Raccomandazioni della Società Italiana di Urologia sul Trapianto Renale Durante la Pandemia COVID-19

A cura del **Gruppo di Lavoro SIU sul Trapianto di Rene**:

Vincenzo Li Marzi¹, Riccardo Campi¹, Pasquale Ditonno², Michele Battaglia², Adriano Peris³, Sergio Serni¹

¹ Chirurgia Urologica Robotica, Miniinvasiva e dei Trapianti Renali, AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

² Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università di Bari

³ Cure intensive del Trauma e delle Gravi Insufficienza d'Organo, AOU Careggi, Firenze

1. Introduzione

Il coronavirus 2 è l'agente della pandemia che determina ad oggi più di 2 milioni di casi nel mondo, nota come coronavirus disease 2019 (COVID-19). La pandemia COVID-19 rappresenta un'emergenza sanitaria globale, che ha causato improvvisi e radicali cambiamenti nei sistemi sanitari dei Paesi di tutto il mondo [1-3].

In questo contesto, molte strutture ospedaliere hanno raccomandato la cancellazione di tutti gli interventi chirurgici in regime di elezione. La pratica clinica urologica ha subito pertanto notevoli variazioni, dettate principalmente dalla necessità di bilanciare la priorità degli interventi urologici con la disponibilità di risorse, da focalizzare principalmente nei reparti di terapia intensiva [1,2,4]. Il processo di triage delle procedure urologiche ha tenuto in considerazione molti fattori, fra cui l'eterogeneità della patologia, la variabilità della tempistica utile per un trattamento efficace, i diversi approcci chirurgici e le alternative non chirurgiche [1,2].

Oltre alla definizione di principi generali di condotta clinica durante l'epidemia COVID-19 (ad esempio la sospensione della formazione chirurgica, limitando l'esecuzione delle procedure chirurgiche a operatori più esperti [5], una razionale scelta dell'approccio chirurgico in base al miglior rapporto costo-beneficio, la concentrazione di interventi ad alta complessità in Centri di riferimento ad alto volume) [2], è stato recentemente proposto da un panel di esperti internazionali uno schema di triage delle procedure urologiche in base alla priorità [3], successivamente adattato al contesto Italiano [1,2].

In questo scenario, il trapianto renale <u>da donatore deceduto</u> rappresenta uno degli interventi chirurgici urologici considerati "ad alta priorità" durante il periodo di pandemia COVID-19, da eseguire senza ritardi [2,3]. Al contrario, l'attività di trapianto renale <u>da donatore vivente</u> è considerata non-urgente e pertanto ne è stata raccomandata la sospensione durante il periodo di emergenza, al fine di risparmiare risorse ospedaliere ed evitare i rischi legati all'immunosoppressione del ricevente [3].

Di fatto si ribadisce come il trapianto renale da donatore deceduto costituisca un *Livello Essenziale di Assistenza* per i pazienti con insufficienza renale terminale, rendendone pertanto "urgente" l'esecuzione sia perché in grado di interrompere il processo di deterioramento sistemico nel ricevente, sia in quanto connesso alla disponibilità di un donatore, condizione scarsamente programmabile [6].

Il trapianto renale rappresenta quindi un'attività "non-opzionale" comunque da mantenere, preservare e proteggere anche durante il periodo di pandemia COVID-19. Questo concetto è sottolineato dal recente report del Centro Nazionale Trapianti (CNT) sull'attività di trapianto renale nel corso dell'anno 2019: *in Italia nel 2019 sono stati eseguiti 2137 trapianti renali, di cui solo 340 (16%) da donatore vivente*. [7]

2. Raccomandazioni della Società Europea di Trapianto d'Organo

La European Society of Organ Transplantation (ESOT) [8] sta monitorizzando attentamente lo sviluppo della pandemia COVID-19 seguendo ed adeguandosi alle raccomandazioni e alle istruzioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) [9] e dal "European Centre for Disease Prevention and Control [10].

L'ESOT, suggerisce come fonte di informazione per i professionisti coinvolti nell'attività di prelievo e trapianto le risorse messe a disposizione dalla "The Transplantation Society" (TTS) nella propria pagina web [11].

Nella terza edizione del documento intitolato "Guida sul COVID-19 per i professionisti coinvolti nell'attività di Trapianto", redatta il 16 Marzo 2020 [12] la TTS fornisce informazioni dettagliate (al di là dello scopo di questo documento) sullo sviluppo della pandemia COVID-19 [13] con particolare attenzione all'impatto di questa sull'attività di prelievo e trapianto, inclusa la diagnosi di infezione e la terapia nei pazienti trapiantati, nonché le strategie di prevenzione del contagio

sia nel setting della donazione da cadavere sia da vivente e Linee Guida rivolte ai Centri Trapianto [14].

