* per virus che presentano notevoli differenze genetiche con i ceppi dei *lineages* finora descritti:

- *Lineage 3*: comprende il ceppo virale isolato nella Repubblica Ceca nel 1997, in prossimità del confine con l'Austria, dal *Culex pipiens* chiamato Rabensburg virus;
- *Lineage 4* cui appartiene un unico virus isolato nel Caucaso.

Tutti gli isolati responsabili di gravi epidemie sono ascrivibili al *Lineage 1*; i virus appartenenti agli altri *Lineages*, al contrario, sono caratterizzati da scarsa patogenicità.

Le analisi filogenetiche effettuate utilizzando una sequenza nucleotidica del gene codificante per la proteina E dei virus isolati in Italia nel 1998 e nel 2008 hanno permesso di rilevare un elevato grado di omologia (98.8%) tra i due virus che, a loro volta, sono risultati simili a quelli circolanti da circa un decennio nel bacino del Mediterraneo ed in alcuni paesi africani ed entrambi ascrivibili al *Lineage 1*.

▪ **Modalità di trasmissione**

Il WNV è mantenuto in natura da un ciclo primario di trasmissione zanzara – uccello – zanzara.

Nel **ciclo primario** (ciclo endemico) le zanzare ornitofile adulte (vettori) si infettano pungendo uccelli viremici (ospiti amplificatori). Il WNV, una volta ingerito, è in grado di diffondere nell'organismo della zanzara, dove si moltiplica localizzandosi a livello delle ghiandole salivari da dove viene trasmesso all'ospite vertebrato. Il periodo di tempo che intercorre dall'assunzione del virus sino alla sua localizzazione nelle ghiandole salivari del vettore viene definito "periodo di incubazione estrinseca" ed identifica il periodo che trascorre tra il pasto infettante e il momento in cui la zanzara è di nuovo in grado di trasmettere il virus all'ospite vertebrato.

Il **ciclo secondario** (ciclo epidemico) si manifesta quando, a causa di particolari condizioni ecologiche, ospiti accidentali, come il cavallo e l'uomo, entrano nel ciclo di trasmissione e sono interessati dall'infezione. In questo caso artropodi vettori, chiamati vettori ponte, sono capaci di trasmettere il virus ad ospiti diversi dai volatili come cavalli e uomini.

Sono considerati ospiti accidentali a fondo cieco l'uomo, gli equidi e altri mammiferi. In questi ospiti il virus, non raggiunge nel torrente circolatorio concentrazioni sufficientemente elevate ad infettare i vettori e, pertanto, il ciclo di trasmissione non riesce a perpetuarsi.

In Europa il ciclo di trasmissione del WNV può essere confinato in due principali ecosistemi: rurale (selvatico) che si istaura in prossimità delle zone umido – paludose tra uccelli selvatici e zanzare ornitofile e sinantropico/urbano che si istaura tra uccelli sinantropici o domestici e zanzare che possono effettuare il pasto di sangue sia sugli uccelli che sull'uomo.

▪ I vettori

Una delle peculiarità di questo *Flavivirus* è la possibilità di essere trasmesso da differenti generi e specie di zanzare. Ad oggi la lista delle zanzare dalle quali il WNV è stato isolato comprende almeno 75 specie.

I principali vettori competenti sono alcune tra le specie di zanzare appartenenti al genere *Culex*, sempre strettamente associate alla trasmissione del WNV durante i focolai. In Europa il virus è stato isolato da 8 specie di zanzare, in particolare *Cx. pipiens* è generalmente considerato il principale vettore di WNV in Europa e probabilmente la specie coinvolta nell'epidemia di Cerbaia - Fucecchio del 1998.

Le zanzare cessano la loro attività durante i mesi freddi, tuttavia è stata dimostrata la capacità del virus di sopravvivere, durante questo periodo, nelle zanzare infette che superano l'inverno in luoghi chiusi.

▪ Animali recettivi

La presenza di anticorpi specifici nei confronti del virus West Nile è stata rilevata negli uomini, in un'ampia varietà di specie di uccelli domestici e selvatici, in numerosi mammiferi selvatici e domestici, ed anche negli anfibi e nei rettili.

