

Prevenzione della trasmissione di malattie infettive

Paolo Antonio Grossi

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Riassunto

L'articolo presenta una panoramica completa degli aspetti relativi alla sicurezza del donatore di organi finalizzata a prevenire possibili malattie infettive al ricevente. Vengono descritte le patologie infettive potenzialmente trasmissibili dal donatore d'organi, la valutazione infettivologica e l'attribuzione del livello di rischio.

Parole chiave

Prevenzione, trasmissione, malattie infettive, trapianto.

Prevention of infectious diseases transmission

Summary

The article presents all aspects related to organ donor safety aiming at preventing possible infectious diseases to the recipient. Infectious diseases are listed as well as the evaluation of the patient and his potential risk level.

Key words

Prevention, transmission, infectious diseases, transplant.

Introduzione

L'esito di un trapianto da donatore cadavere dipende da molteplici fattori, legati in parte alle condizioni del ricevente ed in parte alle caratteristiche del donatore. La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo. Nonostante il costante e significativo incremento del numero di donatori registrato in Italia negli ultimi anni, la possibilità di soddisfare le richieste di trapianto di rene, cuore, polmone e fegato rimane ancora insufficiente. L'insufficiente reperimento di donatori, il rapporto rischi/benefici attesi con il trapianto e i tempi di ischemia degli organi condizionano modalità e tempi della valutazione di idoneità del potenziale donatore. Nonostante questi limiti e pur considerando che nella pratica trapiantologica il rischio di trasmissione di patologie sia infettive che neoplastiche è sempre presente, qualsiasi organo prelevato a scopo di trapianto deve avere una qualità accettabile e non deve esporre il ricevente a rischi inaccettabili.

A tale scopo, come sancito dal decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2002: "Disposizioni in materia di criteri e modalità per la certificazione di idoneità degli organi prelevati a scopo di trapianto", sono state redatte a cura del Centro Nazionale Trapianti le linee guida sulla sicurezza del donatore d'organi.

Le attuali linee guida (www.trapianti.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_1277_allegato.pdf) sono state realizzate per stabilire le modalità operative del processo di valutazione del rischio e per definire i livelli di rischio accettabili/non accettabili per l'utilizzo degli organi, partendo dal presupposto che un ricevente con una breve attesa di vita può essere disposto ad accettare il rischio di trasmissione di malattie o di fallimento del trapianto. Al fine di consentire l'utilizzo di organi da donatori ad "idoneità relativa", quali donatori con infezione da virus dell'epatite B o C per riceventi che abbiano la medesima infezione, donatori con batteriemia o meningite batterica, sono stati stilati degli specifici protocolli.

Poiché qualunque paziente può diventare candidato per il trapianto con un organo a rischio "non standard", occorre ottenere il suo consenso informato al momento dell'inserimento in lista con conferma al momento della convocazione in caso di disponibilità dell'organo. Tale operatività ha comportato nel recente passato alcune difficoltà applicative, soprattutto per i candidati a trapianto renale, spesso seguiti da centri di dialisi diversi dal centro trapianti. Il miglioramento dei processi di comunicazione con l'introduzione di adeguati

spazi informativi per i candidati rappresenta un obiettivo prioritario da implementare nell'immediato futuro. La consegna al paziente dei moduli di consenso informato affinché lo stesso possa valutarli con l'ausilio di medici di fiducia, procedura adottata da alcuni centri trapianto italiani, può consentire al paziente l'acquisizione di maggiore consapevolezza e prevenire futuri contenziosi.

Nel presente capitolo verranno descritte le problematiche connesse, limitatamente agli aspetti infettivologici, alla definizione del livello di rischio del donatore d'organo nel rispetto di quanto previsto dalle attuali linee guida. L'accertamento dell'idoneità dei tessuti è per molti aspetti sovrapponibile a quanto previsto per il donatore d'organo, ma presenta peculiarità specifiche sancite dalla direttiva europea 2004/23/EC, recepita nel 2007 dallo Stato Italiano (www.trapianti.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_1278_allegato.pdf).

Individuazione di patologie infettive potenzialmente trasmissibili nel donatore d'organi

Ai fini della donazione è indispensabile raccogliere una anamnesi accurata. L'anamnesi, raccolta utilizzando criteri standardizzati, riguarderà almeno i seguenti punti: occupazione ed attività ricreative, abitudini sessuali, uso di sostanze stupefacenti, viaggi in aree endemiche per specifiche patologie (malaria, West Nile, ecc.), morsi di animali (cani, pipistrelli, criceti, ecc.), malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, malattie ad eziologia completamente o parzialmente sconosciuta. L'anamnesi deve indagare la possibile presenza di malattie infettive diffuse in atto in altri membri della famiglia (per esempio, malattie esantematiche in fratelli di donatore pediatrico).

È inoltre indispensabile sottoporre il potenziale donatore ad indagini sierologiche atte ad individuare la presenza di patologie infettive in atto o pregresse potenzialmente trasmissibili (tabella I). Alle indagini riportate in tabella I possono essere aggiunti tutti gli accertamenti che si renderanno necessari per la corretta valutazione del rischio specifico del donatore. Deve essere noto che, sebbene non esistano oggi test sierologici standardizzati in grado di garantire una diagnostica adeguata nei ristretti tempi della donazione, l'infezione da HHV-8 presenta elevati tassi di sieroprevalenza in alcune regioni italiane e si rende pertanto necessario sviluppare strategie in grado di individuare precocemente l'eventuale sieropositività del donatore. Inoltre, vivono oggi in Italia numerosi immigrati provenienti da aree del globo caratterizzate dalla presenza di infezioni endemiche, non riscontrabili alle nostre latitudini. È indispensabile ad esempio effettuare la ricerca dei plasmodi malarici in donatori di etnia africana per i quali non sia possibile escludere un recente soggiorno nel paese d'origine.

Indagini il cui risultato deve essere disponibile per la valutazione di idoneità del donatore	Indagini biomolecolari supplementari da effettuare a donatori per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo o i risultati di esami di laboratorio facciano emergere dubbi	Indagini il cui risultato può essere disponibile anche dopo il trapianto e che non pregiudicano pertanto l'idoneità del donatore
<ul style="list-style-type: none"> • anticorpi anti-HIV-1, 2 • anticorpi anti-HCV • HBsAg, HBsAb, HBeAb. In caso di riscontro di HBsAg positività andrà effettuata la ricerca di HBeAg, HBeAb, anti-HDV IgG e, se possibile IgM, e/o HDVAg e/o HDV-RNA • Sierologia Lue (TPHA o FTA-ABs e VRDL o RPR) 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-RNA e/o • HCV-RNA e/o • HBV-DNA e/o • HDV-RNA 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV (anticorpi IgG) • HSV-1 e 2 (anticorpi IgG) • EBV (anti-VCA-IgG, anti-EBNA, anti-EA) • VZV (anticorpi IgG) • Toxoplasma (anticorpi IgG)

Tabella I. Valutazione sierologica/virologica del potenziale donatore d'organi.

È attualmente oggetto di valutazione da parte del Centro Nazionale Trapianti l'integrazione delle linee guida vigenti che preveda il miglioramento della scheda di raccolta anamnestica nonché indicazioni specificamente dirette all'evidenziazione di agenti infettivi quali HHV-8 o *Trypanosoma cruzi* responsabile della malattia di Chagas in soggetti provenienti dall'America Latina, mediante l'indicazione di laboratori in grado di effettuare nei tempi richiesti le indagini sierologiche specifiche.

Va infine sottolineato che le indagini sierologiche andrebbero effettuate su campioni di sangue ottenuti prima della somministrazione di sangue, emoderivati o altri fluidi in grado di indurre emodiluizione.

