

Trapianto da donatori affetti da covid 19:

attività, accorgimenti, rischi, opportunità

Andrea Ambrosini

Corso SINL

Novità in tema di trapianti

27 maggio 2022

COMPREHENSIVE REVIEW**Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients****Lara Danziger-Isakov¹** | **Emily A. Blumberg²** | **Oriol Manuel³** | **Martina Sester⁴**

¹Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio

²Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

³Infectious Diseases Service and Transplantation Center, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁴Department of Transplant and Infection Immunology, Saarland University, Homburg, Germany

Correspondence

Lara Danziger-Isakov, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA.
Email: Lara.danziger-isakov@cchmc.org

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) exploded onto the world stage in early 2020. The impact on solid organ transplantation (SOT) has been profound affecting potential donors, candidates, and recipients. Importantly, decreased donations and the pressure of limited resources placed on health care by the pandemic also disrupted transplant systems. We address the impact of COVID-19 on organ transplantation globally and review current understanding of the epidemiology, outcomes, diagnosis, and treatment of COVID-19 in SOT recipients.

KEYWORDS

antibiotic: antiviral, COVID-19, health services and outcomes research viewpoint, infectious disease, United infection and infectious agents - viral, immunosuppression / immune modulation, organ procurement, organ transplantation in general

COVID-19 had **immediate impact** on transplant activity.

Initial reports from the **Italian epicenter revealed a 25% decline** in deceased donation nationally with a more pronounced decline in northern Italy where the rates of COVID-19 were highest

During the height of the first wave of the pandemic **in Spain**, there was nearly an **eight-fold decrease** in transplant activity.

France, the Netherlands, and the United Kingdom (UK) also experienced substantial declines with **lower transplant rates driven by 50–90% decrease** in deceased donation during the peak COVID-19 months.

Review of data from the **United States'** United Network of Organ Sharing (UNOS) comparing monthly transplants in January and February 2020 with those performed in April 2020 demonstrated a **35.9% decrease** in organs transplanted