L'ampio spettro di animali interessati testimonia dunque la grande capacità del virus di infettare un elevato numero di specie. Tuttavia i vertebrati che rivestono un ruolo importante per la malattia sono:

- **uccelli** - sono gli ospiti vertebrati principali del WNV. Numerose sono le specie di uccelli che possono essere infettate dal virus, negli Stati Uniti il virus West Nile è stato rilevato in almeno 317 specie di uccelli .

Una delle ipotesi, che spiegherebbe il verificarsi di sporadici focolai di WNV in Europa, anche in aree distanti tra di loro, si baserebbe sull'introduzione accidentale e ripetuta nel tempo del virus attraverso gli uccelli migratori. Durante lo svernamento in Africa gli uccelli possono infettarsi e, durante la migrazione primaverile, nei mesi di aprile-maggio, trasportare il virus verso Nord in Europa, dove trasmettono l'infezione alla popolazione autoctona dei vettori in grado, a loro volta, di trasferire il virus agli uccelli di specie stanziali (ospiti amplificatori). Tutto questo si realizzerebbe nel giro di 2-3 mesi. Una volta stabilito il ciclo endemico e di amplificazione tra la popolazione di uccelli selvatici e di vettori, l'infezione può accidentalmente trasmettersi attraverso la puntura delle zanzare anche a mammiferi presenti nella stessa area geografica, incluso l'uomo ed il cavallo, dove l'infezione si rende clinicamente manifesta. L'interessamento, quindi, delle specie di mammiferi avviene tardivamente nel corso della stagione epidemica, e ciò spiega il motivo per cui in Europa i focolai clinici di WNV si evidenziano tra luglio e settembre;

- **equidi e uomo** - sono considerati ospiti terminali dell'infezione o a fondo cieco in quanto non sviluppano una viremia tale da infettare i vettori e contribuire così alla prosecuzione del ciclo di trasmissione. La sintomatologia clinica riconducibile a WNV è riscontrabile nell'uomo, negli equidi, negli uccelli anche se, generalmente, la maggior parte delle infezioni decorre in modo asintomatico. Il cavallo e l'uomo sono ospiti accidentali.

▪ Trasmissione

Come detto, i serbatoi del virus sono gli uccelli selvatici e le zanzare le cui punture sono il principale mezzo di trasmissione all'uomo. Tutti i fattori che favoriscono la proliferazione delle

zanzare come le piogge abbondanti, irrigazioni o temperature alte fanno quindi aumentare il numero dei casi di contagio.

Le motivazioni della diffusione del virus si possono imputare al cambiamento del clima, alla modifica delle rotte migratorie degli uccelli, all'aumento esponenziale dei viaggi intercontinentali e dello scambio delle merci che ridisegnano l'epidemiologia delle malattie infettive e diffuse che provengono anche da paesi tropicali.

Il virus West Nile solo accidentalmente può colpire l'uomo. L'infezione umana è in oltre l'80% dei casi asintomatica, nel restante 20% dei casi i sintomi sono quelli di una sindrome pseudo – influenzale con febbre, mal di testa, nausea, vomito, linfonodi ingrossati, sfoghi cutanei. Questi sintomi possono durare pochi giorni, in rari casi qualche settimana, e possono variare molto a seconda dell'età della persona. Nei bambini è più frequente una febbre leggera, nei giovani la sintomatologia è caratterizzata da febbre mediamente alta, arrossamento degli occhi, mal di testa e dolori muscolari. Negli anziani e nelle persone debilitate, invece, la sintomatologia può essere più grave.

In un caso su 150 (sintomatici ed asintomatici) l'infezione virale può provocare sintomatologia neurologica a tipo meningite, meningo – encefalite, paralisi flaccida o polineuropatia acuta (sindrome di Guillain – Barré). Alcuni effetti neurologici possono essere permanenti e nei casi più gravi (circa 1 su mille) il virus può causare un'encefalite letale.

Nelle forme patologiche la mortalità è pari al 7 – 9%.

La febbre West Nile non si trasmette da persona a persona tramite il contatto con le persone infette. Il periodo di incubazione dal momento della puntura della zanzara infetta varia fra 2 e 14 giorni, ma può essere anche di 21 giorni nei soggetti con deficit a carico del sistema immunitario.

