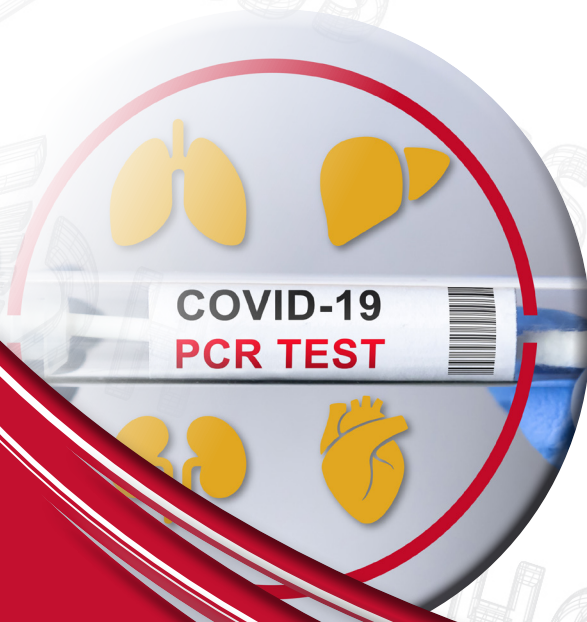




**Hoge
Gezondheidsraad**

**SARS-COV-2 EN ORGANEN
EN MENSELIJK LICHAAMSMATERIAAL (MLM)
VOOR TRANSPLANTATIE: WETENSCHAPPELIJKE
STAND VAN ZAKEN EN PRAKTISCHE RICHTLIJNEN
VOOR DE TRANSPLANTATIECENTRA EN DE
INSTELLINGEN VOOR MLM**

**JULI 2023
HGR NR. 9713**



.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Galileelaan 5 bus 2
B-1210 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. SARS-CoV-2 en organen en menselijk lichaamsmateriaal (MLM) voor transplantatie: wetenschappelijke stand van zaken en praktische richtlijnen voor de transplantatiecentra en de instellingen voor MLM. Brussel: HGR; 2023. Advies nr. 9713.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9713

SARS-CoV-2 en organen en menselijk lichaamsmateriaal (MLM) voor transplantatie: wetenschappelijke stand van zaken en praktische richtlijnen voor de transplantatiecentra en de instellingen voor MLM.

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides information on the current state of the art on SARS-CoV-2 and donation and use of organs, tissues and cells of human origin.

This report aims at providing transplant centers and establishments of substances of human origin with specific recommendations on how to deal with donors and acceptors with anamnesis of COVID-19 or positive SARS-CoV-2 testing.

Versie gevalideerd op het College van
Juli 2023¹

I INLEIDING

Tijdens de COVID-19²-pandemie werden er door verschillende (inter)nationale instanties alsook de overheid richtlijnen en aanbevelingen ontwikkeld voor het beheer van potentiële donoren van organen en menselijk lichaamsmateriaal (MLM) in deze bijzondere context. Deze zijn echter niet meer actueel en moeten worden herzien. De epidemiologische situatie is immers in belangrijke mate veranderd mede dankzij de vaccinatie. Daarnaast is er een belangrijke evolutie in de kennis over het risico van overdracht van het SARS-CoV-2³-virus, het risico van overdracht via organen, weefsels, of cellen, de ontwikkeling van tests, de medische verzorging van de patiënten, enz.

Er moet op gewezen worden dat het aantal donoren van organen, weefsels en cellen tijdens deze pandemie sterk is gedaald en tot op heden blijft dit aantal voor MLM zeer laag (Eurotransplant 2021 & 2022; Nimmo et al., 2022; Parekh et al., 2022; Wingarde et al., 2021).

De meest recente informatienota van het FAGG⁴ aan de beheerders van instellingen van MLM i.v.m. de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voor potentiële donoren van MLM over de strategie en de indicaties voor het testen (FAGG/1303462) dateert al van juli 2022. In deze informatienota wordt echter geen rekening gehouden met alle situaties die zich

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht., 201

² COVID-19 : *Coronavirus disease 2019*

³ SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

⁴ FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

in het werkveld voordoen (met name bv. overleden donoren). Bovendien is er duidelijk minder circulatie van SARS-CoV-2 in de populatie, waardoor ook in de ziekenhuiscontext de maatregelen inzake SARS-CoV-2 in belangrijke mate versoepeld zijn.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) achtte het daarom wenselijk de literatuur te bestuderen en aanbevelingen op te stellen rond het beheer van levende en overleden donoren in het kader van COVID-19, rekening houdend met de evoluerende niveaus van circulatie van het virus.