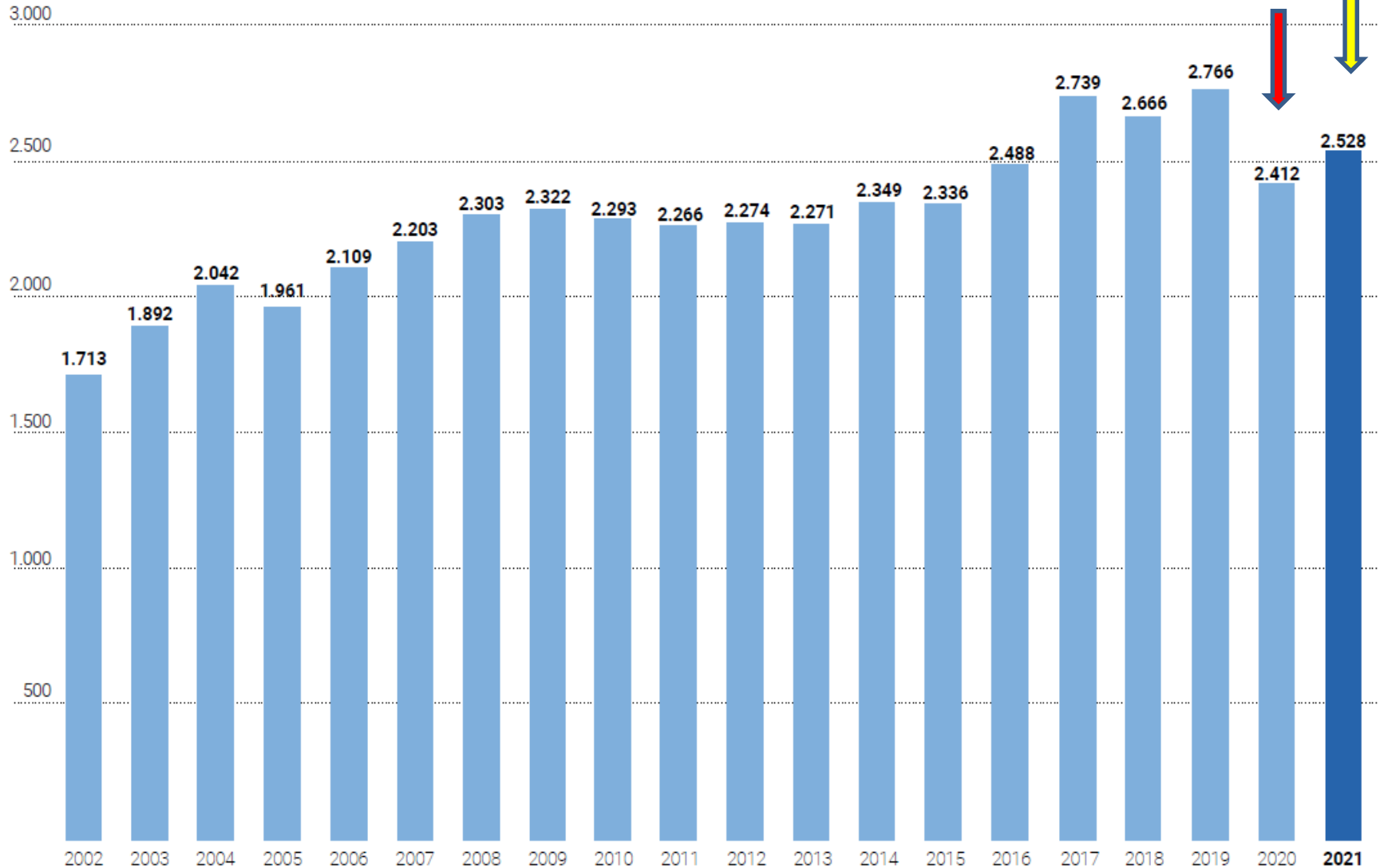


DONATORI SEGNALATI NELLE RIANIMAZIONI



Andamento annuale

Periodo 2002-2021



FONTE: 2002-2020, SIT; 2021, CENTRI REGIONALI TRAPIANTO, DATI PRELIMINARI (PROIEZIONE AL 30/11/2021).



