



CENTRO NAZIONALE
TRAPIANTI



WHO Collaborating Centre
On Vigilance and Surveillance for
Human Cells, Tissues and Organs

PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI RENI PRELEVATI A SCOPO DI TRAPIANTO IN DONATORI COVID positivi

1 - INTRODUZIONE

Il primo caso di infezione da SARS-COV-2 è stato riportato il 31 dicembre 2019. La trasmissione dell'infezione avviene da uomo a uomo, principalmente attraverso droplets e/o aerosol provenienti dalle vie respiratorie di un individuo infetto. L'infezione si manifesta con sintomi simil-influenzali e interessa principalmente le prime vie respiratorie superiori, ma in molti casi colpisce anche i polmoni con conseguente severa compromissione della funzione ed exitus del paziente. Inoltre è stato documentato in alcuni pazienti l'interessamento di altri organiche, tuttavia, non è attribuibile con certezza direttamente ad una attiva replicazione del virus in questi organi. (*Evidence of SARS-CoV-2 infection Through transplantation: Transpl. July 2021, 105, 7; 1405*)

Poiché il prerequisito essenziale per l'utilizzo degli organi prelevati da donatore deceduto è l'assenza di fattori conosciuti capaci di trasmettere infezioni gravi e dato che l'infezione da SARS-COV-2 è molto contagiosa e ha un tasso di letalità piuttosto elevato, fin dall'inizio della pandemia vi è stata una notevole preoccupazione di evitare la trasmissione di SARS-COV-2 da donatore a ricevente di trapianto.

Pertanto, le competenti Autorità sanitarie e le Società scientifiche interessate hanno immediatamente adottato risoluzioni con le quali 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 (Prot 492/CNT 20 feb 20; prot 975/CNT 26 mag 20; Prot. 288/CNT 2021 24 feb 2021). In seguito all'evoluzione delle conoscenze l'intervallo temporale dalla guarigione virologica è stato ridotto a due settimane.

Inoltre, sia l'enorme pressione esercitata dalla pandemia sui sistemi sanitari di tutti i Paesi interessati, sia l'alto tasso di diffusione dell'infezione hanno determinato una significativa riduzione dell'attività di procurement e di trapianto di organi.

2- Nel corso della pandemia, però, si è constatato che in trapianti eseguiti con organi prelevati da donatori deceduti e che a posteriori sono stati identificati come 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 (<https://optn.transplant.hrsa.gov/news/Summary-of-Current-Evidence....Organ-Recovery-from-Donors...COVID-19>)

Pertanto, con l'evoluzione della situazione pandemica e con l'acquisizione di più consistenti conoscenze sulla gestione dell'infezione da SARS-COV-2, le competenti Autorità sanitarie e le



CENTRO NAZIONALE
TRAPIANTI



WHO Collaborating Centre
On Vigilance and Surveillance for
Human Cells, Tissues and Organs

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

3 - Anche in Italia, prendendo atto delle ulteriori conoscenze acquisite durante la prima ondata della pandemia, 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 eventualmente 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 dell'RNA di SARS-CoV-2 sulle secrezioni respiratorie (tamponi rinofaringeo o BAL), possono essere offerti per il trapianto di pazienti Sars-CoV-2 positivi che abbiano a causa dell'infezione e/o di tossicità farmacologica a questa correlata, sviluppato insufficienza acuta d'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**”.*

Con note successive questa disposizione è stata via via aggiornata in relazione a quanto andava emergendo dai dati disponibili sia dalla sua applicazione, sia dalle esperienze di altri Paesi, sia dalla evoluzione stessa della pandemia. Ne è derivato l'utilizzo in Italia, nel periodo che va dal 1° novembre 2020 al 21 novembre 2021, di 21 donatori SARS-COV-2 positivi che hanno consentito il 22 trapianti di fegato e 3 trapianti di cuore.