Non esiste una terapia specifica per la febbre West Nile. Nella maggior parte dei casi, i sintomi scompaiono da soli dopo qualche giorno o possono protrarsi per qualche settimana. Nei casi più gravi è invece necessario il ricovero in ospedale

▪ **Prevenzione**

Non è al momento disponibile un vaccino per la febbre West Nile. La sorveglianza zoo – profilattica rappresenta lo strumento principale per individuare le misure di prevenzione e di protezione dell'uomo.

▪ **Diagnosi nell'uomo**

La diagnosi può essere effettuata:

1. attraverso test di laboratorio (Elisa o Immunofluorescenza) effettuati su siero e, dove indicato, su fluido cerebrospinale, per la ricerca di anticorpi del tipo IgM. Questi anticorpi possono persistere per periodi anche molto lunghi nei soggetti malati (fino a un anno), pertanto la positività a questi test può indicare anche un'infezione pregressa. I campioni raccolti entro 8 giorni dall'insorgenza dei sintomi potrebbero risultare negativi, pertanto è consigliabile ripetere a distanza di tempo il test di laboratorio prima di escludere la malattia;
2. attraverso test di biologia molecolare o coltura virale su campioni di siero e fluido cerebrospinale.

▪ **Il contesto nazionale**

In seguito al focolaio verificatosi in Toscana nel 1998, il Ministero della Salute ha attivato nell'anno 2002 il Piano Nazionale di Sorveglianza per la West Nile Disease (WND) con l'obiettivo di

monitorare l'introduzione e la circolazione del WNV. Il DM del 29 novembre 2007 (GU n. 36 del 12 febbraio 2008) dispone l'esecuzione sul territorio nazionale del Piano di Sorveglianza secondo le modalità operative indicate nel Protocollo operativo allegato allo stesso DM.

Sul territorio nazionale sono state individuate 15 aree a rischio di introduzione nelle quali è stata effettuata attività di sorveglianza.

In particolare il Decreto sopra indicato prevede l'istituzione di un sistema di allerta rapido da realizzarsi mediante attività finalizzate ad individuare precocemente l'eventuale circolazione virale:

- **utilizzo di una rete di polli sentinella** – i polli sono stati scelti come animali sentinella poiché, in caso di infezione da WNV, presentano reazioni anticorpali senza sviluppare una viremia sufficiente a reinfettare le zanzare, cioè non sono in grado di fungere da serbatoi/amplificatori del virus mentre sono in grado di svelare precocemente la circolazione virale nell'ambiente ;
- **sorveglianza sulle cause di mortalità degli uccelli selvatici** – la mortalità degli uccelli selvatici è stata considerata dalla comunità scientifica un elemento fondamentale da monitorare per individuare precocemente una eventuale circolazione virale. Per tale motivo è previsto un Piano di monitoraggio sulle cause di mortalità degli uccelli selvatici;
- **utilizzo di un sistema di sorveglianza entomologica** – la sorveglianza entomologica permette di avere un quadro della presenza/assenza delle specie di vettori e delle densità di popolazione. Le catture entomologiche un monitoraggio sono effettuate con cadenza quindicinale. Esse possono essere utilizzabili per la ricerca del virus a posteriori nel caso si riscontri la circolazione virale;
- **monitoraggio dei cavalli** – il Piano prevede, nelle zone a rischio, in un campione di cavalli statisticamente rappresentativo, l'esecuzione del test per la ricerca di anticorpi nei confronti del virus della WND da effettuarsi 2 volte l'anno, in primavera ed in autunno. Il riscontro di sieroconversione consente di evidenziare l'eventuale pregressa circolazione virale. Tale attività è utilizzabile per valutare l'efficacia del sistema di allerta rapido.

E' prevista inoltre la valutazione del sistema di sorveglianza attraverso il controllo dei casi, anche sub – clinici, di WND.

Per quanto concerne il focolaio 2008, i primi segni ascrivibili alla WND sono stati osservati nel mese di agosto in un cavallo in provincia di Ferrara. Le successive indagini hanno consentito di evidenziare nei distretti circostanti la presenza di altri casi sospetti di WND. Oltre alle azioni di sorveglianza veterinaria, sono state incrementate le attività di sorveglianza nei settori della salute pubblica che hanno permesso di individuare 9 casi di infezione da WNV distribuiti nelle province di Bologna, Ferrara e Rovigo.