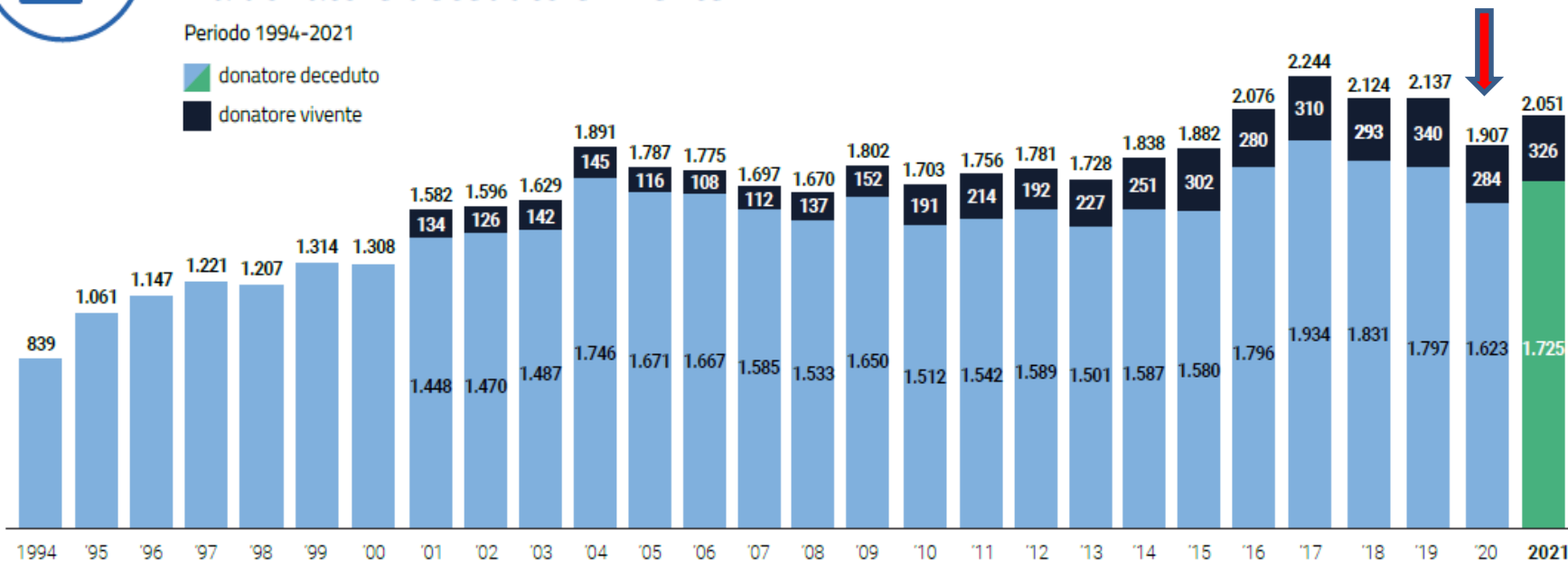
TRAPIANTI DI RENE



Da donatore deceduto e vivente

Periodo 1994-2021

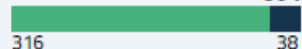
donatore deceduto
donatore vivente



ATTIVITÀ PER REGIONE - Anno 2021

donatore deceduto donatore vivente

Lombardia 354



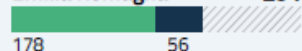
Veneto 321



Piemonte 256



Emilia Romagna 234



Lazio 215



Sicilia 136



Toscana 131



Puglia 76



Liguria 65



Friuli Venezia Giulia 58



Campania 53



Marche 50



Abruzzo 35



Sardegna 34



Calabria 26



Umbria 7



Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Cells, Tissues, and Organs and the Risk of Transmission Through Transplantation

[Amaury Gaussen¹](#), [Laura Hornby^{2,3}](#), [Gary Rockl¹](#), [Sheila O'Brien³](#), [Gilles Delage⁴](#), [Ruth Sapir-Pichhadze^{5,6,7}](#), [Steven J Drews^{8,9}](#), [Matthew J Weiss^{10,11,12}](#), [Antoine Lewin^{4,13}](#)

¹Medical Affairs and Innovation, Héma-Québec, Québec, QC, Canada.

..... this review **summarizes the published cases of transplantation of cells or organs from donors infected with SARS-CoV-2 until January 2021** and assesses the current state of knowledge for the detection of this virus in different biologic specimens, cells, tissues, and organs.

Evidence collected to date raises the possibility of SARS-CoV-2 infection and replication in some CTO, which makes it impossible to exclude transmission through transplantation

However, most studies focused on evaluating transmission under laboratory conditions with inconsistent findings, rendering the comparison of results difficult

Improved standardization of donors and CTO screening practices, along with a systematic follow-up of transplant recipients could facilitate the assessment of SARS-CoV-2 transmission risk by transplantation.

Prot 492/CNT 20 feb 20;
Prot 975/CNT 26 mag 20
Prot. 288/CNT 2021 24 feb 2021

...sono stati definiti **non utilizzabili** a scopo di trapianto gli organi di donatori deceduti con anamnesi positiva o sospetta per infezione da SARS-COV-2 e dei quali non fosse stata accertata al momento del decesso la guarigione virologica della malattia da più di quattro settimane e la negatività del test SARS-COV-2 entro 48-72 ore dal prelievo degli organi .

In seguito all'evoluzione delle conoscenze l'intervallo temporale dalla guarigione virologica è stato ridotto a due settimane

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

assicurare la continuità assistenziale dei tanti pazienti in lista di attesa per trapianto, considerato, come già segnalato nella precedente nota del 10 marzo 2020, prot.7039, **il carattere d'urgenza** dell'attività chirurgica di trapianto, in quanto connesso alla disponibilità del donatore, condizione non programmabile e indispensabile per l'esecuzione del trapianto, **quale Livello Essenziale di assistenza e terapia salvavita.**

Nota 16 aprile 2020

Regione Lombardia

Direzione Regionale Welfare

- AI DIRETTORI GENERALI DELLE ASST
- AI DIRETTORI GENERALI IRCCS PUBBLICI
- AI LEGALI RAPPRESENTANTI IRCCS PRIVATI - CASE DI CURA - OSPEDALI CLASSIFICATI e, p.c.
- AI DIRETTORI GENERALI DELLE ATS

-

Oggetto : Fase 2–Covid 19 - Indicazioni per il Sistema Regionale Trapianti.

Nel bimestre marzo-aprile 2020, **l'attività di procurement da donatore cadavere ha subito una significativa riduzione**, sia per effetto della diminuzione dei casi candidabili alla donazione sia per via della rimodulazione del percorso del neuroleso grave presso le strutture hub delle reti tempo- dipendenti.

Nell'ambito della riorganizzazione sanitaria regionale che è seguita all'emergenza SARS-CoV-2, il Sistema Trapianti è stato rimodulato lo scorso 1 aprile u.s., al fine di **salvaguardare il percorso di donazione e le linee di trapianto essenziali (urgenze, trapianti indifferibili, trapianti pediatrici)**.

