



CENTRO NAZIONALE
TRAPIANTI



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

Alla cortese attenzione

Centri Regionali Trapianto

Loro sedi

Oggetto: aggiornamento delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione da nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) in Italia attraverso il trapianto di organi e tessuti.

Gentilissimi,

a fronte dell'evoluzione epidemiologica della diffusione del COVID-19 nel nostro Paese, delle conoscenze relative alla trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 e delle nuove disposizioni ministeriali, il comportamento da adottare in caso di potenziale donatore di organi e tessuti, è il seguente:

1. Donatore con anamnesi negativa per COVID-19 o in assenza di contatti con pazienti con COVID-19

- 1.1. Tutti i donatori deceduti devono essere sottoposti a specifico test per la ricerca di SARS-CoV-2, sulle secrezioni respiratorie da BAL o da broncoaspirato profondo in caso di donazione di organi e tessuti, o da tampone molecolare rinofaringeo in caso di donazione di soli tessuti, su un campione prelevato nelle 72 ore precedenti il prelievo;
- 1.2. tutti i donatori viventi devono essere sottoposti a specifico test per la ricerca di SARS-CoV-2, sulle secrezioni respiratorie prelevate da tampone molecolare rinofaringeo effettuato nelle 72 ore precedenti il prelievo.

2. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19, documentata o non documentata, o con contatti con pazienti con COVID-19

2.1. Donatore d'organi deceduto

- 2.1.1. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19 documentata: gli organi del donatore possono essere utilizzati dopo 14 giorni dalla guarigione virologica documentata (tampone molecolare o antigenico negativo) con ricerca di SARS-CoV-2 negativa su secrezioni respiratorie da BAL o bronco aspirato profondo effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo. In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard.
- 2.1.2. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19 non documentata (sintomatologia compatibile con COVID-19 ma tampone non effettuato o negativo o positività sierologica di anticorpi anti SARS- Cov-2): gli organi del donatore possono essere utilizzati dopo 14 giorni dalla scomparsa della sintomatologia clinica con ricerca di SARS-CoV-2 negativa su secrezioni respiratorie da BAL o bronco aspirato profondo effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo. In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard.

2.1.3. Donatore con anamnesi positiva per contatti stretti con pazienti affetti da COVID-19 in assenza di sintomatologia clinica o con tampone rinofaringeo negativo: gli organi del donatore possono essere utilizzati se sono trascorsi almeno 14 giorni dal contatto (ad alto o basso rischio come da definizione della Circolare Ministero della Salute 0060136-30/12/2021-DGPRES-DGPRES-P) con ricerca di SARS-CoV-2 negativa su secrezioni respiratorie da BAL o broncoaspirato profondo effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo. In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard. Il termine dei 14 giorni può essere ridotto a 7 in caso di soggetto vaccinato con almeno 2 dosi.

2.2. Donatore d'organi vivente

2.2.1. donatore con anamnesi positiva per COVID-19 documentata: il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dalla guarigione virologica documentata (un tampone molecolare o antigenico negativo) con tampone **molecolare** rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo, compatibilmente con la possibilità di ottenere il risultato prima dello stesso) In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard.

2.2.2. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19 non documentata (sintomatologia compatibile con COVID-19 ma tampone non effettuato o negativo o positività sierologica di anticorpi anti SARS- Cov-2): il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dalla scomparsa della sintomatologia clinica e tampone **molecolare** rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo, compatibilmente con la possibilità di ottenere il risultato prima dello stesso). In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard.

2.2.3. Donatore con anamnesi positiva per contatti con pazienti affetti da COVID-19 in assenza di sintomatologia clinica o con tampone rinofaringeo negativo: il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dall'ultimo contatto (ad alto o basso rischio come da definizione della Circolare Ministero della Salute 0060136-30/12/2021-DGPRES-DGPRES-P) e tampone **molecolare** rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo, compatibilmente con la possibilità di ottenere il risultato prima dello stesso). In questi casi, il livello di rischio è da considerare standard. Il termine dei 14 giorni può essere ridotto a 7 in caso di soggetto vaccinato con almeno 2 dosi.