Percentuali di emodiluizione $\geq 50\%$ rendono infatti scarsamente interpretabili i risultati delle indagini sierologiche. Esistono comunque algoritmi codificati che consentono di valutare accuratamente l'entità dell'emodiluizione e l'eventuale impatto sui risultati delle indagini microbiologiche (appendici 1-3). Oltre all'emodiluizione è indispensabile verificare che il campione non risulti massivamente emolizzato. False positività sierologiche, in particolare per HBsAg, vengono infatti frequentemente riscontrate quando si analizzano campioni emolizzati. È inoltre di fondamentale importanza utilizzare test diagnostici di comprovata affidabilità. Poiché non è infrequente il riscontro di false positività con l'utilizzo di alcuni test di laboratorio tuttora in fase di validazione, se ne sconsiglia l'utilizzo nello screening del donatore. I test di screening e di conferma devono essere effettuati in laboratori che presentino i requisiti di accreditamento previsti dalle normative vigenti.

Nel febbraio 2007 nel nostro paese, la ritardata segnalazione della positività di un test anti-HIV effettuato per la conservazione delle valvole cardiache ha evidenziato una carente organizzazione generale dei laboratori ed evidenti mancanze nella refertazione delle analisi effettuate. In seguito a tale incidente, in data 13 marzo 2007, il Ministro della Salute ha inviato una lettera ai coordinatori regionali e interregionali delle attività di trapianto nella quale è stata raccomandata l'adozione a livello nazionale delle raccomandazioni formulate dalla Regione Toscana per quanto riguarda i laboratori coinvolti nella valutazione del potenziale donatore di organi e tessuti mediante indagini virologiche. In particolare si tratta di:

- ☐☐ adozione di procedure informatiche per il trasferimento dei risultati dagli strumenti di misura al sistema gestionale informatico di laboratorio, eliminando trascrizioni manuali dei risultati;
- ☐☐ adozione di procedure informatiche e/o strumenti grafici utili alla messa in evidenza dei risultati che determinano inidoneità assoluta del donatore (grassetto, maiuscolo, sottolineato, ecc.);
- ☐☐ indicazione nel referto, oltre alla valutazione positivo/negativo, del valore numerico prodotto dallo strumento e della relativa soglia di positività;
- ☐☐ controllo da parte di 2 operatori della congruità dei risultati strumentali con i risultati refertati, producendo un referto a doppia firma;
- ☐☐ attivazione per le strutture di laboratorio dedicate a quanto in oggetto di percorsi di accreditamento e/o certificazione, al fine del miglioramento degli standard qualitativi.
- In aggiunta alle raccomandazioni di cui sopra, il Ministero della Salute, in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti, ha avviato una "Rilevazione sulla sicurezza delle attività trapiantologiche" con particolare riferimento alle procedure per garantire donazione e trapianto sicuri. Obiettivo sono la revisione e l'aggiornamento delle linee guida per la sicurezza nella rete trapiantologica nazionale, per evitare al massimo gli errori in un settore che rappresenta una delle eccellenze del Servizio Sanitario Nazionale ed è uno dei più complessi per tecnologie e aspetti organizzativi. I risultati del questionario sono stati pubblicati all'inizio del 2008 e sono consultabili sul sito del Centro Nazionale Trapianti (www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_756_allegato.pdf).

Attribuzione del donatore ai diversi livelli di rischio

1 Rischio inaccettabile (criteri di esclusione assoluti; nessun organo può essere utilizzato a scopo di trapianto). Rientrano in questo ambito i donatori con le seguenti condizioni:

- a. Sieropositività per HIV-1 o HIV-2. Nonostante i notevoli progressi nella terapia abbiano condizionato un significativo incremento della sopravvivenza ed il miglioramento della qualità di vita dei pazienti con infezione da HIV, l'assenza di terapie eradicanti rende la presenza di infezione da HIV criterio di esclusione assoluto dalla donazione. È pertanto fondamentale mettere in atto tutte le misure finalizzate ad escludere con il più elevato indice di sicurezza la presenza di tale infezione. In aggiunta alle indagini sierologiche (ricerca di anticorpi anti-HIV; si rammenta che i test commerciali oggi disponibili consentono l'evidenziazione degli anticorpi diretti nei confronti di HIV-1 e HIV-2), l'anamnesi e l'esame obiettivo rappresentano certamente elementi fondamentali nell'individuare soggetti con comportamenti a rischio. Soggetti o i loro partner sessuali che sono nati o vissuti dopo il 1977 in determinati paesi africani (Cameroon, Central African Republic, Chad, Congo, Equatorial Guinea, Gabon, Niger,

Nigeria) per poter essere considerati idonei devono essere valutati per la presenza di anticorpi anti-HIV con test che siano in grado di evidenziare gli anticorpi diretti contro il virus HIV di gruppo O₂. Il reperimento di tatuaggi cutanei, in passato ritenuto quasi certamente indicativo di appartenenza a categorie di soggetti frequentemente avvezzi a comportamenti a rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, merita una rivisitazione. È infatti oggi pratica comune, soprattutto nelle giovani generazioni, il ricorso al tatuaggio. Tali tatuaggi vengono oggi frequentemente praticati in strutture autorizzate che rispettano i criteri di legge per la prevenzione della trasmissione di agenti infettivi. La presenza di uno o più tatuaggi non deve pertanto rappresentare criterio di esclusione assoluto. Il criterio temporale di effettuazione del tatuaggio consente di ritenere sufficiente la negatività della ricerca degli anticorpi anti-HIV, quando il tatuaggio sia stato effettuato da oltre 3 mesi prima della donazione, per considerare il paziente a rischio standard per quanto attiene l'infezione da HIV. Se il tatuaggio è stato effettuato oltre i 15 giorni precedenti la donazione, in struttura non autorizzata, la negatività della ricerca di HIV-RNA su sangue periferico consente di escludere l'infezione da HIV e di considerare il donatore a rischio standard. Se l'anamnesi o l'esame obiettivo esterno fanno porre il sospetto di qualche elemento rilevante agli effetti dell'idoneità del donatore, è necessario approfondire l'indagine con adeguati esami di laboratorio o strumentali ed, eventualmente, ricorrere al parere degli esperti del Centro Nazionale Trapianti.

Nell'impossibilità di raccogliere l'anamnesi, per poter considerare idoneo il donatore, sarà necessario eseguire esami ed indagini volti ad identificare l'eventuale esistenza di uno dei fattori di esclusione (esami infettivologici biomolecolari per le infezioni da HIV, HCV, HBV, eseguiti da laboratori provvisti di adeguate competenze specialistiche ed adeguate esperienze di settore, in modo da ridurre al minimo il "periodo finestra")³⁻⁶. Se tali accertamenti risultano negativi il donatore può essere considerato a rischio potenzialmente elevato per patologie infettive trasmissibili per i dettagli del quale si rimanda al paragrafo specifico.

Analogo livello di rischio viene attribuito ai donatori per i quali, nonostante la negatività di HIV-RNA, HCV-RNA e HBV-DNA su sangue periferico, emergano o l'utilizzo di stupefacenti (oppiacei o altre sostanze per via endovenosa, cocaina anche se fumata o assunta per via inalatoria, crack, ecc.)^{7,8} o comportamenti ad elevato rischio di acquisizione dell'infezione da HIV nei 15 giorni precedenti la donazione. Qualora l'utilizzo di stupefacenti per via endovenosa o il comportamento ad alto rischio sia avvenuto oltre i 15 giorni precedenti la donazione, la negatività della ricerca di HIV-RNA su sangue periferico consente di escludere l'infezione da HIV e di considerare il donatore idoneo con livello di rischio standard se non emergano altri elementi che comportino l'attribuzione ad un differente livello di rischio (calcolato per HCV se emerge la presenza di una infezione da HCV).

