

Trapianto di fegato da donatori con infezione pregressa o attiva da SARS-CoV-2: una scelta eticamente giustificabile?

Alessandra Agnese Grossi^{1,2}, Federico Nicoli^{2,3}, Massimo Cardillo⁴, Salvatore Gruttadauria^{5,6}, Giuseppe Tisone⁷, Giuseppe Maria Ettore⁸, Luciano De Carlis⁹, Renato Romagnoli¹⁰, Carlo Petrini¹¹, Paolo Antonio Grossi^{4,12}, Mario Picozzi²

1. Dipartimento di Scienze Umane e dell'Innovazione per il Territorio, Università dell'Insubria, Varese; 2. Centro di Ricerca in Etica Clinica, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese; 3. Casa di cura Domus Salutis, Fondazione Teresa Camplani, Brescia; 4. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma; 5. Department for the Treatment and Study of Abdominal Diseases and Abdominal Transplantation, IRCCS-ISMETT (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione), UPMC (University of Pittsburgh Medical Center), Palermo; 6. Dipartimento di Chirurgia generale e specialità medico-chirurgiche, Università di Catania; 7. Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Roma - Tor Vergata; 8. Unità di Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; 9. Università Milano-Bicocca - Chirurgia Generale e Trapianti, ASST Ospedale Niguarda, Milano; 10. Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Chirurgia 2U, Centro Trapianto Fegato AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; 11. Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma; 12. UOC Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese.

Pervenuto il 1 dicembre 2022.

Riassunto. Il dibattito sull'opportunità di utilizzare organi provenienti da donatori positivi al SARS-CoV-2 in riceventi naïve o con Covid-19 risolto o attivo è tuttora in corso. Ci proponiamo di presentare un'analisi etica alla base della decisione di eseguire in Italia il trapianto di fegato (TF) in pazienti selezionati con Covid-19 risolto o attivo. Abbiamo utilizzato il metodo casuistico delle *Four-Boxes* (indicazioni mediche, preferenze del paziente, qualità della vita e caratteristiche contestuali) di Jonsen, Siegler e Winslade, ritenendo tale approccio il più adeguato ad analizzare tale problematica in quanto i quattro argomenti considerati sono una valida guida sia per l'analisi etica partendo dal singolo caso clinico, sia per consentire un processo decisionale adeguato alle specificità del caso. Sulla base di questi argomenti, proponiamo il significato e l'equilibrio tra i principi dell'etica medica e il TF da donatori Covid-19. Il giudizio etico clinico basato sul rapporto tra il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e i suoi effetti potenzialmente negativi e i benefici attesi dal trapianto porta a considerare il TF come clinicamente appropriato. Il processo decisionale condiviso permette di integrare le opzioni cliniche con le preferenze e le considerazioni soggettive del paziente, consentendo un consenso informato valido e specificamente adattato alle circostanze individuali del paziente. L'inclusione di donatori positivi al SARS-CoV-2 accuratamente selezionati, rappresenta un'opportunità per offrire un TF salvavita a pazienti che altrimenti potrebbero avere limitate opportunità di riceverlo. I fegati di donatori positivi al Covid-19 sono stati allocati in modo equo ed è stato garantito il rispetto dei diritti fondamentali dell'individuo e della collettività in un contesto di razionamento dell'assistenza sanitaria. L'analisi etica della decisione di eseguire il TF in pazienti selezionati dimostra che la decisione è eticamente giustificabile.

Parole chiave: donatori Covid-19, trapianto d'organo, etica, etica clinica.

Liver transplantation from active Covid-19 donors: Is it ethically justifiable?