.....nella riorganizzazione delle attività sanitarie nella "Fase 2 Covid", **devono essere ricompresi i PDTA aziendali di donazione e di trapianto, in quanto LEA.**

Si raccomanda alla Direzioni delle strutture sanitarie dotate di rianimazione/ter intensiva di :

mantenere/riportare la dovuta attenzione al percorso del neuroleso grave

ripristinare le attività, nell'ambito della riorganizzazione del PDTA aziendale del processo di donazione a scopo di trapianto, il presidio dei Coordinamenti Locali Ospedalieri di Procurement, e di conseguenza **le risorse umane dedicate** (comprese le figure infermieristiche)

di tenere in debita considerazione **la ripresa dei processi di trapianto da cadavere e da vivente a livello aziendale**

l'inserimento in lista d'attesa e il mantenimento in lista, la convocazione per il trapianto, la degenza post-operatoria ed i controlli post-trapianto sono elementi qualificanti il mantenimento dell'autorizzazione ad eseguire l'attività di trapianto.

anche il percorso di valutazione del donatore vivente di rene, una volta avviato, deve concludersi nel lasso di tempo appropriato.

Il 21 agosto del 2020 il direttore del CNT, con l'approvazione della Consulta e del CNT, ha emanato una nota che disponeva:

organi di donatori positivi a SARS COV 2 sulle secrezioni respiratorie da BAL o da broncoaspirato profondo, **o che abbiano un'anamnesi positiva per COVID 19 senza che siano trascorse 4 settimane dalla guarigione**, definita come negativizzazione della ricerca di RNA di SARS COV 2 sulle secrezioni respiratorie (tamponi naso faringeo o BAL) **POSSONO ESSERE OFFERTI PER IL TRAPIANTO IN PAZIENTI SARS COV 2**, che abbiano, a causa dell'infezione e/o di tossicità farmacologica a questa correlata, sviluppato insufficienza acuta di organo tale da rientrare in una condizione di urgenza clinica (es epatite fulminante)

Pertanto donatori positivi a SARS-CoV-2 non saranno da considerare non idonei a priori alla donazione di organi

Nel corso della pandemia, però,
si è constatato che in trapianti

eseguiti con organi prelevati da donatori deceduti che a posteriori sono risultati SARS COV.2 positivi vi è stata trasmissione di malattia per i riceventi di polmone ma **non si è registrato alcun caso di trasmissione d'infezione nei riceventi di trapianto di reni di cuore e di fegato**



progressivamente riconsiderato la possibilità di utilizzare organi prelevati da soggetti con positività del test SARS-COV-2

In Italia 1° novembre 2020 al 21 novembre 2021

21 donatori SARS-COV-2 positivi



22 trapianti di fegato e 3 trapianti di cuore



non è stata osservata nessuna trasmissione di malattia dal donatore al ricevente e i pazienti, con un follow-up compreso tra 75 e 239 giorni, risultano vivi e con organo funzionante.

Centro Nazionale Trapianti

**Protocollo operativo per l'utilizzo di reni prelevati a
scopo di trapianto in donatori covid positivi
a far data dal 08/02/2022**

sostituisce integralmente il precedente

operativo dal 14/01/2022

Donatori Sars Cov-2 positivi

Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee dell'OPTN statunitense

- 1 - **Donatore con COVID-19 attiva:** un donatore con storia di COVID-19 documentata da meno di 21 giorni dall'inizio dei sintomi e test positivo per la ricerca di SARS-COV-2 in un campione di materiale delle vie respiratorie o un soggetto asintomatico e senza anamnesi utile per determinare la data di inizio della malattia e con test positivo per la ricerca di SARS-COV-2.
- 2 - **Donatore con COVID-19 lieve:** un donatore con test positivo per la ricerca di SARS-COV-2 in un campione di materiale delle vie respiratorie e con sintomi consistenti con la diagnosi di COVID 19 che non comportano la somministrazione di ossigeno o l'ospedalizzazione.
- 3 - **Donatore con COVID-19 severa:** un donatore con test positivo per la ricerca di SARS-COV-2 in un campione di materiale delle vie respiratorie e con sintomi consistenti con la diagnosi di COVID 19 che comportano la somministrazione di ossigeno o l'ospedalizzazione.