- b. Sieropositività contemporanea per HBsAg ed HDV. L'indisponibilità di terapie efficaci per il controllo dell'infezione da HDV e la rapidità di progressione di co-infezioni HBV-HDV rendono inaccettabili i donatori con tale condizione. Anche in questo caso la fase iniziale di applicazione delle linee guida e dei protocolli ad esse correlati ed in particolare quello per l'utilizzo dei donatori con HBsAg positività ha comportato alcuni problemi⁹. L'infezione da virus delta è infatti piuttosto rara e di conseguenza molti laboratori hanno cessato di effettuare le indagini diagnostiche per il virus delta. È pertanto fondamentale che i centri che ritengono di utilizzare i donatori HBsAg positivi compiano uno sforzo organizzativo congiuntamente con le strutture laboratoristiche di riferimento affinché possa essere effettuata la ricerca di antigeni e/o anticorpi anti-HDV nei tempi utili per il prelievo degli organi. Si rammenta a tale proposito che in presenza di infezione cronica la presenza di anticorpi anti-HDV di tipo IgG permane indefinitamente a titolo elevato e pertanto il riscontro di anti-HDV-IgG è di per se sufficiente per l'individuazione della presenza del virus delta. Alternativamente o ad integrazione della ricerca delle IgG specifiche può essere effettuata la ricerca dell'antigene di HDV o, ove possibile, la ricerca di HDV-RNA. Le IgM specifiche tendono a negativizzarsi nel tempo e pertanto sarebbe preferibile utilizzare la ricerca di tali anticorpi unitamente alla ricerca di IgG, HDV-Ag o HDV-RNA.
- c. Infezioni sistemiche sostenute da microrganismi per i quali non esistono opzioni terapeutiche praticabili (batteri e micobatteri multiresistenti, SARS, West Nile, Chickungunya). Lo sviluppo di infezioni sostenute da batteri multiresistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un

problema emergente nel mondo occidentale. Epidemie nosocomiali da *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Klebsiella pneumoniae* vengono infatti sempre più frequentemente riportate¹⁰⁻¹⁴. La presenza di infezioni sistemiche sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili costituisce criterio di esclusione assoluta dalla donazione. Tale restrizione si applica anche a casi di infezione tubercolare sostenuti da ceppi Mdr-Tb o Xdr-Tb. Nonostante la tubercolosi sia una malattia prevenibile e curabile, essa costituisce ancora oggi una delle emergenze sanitarie più drammatiche, tanto da essere stata dichiarata emergenza globale nel 1993 dall'Oms per l'enorme carico sanitario, economico e sociale che la accompagna. Una forma di tubercolosi resistente ai farmaci particolarmente pericolosa è la Mdr-Tb (*multidrug resistant*), malattia provocata da batteri resistenti almeno ai due medicinali di prima linea anti Tb più potenti, l'isoniazide e la rifampicina. La Mdr-Tb va quindi curata necessariamente con farmaci di seconda linea.

Secondo l'Oms, la Mdr-Tb è ormai presente praticamente in ogni area del mondo e costituisce uno dei problemi più importanti nel controllo e trattamento della Tb. In alcuni casi, attualmente ancora piuttosto rari, la Mdr-Tb può trasformarsi in una forma di infezione ancora più difficile da trattare, in quanto resistente anche ai farmaci di seconda linea, e definita per questo Xdr-Tb (*extensively drug-resistant*). In particolare, secondo la definizione data dalla task force dell'Oms nell'ottobre 2006, la Xdr-Tb è la forma di tubercolosi resistente anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno tre dei farmaci di seconda linea iniettabili.

I flussi migratori connessi alla globalizzazione e alla disponibilità di vettori aerei in grado di trasportare in poche ore individui da una parte all'altra del globo aprono nuove problematiche. L'epidemia di SARS verificatasi nella primavera del 2003 che ha interessato Cina, Hong Kong, Taiwan, Singapore, Vietnam, Canada, Stati Uniti e, pur senza trasmissione locale, numerosi stati europei ha chiaramente messo in luce la necessità di rivedere i regolamenti sanitari internazionali e di realizzare modelli comportamentali atti a ridurre al minimo il rischio di trasmissione dell'infezione con il trapianto di organi. Nell'agosto 2007 si è verificata per la prima volta nel continente europeo e specificamente in Italia un'epidemia da virus Chikungunya. La Chikungunya è una malattia virale caratterizzata da febbre acuta e trasmessa dalla puntura di zanzare infette. La prima epidemia nota è stata descritta nel 1952 in Tanzania, anche se già nel 1779 era stata descritta un'epidemia in Indonesia forse attribuibile allo stesso agente virale. A partire dagli anni Cinquanta, varie epidemie di Chikungunya si sono verificate in Asia e in Africa. In Europa nell'agosto 2007 sono stati notificati i primi casi autoctoni in Emilia Romagna. Il virus responsabile della chikungunya appartiene alla famiglia delle togaviridae, del genere degli alphavirus. È trasmesso dalle zanzare del genere *Aedes*, come *Aedes aegypti* (la stessa che trasmette la febbre gialla e la dengue) ed è presente soprattutto in zone rurali, mentre è raro o addirittura assente in vicinanza dei centri abitati. Un altro importante vettore è *Aedes albopictus*, comunemente chiamata zanzara tigre, che è anche presente nei centri abitati del nostro paese. Questa zanzara è considerata il vettore che ha determinato la diffusione di questo virus nelle isole dell'area indiana. Inoltre anche varie specie del genere *Culex*, sono state indicate come potenziali vettori per questo agente virale. Al fine di evitare la trasmissione dell'infezione attraverso tessuti o organi per trapianto, nel settembre 2007 il Centro Nazionale Trapianti ha consigliato l'adozione delle seguenti misure per la selezione di eventuali donatori: non possono essere considerati potenziali donatori:

- tutti i soggetti senza segni di infezione che provengano o che abbiano soggiornato nella zona interessata dall'epidemia (territori dei comuni di Ravenna, Cervia, Cesena) anche solamente per alcune ore nelle 3 settimane precedenti la donazione;
- i soggetti che abbiano contratto l'infezione, per un periodo di 3 settimane dalla cessazione della febbre;
- i soggetti con infezione in atto.

In caso di segnalazione di donatore di organi di soggetti con pregressa infezione o soggetti che siano stati a contatto con zone interessate dall'epidemia, è possibile considerare il donatore idoneo se vengono effettuate indagini molecolari in grado di escludere l'infezione. In questi casi è necessario interpellare gli esperti nazionali (second opinion). I test diagnostici saranno

effettuati presso l'Istituto di Microbiologia dell'Ospedale S. Orsola di Bologna e presso il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. La procedura diagnostica verrà seguita dagli esperti nazionali che individueranno il livello di rischio e sarà successivamente codificata con un algoritmo specifico. Per i donatori viventi di tessuti che provengono o abbiano soggiornato in zone interessate dall'epidemia e che risultano asintomatici si richiede una quarantena del tessuto donato per un periodo della durata di 4 settimane successivamente alla donazione, con contemporanea osservazione clinica del donatore. Se al termine di tale periodo non si sono presentati segni di infezione il tessuto potrà essere rilasciato. Tali indicazioni sono state revocate nell'inverno 2007 e, in virtù del non verificarsi di nuovi focolai epidemici nel nostro paese, non sono state ad oggi ripristinate. Al fine di evidenziare precocemente eventuali recrudescenze nella diffusione del virus prosegue il monitoraggio ad opera dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'E-CDC. Nel corso dell'estate 2008 un solo caso di importazione è stato riportato in Italia.