Summary. The debate on the opportunity to use organs from donors testing positive for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in recipients with naïve resolved or active Covid-19 is ongoing. We aim to present the ethical analyses underlying the decision to perform liver transplantation (LT) in selected patients with resolved or active Covid-19 in Italy. We used Jonsen, Siegler, and Winslade's Four-Boxes casuistic method, addressing the four topics considered as constitutive of the essential structure of single clinical cases for their ethical analysis (medical indications, patient preferences, quality of life, and contextual features) to enable decision-making on a case-by-case basis. Based on these topics, we elucidate the meaning and balance among the principles of biomedical ethics. Clinical ethics judgment based on the relation between the risk of acquiring SARS-CoV-2 along with its potentially negative effects and the expected benefits of transplant lead to consider LT as clinically appropriate. Shared decision-making allows the integration of clinical options with the patient's subjective preferences and considerations, enabling a valid informed consent specifically tailored to the patients' individual circumstances. The inclusion of carefully selected SARS-CoV-2 positive donors represents an opportunity to offer lifesaving LT to patients who might otherwise have limited opportunities to receive one. Covid-19 positive donor livers are fairly allocated among equals, and respect for fundamental rights of the individual and the broader community in a context of healthcare rationing is guaranteed. The ethical analysis of the decision to perform LT in selected patients shows that the decision is ethically justifiable.

Key words: Covid-19 donors, ethics, organ transplantation, clinical ethics.

Introduzione

L'emergenza sanitaria causata dalla malattia Covid-19, sostenuta dal virus denominato SARS-CoV-2 (Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus-2), ha colpito i sistemi sanitari con un impatto senza precedenti sulle strutture ospedaliere e sugli standard di cura, comprese le attività di donazione e trapianto¹. L'Italia è stato il primo Paese occidentale ad essere duramente colpito dalla pandemia. Tuttavia, rispetto ad altri Paesi europei (Regno Unito -27%, Francia -25%, Spagna -19%) e seconda solo alla Germania (-7%), l'Italia ha registrato una diminuzione inferiore (meno del 10%) nelle donazioni e nei trapianti d'organo². Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha compiuto molteplici sforzi per mitigare l'effetto dirompente del Covid-19 sull'attività di trapianto^{3,4}. Sebbene inizialmente fosse raccomandato di escludere sia i potenziali donatori deceduti che i riceventi con infezione pregressa o attiva da SARS-CoV-2⁵, il dibattito sull'opportunità di utilizzare organi provenienti da donatori risultati positivi al test della SARS-CoV-2 in riceventi naïve⁶ o con malattia Covid-19 risolta o attiva è tuttora in corso⁷. Nel novembre 2020, per la prima volta in Europa, il CNT ha sviluppato indicazioni protocollate (da qui in avanti denominate "protocollo") per consentire l'utilizzo di donatori deceduti accuratamente selezionati e positivi al test per il SARS-CoV-2 per un gruppo selezionato di pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato (TF) (e di cuore) con malattia Covid-19 risolta o attiva (nel gennaio 2022, il protocollo è stato esteso

anche ai riceventi completamente vaccinati, inclusi i riceventi di rene) (tabella 1)^{8,9}, in linea con precedenti argomentazioni a supporto di questa opportunità¹⁰.

Un numero selezionato di donatori/riceventi che soddisfino criteri ben definiti è stato approvato per la procedura di trapianto in seguito ad un'analisi caso per caso⁷. La valutazione dei casi è stata effettuata dalle singole équipe di trapianto, dal CNT e dalla seconda opinione infettivologica nazionale. Inoltre, è stato sviluppato un consenso informato (CI) specifico per il paziente e per la famiglia, unitamente alla richiesta di consenso al paziente per il monitoraggio post-trapianto⁹. Il presente contributo intende presentare l'analisi etica alla base della decisione di eseguire i primi 10 TF in pazienti selezionati tra il 20 novembre 2020 e l'8 febbraio 2021 in cinque centri trapianto in Italia⁷ (al 31 marzo 2022, sono stati eseguiti in totale 45 TF interi e 5 TF split da donatori positivi al SARS-CoV-2^a)¹¹.