3. Rischi connessi al trapianto renale durante la pandemia COVID-19 e politiche internazionali sulla prosecuzione dell'attività di trapianto

Numerosi studi hanno recentemente sottolineato i rischi connessi all'esecuzione del trapianto renale durante la pandemia COVID-19 [15]. Questi includono: a) la maggior severità dei sintomi e delle manifestazioni cliniche a livello polmonare nei riceventi di trapianto renale rispetto alla popolazione generale; b) il rischio di peggioramento della funzione del graft; c) la maggior durata della malattia e del periodo necessario per eliminare il virus.

In questo scenario, le raccomandazioni dei vari Paesi in merito alla prosecuzione dell'attività di trapianto renale non sono attualmente omogenee. Alcuni Paesi (esempio in *Francia* [16]) hanno temporaneamente ma completamente sospeso l'attività di trapianto renale, ritenendo i potenziali rischi del trapianto superiori ai potenziali benefici. Nel *Regno Unito*, soltanto nove centri sono attualmente attivi per il trapianto renale, di cui sette per il paziente adulto e due in ambito pediatrico [17]. Molti altri centri hanno sospeso l'attività di trapianto renale durante le ultime due settimane [18]. Tuttavia, anche nei Centri attualmente attivi, si è resa necessaria una politica di selezione delle offerte di donazione, limitando l'attività ai soli trapianti renali "urgenti". Come specificato nell'ultimo report pubblicato dalla *British Transplantation Society*, la causa della drammatica riduzione nel numero di trapianti renali attualmente eseguiti nel Regno Unito è multifattoriale (disponibilità di risorse locali, difficoltà nella separazione dei pazienti COVID-19 positivi e negativi, mancanza di personale specializzato a causa della sua ridistribuzione in altri reparti).

In *Spagna* l'epidemia COVID-19 sta comportando un impatto drammatico sul sistema sanitario, a tal punto da determinare una drastica riduzione della possibilità di eseguire trapianti renali. Il programma di trapianto da donatore vivente è ovviamente sospeso da più di 2 settimane. Pertanto, l'attività di trapianto rimane comunque subordinata alla disponibilità di risorse nei reparti di terapia intensiva e, specie nelle Regioni più colpite del Paese, limitata ai pazienti in lista d'attesa più "urgenti".

In *Canada*, viene attualmente raccomandata una strategia di decision-making "individualizzata" sul singolo caso prima di procedere al trapianto renale.

Negli *Stati Uniti* non esiste al momento una politica uniforme fra i vari Stati dell'Unione, l'attività di trapianto renale attualmente continua, soprattutto nel setting della donazione da cadavere [19-21]._Tuttavia, alla luce del fatto che il rischio di trasmissione della malattia COVID-19 attraverso il trapianto di organi solidi è attualmente sconosciuto, le più importanti Società Trapiantologiche Americane raccomandano che l'esecuzione dei prelievi d'organo sia effettuata da team locali (per evitare il più possibile la propagazione del virus attraverso lo spostamento delle equipe trapiantologiche), nonché di somministrare test diagnostici dell'infezione da coronavirus in tutti i donatori. Le Società Scientifiche considerano comunque, in questo periodo di crisi, l'ipotesi di sospensione del programma di trapianto renale da parte di alcuni Centri, nel caso in cui non possano assicurare lo svolgimento dell'attività in sicurezza.

In un recente editoriale sulla rivista Transplant International pubblicato il 12 aprile gli autori, statunitensi e britannici [22], sottolineano: -come non sia noto il rischio di sviluppare COVID-19 da un donatore di organi infetto da SARS-CoV-2; -come le recenti linee guida del NHS Blood and Transplant [23] raccomandino che tutti i potenziali donatori siano sottoposti a test diagnostici per SARS-CoV-2 –che le donazioni da coloro che risultano positivi, devono essere sospese; -che le donazioni sono scoraggiate in caso di individui asintomatici transitati in una zona colpita da COVID-19 negli ultimi 28 giorni. Gli individui asintomatici monitorati a seguito di contatto con un caso provato di COVID-19 devono essere esclusi dalla donazione. Ad oggi, inoltre, sono da considerarsi non adeguati i livelli di evidenza che suggeriscono come il lavaggio bronco-alveolare sia più sensibile dell'espettorato per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2 [24]. Infine, i donatori a basso rischio o con test negativi, nonché gli organi di donatori che sono guariti da COVID-19 (più di 28 giorni prima) sono da considerarsi verosimilmente sicuri. L'American Society of Transplant Surgeons (ASTS) ha elaborato delle raccomandazioni per l'attività trapiantologica nell'era COVID-19. Viene ribadito come la donazione da vivente dovrebbe essere sospesa se non ritenuta assolutamente necessaria. Consiglia di "valutare ogni organo per il potenziale specifico ricevente ". Riconosce come ci sia un'assoluta mancanza di conoscenze scientifiche circa la trasmissione per via ematica del coronavirus e che quindi non possa essere esclusa. Infine, afferma come il personale impegnato nell'attività di prelievo e trapianto ha il dovere di "rimanere in salute ... prendersi cura del paziente trapiantato immunosoppresso" [25]. La ASTS ha inoltre pubblicato le linee guida sulle procedure da adottare durante il prelievo di organi per limitare la diffusione del SARS-CoV-2 [26].