2.3. Donatore di tessuti deceduto

2.3.1. donatore con anamnesi positiva per COVID-19 documentata: i tessuti del donatore possono essere prelevati dopo 14 giorni dalla guarigione virologica documentata (un tampone molecolare o antigenico negativo) e con tampone **molecolare** rinofaringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti). Si raccomanda inoltre per il prelievo delle cornee, l'uso, quale disinfettante della superficie oculare, di iodio povidone che si è dimostrato efficace nell'inattivazione di SARS-CoV2.

- 2.3.2. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19 non documentata (sintomatologia compatibile con COVID-19 ma tampone non effettuato o negativo o positività sierologica di anticorpi anti SARS- Cov-2): i tessuti del donatore possono essere prelevati dopo 14 giorni dalla scomparsa della sintomatologia clinica e con tampone **molecolare** rinofaringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti). Si raccomanda inoltre per il prelievo delle cornee, l'uso, quale disinfettante della superficie oculare, di iodio povidone che si è dimostrato efficace nell'inattivazione di SARS-CoV2.
- 2.3.3. Donatore con anamnesi positiva per contatti con pazienti affetti da COVID-19 in assenza di sintomatologia clinica o con tampone rinofaringeo negativo: i tessuti del donatore possono essere prelevati dopo 14 giorni dall'ultimo contatto (ad alto o basso rischio come da definizione della Circolare Ministero della Salute 0060136-30/12/2021-DGPRES-DGPRES-P) e tampone **molecolare** rinofaringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 al momento della donazione (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti). Si raccomanda inoltre per il prelievo delle cornee, l'uso, quale disinfettante della superficie oculare, di iodio povidone che si è dimostrato efficace nell'inattivazione di SARS-CoV2. Il termine dei 14 giorni può essere ridotto a 7 in caso di soggetto vaccinato con almeno 2 dosi.

2.4. Donatore di tessuti vivente

- 2.4.1. Donatore con anamnesi positiva per COVID-19 documentata: il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dalla guarigione virologica documentata (un tampone molecolare o antigenico negativo) e con tampone **molecolare** rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti).
- 2.4.2. Donatore con anamnesi positiva per COVID -19 non documentata (sintomatologia compatibile con COVID - 19 ma tampone non effettuato o negativo o positività sierologica di anticorpi anti SARS- Cov-2): il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dalla scomparsa della sintomatologia clinica e tampone molecolare rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti);
- 2.4.3. Donatore con anamnesi positiva per contatti stretti con pazienti affetti da COVID-19 in assenza di sintomatologia clinica o con tampone molecolare rinofaringeo negativo: il donatore può essere avviato alla donazione dopo 14 giorni dall'ultimo contatto (ad alto o basso rischio come da definizione della Circolare Ministero della Salute 0060136-30/12/2021-DGPRES-DGPRES-P) e tampone molecolare rino-faringeo negativo alla ricerca di SARS-CoV-2 (effettuato nelle 24, massimo entro 48 ore precedenti il prelievo e con risultato disponibile prima della distribuzione dei tessuti). Il termine dei 14 giorni può essere ridotto a 7 in caso di soggetto vaccinato con almeno 2 dosi.

In tutti i casi descritti, un intervallo di tempo inferiore a quello indicato, comporta che il donatore sia considerato come positivo a SARS-CoV-2 e pertanto in caso di donazione di tessuti il donatore

deceduto deve essere considerato non idoneo, in caso di donatore vivente (organi e tessuti) la donazione deve essere posticipata; qualora non sia possibile posticipare l'intervento dal quale scaturisce la donazione di tessuti, il donatore deve essere considerato non idoneo. Per gli organi da donatore deceduto il comportamento da adottare è di seguito riportato.

3. Donatore deceduto SARS-CoV-2 positivo

Con riferimento alla definizione di donatore con infezione attiva da SARS-Cov-2, 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.

Gli organi da donatore deceduto SARS-CoV-2 positivo, **ai quali è attribuito un livello di 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.

In particolare tali organi possono essere offerti a:

3.1. pazienti in lista per trapianto di **cuore o di fegato** per le 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:

3.1.1. pazienti SARS-CoV-2 positivi ma senza sintomi o con sintomi lievi;

3.1.2. anamnesi positiva per pregressa COVID-19 (da valutare caso per caso con la second opinion infettivologica);

3.1.3. 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 second opinion infettivologica) e con documentata risposta (positività anticorpale e, se disponibile immunità cellulo-mediata virus specifica). In caso di indisponibilità della risposta anticorpale, si raccomanda di non aumentare i tempi di ischemia in attesa della stessa e di valutare il caso insieme alla second opinion infettivologica.