Un'altra problematica che sta assumendo crescente rilevanza è rappresentata dall'infezione da virus West Nile. Il virus West Nile (prende il nome dal distretto dell'Uganda dove è stato isolato la prima volta nel 1937) è un flavivirus diffuso in Africa, Asia orientale e Medio Oriente, Europa orientale; il virus è simile al virus dell'Encefalite di St. Louis, presente da anni negli USA. Diverse epidemie sono riportate (le più importanti in Israele, 1951-1954 e 1957, e Sudafrica, 1974). Negli anni '90 si è osservato un aumento dell'incidenza dell'infezione nell'uomo e/o nei cavalli (Romania 1996; Marocco 1996; Tunisia 1997; Italia 1998; Russia, Stati Uniti 1999; Israele, Francia e Stati Uniti 2000), una maggior gravità clinica e un'alta moria di uccelli. L'infezione si contrae per puntura della zanzara infetta (del genere *Culex*) e può colpire oltre all'uomo: uccelli, cavalli ed altri mammiferi (inclusi animali domestici). Non sembra che l'infezione possa trasmettersi direttamente da uomo ad uomo o dall'animale all'uomo. Nelle zone a clima temperato l'infezione si verifica soprattutto alla fine dell'estate ed inizio autunno; nei Paesi caldi invece si manifesta durante tutto l'anno. L'infezione può decorrere in modo asintomatico o con sintomi modesti; raramente (< 1%) causa, specie in soggetti anziani, una grave forma di meningoencefalite¹⁵. Nel 2002 e nel 2005 sono stati descritti negli Stati Uniti d'America casi di trasmissione di west nile virus con il trapianto d'organo^{16,17}. I pazienti trapiantati hanno presentato quadri gravi di malattia con elevata letalità. Negli Stati Uniti d'America, dove la problematica è particolarmente sentita, sono stati effettuati studi atti a valutare l'opportunità di sottoporre tutti i donatori a screening per la ricerca di anticorpi anti-West Nile virus. L'analisi costo-beneficio non ha peraltro fornito risultati favorevoli e non si ritiene pertanto di sottoporre a screening tutti i potenziali donatori¹⁸. È evidente che qualunque donatore che decede a causa di encefalite debba essere indagato estensivamente: sia cercando di ricostruire il più dettagliatamente possibile l'anamnesi epidemiologica sia attraverso l'effettuazione di indagini sierologiche e virologiche che prevedano anche test tesi ad evidenziare la presenza del virus West Nile.

Virus della rabbia. La rabbia è una encefalite acuta causata da virus del genere *Lyssavirus*, famiglia *Rhabdoviridae*, e risulta quasi sempre fatale nei soggetti non vaccinati. Nonostante il virus sia presente nei serbatoi animali, l'infezione umana è rara nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti d'America sono stati infatti riportati 2 casi nel 2003. Colpisce animali selvatici e domestici e si può trasmettere all'uomo e ad altri animali attraverso il contatto con saliva di animali malati, quindi attraverso morsi, ferite, graffi, soluzioni di continuo della cute o contatto con mucose anche integre. Il cane, per il ciclo urbano, e la volpe, per il ciclo silvestre, sono attualmente gli animali maggiormente interessati nella nostra realtà epidemiologica mentre il pipistrello è l'animale più frequentemente in causa negli Stati Uniti. Sebbene la trasmissione del virus della rabbia con il trapianto di cornea è stato descritto nel passato, nessun caso di trasmissione ascrivibile al trapianto di organi è stato riportato sino al maggio 2004 quando sono stati riportati 4 decessi negli Stati Uniti in riceventi di organi da un donatore deceduto per encefalite da causa sconosciuta¹⁹. Nel febbraio 2005, il Deutsche Stiftung Organtransplantation (Fondazione tedesca per i trapianti d'organo, www.dso.de) ha inoltre comunicato la possibilità che ci fossero tre casi di rabbia tra i sei pazienti che avevano ricevuto organi da una donatrice morta a fine dicembre 2004. La segnalazione di tali trasmissioni, risultando impossibile

formulare una diagnosi di certezza nei tempi ristretti della donazione, sottolinea la necessità di un'accurata anamnesi finalizzata ad evidenziare situazioni potenzialmente a rischio. Il donatore che ha trasmesso la rabbia ai 4 riceventi negli Stati Uniti era stato infatti morso da un pipistrello, ma tale informazione è emersa solo tardivamente.

Virus della coriomeningite linfocitaria. Nei soggetti immunocompetenti, l'infezione da virus della coriomeningite linfocitaria (LCMV), un virus a RNA della famiglia degli arenavirus, è generalmente asintomatica o causa una meningite a liquor limpido, in genere autolimitante e di lieve entità. L'infezione contratta durante la gravidanza può comportare trasmissione verticale con gravi conseguenze sul prodotto del concepimento, soprattutto se l'infezione viene contratta nel primo o secondo trimestre di gravidanza. Indagini sieroepidemiologiche negli Stati Uniti hanno documentato un tasso di sieropositività del 5% nella popolazione generale. Il topo domestico è il serbatoio principale dell'infezione con tassi di prevalenza variabili dal 5% al 40%; l'infezione può essere trasmessa anche ad altri roditori (criceti, ecc.), spesso coinvolti nella trasmissione dell'infezione all'uomo. Gli animali possono risultare malati o asintomatici. Con l'eccezione della trasmissione verticale, la trasmissione interumana non è mai stata riportata. Nel 2003 è stato riportato il decesso per meningoencefalite associata all'infezione da LCMV di soggetti sottoposti a trapianto d'organo solido in Wisconsin. Nel maggio 2005 i Centers for Disease Control hanno ricevuto la segnalazione dell'insorgenza di una sindrome clinica grave in quattro pazienti che avevano ricevuto l'organo dallo stesso donatore. A tutti e quattro i riceventi è stata diagnosticata una infezione da virus della coriomeningite linfocitaria. Le indagini effettuate hanno potuto evidenziare che la donatrice aveva recentemente acquistato un criceto che è risultato infetto con il virus della coriomeningite linfocitaria. Sebbene l'infezione acuta da LCMV nel donatore rappresenti un evento raro, i casi recentemente riportati evidenziano l'importanza dell'accuratezza dell'anamnesi nel prevenire la trasmissione di infezioni²⁰.

- d. Malattie da prioni accertate. L'altra condizione che rappresenta un criterio di esclusione assoluto è la presenza di una malattia da prioni documentata. Il morbo di Creutzfeldt-Jakob (CJD) è una malattia neurodegenerativa rara e conduce alla morte chi ne è colpito. La malattia prende il nome dai due medici che fra il 1920 e il 1921 riconobbero i primi casi (sebbene oggi questi sembrano piuttosto atipici). La malattia rientra fra le encefalopatie spongiformi per l'aspetto che acquistano i tessuti cerebrali dei pazienti colpiti. A tutt'oggi si riconoscono diverse forme del morbo. Quella più frequente (circa l'85 per cento dei casi) è la forma sporadica: non è ancora nota la causa e colpisce generalmente persone di età superiore ai 50 anni. I sintomi tipici comprendono una progressione rapida verso uno stato di demenza, a cui è associato un andamento molto particolare dell'elettroencefalogramma. Nel tessuto cerebrale, la malattia porta a lesioni ("buchi", da cui il nome encefalopatia spongiforme, riferito alla CJD) accompagnate da placche amiloidi, ossia accumuli di particolari proteine.