Con l'Ordinanza del 5 novembre 2008 è stato definito il Piano di Sorveglianza Straordinaria con il quale si è provveduto ad integrare le attività già previste dal DM del 29 novembre 2007. Tale piano è stato applicato nelle Regioni Emilia Romagna (Bologna, Ferrara, Modena, Ravenna), Veneto (Rovigo) e Lombardia (Mantova).

Il Centro Nazionale Sangue (CNS), in concomitanza con gli episodi che si sono manifestati nell'anno 2008, ha dato indicazioni con proprie note, rispettivamente, del 3 ottobre 2008, prot. CNS 03/10/2008 – , e del 30 ottobre 2008, prot. CNS 30/10/2008 – 0000977, in merito alle disposizioni da adottare in ambito trasfusionale conseguentemente alle segnalazioni di casi umani da West Nile Virus.

Nell'anno 2009, il CNS, con nota del 23 luglio, prot. CNS 23/07/2009 – 0000881, ha dato indicazione alle Strutture regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali in merito alla prevenzione della trasmissione dell'infezione da WNV mediante la trasfusione di emocomponenti labili con particolare riferimento alle Regioni Emilia Romagna, Veneto e Lombardia.

In analogia ai provvedimenti assunti nell'anno 2008 nonché alle linee di indirizzo adottate da altri Paesi dell'Unione Europea, solo a seguito della identificazione di casi umani di malattia neuroinvasiva da WNV e/o rilevazione di donatore/i con test WNV NAT positivo saranno

tempestivamente emanate disposizioni per l'adozione di provvedimenti restrittivi a valenza nazionale.

Con successive note, rispettivamente:

- del 7 agosto 2009, prot. CNS 07/08/2009 – 0000941, avente ad oggetto “Indicazioni in merito alla trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV)”;
- del 31 agosto 2009, prot. CNS 31/08/2009 – 0000989, avente ad oggetto “Ulteriori indicazioni in merito alla trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). Estensione delle indicazioni di cui alla nota CNS/941 del 7 agosto 2009 alle province di Ferrara e Rovigo”;
- del 1 settembre 2009, prot. CNS 01/09/2009 – 0000993, avente ad oggetto “Ulteriori indicazioni in merito alla trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). Estensione delle indicazioni di cui alle note 941/CNS del 7 agosto 2009 e 989/CNS del 31 agosto 2009 alla provincia di Modena”;
- del 10 settembre 2009, prot. CNS 10/09/2009 – 0001034, avente ad oggetto “Ulteriori indicazioni in merito alla trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). Estensione delle indicazioni di cui alle note prot. 881/CNS del 23.07.09, prot. 941/CNS del 07.08.09, prot. 989/CNS del 31.08.09 e prot. 993/CNS del 01.09.09 alle province di Bologna e Reggio Emilia”;

il CNS ha emanato direttive mirate all'esclusione temporanea dalla donazione dei donatori che abbiano soggiornato nelle province di Mantova, Ferrara, Rovigo, Modena, Bologna e Reggio Emilia.

▪ SISTEMA TRASFUSIONALE TOSCANO

I virus emergenti presentano potenzialmente un enorme rischio per la sicurezza di sangue ed emocomponenti. E' necessario pertanto procedere a determinare quali passi intraprendere per migliorare la sicurezza degli emocomponenti alla luce della sempre maggiore incidenza di patogeni emergenti e migranti. In tale ottica si pone la strategia portata all'attenzione del Parlamento Europeo è quella di sviluppare piani di prevenzione proattivi che consentano agli Stati membri di essere pronti per nuove epidemie emergenti, senza ritardi che potrebbero risultare incalcolabili.

▪ I livelli di allerta

Con riferimento alle linee guida francesi in merito (Guide de procédures de lutte contre la circulation du Virus West Nile en France métropolitaine), e secondo la nota del CNS del 30 ottobre 2008, prot. CNS 30/10/2008 – 0000977, sono distinguibili tre differenti livelli di allerta:

- **allerta di grado 1**, quando è segnalata la mortalità aviaria per WNV;
- **allerta di grado 2**, quando sono evidenziati casi equini confermati;
- **allerta di grado 3**, quando sono evidenziati e confermati casi umani di West Nile Disease (WND) neuroinvasiva.