3.2. pazienti in lista per trapianto di **rene** (vedi Protocollo per l'utilizzo di reni prelevati a scopo di trapianto in donatori positivi a SARS-CoV-2_rev_2.0) 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:



- 3.2.1. anamnesi positiva per pregressa COVID-19 (da valutare caso per caso con la second opinion infettivologica);
- 3.2.2. 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 second opinion infettivologica) e con documentata risposta (positività anticorpale e, se disponibile immunità cellulo-mediata virus specifica). In caso di indisponibilità della risposta anticorpale, si raccomanda di non aumentare i tempi di ischemia in attesa della stessa e di valutare il caso insieme alla second opinion infettivologica.

Tra questi potranno essere inclusi i pazienti:

- o 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.

Gli organi potranno essere offerti anche a pazienti che non rientrano nelle categorie sopra indicate a giudizio del team medico responsabile del trapianto.

Al fine dell'utilizzo di anticorpi monoclonali non è indispensabile l'identificazione della variante SARS-CoV-2. Stante l'attuale diffusione della variante omicron l'unico monoclonale che mantiene attività neutralizzante nei confronti della stessa è il Sotrovimab. Pertanto, nel caso in cui vi fossero le indicazioni cliniche alla somministrazione di anticorpi monoclonali, si raccomanda l'utilizzo del suddetto.

Per il fegato ed i reni provenienti da donatore deceduto con infezione attiva da SARS-CoV-2 è raccomandata l'effettuazione della biopsia per la ricerca dell'RNA del SARS-CoV-2 e per evidenziare eventuali altre alterazioni istopatologiche. Si raccomanda inoltre la ricerca di SARS-CoV-2 nel liquido di perfusione degli organi, e la condivisione dei risultati ottenuti dalle sopra menzionate indagini con il CNTO e la second opinion infettivologica. Per quanto riguarda invece il cuore, la biopsia è da effettuarsi a discrezione del centro trapianti. Si rappresenta che non è necessario che il risultato di tali indagini sia disponibile prima del trapianto.

I pazienti che rispondano alle particolari caratteristiche sopra descritte, potranno essere avviati a procedura trapiantologica, previa sottoscrizione di specifico consenso informato (Allegato 1 cuore e fegato e Allegato 2 reni) e monitoraggio post-trapianto (Allegato 3).

Si raccomanda inoltre di effettuare il dosaggio degli anticorpi neutralizzanti anti-Sars-Cov-2 nei riceventi, il cui risultato potrà anche essere disponibile a trapianto già effettuato.



CENTRO NAZIONALE
TRAPIANTI



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

Si conferma inoltre che riceventi candidati al trapianto di rene che dovessero risultare SARS-CoV-2 positivi devono essere sospesi dalla lista di attesa e potranno essere reimmessi dopo 14 giorni dalla guarigione virologica. Non è invece prevista la sospensione dalla lista per i candidati al trapianto di cuore e fegato, che dovessero risultare SARS-CoV-2 positivi, se asintomatici o paucisintomatici. La sospensione dalla lista dovrà essere invece prevista in caso di candidati al trapianto di cuore e fegato sintomatici, i quali potranno essere reimmessi in lista dopo 14 giorni dalla guarigione virologica.

Ai candidati al trapianto di cuore e fegato SARS-CoV-2 positivi, asintomatici o paucisintomatici, potranno essere offerti anche donatori deceduti SARS-CoV-2 negativi.

E' consentito includere tutti i trapianti combinati (esclusi i polmoni) se uno degli organi descritti rientra nei criteri di eleggibilità.

E' necessario informare il CNT Operativo in caso di positività per SARS-CoV-2 di paziente iscritto in lista di urgenza nazionale e/o di macroarea.

La presente nota annulla e sostituisce le precedenti di seguito elencate, relativamente alle misure preventive legate alla trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 attraverso il trapianto di organi e tessuti:

- **08 febbraio 2022, Prot. 4780/CNT 2022**

Le indicazioni formulate nella presente nota sono suscettibili di aggiornamento in relazione all'acquisizione di ulteriori evidenze scientifiche.