La nuova variante. È forse la forma di CJD che ha riscosso maggiore eco, la nuova variante del morbo di Creutzfeldt-Jakob (nvCJD), quella legata al consumo di carne bovina infetta, identificata per la prima volta nel 1996. I primi casi risalgono alla metà degli anni '90, in Inghilterra. Rispetto alla forma sporadica, colpisce principalmente persone in giovane età (dai 15 ai 50 anni) con una sopravvivenza media di circa 15 mesi. Il periodo di incubazione è tuttora ignoto, ma svariate indagini lo posizionano in un arco di tempo che va da 4 a 40 anni. Le persone che ne sono colpite mostrano disturbi di tipo sensoriale, accusano forti dolori, perdita di memoria, movimenti involontari, fino a un vero e proprio stato demenziale, al mutismo e all'immobilità, fino alla morte. Dal punto di vista clinico, rispetto alla CJD sporadica, le lesioni cerebrali sono più estese, le placche amiloidi sono più allungate e maggiormente circondate dai buchi che caratterizzano la struttura spongiforme. Inoltre in questa forma si osservano gli accumuli della proteina patologica non solo a livello cerebrale, ma anche nel tessuto linfatico, fra cui le tonsille. Tutti elementi che fin dall'inizio hanno fatto pensare ai ricercatori di essere di fronte a una nuova forma di encefalopatia. Si aggiungono poi particolari aspetti dell'elettroencefalogramma, oltre alla presenza di una proteina particolare (frammento 14-3-3) nel liquor, il liquido cerebrospinale. Per quanto riguarda la modalità di trasmissione, la

questione è ancora molto controversa in ambiente scientifico. Molti identificano l'agente infettivo in una proteina mutata: il prione (dall'inglese, PRoteinaceous Infectious ONE). Si tratterebbe di una forma modificata e quindi patologica della normale proteina prionica: effetto e causa del contagio. L'estrema resistenza di queste molecole modificate le renderebbe in grado di sopportare senza degradarsi molti processi di lavorazione della carne e di entrare nell'organismo umano per via alimentare. Da qui poi riuscirebbero a raggiungere il sistema nervoso centrale e lì ad attaccare le proteine prioniche "sane", inducendo la modificazione patologica alla base del decorso della malattia. Si tratta, comunque, ancora di ipotesi, tuttora al vaglio delle indagini. La CJD è un'encefalopatia spongiforme per la quale non è stato ancora possibile elaborare un'indagine diagnostica che consenta di confermare la diagnosi clinica. La diagnosi di certezza, infatti, si ottiene esclusivamente attraverso lo studio di tessuto cerebrale da autopsia. Appare quindi evidente la fondamentale importanza che riveste il riscontro autoptico nei pazienti deceduti con sospetto clinico di CJD, sia per una definizione diagnostica sia per una corretta valutazione epidemiologica di questa patologia nel territorio nazionale^{21,22}.

- 2 **Rischio aumentato ma accettabile.** Rientrano in questo ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzi la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi è giustificato dall'urgenza o dalla particolare condizione clinica del/i ricevente/i (per esempio, trapianto di fegato, cuore e polmone da donatore HCV o HBsAg positivo in ricevente urgente che non presenti la stessa infezione). La trasmissione di HBV o HCV con il trapianto d'organi è ampiamente documentata e per tale ragione gli organi di tali donatori sono stati raramente utilizzati nel passato. La disponibilità di farmaci antivirali sia per il trattamento dell'epatite B che C consente oggi di mettere in atto strategie terapeutiche in grado di minimizzare i danni correlati alla trasmissione di questi agenti infettivi. Per pazienti in condizioni di urgenza clinica, che non presentino la stessa infezione, previa adeguata informazione e sottoscrizione di consenso informato è quindi possibile utilizzare con ragionevole garanzia di successo gli organi di questi donatori. Nell'esperienza personale (dati non pubblicati) l'utilizzo di cuori da donatori anti-HCV positivi per riceventi anti-HCV negativi ha comportato la trasmissione dell'infezione a 4/7 (57,1%) riceventi in condizioni terminali. I dati di sopravvivenza dei riceventi risultano sovrapponibili a quelli di riceventi di cuore da donatore anti-HCV negativi e si è osservata unicamente una modesta alterazione della funzionalità epatica nel corso del follow-up. Rientrano inoltre nell'ambito del rischio aumentato ma accettabile svariate situazioni che difficilmente possono essere previste a priori.

3. Rischio calcolato (criteri relativi a protocolli per trapianti elettivi).

Rientrano in questo livello i casi in cui la presenza di uno specifico agente patogeno o stato sierologico del donatore è compatibile con il trapianto in riceventi che presentino lo stesso agente o stato sierologico, a prescindere dalle condizioni del ricevente (per esempio, donatore HCV positivo per ricevente HCV positivo). Vengono compresi in questo ambito anche i donatori con meningite in trattamento antibiotico mirato da almeno 24 ore e quelli con batteriemia documentata in trattamento antibiotico mirato. Qualora ci fossero dubbi possono essere interpellati gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion).

- a. Donatori con infezione da HCV. L'utilizzo di organi da donatori con infezione da HCV da offrire a riceventi con infezione da HCV è pratica diffusa in molti centri statunitensi per sopperire in parte alla scarsità di organi. Nonostante alcuni lavori abbiano evidenziato un rischio aumentato di epatite fibrosante colestatica, la sopravvivenza di organi e pazienti non è risultata differente rispetto ai riceventi di donatori anti-HCV negativi²³⁻²⁷. Inoltre il ricevere un organo da donatore anti-HCV positivo abbrevia significativamente la permanenza in lista d'attesa ed incrementa la sopravvivenza, soprattutto in centri con lunghe liste d'attesa²⁸. Poiché sono scarsamente noti gli effetti dei diversi farmaci immunosoppressori sulla progressione di epatiti da HCV post-trapianto²⁹, nonché i meccanismi e la cinetica della superinfezione di differenti genotipi, sottotipi a quasispecie ed il loro contributo allo sviluppo di epatiti post-trapianto³⁰⁻³², sono stati redatti protocolli specifici, descritti in altro capitolo del presente manuale, per sorvegliare attivamente i riceventi di organi da donatori con infezione da HCV e verificare nel

tempo la sicurezza di tale strategia. Da sottolineare che il trapianto di rene da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV, anche se HCV-RNA negativo a ricevente positivo per gli anticorpi anti-HCV ma negativo per HCV RNA non è consentito. Tale restrizione è da ricondurre alla condizione di portatore “occulto” di infezione da HCV per i quali pur in presenza di negatività di HCV-RNA nel sangue periferico, la ricerca di HCV-RNA su tessuto epatico risulta positiva³³.

