



**“PRESENTAZIONE DEI RISULTATI DELL’AUDIT  
SULLA SICUREZZA INFETTIVOLOGICA NEL PROCESSO  
DI DONAZIONE-TRAPIANTO”**

*Prof. Paolo Grossi*

*Roma, 16 febbraio 2012*

# Risks of transplantation

- Transplantation, whether of organs, tissues or cells, **is not without risk**.
- Transplantation carries the risk of the operative procedure itself and of the lifelong immunosuppressive therapy necessary in organ transplantation.
- **However, the most important risk factor in transplantation is not to get an organ in time.**

## Liste di Attesa al 31 Dicembre 2011\*

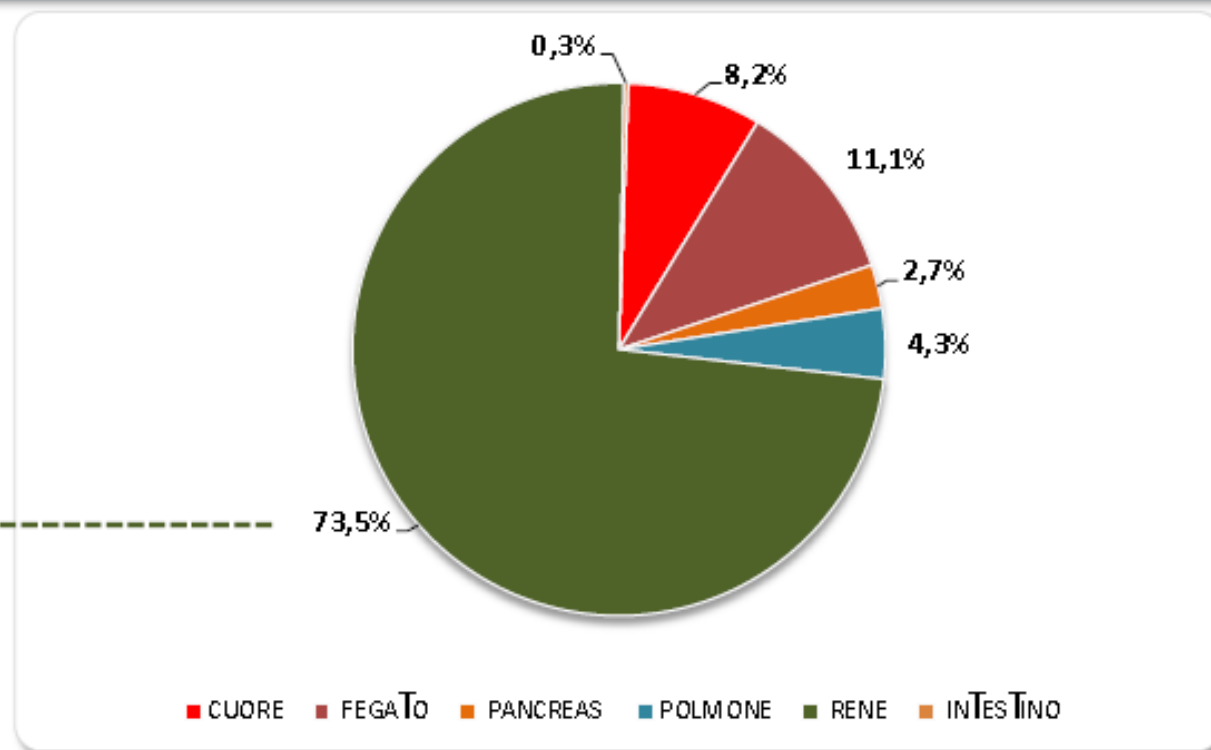
Totale pazienti in lista d'attesa in ITALIA al 31/12/2011 :

**8783**

Rene	6594 *
Fegato	1000
Cuore	733
Polmone	382
Pancreas	238
Intestino	23

Numero iscrizioni  
8249 \*

\* Per il rene ogni paziente può avere più di una iscrizione



# Balancing Resources

Differences between blood, organs, and tissues

**SAFETY**



**AVAILABILITY**

For blood, the emphasis is on safety, availability is a lesser concern.

For organs, the emphasis is on availability, safety is a lesser concern.

For other tissues, the balance is less clear.