I Coordinatori dei Centri Regionali Trapianto sono invitati ad informare puntualmente tutte le strutture, compresi i Centri Trapianto e gli Istituti dei tessuti, operanti nei territori di competenza

Il Direttore del Centro Nazionale Trapianti

Dott. Massimo Cardillo

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 SARS-CoV-2	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 prelevato dal donatore 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.



PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI RENI PRELEVATI A SCOPO DI TRAPIANTO IN DONATORI POSITIVI A SARS-CoV-2

Revisione 2.0 del 25/05/2022

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_CurrentEvidence_OrganRecovery_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 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 biotipico e/o autotipico 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, 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

4

Protocollo operativo a far data dal 25/05/2022. Il presente documento sostituisce integralmente il precedente ("protocollo per l'utilizzo di reni prelevati a scopo di trapianto in donatori positivi a SARS-CoV-2- operativo dal 08/02/2022")

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.

B- Ricevente

Sono ammessi al trapianto con organi provenienti da donatori con infezione attiva di COVID 19, per come definiti al punto precedente, pazienti in lista per trapianto di **rene e altro organo a questo combinato ad eccezione dei polmoni** 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 la second 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 second opinion infettivologica) e con documentata risposta (positività anticorpale e, se disponibile immunità cellulomediata virus specifica). In caso di indisponibilità della risposta anticorpale, si raccomanda di non aumentare i tempi di ischemia in attesa della stessa e di valutare il caso insieme alla second opinion infettivologica.

Tra questi potranno essere inclusi i pazienti:

- o 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.

I pazienti che rispondano alle particolari caratteristiche sopra descritte, potranno essere avviati a procedura trapiantologica, previa sottoscrizione di specifico consenso informato.

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.

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 SARS-CoV-2	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 prelevato dal donatore 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.

MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER PAZIENTI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI FEGATO E CUORE CON ORGANI DA DONATORI POSITIVI PER SARS-CoV-2

Io sottoscritto/a _____ Nato/a a _____ il _____ candidato/a al trapianto **singolo o combinato** di _____ presso il centro di _____ dichiaro che sono stato/a esaurientemente informato/a dal Dott. _____ su quanto segue:

Per incrementare le mie probabilità di ricevere un trapianto, i medici del Centro Trapianti mi propongono di ricevere un organo proveniente da donatore che ha contratto il virus SARS-CoV-2, responsabile della malattia denominata COVID-19.

Sono stato/a informato/a dettagliatamente che sono stati definiti alcuni criteri, redatti dal Centro Nazionale Trapianti, e condivisi dai Centri trapianto italiani, che prevedono in particolare quanto segue:

- l'organo proviene da donatore nel quale la positività per il virus SARS-CoV-2 è stata riscontrata occasionalmente, e non è correlata alla causa di morte;
- l'organo mi viene proposto in quanto sono risultato positivo al COVID ma senza sintomi o con sintomi lievi, oppure sono guarito dall'infezione da almeno 14 giorni oppure ho completato il ciclo vaccinale con 3 dosi (quindi si presume che sia protetto da eventuale nuovo contatto con il virus);
- i medici del Centro trapianti inoltre ritengono che, a causa delle mie condizioni cliniche, i rischi di una mia ulteriore permanenza in lista siano superiori a quelli, fino ad ora noti, della eventuale trasmissione di SARS-COV-2 dal donatore.

Le esperienze preliminari effettuate nel nostro paese con l'utilizzo di organi da donatori con infezione attiva da SARS-CoV-2 non hanno comportato alcuna conseguenza negativa ai riceventi. Sono stato/a informato/a che tale evenienza non può essere comunque esclusa in futuro. Inoltre, proprio per la mancanza di segnalazioni di episodi di trasmissione da donatore, non è noto quali rischi questa possa comportare per il ricevente.

Mi è stato inoltre confermato che la valutazione d'idoneità del donatore e degli organi, in tutti i Centri Italiani, è sempre eseguita con gli stessi criteri normalmente in uso e cioè collegialmente ad opera di tutti i sanitari coinvolti nelle attività di prelievo e trapianto in collaborazione con il rispettivo Centro regionale per i Trapianti, con la struttura operativa del Centro Nazionale Trapianti e con il supporto di esperti infettivologi dedicati a questa attività (Second Opinion infettivologica Nazionale).