Het huidig advies kan wellicht voor sommige aspecten ook een leidraad vormen voor toekomstige pandemieën. Het is immers belangrijk voor de volksgezondheid dat er, ook tijdens een nieuwe pandemie, voldoende toegang blijft naar veilig MLM. Op basis van internationale richtlijnen van o.a. ECDC⁵ en nationale adviezen kunnen de instellingen voor MLM zorgen voor een maximale beschikbaarheid van MLM, met toch voldoende garanties inzake veiligheid (ECDC, 2020).

Beter voorbereid zijn op een mogelijke pandemie is trouwens ook één van de doelstellingen van de toekomstige Europese regelgeving rond *Substances of Human Origin* (SoHO), waarvan de draft versie recent ter beschikking gesteld werd voor publieke consultatie. De nieuwe verordening zal voor meer concrete richtlijnen niet alleen verwijzen naar de richtlijnen van EDQM⁶ *guidelines*, maar voor wat betreft overdraagbare aandoeningen ook naar de richtlijnen van ECDC (*Proposal for new regulation on SoHO*, Juli 2022).

⁵ ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*

⁶ EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*

II CONCLUSIE

Uit de literatuur weten we dat het SARS-CoV-2 virus voornamelijk via het neusslijmvlies en de respiratoire tractus het lichaam binnendringt. Anderzijds werd het virus ondertussen in nagenoeg alle organen en in heel wat types weefsels en cellen aangetroffen (Bhatnagar et al., 2021).

Behalve voor longtransplantatie is er tot nog toe geen overdracht gemeld van COVID-19 via transplantatie (Free et al., 2022; Kaul et al., 2021; Kute et al. 2021). Maar gezien SARS-CoV-2 in heel wat weefsels en cellen kon aangetoond worden, kan de mogelijkheid van een eventuele COVID-19 transmissie door transplantatie in de toekomst, niet volledig uitgesloten worden. Bovendien zijn de acceptoren (zeker de orgaan-acceptoren) makkelijker vatbaar voor infectie gezien de (iatrogene) immuunsuppressie.

Concreet - bij een management level 1/geel- (waarbij er slechts beperkte viruscirculatie is, zonder impact op het gezondheidssysteem) zal men zich baseren op een grondige anamnese naar symptomen die kunnen wijzen op COVID-19. Bij overleden donoren moet er sowieso een PCR⁷ test gebeuren, omdat een adequate auto-anamnese bij deze groep donoren niet mogelijk is.

Om te differentiëren met een oude infectie zal men gebruik maken van de Ct⁸ waarde en/of het aantal copies per mL, alsook zal men over 2 testen met minstens 24 uur en idealiter 48 uur tijdsverschil beschikken. De serologie heeft in deze context weinig of geen waarde, tenzij in zeldzame situaties bij de acceptoren.

Op basis van de informatie uit de literatuur en op basis van expertise uit het werkveld rond donatie en gebruik van organen en MLM, werden er voor elke afzonderlijke situatie (bv. levende orgaandonor, bv. overleden MLM donor) praktische flowcharts opgesteld. Deze zijn terug te vinden in de uitwerking hieronder.

Dit advies dient i.f.v. de epidemiologische situatie gelezen te worden. In geval van evolutie naar een level 2 of 3 zal de aanpak moeten opgeschaald worden. Meer informatie i.v.m. level 2 en 3 is te vinden in hoofdstuk 5 hieronder.

Dit advies over de aanpak van het SARS-CoV-2 virus in het kader van organen en MLM met het oog op transplantatie, kan tevens als een basis dienen voor de aanpak voor eventuele toekomstige pandemieën.