## MINISTERIAL DECREE AUGUST 2, 2002

### PROVISIONS ON CRITERIA AND METHODS FOR SUITABILITY AND CERTIFICATION OF ORGANS TAKEN FOR THE PURPOSE OF TRANSPLANTATION

*(ARTICLE 14, PARAGRAPH 5, LAW N° 91; APRIL 1, 1999)*

- Art. 1** Suitability criteria: guidelines
- Art. 2** Suitability evaluation methods
- Art. 3** Donor with HIV 1,2 infection
- Art. 4** Donor with HCV infection
- Art. 5** Donor with HBV infection
- Art. 6** Donor with HBV infection for Kidney transplantation
- Art. 7** Donor with HBV infection for heart, lung and liver transplantation
- Art. 8** Donor with HDV infection
- Art. 9** Present or past malignancies in potential organ donors

DELIBERAZIONE 26 novembre 2003.

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante:  
«Linee-guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi».

## LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO



CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

*Testo Definitivo - operativo dal 1 marzo 2005*

### *Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore*



CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

*Revisione definitiva in vigore dal 9 giugno 2008*

### *Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore*

# Valutazione sierologica/virologica del potenziale donatore d'organi

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"><li>● anticorpi anti-HIV-1, 2</li><li>● anticorpi anti-HCV</li><li>● HBsAg, HBsAb, HBcAb. 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</li><li>● Sierologia Lue (TPHA o FTA-ABs e VRDL o RPR)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● HIV-RNA e/o</li><li>● HCV-RNA e/o</li><li>● HBV-DNA e/o</li><li>● HDV-RNA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● CMV (anticorpi IgG)</li><li>● HSV-1 e 2 (anticorpi IgG)</li><li>● EBV (anti-VCA-IgG, anti-EBNA, anti-EA)</li><li>● VZV (anticorpi IgG)</li><li>● Toxoplasma (anticorpi IgG)</li><li>● West Nile virus IgG, IgM e WNV-RNA su sangue periferico, nelle aree e periodi annualmente indicati dal CNT.</li></ul>

**Alle indagini sopra riportate possono essere aggiunti tutti gli accertamenti ritenuti necessari per la corretta valutazione del rischio specifico del donatore.**

# Screening of organ donors for infectious risk to recipients

- The use of IgM for CMV and Toxoplasma donor screening has been considered but is not advocated on the basis of the **little information gained and the high rate of false positive results** (III).
- However, in the common practice, frequently asked questions refer to specific assays results, particularly border line IgM detection for CMV and Toxoplasma.
- In these cases the use of confirmatory tests like the avidity test or NAT are usually helpful but are time consuming and may have an impact on donor stability or may prolong the cold ischemia time.



# Window period for HIV, HBV, HCV infections by using serology or NAT

Agent	Window period (days after infection)		
	Standard serology	Enhanced serology (4 <sup>th</sup> generation or combined antibody-antigen tests)	Nucleic acid amplification testing
HIV-antibody	17-22	7-16	5-6
HBsAg	35-44	Not applicable	20-22
HCV-antibody	70	40-50	3-5

## DIRETTIVA 2006/17/CE DELLA COMMISSIONE

dell'8 febbraio 2006

che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani

(Testo rilevante ai fini del SEE)

**ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI PER I DONATORI (ECCELUATI I DONATORI DI CELLULE RIPRODUTTIVE) DI CUI ALL'ARTICOLO 4, PARAGRAFO 1****1. Test biologici richiesti per i donatori**

1.1. La prescrizione minima relativa ai test biologici che tutti i donatori sono tenuti ad effettuare comprende i seguenti test:

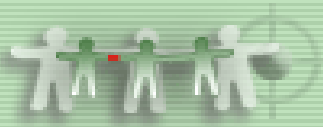
HIV 1 e 2	Anti-HIV-1,2
Epatite B	HBsAg Anti-HBc
Epatite C	Anti-HCV Ab
Sifilide	Cfr. 1.4 (sotto)