In *Italia*, nonostante la riduzione del numero di donazioni e di Centri attivi, nonché le difficoltà logistiche legate alla potenziale mancanza di risorse nelle Regioni più colpite del Paese, nel complesso l'attività di trapianto renale da donatore deceduto sta continuando.

Tutti i donatori e i potenziali riceventi sono attualmente sottoposti a test diagnostici atti a rilevare l'eventuale infezione da coronavirus. L'utilità di questa strategia è confermata da recenti studi che sottolineano un aumentato rischio di mortalità post-operatoria in pazienti asintomatici COVID-19 positivi sottoposti a interventi chirurgici [27]. Sono stati istituiti percorsi diagnosticoterapeutici "COVID-19 free", che includono sale operatorie, reparti di terapia intensiva e di degenza postoperatoria.

L'attività di prelievo è attualmente eseguita il più possibile da team locali, con successivo invio dell'organo al Centro Trapianto selezionato. Inoltre, sono state recentemente rilasciate Linee Guida da parte della Società Italiana di Nefrologia (SIN) in merito all'adattamento della terapia immunosoppressiva (ad esempio sospensione delle terapie con MMF/azatioprina/inibitore della calcineurina, introduzione di glucocorticoidi) e immunomodulante nei riceventi COVID-19 positivi [28].

4. Come superare le sfide logistiche per mantenere l'attività di trapianto renale durante la pandemia COVID-19

Nonostante il trapianto renale da donatore deceduto rappresenti un'attività chirurgica di interesse urologico considerata ad alta priorità, il suo mantenimento durante il periodo di emergenza COVID-19, alla luce dei rischi ad esso connessi e alle sfide logistiche che esso comporta, non è scontato.

Infatti, condizione *sine qua non* per mantenere l'attività di trapianto renale durante il periodo di emergenza è la garanzia di un efficiente ed efficace coordinamento di tutte gli Organi deputati e le figure professionali coinvolte nel percorso di donazione e trapianto, al fine di mantenere risultati clinici soddisfacenti e minimizzare il rischio di infezione nei riceventi.

In particolare dal documento dell'Organizzazione Toscana Trapianti (OTT) emerge come sia necessario [6]:

a) nei Centri Trapianto, mantenere efficiente il collegamento tra coordinamento locale, pronto soccorso, terapia intensiva, e direzione sanitaria, così da rilevare precocemente eventuali

condizioni che mettano in difficoltà i percorsi delle patologie tempo dipendenti (ictus, trauma maggiore, infarto/arresto cardiaco) che rappresentano circa il 95% delle donazioni.

- b) Dividere, all'interno degli Ospedali a cui fanno capo i Centri Trapianto, percorsi COVID da percorsi non-COVID;
- c) Stabilire a livello regionale un efficiente collegamento con la *Centrale Operativa per la gestione dei posti letto di terapia intensiva* ed area critica (in Toscana Centrale Operativa Maxiemergenze-CROSS Rete Ospedaliera Regione Toscana) al fine di monitorizzare le variazioni inerenti il numero di posti letto intensivi non-COVID nella Regione e poter quindi indicizzare le potenzialità del procurement di ogni singolo ospedale attraverso un vero e proprio budget;
- d) Comunicare tempestivamente al Sistema Informativo Trapianti del CNT tutte le informazioni inerenti il contingente di posti letto intensivi no-COVID e il piano di recupero dei posti letto COVID a non-COVID previsto nei mesi, al fine di concorrere alla pianificazione delle attività di procurement a livello nazionale tuttora inattuabile.
- e) Individuare all'interno del territorio del Centro Regionale Trapianti le potenzialità effettive delle terapie intensive nei confronti della procedura di donazione a cuore fermo (DCD) nei donatori tipo 3 di Maastricht modificata e, in collaborazione con i dipartimenti di emergenza, l'individuazione degli ospedali in grado di mantenere la procedura di donazione a cuore fermo per donatori tipo 2 di Maastricht modificata. A questo riguardo, l'attività di donazione a cuore fermo, logisticamente ed economicamente più complessa rispetto alla donazione da donatore a cuore battente (DBD) e richiedente un'intensa collaborazione tra varie equipe (inclusi i medici rianimatori ed il personale dedicato alle procedure di ECMO-ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), potrebbe essere maggiormente colpita durante il periodo di emergenza causato dalla pandemia COVID-19.