▪ Il contesto regionale

Il Centro Regionale Sangue (CRS), in considerazione del contesto epidemiologico nazionale, delle condizioni di urgenza in cui le Regioni sin qui coinvolte si sono trovate ad operare per l'introduzione del test WNV NAT (acquisizione di sistemi diagnostici/kit), intende provvedere alla messa a punto di un Sistema in rete, basato sull'esperienza sin qui maturata nell'esecuzione dei test di biologia molecolare da parte dei Centri di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione (CQB) che, in caso di eventuale allerta per WNV, possa garantire i necessari livelli di sicurezza a tutela della salute del donatore e del ricevente grazie ad un modello organizzativo caratterizzato da tempestività, efficienza ed efficacia.

Il modello adottato dovrà garantire l'ottimale rapporto costo – beneficio a sostegno della complessiva economicità del Sistema derivante, in primo luogo, dalla concentrazione dell'attività con conseguente significativa economia di scala.

Stante le caratteristiche di stagionalità che, al momento, caratterizzano l'andamento delle infezioni da WNV in Italia dove il virus non è endemico, e, soprattutto, la collocazione geografica delle zone ritenute ad elevato rischio quali il Padule di Fucecchio, nonché la necessità di creare un modello sostenibile anche in relazione ai costi, il CRS ha ritenuto di individuare, almeno nella fase sperimentale, il Centro di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione (CQB) dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi quale Centro di riferimento per l'esecuzione del test WNV NAT.

Al contempo, sfruttando l'esperienza maturata con il Servizio regionale di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione, il CRS ha ritenuto di individuare il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana quale Centro in grado di supportare, ove necessario e su specifiche indicazioni dello stesso, l'attività del CQB dell'AOU Careggi.

Al CRS compete il ruolo di coordinamento complessivo tra le Istituzioni competenti in materia nonché delle attività organizzative e diagnostiche riconducibili al Sistema Trasfusionale Toscano. Tale attività sarà espletata in sinergia con le Istituzioni regionali e nazionali competenti.

Il CRS, in relazione alla possibile trasmissione di patogeni attraverso la donazione di sangue ed emocomponenti, intende incrementare i complessivi livelli di sicurezza e qualità dei percorsi di donazione con particolare riferimento all'attività svolta dai CQB.

Per quanto concerne il Sistema Trasfusionale Toscano, ai sopra citati livelli di allerta corrisponde l'assunzione di provvedimenti precauzionali come di seguito indicato.

allerta di grado 1	nessun provvedimento precauzionale
allerta di grado 2	allestimento sieroteca (almeno 60 giorni)
allerta di grado 3	Test NAT, criterio anamnestico (28 giorni)

Nel caso in cui la circolazione del virus nell'ambito territoriale sia confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili vengono adottati provvedimenti specifici per la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione non potendosi escludere la presenza sul territorio interessato di donatori asintomatici viremici, anche in ragione delle modalità di presentazione della patologia, caratterizzate, nella stragrande maggioranza dei casi, da infezione con decorso asintomatico.

Possono verificarsi due possibilità:

1. il CRS recepisce direttive del CNS in merito a segnalazioni relative ad altre Regioni;
2. in caso di episodi a livello regionale, il CRS viene allertato dalle articolazioni delle Istituzioni competenti, a sua volta comunica l'informazione al CNS e provvede ad emanare le specifiche direttive a livello regionale ed ad attivare le Strutture coinvolte.

▪ **Donazione di sangue ed emocomponenti**

In caso di segnalazione di infezione da WNV a cura del CNS in tutti i Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta del territorio nazionale, nell'ambito delle indagini anamnestiche di selezione dei donatori di sangue ed emocomponenti previste dalla normativa vigente, deve essere accertato se il donatore abbia soggiornato nelle ore serali e notturne, e per almeno una notte, nelle aree delle province ove sia stata segnalata la presenza del virus.

Nel caso in cui i rilievi anamnestici risultino in tal senso positivi, il donatore dovrà essere sospeso per un periodo di **28 giorni** a partire dal giorno del rientro dalle zone indicate, ai sensi dell'Allegato 4, "Criteri di esclusione permanente e temporanea del candidato donatore ai fini della protezione

della salute del ricevente", del Decreto del Ministro della Salute 3 marzo 2005, recante "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti".