1.2. L'esame degli anticorpi HTLV-I va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.

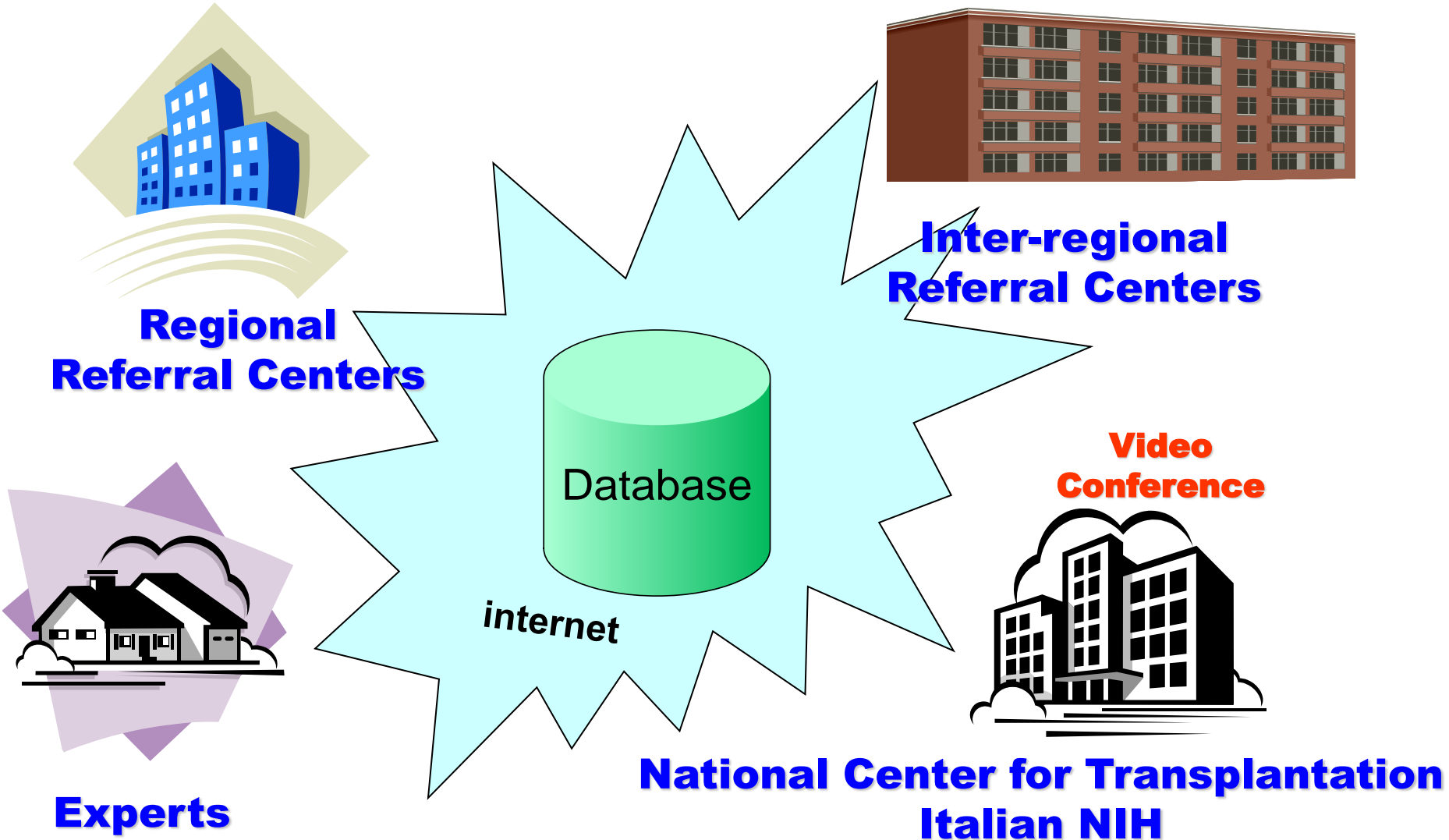
1.3. Se il test degli anticorpi anti-HBc risulta positivo e quello dell'HbsAg negativo, occorre indagare ulteriormente mediante una valutazione dei rischi per decidere in merito all'idoneità per uso clinico.

# HTLV-1 Testing

- The ECDC ad hoc expert panel concluded that donor selection based on the exclusion of risk factors is an inefficient strategy for reducing the risk of HTLV transmission, although it may be useful for identifying donors where the clinical use of the tissues or cells would be contraindicated.
- The panel concluded that selection based on donor review cannot compensate for lack of HTLV-I and II testing, especially in the case of donors originating from regions where the viruses are endemic.
- The ECDC acknowledges that only a single test for HTLV-infection is currently approved by the FDA for sale and use on the USA market, but the review undertaken showed that the performance characteristics of the **HTLV-I and II screening tests available on the EU market are good, especially when secondary confirmatory testing is systematically applied**. This is routine in the EU, but has not been performed in the USA. No confirmatory tests for HTLV have been approved for diagnostic use in the USA by the FDA.



# Italian Transplant Safety Network



# Second opinion

- A 24/7 support by a specialist in **Infectious Diseases, Pathology** and **Legal Medicine** is available for a second opinion on organ acceptability and therapeutic suggestions for either donor and recipients.
- All the centres transplanting organs from infected donors are asked to fill the follow-up forms provided by the National Centre for Transplantation.