La nota del Ministero della Salute DGPRE 0007939 del 10.3.2020 (*Emergenza epidemiologica da COVID-19: attività di donazione e trapianto di organi e tessuti da donatore cadavere*) sottolinea "il carattere d'urgenza dell'attività chirurgica di trapianto".

Nel Comunicato Stampa n. 4/2020 (nota della Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute, concertata con il CNT, e inviata agli assessori alla salute di tutte le Regioni), viene infatti sottolineato che "l'attività chirurgica di trapianto riveste un carattere di urgenza, non in quanto intervento chirurgico in sé, ma in quanto connessa alla disponibilità del donatore, condizione non programmabile e indispensabile per l'esecuzione del trapianto, che rappresenta un livello essenziale di assistenza e terapia salvavita per molti pazienti". Per

questo motivo, le Regioni devono fornire "il supporto necessario perché l'attività di donazione e trapianto sia mantenuta e inserita, quale attività di urgenza, nella programmazione e nella riorganizzazione dei servizi" soprattutto "nelle Regioni maggiormente colpite dall'emergenza" [29].

Lo stesso CNT, nella figura del Direttore Generale Massimo Cardillo, ha riportato in data 13 Marzo 2020, che "in questo momento di emergenza l'attività di donazione e trapianto di organi e tessuti nel nostro Paese continua, e deve essere mantenuta garantendo le massime condizioni di sicurezza possibili anche in questa situazione straordinaria" [30].

Pertanto, in questa prospettiva, al fine di mantenere (e ove possibile implementare) un percorso sicuro di trapianto renale in corso di pandemia da COVID-19 [6], contrastando la riduzione delle attività di donazione e le difficoltà causate dalle profonde modificazioni dei percorsi di area critica e dalla riorganizzazione delle terapie intensive, è necessario agire contemporaneamente su due livelli: donazione e trapianto (**Tabella 1**).

Infatti, da un lato è necessario mantenere attiva la fase del "procurement" di organi e tessuti in corso di pandemia COVID-19 attraverso l'implementazione della rete costituita da: Centri Trapianto, Coordinamenti Locali donazione e trapianto, Direzioni Aziendali, Centrale Operativa Allocazione Organi e Tessuti, nonché il CNT. Dall'altro, è necessario ottimizzare i tempi del trapianto, delineando la migliore strategia di attuazione e monitoraggio delle fasi consecutive di 1) proposta di organo al paziente e comunicazione con il paziente; 2) avvio del processo di preparazione del paziente; 3) ingresso in sala operatoria e 4) gestione post-trapianto e pianificazione del follow-up.

A titolo di esempio, la Regione Toscana, pur avendo registrato nel periodo di emergenza pandemica COVID-19 una contrazione delle segnalazioni di potenziali donatori e di trapianti, risulta ancora ad oggi, secondo i dati del CNT, la prima Regione per donazioni e trapianti per valori di PMP.

Tutte le misure di prevenzione messe in campo per il mantenimento dell'attività di trapianto renale in Italia sono consultabili nel Sito Internet del CNT [31].

Tabella 1. Raccomandazioni del Gruppo di Lavoro Trapianto Renale della Società Italiana di Urologia (SIU) in merito all'attività di trapianto renale durante la pandemia COVID-19.