Metodi

Abbiamo utilizzato il metodo casuistico delle *Four-Boxes* di Jonsen, Siegler e Winslade¹², che consente di prendere decisioni caso per caso. Esistono numerosi modelli di ragionamento morale. Le teorie deduttive partono da teorie astratte che vengono poi applicate a particolari problemi morali. Le teorie induttive partono da casi particolari e ne traggono regole generali. Il metodo delle *Four-Boxes* (i.e. induttivo) è di più semplice impiego nella pratica clinica dei trapianti, dove il coinvolgimento di diversi specialisti richiede l'utilizzo di un linguaggio comune. Anche i principi dell'etica medica di Beauchamp e Childress (autonomia, beneficenza, non maleficenza, giustizia)¹³ si sono ritenuti fondamentali per risolvere i difficili dilemmi etici posti dai casi clinici. Il metodo delle *Four-Boxes* mette in relazione questi principi dell'etica medica con contesti particolari e guida l'azione in circostanze specifiche¹². Il metodo delle *Four-Boxes* non fornisce risposte dirette; è un metodo per organizzare i dati e il ragionamento etico in quattro argomenti, ossia le indicazioni mediche, le preferenze del paziente, la qualità della vita e le caratteristiche contestuali, e consente di trarre conclusioni. La capacità delle *Four-Boxes* di consentire l'analisi di singoli casi clinici e di coglierne le caratteristiche uniche, come raccomandato dal protocollo CNT, giustifica la scelta di questo metodo.

Tabella I. Protocollo italiano sull'utilizzo di organi da donatore deceduto SARS-CoV-2 positivo (1951/CNT 2020 1-Dec-2020).

Gli organi di donatori con un'infezione da SARS-CoV-2 attiva possono essere considerati esclusivamente da donatori con **malattia asintomatica, deceduti per cause non correlate alla malattia Covid-19.**

Gli organi possono essere offerti a:

Pazienti in lista per trapianto di fegato

- (a) Con infezione da SARS-CoV-2 asintomatica
- (b) Con anamnesi positiva per pregressa malattia Covid-19
- (c) Vaccinati con 3 dosi di vaccino a mRNA e sieroconversione documentata (aggiornamento gennaio 2022).

Il protocollo include anche i pazienti in lista d'attesa per trapianto di cuore e rene.

Gli stessi criteri dei candidati al trapianto di fegato si applicano ai pazienti in lista d'attesa per il trapianto di cuore.

Al contrario, i criteri per i pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene escludono il criterio (a).

SARS-CoV-2, Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus-2; Covid-19, Coronavirus Disease 19.

^a Al 12 settembre 2022, sono stati eseguiti in totale 157 trapianti da 86 donatori con infezione attiva da SARS-CoV-2: 79 TF interi e 5 TF split, 15 trapianti di fegato, 15 trapianti di cuore, 4 di rene doppio, 1 trapianto combinato di fegato e rene.

Risultati

Indicazioni cliniche

Le raccomandazioni a sfavore dell'utilizzo di donatori positivi al SARS-CoV-2 e l'esclusione dell'idoneità al trapianto nei riceventi positivi al SARS-CoV-2 mirano a prevenire la potenziale trasmissione del SARS-CoV-2 attraverso il trapianto, con potenziali gravi manifestazioni cliniche con l'immunosoppressione post-trapianto e la limitata disponibilità di trattamenti mirati efficaci in caso di trasmissione¹⁰. Sebbene le evidenze di trapianti da donatori positivi al SARS-CoV-2 rimanga limitata^{6,14-18}, studi suggeriscono che la trasmissione del SARS-CoV-2 è stata riportata solo in riceventi di trapianto di polmone^{17,19}. Nei primi 10 casi di TF analizzati, i donatori di fegato erano tutti asintomatici o paucisintomatici, con un indice di rischio del donatore compreso tra 1,11 e 2,41 e con una causa di morte cerebrale considerata non correlata alla malattia Covid-19 (due traumi, sette cerebrovascolari, una meningite). I riceventi erano tutti candidati attivi al TF e presentavano condizioni cliniche gravi (la metà aveva una cirrosi alcolica e il 40% un carcinoma epatocellulare; il punteggio MELD variava tra 7 e 35 e un paziente aveva un punteggio MELD pediatrico di 2). La maggior parte dei pazienti aveva un'anamnesi recente di Covid-19 (n = 8) o era positiva al test SARS-CoV-2 (n = 2). Pertanto, in linea con precedenti evidenze²⁰, la maggior parte di essi (cinque su sette) presentava un titolo di anticorpi neutralizzanti sufficientemente elevato da proteggerli dall'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, il test per la ricerca dell'RNA del SARS-CoV-2 sulla biopsia epatica dei donatori al momento del trapianto è risultato negativo in tutti i casi, ad eccezione di uno che non è stato analizzato, suggestivo di un rischio molto basso di trasmissione attraverso il TF⁷. Inoltre, esiste un'analogia con i trapianti da donatori positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e al virus dell'epatite C (HCV) per i riceventi positivi all'HIV e all'HCV, in quanto i riceventi non sono esposti al rischio potenziale di acquisire l'infezione attraverso il trapianto^{21,22}. Il giudizio etico clinico si fonda sul rapporto tra il rischio di acquisire la SARS-CoV-2 e i suoi effetti potenzialmente negativi (fattori clinici) e i benefici attesi dal trapianto (qualità e quantità di vita del paziente)²³. I pazienti di questo protocollo necessitavano di un TF, erano guariti di recente dalla malattia Covid-19, quindi il rischio di trasmissione era basso, e c'era evidenza, in piccole serie di casi, di buoni risultati da donatori di fegato positivi al SARS-CoV-2. Poiché le indicazioni cliniche si basano sull'equilibrio tra i principi di beneficiabilità – i benefici attesi dal trapianto – e di non maleficenza