La suddetta indagine anamnestica ed il relativo periodo di sospensione temporanea devono essere sempre applicati anche ai donatori che hanno soggiornato nei Paesi dove l'infezione da WNV è endemica. Nel caso di Stati Uniti e Canada, è raccomandata l'indagine anamnestica limitatamente al periodo 1 luglio - 30 novembre.

In caso di **Allerta 2**, il CRS provvede ad allertare:

1. i competenti Organi regionali e nazionali;
2. i Centri di Qualificazione Biologica finalizzata ai percorsi di donazione (CQB), con particolare riferimento al CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e, in seconda battuta, al CQB allocato nell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana;
3. le Strutture Trasfusionali regionali, emanando direttive in merito all'allestimento, presso tutti i Servizi Trasfusionali delle province interessate, di sieroteche delle donazioni omologhe (almeno 60 giorni) a partire dal momento di allerta. In via cautelativa la costituzione di sieroteche può essere estesa a tutte le Strutture Trasfusionali del territorio regionale. In una fase successiva potrebbero essere emanate direttive in merito alla costituzione di sieroteche di Area Vasta presso i CQB.

In caso di **Allerta 3**, il CRS provvede:

1. ad attivare il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi deputato in prima istanza all'esecuzione del test WNV NAT ai fini dell'acquisizione dei kit diagnostici, se non preventivamente disponibili. In seconda battuta, in considerazione dell'estensione dell'infezione, viene attivato il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana su specifiche indicazioni del CRS, sentiti i Responsabili dei CQB. I test dovranno essere introdotti nel minor tempo possibile ed estesi a tutte le donazioni provenienti da donatori dell'area/e coinvolta/e. Fino alla disponibilità del test NAT sono sospese le unità provenienti da donazioni di donatori della/e provincia/e interessata/e. Dal momento di disponibilità dei kit saranno effettuati i test NAT sul siero stoccato e le donazioni potranno essere validate;
2. a fornire, alla luce dell'attuale organizzazione, indicazioni alle Strutture Trasfusionali in merito al prelievo dei campioni necessari all'esecuzione dei test di biologia molecolare. I campioni, in provetta EDTA gel, etichettati secondo le specifiche regionali emanate a cura del CRS, devono essere in numero di 2 e nel dettaglio:
 - 1 campione finalizzato all'esecuzione dei test NAT per HCV, HIV1, HBV;
 - 1 campione destinato alla conservazione nella sieroteca (provetta di backup) per 60 giorni con decorrenza dalla data di allerta;con riserva, al termine della fase sperimentale, di richiedere 1 ulteriore campione finalizzato all'esecuzione dei test NAT per WNV;
3. a dare indicazioni in merito all'invio dei campioni al CQB di riferimento per l'esecuzione del test WNV NAT alle Strutture Trasfusionali interessate in quanto situate nella/e provincia/e coinvolta/e. Il test NAT per WNV deve essere effettuato, di base, con test marcati CE. In caso di emergenza il CRS è incaricato di valutare la necessità di utilizzare anche test FDA *approved* purchè preventivamente convalidati nei laboratori interessati;
4. ad emanare disposizioni in merito alle indagini anamnestiche di selezione dei donatori di sangue ed emocomponenti previste dalla normativa vigente, come sopra descritto. In considerazione che la Circolare del 18 settembre 2002 del Ministero della Salute, normata, in ultimo, dal DM 29 novembre 2007, non affronta il tema degli aspetti trasfusionali,

limitatamente ad unità trasfusionali ad alto impatto clinico, è possibile l'esecuzione del test NAT ai fini della trasfondibilità;

5. a dare indicazioni in merito alla cessazione delle disposizioni di cui sopra.

Per quanto riguarda la necessità del prelievo di un ulteriore campione finalizzato all'esecuzione dei test NAT per WNV, questo si rende necessario fino a quando, a seguito delle evidenze emerse nella fase sperimentale, non si riveli possibile l'ottimizzazione della gestione dei Sistemi diagnostici/kit anche con il campione inviato per l'esecuzione dei test NAT per HCV, HIV1, HBV.

▪ **Plasma destinato al frazionamento industriale**

I Servizi Trasfusionali, secondo quanto previsto dal "CMP position statement on West Nile Virus and plasma – derived medicinal products" – EMEA, 25 luglio 2003, possono procedere all'invio del plasma all'Industria convenzionata per il frazionamento e la produzione di farmaci plasmaderivati.