- b. Donatori con infezione da HBV. L’infezione da virus B dell’epatite (HBV) continua a rappresentare un problema sanitario globale e l’Organizzazione Mondiale della Sanità stima che vi siano nel mondo almeno 400.000.000 di portatori cronici di HBV³⁴. Non esistono a tutt’oggi studi controllati che abbiano valutato i risultati del trapianto di organi da donatori con infezione attiva da HBV e tale pratica si colloca pertanto nell’ambito della medicina sperimentale. Con riferimento all’utilizzo di donatori HBsAg positivi, esistono infatti solo dati aneddotici³⁵⁻³⁸. L’attuale disponibilità di farmaci antivirali con spiccata attività nei confronti di HBV e la messa a punto di protocolli che prevedono il loro impiego in associazione ad immunoprofilassi passiva può consentire di utilizzare con ragionevole sicurezza gli organi di donatori HBsAg positivi³⁹⁻⁴³. L’utilizzo di donatori con negatività dell’HBsAg e positività degli anticorpi anti-HBc rappresenta una problematica a parte, tuttora oggetto di studio. Gli studi più significativi pubblicati documentano un rischio di trasmissione dell’epatite B variabile dal 13% al 73% nel trapianto di fegato mentre tale rischio è inferiore al 3% nel trapianto di rene e di cuore⁴⁴⁻⁴⁷. L’applicazione dei regimi di profilassi⁴⁸ e il rispetto dei protocolli di followup predisposti a cura del Centro Nazionale Trapianti potrà consentire di valutare nel tempo sicurezza ed efficacia dell’utilizzo di donatori con infezione attiva o occulta da HBV.
- c. Donatori con batteriemia. Storicamente sono stati esclusi dalla donazione pazienti con batteriemie documentate. I dati di letteratura⁴⁹⁻⁵¹ e l’esperienza sino ad oggi acquisita in ambito nazionale consentono di considerare idonei quei donatori per i quali sia noto l’agente responsabile della batteriemia, preferibilmente con disponibilità anche di test di antibioticosensibilità in vitro. Se il paziente è in terapia antibiotica mirata dal almeno 24 ore viene pressoché azzerata la possibilità di trasmissione di agenti infettivi con l’organo trapiantato. È evidente che l’organo non deve essere sede di processi infettivi (lesioni ascessuali, vegetazioni endocarditiche, ecc.) e pertanto l’idoneità dei singoli organi va sempre valutata in sede di prelievo. È pertanto fondamentale acquisire sempre dai potenziali donatori, preferibilmente prima dell’inizio di trattamenti anti-infettivi, campioni per indagini microbiologiche (emoculture, urinocolture, colture di BAL, bronco- o tracheo-aspirati, tamponi da lesioni cutanee) al fine di evidenziare la presenza di agenti infettivi potenzialmente trasmissibili e di impostare antibioticot terapie mirate. I riceventi devono essere debitamente informati dei rischi potenziali, sottoscrivere il modulo di consenso informato e ricevere “profilassi” antibiotica con farmaci attivi nei confronti del microrganismo responsabile della batteriemia nel donatore. La “profilassi”, meglio definita come terapia precoce mirata, va protratta per 10 giorni dopo il trapianto. Come per i riceventi di organi da donatori con infezioni da virus epatitici è fondamentale che i pazienti rientrino in un programma di sorveglianza attiva post-trapianto, che prevede l’effettuazione di indagini microbiologiche di follow-up nonché la compilazione delle apposite schede.
- d. Donatori con meningite. Analogamente a quanto riportato per i donatori con batteriemia, la presenza di meningite batterica non rappresenta criterio di esclusione. Anche in questo caso sia i dati di letteratura⁵² sia un crescente numero di casi osservati a livello nazionale confermano la validità della strategia adottata. L’identificazione del microrganismo e l’inizio di una terapia antibiotica mirata sono in grado di inibire la crescita batterica dei principali agenti responsabili di meningite. La disponibilità dell’analisi chimica del liquor cefalo-rachidiano può rappresentare un valido ausilio per verificare l’efficacia del trattamento instaurato. Il rapido ripristino di normali valori di glicorrachia costituisce infatti un elemento indiretto di efficacia del trattamento instaurato. Anche i riceventi di organi da donatori con meningite devono essere debitamente informati dei rischi potenziali, sottoscrivere il modulo di consenso informato e ricevere terapia precoce mirata con farmaci attivi nei confronti del microrganismo responsabile.

La durata della terapia precoce mirata va protratta per 10 giorni dopo il trapianto. Anche in questo caso è fondamentale che i pazienti rientrino in un programma di sorveglianza attiva post-trapianto, compilando le apposite schede.

4. Rischio non valutabile/rischio potenzialmente elevato per patologie infettive trasmissibili.

Rientrano in questo livello di rischio:

- a. soggetti per i quali il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione. A titolo esemplificativo rientrano in questa categoria donatori per i quali non sia possibile ottenere un'anamnesi accurata o donatori per i quali sia documentata una colonizzazione/infezione di specifici distretti corporei da parte di patogeni multi- o pan-resistenti ai farmaci anti-infettivi ma per i quali non sia disponibile l'esito di emocolture che possano escludere la presenza di batteriemia o donatori nei quali vengano documentate manifestazioni cliniche suggestive per la presenza di un processo infettivo ma non siano state effettuate o non siano ancora disponibili i risultati delle indagini microbiologiche.
- b. Soggetti per i quali dal processo di valutazione emerga che il donatore ha tenuto nelle due settimane precedenti la donazione documentati comportamenti ad elevato rischio di acquisizione di patologie infettive la cui eventuale presenza non è rilevabile anche con l'utilizzo delle più sensibili metodiche di biologia molecolare.

Tali comportamenti sono:

- uso di droghe per via parenterale;
- rapporti sessuali mercenari o promiscui (omo o eterosessuali);
- rapporti sessuali (omo o eterosessuali) con soggetti con documentata infezione da HIV;
- esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
- detenzione in ambiente carcerario.

In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili e/o delle particolari condizioni dei riceventi. Tali condizioni sono:

- *Condizioni salvavita*

- a soggetti candidati al trapianto che si trovino in condizioni di urgenza clinica comprovata e per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione;
- a candidati che abbiano già una infezione da HIV.

- *Condizioni elettive*

- a soggetti con documentata infezione da HIV al momento dell'inserimento in lista o a soggetti che non presentino l'infezione da HIV ma per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione.

Per il trapianto di rene tale condizione si identifica nella presenza di almeno uno tra i seguenti requisiti:

- completa assenza di accessi vascolari e impossibilità di praticare terapia sostitutiva;
- presenza in lista superiore a 10 anni;
- condizione di iperimmunizzazione superiore all'80% per un periodo superiore a 5 anni;
- altri casi particolari concordati con il Centro Nazionale Trapianti.

In ogni caso è raccomandato avvalersi del parere degli esperti della Second Opinion del Centro Nazionale Trapianti. Gli organi di questi donatori, a prescindere dalle condizioni e/o tipologia del ricevente, vanno offerti a candidati che abbiano sottoscritto al momento dell'iscrizione in lista di attesa, o comunque prima che si renda disponibile un organo da donatore con queste caratteristiche, l'apposito modulo di sottoscrizione di adeguata informazione e consenso la cui copia deve essere a disposizione del Centro Nazionale Trapianti e del centro regionale e interregionale di riferimento.

5. Rischio standard. Casi in cui dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili. Anche in caso di rischio standard non è comunque possibile garantire con assoluta certezza l'assenza di patologie potenzialmente trasmissibili. Un accurato processo di valutazione consente peraltro di ridurre al minimo tale rischio. È a mio giudizio indispensabile, analogamente a quanto già in uso da anni in altri paesi, che i centri trapianto provvedano ad educare adeguatamente il candidato al trapianto al fine di renderlo il più possibile edotto di tutto ciò che potrà verificarsi con il trapianto. Un paziente bene informato affronterà con maggiore consapevolezza le potenziali problematiche, limitando i possibili contenziosi spesso legati alla scarsa comunicazione. Le linee guida per le specifiche problematiche rimandano infine a specifici protocolli operativi che stabiliscono i requisiti dei riceventi e modalità e tempi di follow-up. A supporto di tale attività è stato creato un gruppo per la sicurezza che si avvale di "esperti" nei diversi settori (infettivologia, anatomia patologica e medicina legale), nominati dalla Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti e a disposizione 24 ore su 24 per fornire second opinion.