Con riferimento a queste definizioni, **possono essere presi in considerazione per il prelievo degli organi a scopo di trapianto esclusivamente donatori con test positivo** per la ricerca di SARS-COV-2 in un campione rino-faringeo e/o di secrezioni respiratorie da BAL o da broncoaspirato profondo al momento del prelievo e/o entro i 14 giorni precedenti al prelievo, **deceduti per altre cause, in assenza di segni clinici di malattia COVID-19.**

Riceventi selezionabili

Sono ammessi al trapianto con organi provenienti da donatori con infezione attiva di COVID 19, pazienti in lista per trapianto di rene per i quali, a giudizio del team medico responsabile del trapianto, **i rischi di un ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche legate alla permanenza in lista siano superiori a quelli, fino ad ora noti, della eventuale trasmissione di COVID 19 dal donatore**, in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

anamnesi positiva per pregressa COVID-19 (da valutare caso per caso con 2nd opinion infettivologica)

pazienti che abbiano ricevuto un ciclo completo di vaccinazione (3 dosi)

(l'intervallo di tempo dall'ultima dose sarà da valutare caso per caso con la 2nd opinion infettivologica) **e con documentata risposta** (positività anticorpale e, se disponibile immunità cellulo-mediata virus specifica).

si raccomanda di non aumentare i tempi di ischemia in attesa della stessa e di valutare il caso insieme alla 2nd opinion infettivologica.

Tra questi potranno essere inclusi i pazienti: in urgenza nazionale; o inseriti nel programma PNI; o in urgenza regionale; o con lungo periodo di attesa in dialisi; o con condizione di iperimmunizzazione tale da far prevedere un lungo periodo di attesa in lista.

Valutazione idoneità donatori

(Centro Nazionale Trapianti)

2-Anamnesi positiva per covid-19 e/o contatti con pazienti covid-19 positivi

Donatori viventi:

- a) documentata: 14 gg da guarigione virologica
+ tamp molecolare neg entro 48 h dal prelievo
- b) non documentata (compatibile): 14 gg da guarigione clinica
+ tamp molecolare neg entro 48 h dal prelievo
- c) contatto (stretto o meno): 14 gg da contatto (7 gg se fatte 2 dosi)
+ tamp molecolare neg entro 48 h dal prelievo

Rischio standard

Valutazione idoneità donatori

(Centro Nazionale Trapianti)

2-Anamnesi positiva per covid-19 e/o contatti con pazienti covid-19 positivi

Donatori deceduti

- a) documentata: 14 gg da guarigione virologica (t molec/t antigen)
+ BAL o broncoasp neg entro max 48 h dal prelievo
- b) non documentata (compatibile): 14 gg da guarigione clinica
+ BAL o broncoasp neg entro max 48 h dal prelievo
- c) contatto (stretto o meno): 14 gg da contatto (7 gg se fatte 2 dosi)
+ BAL o broncoasp neg entro max 48 h dal prelievo

Rischio standard

Tempistica inferiore?

Il donatore viene considerato positivo per SARS Cov-2

- **Donatore vivente** : posticipare intervento o non idoneo
- **Donatore deceduto**: a) tessuti?: non idoneo
b) organi?: considerati donatori positivi

Valutazione idoneità donatori

(Centro Nazionale Trapianti)

3-Donatore deceduto SARS COV 2 Positivo

Esclusivamente donatori con test positivo al prelievo e/o entro 14 giorni (TNF BAL Broncoaspirato) deceduti per altra causa e senza segni clinici di malattia da Covid 19

Rischio accettabile

possono essere offerti, sentito il parere della second opinion infettivologica, a riceventi che abbiano firmato al momento della iscrizione in lista di attesa e, comunque prima della offerta dell'organo di un donatore con infezione attiva da SARS-COV-2, il consenso informato per il trapianto con donatore a rischio non standard accettabile. Il consenso specifico al trapianto con organo da donatore SARS-CoV-2 positivo deve essere acquisito al momento dell'offerta dell'organo.

Rischio accettabile

A chi?

1) Cuore e fegato (rischio > se non trapiantati?) se:

- a) SARS-CoV-2 positivi ma senza sintomi o con sintomi lievi
- b) anamnesi positiva per pregressa COVID-19 (SECOND OPINION)
- c) ciclo completo di vaccinazione (3 dosi) e con documentata risposta (anticorpale e/o cellulo-mediata virus specifica).