Al fine di verificare la sicurezza del trapianto, verrò sottoposto/a a controlli specifici al momento dello stesso finalizzati a valutare il mio stato immunitario nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, nonché l'eventuale presenza di infezione attiva, e nel post-trapianto per verificare che effettivamente non si sia verificata la trasmissione dell'infezione.

Preso atto di tutto quanto sopra esposto, io sottoscritto/a _____ Nato/a a _____ il _____ candidato/a al trapianto di _____

presso il Centro di _____ dichiaro di aver ricevuto le informazioni e che ho compreso quanto mi è stato spiegato dal Dott./Prof _____

Pertanto dichiaro di:

acconsentire

non acconsentire

a ricevere il trapianto con organo prelevato da donatore con infezione attiva da SARS-CoV-2 e di sottopormi ai controlli specifici previsti dal Centro Nazionale Trapianti.

Data -----

Firma del candidato al trapianto

Firma del Medico

MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER PAZIENTI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI RENE CON ORGANI DA DONATORI POSITIVI PER SARS-CoV-2

Io sottoscritto/a _____ nato/a a _____ il _____ candidato/a al trapianto di rene **o trapianto combinato di rene** _____ presso il centro di _____ dichiaro che sono stato/a esaurientemente informato/a dal Dott. _____ su quanto segue:

Per incrementare le mie probabilità di ricevere un trapianto, i medici del Centro Trapianti mi propongono di ricevere un organo proveniente da donatore che ha contratto il virus SARS-CoV-2, responsabile della malattia denominata COVID-19.

Sono stato/a informato/a dettagliatamente che sono stati definiti alcuni criteri, redatti dal Centro Nazionale Trapianti, e condivisi dai Centri trapianto italiani, che prevedono in particolare quanto segue:

- l'organo proviene da donatore nel quale la positività per il virus SARS-CoV-2 è stata riscontrata occasionalmente, e non è correlata alla causa di morte;
- l'organo mi viene proposto in quanto sono guarito/a dall'infezione da almeno 14 giorni oppure ho completato il ciclo vaccinale con 3 dosi (quindi si presume che sia protetto/a da eventuale nuovo contatto con il virus);
- i medici del Centro trapianti inoltre ritengono che, a causa delle mie condizioni cliniche, i rischi di una mia ulteriore permanenza in lista siano superiori a quelli, fino ad ora noti, della eventuale trasmissione di SARS-CoV-2 dal donatore.

Le esperienze preliminari effettuate nel nostro paese con l'utilizzo di organi da donatori con infezione attiva da SARS-CoV-2 non hanno comportato alcuna conseguenza negativa ai riceventi. Sono stato/a informato/a che tale evenienza non può essere comunque esclusa in futuro. Inoltre, proprio per la mancanza di segnalazioni di episodi di trasmissione da donatore, non è noto quali rischi questa possa comportare per il ricevente. Mi è stato inoltre confermato che la valutazione d'idoneità del donatore e degli organi, in tutti i Centri Italiani, è sempre eseguita con gli stessi criteri normalmente in uso e cioè collegialmente ad opera di tutti i sanitari coinvolti nelle attività di prelievo e trapianto in collaborazione con il rispettivo Centro regionale per i Trapianti, con la struttura operativa del Centro Nazionale Trapianti e con il supporto di esperti infettivologi dedicati a questa attività (Second Opinion infettivologica Nazionale).

Al fine di verificare la sicurezza del trapianto, verrò sottoposto/a a controlli specifici al momento del trapianto finalizzati a valutare il mio stato immunitario nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, nonché l'eventuale presenza di infezione attiva e nel post-trapianto per verificare che effettivamente non si sia verificata la trasmissione dell'infezione.

Preso atto di tutto quanto sopra esposto, io sottoscritto/a _____

Nato/a a _____ il _____ candidato/a al trapianto di rene **o trapianto combinato di rene** _____ presso il Centro di _____ dichiaro di aver ricevuto le informazioni e che ho compreso quanto mi è stato spiegato dal Dott./Prof _____

Pertanto dichiaro di:

acconsentire

non acconsentire

a ricevere il trapianto con organo prelevato da donatore con infezione attiva da SARS-CoV-2 e di sottopormi ai controlli specifici previsti dal Centro Nazionale Trapianti.

Data _____

Firma del candidato al trapianto

Firma del Medico.