I dati relativi ai primi 10 trapianti di fegato sono stati pubblicati sull'American Journal of Transplantation (Romagnoli et al: *Am J Transpl DOI: 10.1111/ajt.16823*): 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.

2 - I DATI

1 - Il registro italiano di dialisi e trapianto riferisce una prevalenza di pazienti in terapia dialitica al 31 dicembre 2019 di 811 per milione di popolazione che, rapportato alla popolazione residente censita da Istat alla stessa data, porta a un totale di poco più di 48.000 pazienti; di questi, alla stessa data, il Centro Nazionale Trapianti contava 6499 pazienti iscritti in lista di attesa per trapianto di rene. (<https://ridt.sinitaly.org/2021/10/12/report-2019>)

2 - La pandemia da SARS - COV-2 ha investito pesantemente fin dai primi mesi del 2020 questa popolazione: una survey condotta dal gruppo di ricerca della Società Italiana di Nefrologia sulla infezione da SARS-COV-2 per mezzo di appositi questionari in 365 centri nefrologici, ha stabilito che **tra febbraio e aprile 2020** il 2,2 % dei 34960 pazienti emodializzati oggetto della survey erano risultati positivi al SARS-COV2.

Gli Autori riportavano anche su un campione di 25.481 pazienti con trapianto di rene in follow-up presso gli stessi Centri nello stesso periodo una incidenza di SARS-COV2 dello 0,86%.



Alla fine di aprile la mortalità osservata tra i pazienti SARS-COV-2 positivi della survey era del 32,8% a fronte di una mortalità del 13,3% osservata nella popolazione generale nello stesso periodo. (*Journal of Nephrology* 33,725–736,2020)

3 - Una conferma della maggiore suscettibilità all'infezione da SARS-COV-2 dei pazienti portatori o in attesa di trapianto viene da una più ampia analisi condotta dal gruppo elaborazione dati del CNT incrociando i dati della piattaforma integrata COVID 19 dell'ISS e i dati del Sistema Informativo Trapianti (SIT); questa analisi ha rilevato nel periodo 21 febbraio – 31 dicembre 2020 una incidenza cumulativa di SARS-COV-2 positivi del 3,63 % nella popolazione generale, del 4,96 % tra i portatori di trapianto di organo solido e del 6,4% tra i pazienti in lista di attesa per trapianto (F. Puoti, *Comunicazione agli Stati Generali della rete trapiantologica italiana, Roma 16-17 novembre 2021*; S. Trapani, F. Puoti, L. Masiero, et al. **Impact of Sars-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients: the reporting data at the end of a difficult year in Italy.** *Transpl International* 2021. *European Society for Organ Transplantation, Vol.34 (Suppl.1), POS424, p. 348*).

4 –Per quanto attiene specificamente al trapianto di rene, dai dati del SIT risulta che nel periodo 21 febbraio - 31 dicembre 2020, su un totale di 6113 **pazienti in lista di attesa (ITT)** per trapianto di rene, 590 (9,6%) sono risultati SARS-COV-2 positivi e, di questi, 74 (12,5%) sono deceduti dopo l'infezione.

Per converso, nello stesso periodo, su una popolazione di 26.404 pazienti **trapiantati di rene** in follow-up sul SIT, 1459(5,5%) pazienti sono risultati SARS-COV-2positivi e 195 (13,3%) sono deceduti dopo l'infezione.

Nel corso del 2021 è iniziata in Italia la campagna vaccinale e su un totale di 22283 pazienti con trapianto di rene in follow-up al 21 ottobre 2021 risultavano vaccinati con due dosi 17229 soggetti 77.3 %. Di questi 198 (1,1 %) hanno contratto una reinfezione SARS-COV-2.