2) Rene (rischio > se non trapiantati) se:

- a) pregressa infezione Covid 19 (valutare con second opinion) *oppure*
- b) ciclo vaccinale completo (3 dosi) con documentata risposta immunologica (se non disponibile valutare con second opinion)

Possibilità di offerta a : pazienti in urgenza nazionale ; PNI; urgenza regionale; lunga attesa in dialisi; iperimmunizzati (anche ad altri pazienti a giudizio del team del trapianto)

INDICAZIONI OPERATIVE IN CASO DI UTILIZZO ORGANI A RISCHIO ACCETTABILE

Indicazioni per organi

Per fegato e reni → biopsia per ricerca RNA di Sars Cov-2 e lesioni istologiche

Per Cuore → biopsia a giudizio del centro trapianti

+ ricerca RNA nei liquidi di perfusione

Condivisione dati con second opinion infettivologo e con Centro Nazionale Trapianti

Indicazioni per riceventi

-firma consenso all'iscrizione in lista per accettazione organi a rischio accettabile

-firma consenso informato specifico per Sars Cov-2 pre intervento di trapianto

-ricerca anticorpi anti Sars Cov-2 al trapianto

-monitoraggio post trapianto:

nell'immediato post-operatorio con cadenza settimanale; alla dimissione del paziente
a 1, 3, 6 mesi ed 1 anno

-non serve la identificazione della variante (allo stato attuale pressochè solo Omicron)

-unico ac monoclonale da utilizzare se indicato clinicamente : SOTROVIMAB

MONITORAGGIO DEL RICEVENTE DI ORGANI DA DONATORE POSITIVO PER SARS-CoV-2

	PRE-TRAPIANTO	POST-TRAPIANTO			
		GIORNO 7	GIORNO 14	GIORNO 21	GIORNO 28
Tampone molecolare rino-faringeo	X	X	X	X	X
BAL se paziente intubato		X	X	X	X
Sierologia x SARS-CoV-2*	X		X		X
Ricerca SARS-CoV-2 su altri campioni biologici (biopsie, etc.)#		X	X	X	X
Ricerca SARS-CoV-2 RNA su biopsia dell'organo e sul liquido di perfusione°	X				

*E' necessario acquisire il risultato prima del trapianto. Specificare il tipo di test sierologico impiegato e idealmente effettuare sempre la ricerca di anticorpi neutralizzanti specifici.

se indicato e disponibilità di test diagnostici validati

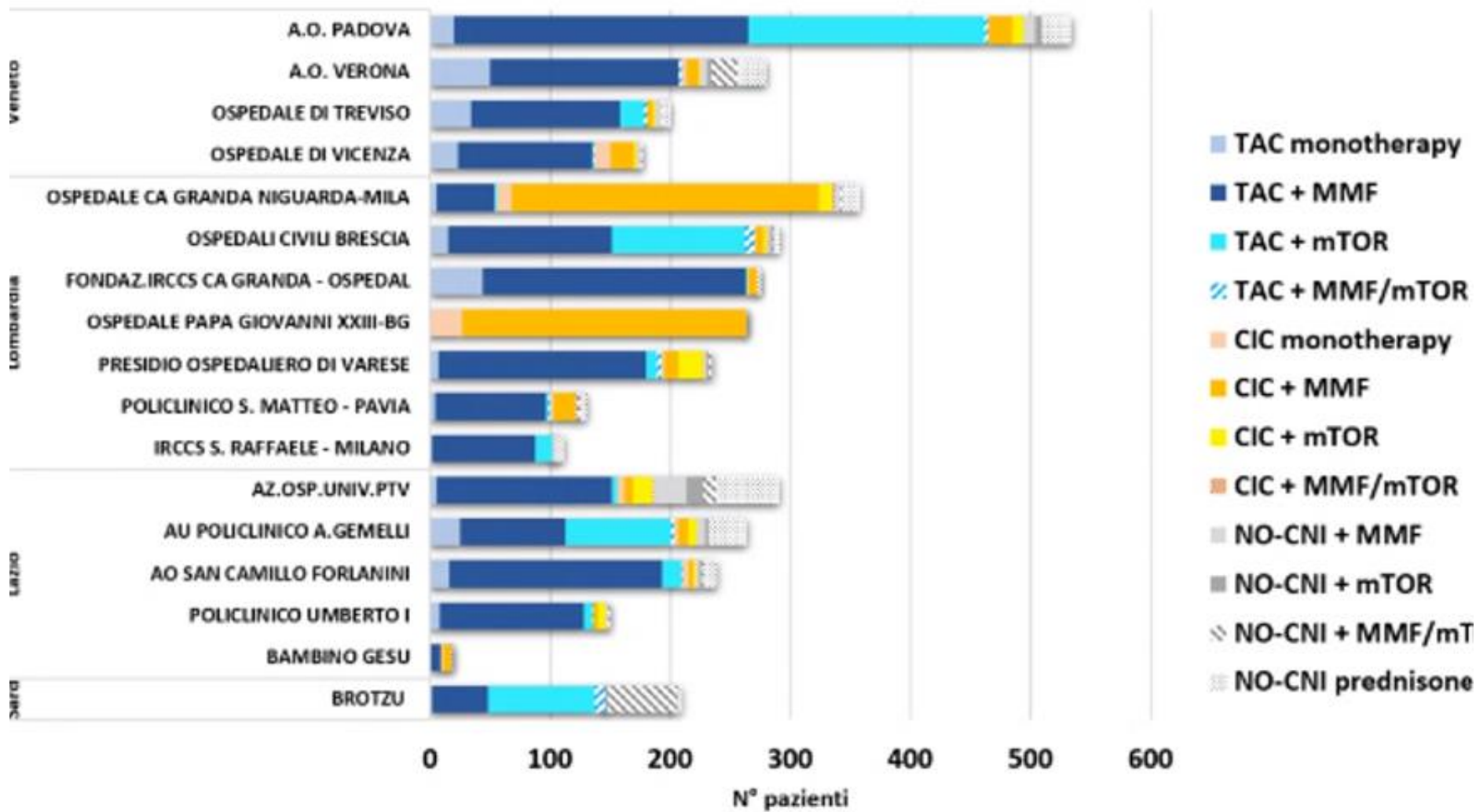
° Il risultato verrà acquisito a posteriori e non condiziona l'effettuazione del trapianto.