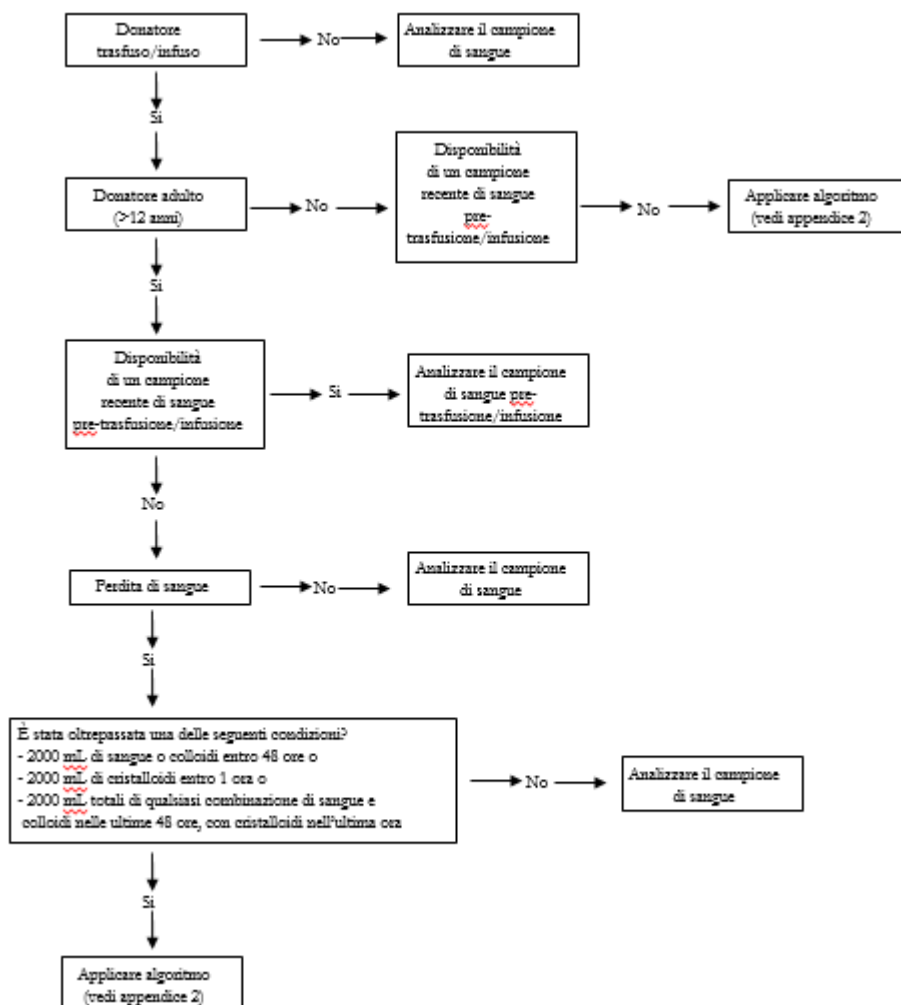
Conclusioni

In conclusione la prevenzione della trasmissione di infezioni con un trapianto d'organo richiede il rispetto di un percorso ben delineato che consenta di ridurre al minimo il rischio per il ricevente. Il presente capitolo non ha peraltro la pretesa di essere esaustivo. Le problematiche con le quali è possibile doversi confrontare sono estremamente eterogenee e vanno affrontate singolarmente. La tubercolosi pregressa, l'infezione da HHV-8, l'echinococcosi, la candiduria, l'infezione luetica pregressa o in atto, la febbre senza evidenze microbiologiche, lesioni cutanee di incerta eziologia, viaggi in aree di endemia per specifiche patologie (malaria, dengue, HTLV-1, ecc.) rappresentano solo alcune delle potenziali situazioni con le quali ci si deve confrontare. Le linee guida consentono di armonizzare l'approccio metodologico anche se spesso è necessario adattarle a specifiche situazioni. La creazione della rete per la sicurezza voluta dal Centro Nazionale Trapianti e la disponibilità della second opinion possono aiutare a risolvere situazioni complesse o controverse. Il rispetto dei protocolli e l'adeguata gestione dei flussi informativi Centro trapianti _ CRR _ CIR _ CNT consentiranno l'acquisizione di adeguata messe di dati tale da consentire nel prossimo futuro di validare o modificare i protocolli stessi.

Garantire un adeguato livello di sicurezza cercando di incrementare contemporaneamente il numero di organi disponibili per il trapianto è uno degli obiettivi prioritari della Rete Nazionale per i Trapianti ma rappresenta certamente una notevole sfida che richiede professionalità, impegno e volontà di superamento delle conflittualità che la gestione di una materia così complessa inevitabilmente determina.

APPENDICE 1

ESEMPIO DI UN DIAGRAMMA DI FLUSSO PER DETERMINARE SE UN CAMPIONE DA UN DONATORE È ADEGUATO PER LA RICERCA DI MALATTIE INFETTIVE



Domande di accompagnamento all'algoritmo per determinare l'adeguatezza di un campione da donatore per ricerca di malattie infettive

Domanda 1 – Il donatore ha ricevuto una trasfusione o una infusione?

- Se la risposta alla domanda 1 è no, allora analizzare il campione di sangue
- Se la risposta alla domanda 1 è sì, allora rispondere alla domanda 2

Domanda 2 – Il donatore è un adulto?

- Se la risposta alla domanda 2 è no, allora rispondere alla domanda 2a
- Se la risposta alla domanda 2 è sì, allora rispondere alla domanda 3

Domanda 2a – È disponibile un campione recente di sangue pre-trasfusione/ infusione per il donatore che sia massimo dodicenne?

- Se la risposta alla domanda 2a è no, allora applicare l'algoritmo (vedi appendice 2)
- Se la risposta alla domanda 2a è sì, allora analizzare il campione di sangue pre-trasfusione/infusione disponibile.

Domanda 3 – È disponibile un campione recente di sangue pre-trasfusione/ infusione per il donatore che sia più grande di dodici anni?

- Se la risposta alla domanda 3 è sì, allora testare il campione di sangue pre-trasfusione/infusione
- Se la risposta alla domanda 3 è no, allora rispondere alla domanda 4

Domanda 4 – Ci sono state perdite di sangue?

- Se la risposta alla domanda 4 è no, allora testare il campione di sangue
- Se la risposta alla domanda 4 è sì, allora rispondere alla domanda 5

Domanda 5 – È stata oltrepassata una delle seguenti condizioni?

- 2000 mL di sangue o colloidali infusi al donatore entro le ultime 48 ore
 - 2000 mL di cristalloidi entro l'ultima ora, o
 - 2000 mL totali di qualsiasi combinazione di sangue e colloidali entro le ultime 48 ore, con cristalloidi entro l'ultima ora
- Se la risposta alla domanda 5 è no, allora analizzare il campione di sangue
- Se la risposta alla domanda 5 è sì, allora applicare l'algoritmo (vedi appendice 2)

APPENDICE 2

ESEMPIO DI ALGORITMO

ID# Donatore _____

Data ed ora di prelievo del campione _____

Peso del donatore in kg _____

A = Volume totale di sangue trasfuso nelle 48 ore precedenti la morte o il prelievo del campione, quale dei due avvenga prima

B = Volume totale di colloidali infusi nelle 48 ore precedenti la morte o il prelievo del campione, quale dei due avvenga prima

C = Volume totale di cristalloidi infusi nell'ora precedente la morte o il prelievo del campione, quale dei due avvenga prima

BV = volume di sangue del donatore

$$\text{Volume di sangue calcolato} = \frac{\text{peso del donatore (kg)}}{0,015} \text{ o } \text{peso del donatore (kg)} \times 70 \text{ mL/kg}$$

PV = volume di plasma del donatore

$$\text{Volume di plasma calcolato} = \frac{\text{peso del donatore (kg)}}{0,025} \text{ o } \text{peso del donatore (kg)} \times 40 \text{ mL/kg}$$

Calcolare entrambi: 1. $B + C > PV$?

2. $A + B + C > BV$?

[Considerare come zero se una categoria (A, B o C) non è stata trasfusa/infusa]

Determinazione dell'accettabilità di un campione per ricerca di Malattie Infettive:

Se le risposte ad entrambe le domande 1 e 2 sono NO, allora il campione post-trasfusione/infusione è accettabile.

Se la risposta alla domanda 1 e/o alla domanda 2 è SI, allora il campione post-trasfusione/ infusione non è accettabile; utilizzare un campione pre-trasfusione/infusione o rifiutare il donatore.