(F. Puoti, *Comunicazione agli Stati Generali della rete trapiantologica italiana, Roma 16-17 novembre 2021*)

5–È riportato nella recente letteratura (*ricerca su pub med del 30 novembre 2021*) un discreto numero in totale 34 - di casi di trapianto di rene da donatore deceduto SARS-COV-2 positivo. Tutti i donatori selezionati avevano positività a test molecolari SARS-COV-2 su campioni prelevati al ricovero e/o immediatamente prima del prelievo degli organi con tampone delle vie aeree superiori o mediante aspirato o liquido di lavaggio delle vie aeree profonde.

In nessuno dei riceventi è stata riscontrata trasmissione dell'infezione da SARS-COV-2.

6 - Nei casi in cui sono stati ricercati segni di replicazione virale su campione bioptico e/o autoptico di rene in soggetti deceduti per Covid-19, tale ricerca è risultata negativa o di incerta interpretazione (*Frelih M. et al. SARS-CoV-2 virions ubiquitous cell structures? Actual dilemma in COVID-19 Era. KidneyInt.2020;5:1608–1610.*)



7 - Dall'inizio della pandemia al 21 novembre 2021 sono stati segnalati al Coordinamento Operativo del CNT 67 potenziali donatori di organi SARS-COV-2 positivi deceduti per cause non correlate alla infezione.

3 - RAZIONALE

Da quanto sopra emergono le seguenti considerazioni:

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.

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.

Il presente protocollo disegna un'ipotesi di procedura operativa per l'utilizzo di queste reni.



4 - IL PROTOCOLLO

4.1 - Criteri di inclusione

.A - Donatore

L'Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee dell'OPTN statunitense (<https://optn.transplant.hrsa.gov/news/summary-of-evidence-report-details-experience-with-covid-19>) ha definito come

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, riteniamo che, almeno in una prima fase, debbano essere presi in considerazione per il prelievo dei reni a scopo di trapianto nel contesto di questo protocollo soltanto donatori con test positivo per la ricerca di SARS-COV-2 in un campione 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.

B- Ricevente

Sono ammessi al trapianto con organi provenienti da donatori con infezione COVID 19, per come definiti al punto precedente pazienti in lista di attesa per trapianto di rene:

- con documentata guarigione dall'infezione da non più di 4 mesi o ciclo completo di vaccinazione (3 dosi) con ultima somministrazione non antecedente 4 mesi dall'offerta dell'organo e con risposta documentata dalla sierconversione e, se disponibile, immunità cellulo-mediata virus specifica).

- che abbiano firmato al momento della iscrizione in lista di attesa e, comunque prima della offerta dei reni di un donatore con infezione attiva da SARS-COV-2, il consenso informato per il trapianto con donatore a rischio non standard accettabile
- per i quali i medici del Centro trapianti ritengano che, a causa delle loro condizioni cliniche, i rischi di un ulteriore peggioramento di tali condizioni legati alla permanenza in lista siano superiori a quelli, fino ad ora noti, della eventuale trasmissione di COVID 19 dal donatore. Tra questi potranno essere inclusi i pazienti:
 - in urgenza nazionale, per esaurimento degli accessi vascolari;
 - inseriti nel programma PNI;
 - in urgenza relativa regionale;
 - con lungo periodo di attesa in dialisi;
 - con condizione di iperimmunizzazione tale da far prevedere un lungo periodo di attesa in lista.

4.2 – Monitoraggio post trapianto

Il monitoraggio deve essere mirato soprattutto a documentare/escludere la eventuale recidiva dell'infezione da SARS-CoV-2

Dovranno essere inviati al CNT i dati relativi a DGF, graft failure, terapia immunosoppressiva effettuata (dosaggi e tempi), complicanze infettive con relativa diagnostica e specifica del trattamento intrapreso

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

Qualsiasi evento si presenti nei periodi intercorrenti ai follow-up stabiliti, dovrà essere segnalato al CNT e alla Second opinion nazionale per le malattie Infettive dal medico responsabile della gestione clinica del ricevente.

Inoltre saranno eseguite le seguenti indagini e nei seguenti intervalli di tempo per il monitoraggio della eventuale infezione da SARS-COV-2:

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

*Non 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.