– il controllo del rischio di acquisire il SARS-CoV-2 per i riceventi – queste considerazioni hanno portato le équipes multidisciplinari a considerare il trapianto come clinicamente appropriato.

Preferenze del paziente

Il consenso del paziente a ricevere il TF da un donatore positivo al SARS-CoV-2 si basa sull'equilibrio tra il basso rischio, scientificamente calcolato, di acquisire la malattia Covid-19 attraverso il trapianto e l'opportunità di ricevere un organo salvavita (i.e. le indicazioni cliniche)¹³.

I pazienti hanno espresso il proprio CI dopo avere ricevuto informazioni inerenti ai rischi associati all'acuzie delle loro condizioni cliniche e una valutazione delle possibili conseguenze di ogni opzione clinicamente valida, compreso il rifiuto della procedura e la relativa permanenza in lista d'attesa (LdA). Inoltre, i pazienti sono stati informati circa l'assenza e/o emergenza di dati e sui potenziali rischi e benefici del trapianto previsti in quel momento, secondo il giudizio dei medici in relazione alle caratteristiche individuali di ciascun paziente (il modulo di CI utilizzato nei centri di trapianto in Italia è accessibile presso il seguente sito web: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntAvvisi_337_0_file.pdf). L'autonomia del paziente deve essere considerata anche in relazione ai principi di beneficenza e non maleficenza. Tuttavia, le preferenze dei pazienti si riferiscono principalmente al principio del rispetto dell'autonomia¹², che trova la sua applicazione pratica (a livello micro) nel processo di CI²⁴. Quando ci si trova di fronte a procedure ad alto rischio, con bassi livelli di certezza e in presenza di due o più opzioni di trattamento, il processo decisionale condiviso e il CI dovrebbero coincidere, in modo da consentire l'integrazione delle opzioni cliniche con le preferenze e le considerazioni soggettive del paziente, permettendo un CI valido e adattato alle circostanze individuali del paziente^{24,25}.

Il rispetto del principio di autonomia è particolarmente delicato in un contesto pandemico eccezionale caratterizzato da incertezza e paura. Le preferenze dei pazienti possono includere la preferenza di ricevere o meno il trapianto in un determinato momento, ma anche preferenze più astratte come l'avversione al rischio o l'audacia, o il desiderio di far progredire la scienza. Nel contesto italiano, i pazienti sono stati informati circa i rischi e i benefici dell'accettazione di organi da donatore a rischio non standard. Pertanto, sebbene l'evidenza degli esiti del TF con l'utilizzo di donatori Covid-19 positivi rimanga limitata, è verosimile che i pazienti fossero stati precedentemente informati del fatto che l'accettazione di un fegato da

donatore a rischio non standard sarebbe stata più vantaggiosa rispetto alla permanenza nella LdA a fronte di un peggioramento della loro condizione clinica.

Sulla base di queste considerazioni sosteniamo che, nonostante l'incertezza, il CI era eticamente appropriato. Tuttavia, poiché in questo studio non abbiamo valutato formalmente se il CI sia stato soggettivamente significativo e soddisfacente per i riceventi, questo rappresenta uno dei limiti dello studio. Sono necessari, quindi, studi futuri per determinare la comprensione e la soddisfazione dei riceventi con il CI sui donatori Covid-19 positivi.