APPENDICE 3

ESEMPIO DI UN FOGLIO DI LAVORO PER LA DILUIZIONE PLASMATICA (UTILIZZANDO L'ALGORITMO DELL'APPENDICE 2)

ID# Donatore _____

Data ed ora di prelievo (am/pm) _____

Data ed ora di prelievo del campione _____

Peso del donatore in kg _____

Peso del donatore in kg

Volume di sangue (BV) = peso del donatore (kg) _____ ÷ 0.015 _____
o (BV) = peso del donatore (kg) _____ X 70 mL/kg _____ mL

Volume plasmatico (PV) = peso del donatore (kg) _____ ÷ 0.025 _____
o (PV) = peso del donatore (kg) _____ X 40 mL/kg _____ mL

A. Volume totale di sangue trasfuso/48 ore (prima della morte o del prelievo del campione, quale dei due avvenga prima)

Volume di: Globuli rossi trasfusi/48 ore _____
+ sangue intero trasfuso/48 ore _____ A= _____ mL

B. Volume totale dei colloidi infusi/48 ore (prima della morte o del prelievo del campione, quale dei due avvenga prima)

Volume di:

destrano _____ mL
+ plasma _____ mL
+ piastrine _____ mL
+ albumina _____ mL
+ hetastarch (colloide) _____ mL
+ Altri _____ mL _____
_____ mL _____ B = _____ mL

C. Volume totale di cristalloidi infusi/1 ora (prima della morte o del prelievo del campione, quale delle due avvenga prima)

Volume di:

soluzione salina _____ mL
+ destrosio in soluzione acquosa _____ mL
+ Ringer lattato _____ mL
+ Altri _____ mL _____
_____ mL _____ C = _____ mL

Determinazione dell'accettabilità di un campione per la ricerca di Malattie Infettive:

[Calcolare sia 1 che 2. Considerare come zero se una categoria (A,B o C) non è stato trasfusa/infusa]

1. $B + C > PV$? SI NO
2. $A + B + C > BV$? SI NO

* Se le risposte ad entrambe le domande 1 e 2 sono NO, allora il campione post-trasfusione/infusione è accettabile.

* Se la risposta alla domanda 1 e/o alla domanda 2 è SI, allora il campione post-trasfusione/infusione non è accettabile; utilizzare un campione pre-trasfusione/infusione o rifiutare il donatore.

Bibliografia

1. Villa E, Nanni Costa A. HIV-positive organs used for transplant in Italy due to human error. *Eur Surveill* 2007; 12: E070308.1.
2. Loussert-Ajaka I, Chaix ML, Korber B, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 1 group O strains isolated from Cameroonian patients living in France. *J Virol* 1995; 69: 5640-9.
3. Divine BT, Grøby SM, Hunt KV, et al. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR* 2001; 50: RR-19.
4. Powderly WG, Kenneth HM. Centers for Disease Control and Prevention Revised guidelines for human immunodeficiency virus (HIV) counseling, testing and referral: targeting HIV specialists. *CID* 2003; 37: 813-9.
5. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
6. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV-1 and HCV Infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004; 351: 760-8.
7. Fischera B, Powisb J, Firestone Cruzc M, et al. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 29-32.
8. De P, Roy E, Boivin JF, et al. Risk of hepatitis C virus transmission through drug preparation equipment: a systematic and methodological review. *J Vir Hepatitis* 2008; 15: 279-92.
9. Franchello A, Ghisetti V, Marzano A, et al. Transplantation of hepatitis B surface antigen-positive livers into hepatitis B virus-positive recipients and the role of hepatitis delta coinfection. *Liver Transpl* 2005; 11: 922-8.
10. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, et al. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrobials* 2004, 3: 14.
11. Carleta J, Alib AB, Ch'alfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 309-16.

12. Grossi P, Dalla Gasperina D. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 639-62.
13. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006; 64: 7-15.
14. Endimiani A, Luzzaro F, Migliavacca R, et al. Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2211-4.
15. Solomon T. Flavivirus Encephalitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 370-8.
16. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of west nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 348: 2196-203.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile Virus Transmissions in Organ Transplant Recipients – New York and Pennsylvania, August – September 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54: 1021-3.
18. Kiberd BA, Forward K. Screening for West Nile virus in organ transplantation: a medical decision analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 1296-301.
19. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1103-11.
20. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients. Massachusetts, Rhode Island, 2005. *MMWR* 2005; 54: 1-2.
21. Aguzzi A, Miele G. Recent advances in prion biology. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 337-42.
22. Janka J, Maldarelli F. Prion diseases: update on mad cow disease, variant Creutzfeldt-Jakob Disease, and the transmissible spongiform encephalopathies. *Curr Infect Dis Reports* 2004, 6: 305-15.
23. Schussler T, Staffeld-Coid C, Eason J, et al. Severe HCV infection in a renal transplant recipients following HCV genotype mismatch. *Am J Transplantation* 2004; 4: 1375-8.
24. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-40.
25. Thysell H, Hermodsson S, Blohme I, Hepatitis C. Superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-7.
26. Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 700-6.
27. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-7.
28. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplantation* 2000; 14: 391-6.
29. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 19-27.
30. Lyra AC, Yusim K, Everhart JE, et al. Liver transplantation with hepatitis C virus-infected graft: interaction between donor and recipient viral strains. *Hepatology* 2003; 38: 25-33.
31. Feray C, Shouval D, Samuel D. Will transplantation of an hepatitis C-infected graft improve the outcome of liver transplantation in HCV patients? *Gastroenterology* 1999; 117: 263-5.
32. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virusinfected patients who received hepatitis C virusinfected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117: 149-53.
33. Carreño V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6922-5.
34. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
35. Lutwick LI, Sywassink JM, Corry RJ, Shorey JW. The transmission of Hepatitis B by renal transplantation. *Clin Nephrol* 1983; 19: 317-9.
36. Turik MA, Markowitz SM. A successful regimen for the prevention of seroconversion after transplantation of a heart positive for hepatitis B surface antigen. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 781-3.

37. Okamoto M, Yoshimura N, Nakai I, et al. Kidney transplantation from a hepatitis B surface antigen-positive donor to a HbsAg-negative recipient. *Transplant Proc* 1999; 31: 2869.
38. Kim JA, Huh W, Lee KW, et al. Cadaveric renal transplantation in hepatitis B antigenpositive recipients using hepatitis B antigen-positive donor organs with lamivudine treatment. *Transplant Proc* 2004; 36: 1434-7.
39. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
40. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 603-17.
41. Nash KL, Alexander GJ. The case for combination antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 444-8.
42. Malkan G, Cattral MS, Humar A, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation: a single center experience. *Transplantation* 2000; 69: 1403-7.
43. Yu AS, Keeffe EB. Nucleoside analogues and other antivirals for treatment of hepatitis B in the peritransplant period. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 551-72.
44. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBs Ag(-), HBcAb(+), HBIGM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-4.
45. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64: 1781-6.
46. de Villa VH, Chen YS, Chen CL. Hepatitis B core antibody-positive grafts: recipient's risk. *Transplantation* 2003; 75 (3 Suppl): S49-53.
47. De Feo TM, Grossi P, Poli F, et al. Kidney transplantation from anti-HBc+ donors: results from a retrospective Italian study. *Transplantation* 2006; 81: 76-80.
48. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liv Dis* 2007; 39: 397-408.
49. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107-11.
50. Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, et al. Clinical Significance of Donor-Unrecognized Bacteremia in the Outcome of Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 722-6.
51. Singh N. Impact of donor bacteremia on outcome in organ transplant recipients. *Liver Transplant* 2002; 8: 975-6.
52. Satoi S, Bramhall SR, Solomon M, et al. The use of liver grafts from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 2001; 72: 1108-13