⁷ PCR: *Polymerase chain reaction*

⁸ Ct : *Cycle threshold*

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms⁹

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
	<i>Organs</i>	Organen	<i>Organes</i>	
	<i>Tissues</i>	Weefsels	<i>Tissus</i>	
	<i>Cells</i>	Cellen	<i>Cellules</i>	
	<i>Human body material</i>	Menselijk lichaamsmateriaal	<i>Matériel corporel humain</i>	
	<i>COVID-19</i>	COVID-19	<i>COVID-19</i>	
	<i>SARS-CoV-2</i>	SARS-CoV-2	<i>SARS-CoV-2</i>	
	<i>Donation</i>	Donatie	<i>Don</i>	
	<i>Transplantation</i>	Transplantatie	<i>transplantation</i>	
	<i>Pandemic</i>	Pandemie	<i>Pandémie</i>	

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hocwerkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: vaccinatie, virologie, infectieziekten, ziekenhuishygiëne, orgaantransplantatie en het beheer van menselijk lichaamsmateriaal. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de ad-hocwerkgroep en door de permanente werkgroep “cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

⁹ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

ACE2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2 - Angiotensine-converterend enzym 2</i>
Ag-test	Antigeentest
BAL	Bronchoalveolaire lavage
CAR	<i>Chimere Antigeen Receptor</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
Ct	<i>Cycle threshold</i>
CT	Computed Tomography
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare</i>
EMBT	<i>European Medical Blood and Marrow Transplant</i>
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HPC	Perifere hematopoëtische cellen
HSCT	Hematopoëtische stamceltransplantatie
LAMP	<i>Loop-mediated Isothermal Amplification</i>
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
N-Ag	Nucleocapside-antigeen
NAT	<i>Nucleic acid amplification test - nucleïnezuuramplificatietesten</i>
NRC	Nationaal referentiecentrum
NFS	Nasofaryngeaal staal
PCR	Polymerase chain reaction
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse Transcription PCR</i>
S-Ag	Spike-antigeen
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDA	<i>Strand Displacement Amplification</i>
SoHO	<i>Substances of Human Origin</i>
TMA	<i>Transcription-mediated amplification</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane serine protease 2</i>
WMDA	<i>World Marrow Donor Association</i>

1 Virusoverdracht door organen, weefsels of cellen

1.1 Aanwezigheid van SARS-CoV-2 virus in organen, weefsels of cellen

Viraal materiaal van SARS-CoV-2 is in meerdere organen en weefsels aan de hand van PCR onderzoek aangetoond (Bhatnagar et al., 2021).

De belangrijkste plaatsen van invasie in het lichaam zijn het neusslijmvlies en de longen. Ook de ogen (Eriksen et al., 2021) en gastro-intestinale epitheelcellen zijn betrokken bij het binnendringen van het virus.

In autopsiestudies is het virus aangetoond in vasculair endotheel (Bhatnagar et al., 2021), hersenen (gliacellen) (Bhatnagar et al., 2021), longen (Abdullaev et al., 2021; Bhatnagar et al., 2021), nieren (Bhatnagar et al., 2021), lever (Bhatnagar et al., 2021), hart (Bhatnagar et al., 2021; Bräuning et al., 2022; Jacobs et al., 2020; Lindner et al., 2020; Zhang et al., 2022), darm (Lamers et al., 2020; Zang et al., 2020) en pancreas (Bhatnagar et al., 2021).

Bovendien is er virus aangetoond in de placenta (Fahmi et al., 2021; Schmidt et al., 2021) en in oculaire swabs en oculair weefsel van patiënten en donoren met COVID-19 (Casagrande et al., 2021; Eriksen et al., 2021).

Men vond een hogere proportie van ACE2¹⁰-positieve cellen in perifere hematopoëtische cellen (HPCs) en de hoogste in hematopoëtische stamcellen. De aanwezigheid van ACE2 betekent dat het SARS-CoV-2 virus kan binnendringen in deze cellen (ECDC, 2020). Jashari en zijn collega's beschrijven 2 levende SARS-CoV-2 positieve hartklepdonoren, waarbij er geen aanwezigheid van het virus kon aangetoond worden (RT-PCR¹¹ negatieve) in the myocard, de hartkleppen en de bloedvatweefsels. Er werd echter wel aanwezigheid van ACE2 aangetoond in één van de donoren, die een ischemische cardiomyopathie vertoonde, dit in tegenstelling met de andere donor die een hypertrofische obstructieve cardiomyopathie vertoonde, en slechts zeer discrete aanwezigheid van ACE2 (Jashari et al., 2021).