- 1. Sospensione dei programmi di trapianto renale da donatore vivente
- 2. Assicurare l'assenza di infezione da coronavirus SARS-CoV-2 nei donatori deceduti (mediante tampone)
- 3. Continuare l'attività di trapianto renale da donatore deceduto (DBD e ove possibile DCD) solo in Centri con disponibilità di risorse e percorsi dedicati
- 4. Continuare l'attività di trapianto renale da donatore deceduto nel caso di riceventi iperimmuni o con esaurimento del patrimonio vascolare (accesso per dialisi)
- 5. Assicurare l'assenza di infezione da coronavirus SARS-CoV-2 nei pazienti candidati a trapianto renale (mediante tampone negativo +/- TC torace pre-trapianto)
- 6. Ridurre o sospendere la terapia immunosoppressiva e adottare strategie terapeutiche di immunomodulazione nei pazienti trapiantati COVID-19 positivi

Referenze

- [1] GESTIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIE UROLOGICHE DURANTE LA PANDEMIA DI CORONAVIRUS DISEASE 19 (COVID-19): EXPERT OPINION DELLA SOCIETA' ITALIANA DI UROLOGIA (versione 2, 10 aprile 2020). https://d3ac2kzep2r64u.cloudfront.net/media/20/pagine/convid/raccomandazioni-siu/gestione-delle-patologie-urologiche-durante-la-pandemia-covid-19-v2.pdf
- [2] Ficarra V, Novara G, Abrate A, et al. Urology practice during COVID-19 pandemic. Minerva Urol Nefrol. 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1.Stensland KD, et al. Considerations in triage of urologic surgeries during the Covid-19 pandemic.
- [3] Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. Eur Urol 2020 [In Press]; available at: https://www.europeanurology.com/covid-19-resource
- [4] Simonato A, Giannarini G, Abrate A, et al. Pathways for urology patients during the COVID-19 pandemic. Minerva Urol Nefrol. 2020 Mar 30. [Epub ahead of print] doi: 10.23736/S0393-2249.20.03861-8.
- [5] Amparore D, Claps F, Cacciamani GE, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on urology residency training in Italy. Minerva Urol Nefrol. 2020 Apr 7. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03868-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32253371
- [6] Principi di riferimento della proposta di delibera della Regione Toscana in merito al mantenimento e miglioramento del percorso trapiantologico in corso di pandemia da COVID-19 al fine di garantire l'accesso al trapianto delle persone con insufficienze d'organo terminali. Organizzazione Toscana Trapianti (OTT). https://www.regione.toscana.it/trapianto-di-organi-tessuti-e-cellule

- [7] Centro Nazionale Trapianti:
- http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/archivioDatiCnt.jsp
- [8] https://www.esot.org/news/latest-news/esot-statement-covid-19-outbreak
- [9] https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
- [10] https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-increased
- [11] https://tts.org/tid-about/tid-presidents-message/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-id-clinicians
- [12] https://tts.org/tid-about/tid-presidents-message/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-id-clinicians
- [13] https://www.notifylibrary.org/background-documents#SARS-CoV-2
- [14] https://www.ebmt.org/ebmt/news/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-march-16-2020; https://www.astct.org/connect/astct-response-to-covid-19
- [15] Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. Eur Urol 2020 (In Press). Available at: https://els-jbs-prod

cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/eururo/EURUROL-D-20-00406-1585767753670.pdf

- [16] https://www.urofrance.org/base-bibliographique/covid-19-suspension-provisoire-lactivite-transplantation-renale-et-rein-pancrea-en-france
- [17] https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/18190/covid-19-bulletin-5-02042020.pdf
- [18] [https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/18222/daily-numbers-080420.pdf].
- [19] https://unos.org/news/covid-19-updates-april-7-2020/
- [20] https://www.myast.org/about-ast/presidents-blog/ast-covid-19-update;
- [21] https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant candidates-and-recipients
- [22] Moris D, et al. Organ Donation During the Coronavirus Pandemic: An Evolving Saga in Uncharted Waters. Transpl Int. 2020 Apr 12. doi: 10.1111/tri.13614
- [23] NHS Blood and Transplant:

https://www.odt.nhs.uk/

- [24] Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; doi:10.1001/jama.2020.3786
- [25] American Society of Transplant Surgeons:

https://asts.org/advocacy/covid-19-resources/asts-covid-19-strike-force#.XpdAL1MzZ-U

[26] American Society of Transplant Surgeons:

 $https://asts.org/advocacy/covid-19-resources/asts-covid-19-strike-force/asts-covid-19-strike-force-organ-retrieval-guidance\#.Xpc_fVMzZ-U$

vers#2/15 Aprile 2020

[27] Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. EClinicalMedicine 000 (2020) (In Press); available at:

https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930075-4

[28] Società Italiana di Nefrologia:

https://sinitaly.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf

[29] Centro Nazionale Trapianti:

http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=542

[30] Centro Nazionale Trapianti:

http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=545

[31] Centro Nazionale Trapianti:

http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=548

Vincenzo Li Marzi

Chirurgia Urologica Robotica, Miniinvasiva e dei Trapianti Renali Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze +39 0557949064

vlimarzi@hotmail.com