Qualità della vita

La sezione sulla qualità della vita si occupa principalmente di stabilire quali siano le prospettive, "con o senza trattamento, di ritorno alla vita normale e quali deficit fisici, mentali e sociali potrebbe sperimentare il paziente anche a fronte di successo del trattamento"¹². In base ai criteri del protocollo, la possibilità di utilizzo di fegato da donatori positivi al Covid-19 ha permesso di offrire una possibilità ai soggetti con un alto rischio di mortalità e/o di esclusione permanente dalla LdA a causa di un peggioramento delle condizioni cliniche, tale da compromettere il potenziale beneficio del trapianto⁷. Ad esempio, un trapianto ritardato potrebbe comunque portare a esiti sfavorevoli a causa del peggioramento delle condizioni cliniche. Inoltre, i frequenti contatti con le strutture per l'assistenza sanitaria possono aumentare l'esposizione del paziente al potenziale rischio di acquisire l'infezione da SARS-CoV-2. Pertanto, l'inclusione di donatori positivi al SARS-CoV-2 accuratamente selezionati ha rappresentato un'opportunità per offrire un trapianto salvavita a pazienti che altrimenti, per una serie di motivi, avrebbero avuto limitate opportunità di riceverne uno (tempo limitato a causa dell'acuzie e della gravità della malattia e/o corrispondenze limitate legate al gruppo sanguigno e/o allo stato di sensibilizzazione)¹⁰. Inoltre, è probabile che la qualità e la quantità di vita dei riceventi siano migliorate dopo il TF rispetto alla permanenza in LdA e all'attesa di un'altra offerta di donatore^{26,27}. Pertanto, il protocollo sembra essere eticamente valido nella sua capacità di promuovere il bene del paziente. Tuttavia, non abbiamo esplorato la qualità di vita dei riceventi dopo il TF. Sebbene ciò rappresenti un potenziale limite di questo studio, si garantisce una futura indagine circa questi aspetti.

Caratteristiche contestuali

Alcuni studi hanno sottolineato che le caratteristiche contestuali (l'area geografica con i suoi valori cultu-

rali, le risorse disponibili e i dati epidemiologici locali) sono fattori chiave per bilanciare gli oneri imposti dal Covid-19 e la capacità di rispondere efficacemente alle esigenze dei singoli pazienti in attesa di trapianto²⁸. Da questo punto di vista, le caratteristiche contestuali richiedono la considerazione dei livelli macro e meso (rispettivamente i sistemi sanitari nazionali e i singoli centri trapianto) in relazione alla necessità di allocare risorse al processo trapiantologico in un contesto di scarsità di risorse sanitarie. A livello macro, la Costituzione italiana promuove i valori culturali della solidarietà, dell'equità e della tutela della salute come diritti fondamentali dell'individuo e interesse della collettività. Pertanto, il fabbisogno di risorse dei pazienti che necessitano di un trapianto, come i pazienti Covid-19 liberi da percorsi in unità di terapia intensiva (TI) dopo l'intervento chirurgico, deve essere bilanciato con le esigenze concorrenti dei pazienti Covid-19 che necessitano di ventilazione meccanica in TI. I pazienti Covid-19 possono trovarsi in condizioni di pericolo di vita che richiedono un ricovero in terapia intensiva e, in assenza di comorbidità, hanno una prognosi generalmente buona. Allo stesso modo, i pazienti in attesa di TF presentano una condizione grave e pericolosa per la vita, richiedono un ricovero in terapia intensiva dopo l'intervento chirurgico e hanno una prognosi molto buona in caso di trapianto. Pertanto, data l'analogia tra i pazienti Covid-19 e i pazienti che necessitano di un trapianto urgente, a entrambi dovrebbe essere assegnata la stessa priorità in base al principio di equità²⁹.

A livello meso, la potenziale mortalità della LdA rimane più elevata rispetto ad una possibile infezione da SARS-CoV-2, perciò si richiama l'attenzione ai tassi di mortalità in LdA nei singoli centri di trapianto e la necessità di garantire trapianti salvavita anche durante i picchi della pandemia^{29,30}.