Indispensabile segnalare al CNT qualunque evento avverso che si dovesse registrare nei riceventi di tali organi e di monitorare il ricevente anche oltre il primo mese post-trapianto per verificare l'eventuale impatto negativo a medio e a lungo termine.

INDICAZIONI PER PAZIENTI IN LISTA D'ATTESA CON POSITIVITA' PER SARS-COV-2

- **Rene:** se positivi, sospensione dalla lista; riammissione dopo 14 gg da guarigione virologica
- **Cuore e fegato:** se positivi, sospensione solo se sintomatici
- Segnalare al CNT tutti i pazienti positivi iscritti nelle liste di urgenza nazionale

Rene: Farmacoutilizzazione nei 30 gg post dimissione. Variabilità per struttura.



SARS-CoV-2 donatori positivi

n. 89 trapianti

n. 27 trapianti di RENE



20/11/2020- 19/05/2022

1. M 17 years: left hemi-liver
2. F 14 years: Liver
3. M 51 years: Liver
4. F 62 years : Liver
5. M 51 years : Liver
6. F 66 years: Liver
7. F 50 years: Liver
8. F 82 years: Liver
9. F 77 yeas: Liver
10. F 60 years: Liver
11. M 54 years: liver
12. M 55 years: liver
13. M 61 years: liver
14. F 58 years: liver
15. F26 years: liver and heart
16. F 16 years: liver and heart
17. F 67 years: liver
18. M 77 years: liver
19. M 61 years: liver
20. F 64 years: liver and heart
21. F 15 years: left hemi liver, right hemi- liver
22. M 17 years: liver
23. F 16 years: liver
24. M 48 years: liver
25. F 64 years: liver
26. M 64 years: liver
27. M 47 years: liver
28. M 20 years: heart, liver and **kidneys**
29. M 22 years: liver **and kidneys**
30. M 74 years: liver
31. M 67 years: liver
32. M20 years: heart, liver and **kidneys**
33. F 78 years: Liver and **kidneys** (1tx)
34. M 53 years: Liver and **kidneys**
35. M 53 years: **kidneys**(1tx)
36. M 52 : left hemi liver, right hemi liver
37. M 75 years: liver
38. F 68 years : liver
39. F 44 l years :liver **and kidneys**
40. M 55 years: liver and **kidneys**
41. M 85 years : liver
42. M 81 years. Liver
43. F 58 years: liver
44. M 74 years: liver
45. F 67 years: liver
46. F 64 years: liver and **kidneys**
47. M46 years: **kidneys**
48. M42 years : heart, liver and **kidneys**
49. M 56 years : liver
50. M54 years : **kidneys**
51. F31 years : liver and **kidneys**
52. F 44 years : liver
53. M 72 years : liver
54. M 74 years : liver
- 55 M 69 years : liver
- 56 M 25 years : liver and **kidneys**
57. F 51 years : liver and **kidney** (1tx)