▪ **Donazioni di cellule staminali periferiche, midollari e cordonali**

Con riferimento alle note del Centro Nazionale Trapianti (CNT), rispettivamente del 28 luglio 2009, prot. 1987/CNT 2009, e del 29 luglio 2009, prot. 1995/CNT 2009, le disposizioni relative alle donazioni di sangue ed emocomponenti devono essere considerate estese, pari condizioni, alle donazioni di cellule staminali periferiche, midollari e cordonali ed in particolare:

- **per la donazione di cellule staminali da donatore familiare e non familiare** (da midollo o periferico) il test WNV NAT deve essere effettuato comunque prima della loro applicazione clinica e, se necessario, con carattere d'urgenza;
- **per la donazione di sangue cordonale a scopo allogeneico** il test WNV NAT deve essere eseguito non in carattere d'urgenza presso il CQB di riferimento per la WND. E' prevista l'esecuzione del test WNV NAT per quelle donatrici che all'anamnesi riferiscano di aver soggiornato per almeno una notte nelle province italiane in cui siano stati segnalati casi di contagio umano;
- **per la raccolta di sangue cordonale da conservarsi ad uso autologo** in banche private all'estero non è prevista l'effettuazione di alcun test aggiuntivo rispetto a quanto indicato nell'Ordinanza 26 febbraio 2009, ma la madre deve essere avvertita che prima dell'eventuale uso clinico le cellule dovranno essere testate per tale virus. L'informazione verrà riportata nel "Modulo informativo Ordinanza 26 febbraio 2009 in materia di esportazione di staminali di cordone ombelicale".

I test NAT saranno eseguiti, a regime, presso le Strutture deputate allo screening di idoneità delle donazioni di sangue ed emocomponenti per WNV ovvero, in prima istanza, presso il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi ed, in seconda battuta, il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, ove necessario e su indicazioni del CRS.

Le disposizioni di cui ai precedenti punti possono subire modificazioni/integrazioni in attuazione di direttive emanate a cura del CNS ovvero in dipendenza delle evidenze che dovessero emergere nella fase sperimentale e/o di avvio e messa regime del Sistema.

▪ **Gestione delle informazioni**

A regime, tutti i campioni prelevati per lo stoccaggio (allerta 2) e/o per l'esecuzione (allerta 3) dei test NAT per WNV, dovranno recare la medesima tipologia di etichetta sinora utilizzata per gli altri esami NAT e sierologici, adottando quindi il medesimo identificativo in chiaro ed in codice a barre

e specificando la destinazione del campione (WNV) in modo descrittivo come informazione aggiuntiva.

Dal momento dell'attivazione dell'allerta 2, le Strutture Trasfusionali coinvolte dovranno adeguare i propri profili di accettazione dei donatori e di validazione delle unità aggiungendovi l'esame WNV-NAT.

Tale aggiunta dovrà avvenire negli applicativi locali tra gli esami eseguibili, alla stessa stregua di quelli attualmente in essere per gli altri esami NAT e sierologici.

L'identificativo dell'esame assegnato all'interno dell'applicativo J.CRS, e da utilizzare nell'interfacciamento con gli applicativi locali alle Strutture Trasfusionali, sarà '0101', estendendo di fatto la lista degli esami richiedibili ed eseguiti dai CQB.

In caso di allerta l'invio delle bleeding-list in routine dovrà procedere nello stesso modo sinora adottato per i test NAT e sierologici. Dovranno essere previste ed utilizzate delle bleeding-list aggiuntive relative ai campioni per i test NAT per WNV poiché queste potrebbero essere destinate a CQB diversi da quelli di riferimento per Area Vasta (vedi paragrafi precedenti).

Nel caso in cui ci sia differenza tra il CQB che esegue il test WNV-NAT e quello che esegue gli altri esami, sarà comunque cura del CQB di riferimento di Area Vasta provvedere alla validazione in toto delle donazioni. Gli operatori di validazione di tale CQB, grazie alla centralizzazione delle informazioni, avranno comunque la possibilità di visionare tutti i dati delle sedute di riferimento per il test WNV-NAT eseguito presso l'altro CQB, in modo da avere una visione complessiva delle donazioni e procedere alla loro validazione.