I principi in gioco sono quelli di equità (caratteristica morale relativa alle transazioni e alle relazioni tra individui) e di giustizia (equa distribuzione dei benefici per i singoli pazienti e delle risorse aggiuntive richieste ai sistemi sanitari)¹², che sono cruciali nonché intrinseci al campo dei trapianti d'organo. A questo proposito, il protocollo rispetta il principio di giustizia in quanto gli organi di donatori Covid-19 positivi sono equamente assegnati tra pari (cioè, riceventi clinicamente idonei con malattia Covid-19 risolta o attiva), come già osservato in precedenza per i trapianti da donatori HIV- e HCV-positivi per riceventi HIV- e HCV-positivi^{21,22}. Inoltre, rivedendo la distribuzione tra i diversi centri trapianto in base agli oneri legati alla pandemia (disponibilità di risorse locali, tasso di infezione della comunità, esigenze concorrenti di posti letto in terapia intensiva e sala operatoria, personale, ecc.), è stata garantita la continuità dell'attività di donazione e trapianto di organi.

Conclusioni

L'analisi etica attraverso l'utilizzo del metodo delle *Four-Boxes* ha permesso di esaminare l'equilibrio tra i principi dell'etica medica (ovvero il processo di ricerca di ragioni a sostegno delle convinzioni su quali norme morali dovrebbero prevalere) applicato alla questione dell'esecuzione di TF da donatori con infezione pregressa o attiva da SARS-CoV-2. Come prescritto da Beauchamp e Childress¹³, il giudizio su questi casi specifici mostra la capacità del protocollo di bilanciare i pesi (situazione pandemica, rischio di trasmissione della SARS-CoV-2, comunicazione dell'incertezza, rischio imminente di morte, disponibilità di risorse locali) e i punti di forza delle norme (miglioramento della quantità e della qualità di vita del paziente in un contesto pandemico, CI specificamente adattato). Inoltre, l'equilibrio tra i principi necessita di essere il più rigoroso possibile, attraverso il rispetto di specifiche condizioni. Queste implicano che (a) l'obiettivo morale che giustifica l'azione sia

realisticamente raggiungibile; (b) non siano disponibili azioni alternative moralmente preferibili, (c) tutti gli effetti negativi dell'azione siano stati ridotti al minimo e (d) tutti i pazienti siano stati trattati in modo imparziale¹³ (le misure per consentire l'equilibrio tra i principi dell'etica medica applicate alla questione specifica dell'esecuzione di TF da donatori con Covid-19 attivo in riceventi con Covid-19 risolto o attivo sono riassunte nella tabella 2).

Sulla base di queste considerazioni, il protocollo CNT soddisfa tutte le condizioni. Pertanto, a condizione che siano necessari studi per determinare la comprensione e la soddisfazione dei riceventi nei confronti del CI sui donatori Covid-19 positivi e la loro qualità di vita dopo il TF, il protocollo può essere considerato eticamente giustificabile^b.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

^b Le medesime riflessioni sono applicabili anche al trapianto degli altri organi previsti dal protocollo.

Tabella II. Condizioni e misure prescritte per consentire l'equilibrio tra i principi dell'etica medica.