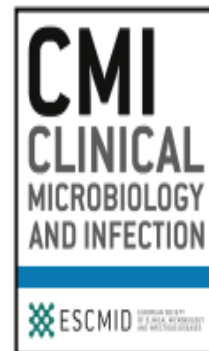


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Narrative review

An overview of COVID-19 in solid organ transplantation

Luther Bartelt^{1,2}, David van Duin^{1,*}

¹) *Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, USA*

²) *Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, USA*

- **All reported donor-derived infections have occurred in lung transplant recipients**
- In lung transplant, viral genome sequencing has confirmed donor-derived transmission **despite negative nasopharyngeal testing prior to organ procurement**
- Multiple transmissions from infected donors have demonstrated that **upper respiratory nasopharyngeal sampling alone is not sufficient to prevent donor-derived transmission in lung transplantation.**
- In contrast, although SARS-CoV-2 RNA is detectable in multiple nonrespiratory tissues and viral particles can be identified in blood products, **there have been no reported cases of donor-derived infections in nonlung organ recipients, despite donors having lower respiratory samples positive for SARS-CoV-2**

- nonrespiratory organs from actively infected donors suggest that **nonrespiratory organ transplantation might be safely performed despite active infection**
- However, **experience remains limited, and there are insufficient data to guide protocolized acceptance** of organs despite active donor infection
- **it is not known whether pretransplant vaccination in transplant candidates is sufficient** to prevent donor-derived SARS-CoV-2 infection
- Most organ procurement networks recommend **respiratory nucleic acid testing (NAT) for all potential donors**, regardless of COVID-19 symptoms
- **Transmission risk is lower with high cycle threshold** value infections . However, no cycle threshold value is sufficiently reliable to distinguish an infectious from a noninfectious donor, and therefore **decisions based on cycle threshold values are not currently recommended**

Conclusioni

1 - Nei trapianti di rene eseguiti dall'inizio della pandemia utilizzando, sia involontariamente sia deliberatamente, organi di donatori deceduti con storia o test positivi per SARS-COV-2 **non si è osservata trasmissione di infezione al ricevente.**

2 - **Il rischio di contrarre l'infezione da SARS-COV-2 nei pazienti in lista di attesa di rene nel periodo febbraio dicembre 2020, quando non si disponeva dei vaccini è risultato superiore a quello dei pazienti portatori di trapianto di rene,** mentre il rischio di mortalità in lista per COVID 19 è risultato sovrapponibile a quello dei trapiantati

3- Tra i pazienti in lista di attesa vi è un discreto numero di soggetti con elevata anzianità di lista, con PRA elevato, con difficile trapiantabilità per gruppo sanguigno e/o tipizzazione HLA e con condizioni cliniche non ottimali (case mix intermedio o elevato).

4 - **poiché la stragrande maggioranza dei pazienti in lista di attesa per trapianto renale risulta ad oggi vaccinata e un numero consistente di essi ha contratto l'infezione ed è guarito, il rischio di reinfezione in questi pazienti si può considerare molto basso,** sebbene i dati di durata dell'immunità indotta sia dall'infezione naturale che in seguito a vaccinazione documentino un progressivo calo con il passare del tempo.

Conclusioni

5 - **Si dispone attualmente di un bagaglio terapeutico anti COVID 19 in grado di contrastare l'infezione**, anche se alcuni degli anticorpi monoclonali disponibili non risultano efficaci nei confronti di alcune delle varianti attualmente circolanti.

La disponibilità di antivirali con notevole efficacia nei confronti di SARS-CoV-2 è potenzialmente in grado di controllare efficacemente l'eventuale, sebbene improbabile trasmissione.

6 I dati rilevati nel corso della pandemia in Italia e quelli riportati dal CNT operativo inducono a ritenere che **un considerevole numero di trapianti di rene potrebbe essere ottenuto in Italia con organi provenienti da donatore SARS - COV-2 positivo e deceduto per cause diverse dalla infezione.**

Sulla base degli elementi sopra descritti, **appare giustificato l'utilizzo di reni da donatore con infezione attiva da SARS-COV2 e deceduto per cause diverse dalla infezione.**

Grazie

per

l'attenzione