## **R: discrepanza anti-HBc\_donatore Udine\_Cod NITp 200206**

Grossi Paolo Antonio

**Inviato:** martedì 2 novembre 2010 18.50

**A:** Coordinamento NITp [nitpmi@policlinico.mi.it]

**Cc:** Mario Scalamogna [mscalam@policlinico.mi.it]; Elena Benazzi [elena.benazzi@policlinico.mi.it]; cnt@iss.it

---

Carissimo Giuseppe,

la positività delle IgM anti-HBc, con negatività degli anti-HBc può essere riscontrata in occasione di epatiti acute da HBV che non presentano ancora la positività di HBsAg. E' un evento non frequentissimo ma certamente possibile. Ciò che rende il referto riferito "impossibile" è la contemporanea positività di IgM anti-HBc con anti-HBs a titolo protettivo che configurerebbe il quadro paradossale di soggetto vaccinato "responder" con infezione acuta in fase precoce. Tutto è possibile in medicina ma solo dopo avere confermato la veridicità di un quadro sierologico che personalmente non ho mai osservato nè tantomeno letto in alcun testo o lavoro scientifico. Non escludo che la comunicazione telefonica possa essere stata male interpretata ma quanto sopra riportato riassume il ragionamento che mi ha indotto a ritenere quel risultato "impossibile": **anti-HBs positivo e anti-HBc-IgM positivo.**

Con riferimento al quesito su come considerare il donatore non ho sicuri elementi di valutazione. In entrambi i laboratori si riscontra positività di anti-HBs e HBcAb-IgM, a testimonianza di qualche interferenza che determina questo risultato, come confermato dalla negatività di HBV-DNA. Non sono in grado di stabilire quale risposta sia attendibile e cioè la negatività di anti-HBc totali di Udine o la positività di Milano. Come suggerito una possibile soluzione potrebbe venire da una ulteriore valutazione presso altro laboratorio quale quello di Niguarda.

A disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti, invio cordiali saluti

Paolo Grossi

# Report on the review process of the national transplantation programme in Italy. Jay Fishman January 2008

## 2.2. Laboratories:

- a. National standards (guidelines) exist for the microbiologic screening of organ and tissue donors. Clinical laboratories (including microbiology, pathology and HLA/immunology) **should be accredited on a national basis**. To assure safety, routine assessment and certification must be performed of clinical laboratories and certification of the technical personnel performing screening assays.
- b. Assays must be technically standardized to the degree possible.
- c. Assay reporting and sample handling must be automated to the degree possible.

# Report on the review process of the national transplantation programme in Italy.

## 2.2. Laboratories:

- d. Special testing (e.g., molecular, special pathology) should be provided by selected accredited core laboratories in each region. Multiple labs should be available for such testing in each region. These laboratories must have **national coordination** to provide flexibility in terms of protocol optimization and also to develop testing paradigms for new pathogens as needed (e.g., Chagas' disease, Chikungunya virus).
- e. Consideration should be made to developing a donor sample repository for donor derived blood, cells, and tissues notably as the use of higher risk donors is encouraged nationally.



# Globalization and Organ Transplantation

- We are living in an increasingly globalized world in which people have a greater capacity for travel than at any previous time in history.
- Massive tourist movements, international migration, and increases in world commercial exchanges act as important underlying factors for the emergence and reemergence of specific infectious diseases.
- **Migration is considered to be one of the defining global issues of the early 21st century.**
- Health professionals working in the field of transplantation will become increasingly involved in the management of donors and recipients from tropical and other geographic areas where certain infections are endemic
- **Transplant recipients may be sentinel for new outbreaks or emerging infections**

# Proposta Linea Guida Italiana

- Tutti i donatori deceduti, nati o nati da madre originaria o che abbia vissuto per periodi prolungati in uno dei 21 paesi dove la malattia di Chagas è endemica, devono essere sottoposti (prima della donazione per i donatori di cuore, entro 72 ore dalla donazione per gli altri organi) a screening sierologico per malattia di Chagas (Identificazione test e laboratori??)
- I donatori viventi sieropositivi dovranno essere sottoposti a trattamento specifico per 30 giorni prima della donazione
- Tutti i riceventi di organi da donatori sieropositivi per Chagas dovranno essere sottoposti a monitoraggio sierologico e parassitologico con test diretti (Strout) e/o PCR (Profilassi?)
- I riceventi per i quali venisse documentata la trasmissione dell'infezione dovranno essere trattati con Benznidazolo per 60-90 giorni

# Conclusions

- Determining organ donor suitability is an inexact science requiring physician judgment.
- Technological advances will allow improved organ donor screening.
- However, it continues to be necessary to use donor selection criteria to assure the safety of cadaver organs and tissues for transplantation.
- A transplant safety network with a "second opinion" support may allow a "safe" procurement of organs from donors with documented but treatable infections