Condizioni prescritte	Misure specifiche adottate per consentire l'equilibrio tra i principi
(a) L'obiettivo morale che giustifica l'azione è realisticamente raggiungibile	<ul style="list-style-type: none"> La possibilità di offrire un'opportunità di sopravvivenza è giustificata dai rischi scientificamente calcolati e dai benefici attesi dal trapianto
(b) Non sono disponibili azioni alternative moralmente preferibili	<ul style="list-style-type: none"> Il posticipo del trapianto può portare a esiti sfavorevoli, come il ritiro dalla lista d'attesa o il decesso a causa del deterioramento delle condizioni cliniche I frequenti contatti con le strutture sanitarie possono incrementare l'esposizione del paziente al rischio potenziale di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2
(c) Gli effetti negativi dell'azione sono stati ridotti al minimo.	<ul style="list-style-type: none"> I donatori di fegato erano asintomatici o paucisintomatici La causa della morte cerebrale del donatore non era correlata alla Covid-19 I riceventi avevano titoli di anticorpi neutralizzanti sufficientemente alti da proteggerli dall'infezione da SARS-CoV-2 L'analisi dell'RNA del SARS-CoV-2 sulla biopsia epatica del donatore al momento del trapianto è risultata negativa, suggerendo un rischio molto basso di trasmissione attraverso il trapianto di fegato Nonostante l'incertezza, esaminando i rischi previsti e i potenziali benefici e segnalando le aree in cui i dati sono assenti o emergenti, insieme al coinvolgimento del paziente nel processo decisionale, è stato possibile ottenere un CI eticamente appropriato
(d) Tutti i pazienti sono stati trattati in modo imparziale	<ul style="list-style-type: none"> I fegati di donatori Covid-19 positivi sono equamente ripartiti tra pari (i.e. riceventi clinicamente idonei con Covid-19 risolta o attiva o – da gennaio 2022 – completamente vaccinati con un vaccino a mRNA) Poiché esiste un'analogia tra i pazienti affetti da Covid-19 e i pazienti che necessitano di un trapianto urgente che richiede un ricovero in terapia intensiva, a entrambi viene assegnata la stessa priorità in base al principio di equità

Questa tabella riassume alcune delle condizioni prescritte per bilanciare i principi presentati da Beauchamp e Childress e la loro applicazione alla questione specifica dell'esecuzione di trapianti di fegato da donatori con Covid-19 attiva in riceventi con Covid-19 risolta o attiva.

SARS-CoV-2, *Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus-2*; Covid-19, *Coronavirus Disease 19*; CI, *Consenso Informato*; TI, *Terapia Intensiva*.

Key messages

- The protocol successfully balances between the weights (pandemic situation, risk of SARS-CoV-2 transmission, communication of uncertainty, imminent risk of death, local resource availability) and the strengths of norms (enhancing the patient's quantity and quality of life in a pandemic context, specifically tailored IC).
- The protocol meets all the conditions prescribed by Beauchamp and Childress to balance the principles of biomedical ethics: (a) the moral objective justifying the action was realistically attainable; (b) no morally preferable alternative actions were available, (c) any negative effects of the action have been minimized and, (d) all patients have been treated impartially.
- The protocol may be considered ethically justifiable.
- Studies are needed to determine the recipients' understanding and satisfaction with IC about Covid-19 positive donors and their quality-of-life following transplantation.

Contributo degli autori: AAG e FN: sviluppo del quadro concettuale, analisi etica e stesura dell'articolo. MC, SG, GT, GME, LDC, RR e PAG: fornitura dei dati e approfondimenti sul protocollo e sui casi clinici, revisione critica e approvazione dell'articolo. MP e CP: contributo all'analisi etica, revisione critica e approvazione dell'articolo.

L'articolo è una traduzione dell'originale, del quale si raccomanda la citazione: Grossi AA, Nicoli F, Cardillo M, et al. Liver transplantation from active Covid-19 donors: Is it ethically justifiable? *Transpl Infect Dis* 2022; 24: e13846.