Una volta validati e refertati, i risultati potranno essere scaricati utilizzando le medesime funzionalità dell'applicativo gestionale J.CRS sinora utilizzate.

L'impostazione descritta costituisce la base per le eventuali, future estensioni per esami che si dovessero rendere necessari a fronte di virus emergenti e/o riemergenti da dover ricercare ai fini della validazione delle unità trasfusionali. Per ogni virus dovranno infatti essere seguite le indicazioni emanate a cura del CRS, salvo variare ovviamente, identificativo dell'esame, strumentazione analitica ed, eventualmente, CQB di destinazione dei campioni ed esecuzione dei test.

▪ Fase sperimentale

Al fine di verificare la fattibilità e sostenibilità del modello organizzativo indicato nel presente documento, si ritiene necessario procedere ad una opportuna fase sperimentale tale da consentire:

- la simulazione del modello organizzativo in relazione all'avvio e messa a regime del sistema;
- la valutazione dei Sistemi diagnostici/kit utilizzati (*in termini di specificità*);
- la coerenza delle informazioni trattate/tracciate con quanto in essere per gli altri test di qualificazione biologica (NAT/sierologia);
- la valutazione di tempestività, efficienza ed efficacia del sistema;
- la sostenibilità economica sulla base del modello adottato.

La fase sperimentale avverrà nel mese di ottobre p.v. presso il CQB dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e coinvolgerà le Strutture Trasfusionali afferenti per Area Vasta che saranno informate a cura del CRS della data e delle modalità di esecuzione di detta attività. In tale fase saranno eseguiti, senza alcun onere aggiuntivo per le Aziende Sanitarie, 5.000 test. Si procederà inoltre ad informare opportunamente della fase sperimentale i donatori afferenti alle Strutture Trasfusionali coinvolte.

In caso di positività confermata del test, il CQB provvederà a contattare il Direttore/Responsabile della Struttura Trasfusionale cui afferisce il donatore risultato positivo per le procedure del caso.

Il CRS, per quanto di competenza, provvederà ad informare le competenti Istituzioni.

Dalle evidenze emerse nella fase sperimentale potranno essere desunte indicazioni in merito all'organizzazione e tempestività delle attività diagnostiche in caso di allerta per WNV, attraverso:

- la verifica del piano operativo per l'attivazione in condizioni di emergenza del CQB e la eventuale reperibilità del personale addetto;
- la definizione e verifica delle procedure ed allestimento dei test diagnostici in relazione all'attività di routine del CQB;
- la verifica delle procedure per la raccolta, la conservazione ed il trasporto dei campioni dalle Strutture afferenti;
- la formazione del personale;
- la predisposizione di procedure operative e protocolli diagnostici per WNV.
- l'eventuale attivazione e mantenimento dei collegamenti con Laboratori di riferimento nazionali/internazionali per consulenza e supporto esterno.

Le attività di cui sopra saranno espletate di concerto tra i CQB, indipendentemente dalla sede di esecuzione del test. Qualora, al termine della fase sperimentale e/o in attuazione di ulteriori direttive del CNS, se ne ravveda la necessità, l'attività potrà essere comunque estesa a tutti e tre i CQB operanti nel territorio regionale.

Le procedure e le esperienze sviluppate nella fase sperimentale potranno costituire la base per la predisposizione ed il successivo consolidamento di una rete regionale incentrata sulla sicurezza biologica delle donazioni costituita dai CQB e capace di una risposta rapida e qualificata per le emergenze relative a virus emergenti e/o riemergenti in ambito regionale.

Parimenti sarà possibile, a regime, che il Servizio regionale di Qualificazione Biologica incentrato sull'attività dei CQB supporti adeguatamente analoghe esigenze di altre Reti regionali di donazione, previa condivisione di protocolli dedicati.



Allegato B

**TARIFFE ESAMI di QUALIFICAZIONE BIOLOGICA
FINALIZZATA ai PERCORSI di DONAZIONE**

Test NAT per WEST NILE VIRUS (WNV)*

routine (euro)	urgenza (euro)
6,90	205,40

* ad integrazione delle disposizioni di cui alla Deliberazione della Giunta Regionale n. 1183 del 22/11/2004