Bibliografia

1. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacqueline C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: e95-6.
2. Centro Nazionale Trapianti. Report 2020 - Italian National Transplantation Network [Internet]. Rome; 2021. Available from: http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_415_allegato.pdf
3. Angelico R, Trapani S, Manzia TM, Lombardini L, Tisone G, Cardillo M. The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant* 2020; 20: 1780-4.
4. Aubert O, Yoo D, Zielinski D, et al. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *Lancet Public Health* 2021; 6: e709-19.
5. Shah MB, Lynch RJ, El-Haddad H, Doby B, Brockmeier D, Goldberg DS. Utilization of deceased donors during a pandemic: argument against using SARS-CoV-2-positive donors. *Am J Transplant* 2020; 20: 1795-9.
6. Koval CE, Poggio ED, Lin Y-C, Kerr H, Eltemamy M, Wee A. Early success transplanting kidneys from donors with new SARS-CoV-2 RNA positivity: a report of 10 cases. *Am J Transplant* 2021; 21: 3743-9.
7. Romagnoli R, Gruttadauria S, Tisone G, et al. Liver transplantation from active COVID-19 donors: a lifesaving opportunity worth grasping? *Am J Transplant* 2021; ajt.16823.
8. Centro Nazionale Trapianti. Idoneità alla donazione di donatori SARS-CoV-2 positivi [Internet]. 2020. Available from: http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntAvvisi_281_0_file.pdf
9. Centro Nazionale Trapianti. Ulteriori specifiche sull'utilizzo di organi da donatore deceduto SARS-CoV-2 positivo, aggiornamento nota del 21/08/2020 (Prot. 1413/CNT 2020) [Internet]. 2020. Available from: http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntAvvisi_299_0_file.pdf
10. Kates OS, Fisher CE, Rakita RM, Reyes JD, Limaye AP. Use of SARS-CoV-2-infected deceased organ donors: should we always "just say no?" *Am J Transplant* 2020; 20: 1787-94.
11. Italian National Transplantation Center. Covid: in 15 mesi realizzati 71 trapianti grazie a donatori positivi [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=748>
12. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical ethics: a practical approach to ethical decisions in clinical medicine. New York: McGraw Hill, 2015.
13. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th edition. New York: Oxford University Press; 2012.
14. Cho HJ, Koo JW, Roh SK, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: a case report. *J Infect Public Health* 2020; 13: 1678-9.
15. Hong HL, Kim SH, Choi DL, Kwon HH. A case of coronavirus disease 2019 infected liver transplant donor. *Am J Transplant* 2020; 20: 2938-41.
16. Leclerc M, Fourati S, Menouche D, Challine D, Maury S. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. *Lancet Haematol* 2021; 8: e167-9.
17. Kumar D, Humar A, Keshavjee S, Cypel M. A call to routinely test lower respiratory tract samples for SARS-CoV-2 in lung donors. *Am J Transplant* 2021; 21: 2623-4.
18. Organ Procurement and Transplantation Network. Summary of Current Evidence and Information- Donor SARS-CoV-2 Testing & Organ Recovery from Donors with a History of COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/media/kkhnlnwah/sars-cov-2-summary-of-evidence.pdf>
19. Kaul DR, Valesano AL, Petrie JG, et al. Donor to recipient transmission of SARS-CoV-2 by lung transplantation despite negative donor upper respiratory tract testing. *Am J Transplant* 2021; 21: 2885-9.
20. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. *medRxiv* 2020.
21. Durand CM, Segev D, Sugarman J. Realizing HOPE: the ethics of organ transplantation from HIV infected Donors. *Ann Intern Med* 2016; 165: 138.

22. Nangia G, Borges K, Reddy KR. Use of HCV-infected organs in solid organ transplantation: An ethical challenge but plausible option. *J Viral Hepat* 2019; 26: 1362-71.
23. Picozzi M, Pegoraro R. Taking care of the vulnerable: the criterion of proportionality. *Am J Bioeth* 2017; 17: 44-5.
24. Grossi AA, Nicoli F, De Feo TM, et al. The 3-T model of informed consent for non-standard risk donors: a proposal for transplant clinical practice. *Transplant Direct* 2021; 7: e782.
25. Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB. A Typology of shared decision making, informed consent, and simple consent. *Ann Intern Med* 2004; 140: 54-9.
26. Åberg F. Quality of life after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020; 46-47: 101684.
27. Fleetwood VA, Lusciks J, Poirier J, Hertl M, Chan EY. Utilization of Public Health Service Increased Risk Donors Yields Equivalent Outcomes in Liver Transplantation. *J Transplant* 2016; 2016: 1-7.
28. Stock PG, Wall A, Gardner J, et al. Ethical issues in the COVID era: doing the right thing depends on location, resources, and disease burden. *Transplantation* 2020; 104: 1316-20.
29. Jaffe A, Schilsky ML, Deshpande R, Batra R. Liver Transplantation in the time of COVID19: barriers and ethical considerations for management and next steps. *Hepatol Commun* 2020; 4: 1242-56.
30. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of covid-19. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Jul 5]; 382: 2049-55.

Indirizzo per la corrispondenza:
Paolo Antonio Grossi
UOC Malattie Infettive e Tropicali
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi dell'Insubria
ASST Sette Laghi
Viale Borri, 57
21100 Varese
E-mail: paolo.grossi@uninsubria.it