De meeste studies hebben geen aanwezigheid kunnen aantonen van SARS-CoV-2 RNA in het sperma van volwassenen met een recente infectie of die juist hersteld waren van een COVID-19 infectie (ECDC, 2020). In één enkele studie werd viraal RNA gevonden in het sperma van 6 van de 38 patiënten (15,8 %) (Li et al., 2020). Er zijn aanwijzingen dat de testiculaire Leydig en Sertoli cellen potentieel gevoelig zijn voor infectie met SARS-CoV-2. Anderzijds blijken oöcyten geen TMPRSS2¹² expressie te vertonen, wat hun infectie met het virus zeer onwaarschijnlijk maakt (Sharun et al., 2020).

¹⁰ ACE-2: *Angiotensin-Converting Enzyme 2*

¹¹ RT-PCR : *Reverse Transcription PCR*

¹² TMPRSS2: *Transmembrane serine protease 2*

1.2 Overdracht van SARS-CoV-2 virus via transplantatie van organen, weefsels of cellen

1.2.1 *Transplantatie van soliede organen*

Ontvangers van longen van een donor met positieve SARS-CoV-2 PCR in de onderste luchtwegen, ontwikkelden COVID-19 post-transplantatie (Free et al., 2022; Kaul et al., 2021; Kute et al. 2021). Echter, wanneer de onderste luchtwegen PCR negatief zijn, kunnen longen veilig gedoneerd worden (Ceulemans et al., 2021). Interessant is dat RNA¹³ detecteerbaar kan zijn in donorlongweefsel, terwijl dit geen klinische gevolgen had voor de ontvanger (Ceulemans et al., 2021).

Voor andere organen, d.w.z. nieren (Jayasekera et al., 2022; Sanchez-Vivaldi et al., 2022; Wall et al., 2022; Zhang et al., 2022), lever (La Hoz et al., 2022), pancreas en hart bestaan er talrijke case reports, case series en een systematische review, van COVID-19 positieve donoren, die allemaal geen virale overdracht van SARS-CoV-2 op de ontvanger konden aantonen (Free et al., 2022; Jayasekera et al., 2022; Martinez-Reviejo et al., 2022).

1.2.2 *Transplantatie van menselijke lichaamsmaterialen*

Bot en incus

Er werden geen gegevens hieromtrent gevonden. De Franse firma BIOBank SAS (77127 Lieusaint, France) zou in februari 2022 in een intern document rond de “*Evaluation of viral inactivation by the Supercrit® Procédé*” de viroinactivatie van “*emerging viruses*” inclusief de SARS-CoV 2 beschreven hebben.

Cornea

Er is virus materiaal aangetoond in oculair weefsel (Casagrande et al., 2021; Eriksen et al., 2021) maar kennelijk is dat niet levensvatbaar en er zijn geen gevallen van overdracht gemeld (Bayyoud et al., 2022; Salz et al., 2021).

Hartkleppen

SARS-CoV-2 is aangetoond in myocardweefsel van patiënten met COVID-19 geassocieerde myocarditis (Bhatnagar et al., 2021; Jacobs et al., 2020). Er werden geen gegevens gevonden van overdracht van infectie via hartkleptransplantatie.

Huid

Huid manifestaties (vb. virale rash) werden gerapporteerd bij SARS-CoV-2 positieve, of voorheen positieve patiënten. Een grotere expressie van ACE2 werd opgemerkt in de keratinocyten van de epidermis en in de eccrine zweetklieren, wat suggereert dat deze receptor in de huid een aanhechtingspunt voor het virus zou kunnen zijn.

De grote vraag is of de cutane manifestaties bij COVID-19 verband houden met een "effectieve" aanwezigheid van SARS-CoV-2 virus partikels in de huid, dan wel of het gaat om een immuunrespons die naast andere reacties, ook in huidreacties resulteert. In de literatuur blijkt er hieromtrent geen eenduidige overeenstemming te zijn (Cazzato et al., 2022; Huynh et al., 2022; Salamanna et al., 2020; Sanchez-Flores et al., 2021; Xue et al., 2021).

¹³ RNA: ribonucleic acid

Hematopoëtische stamcellen

Case reports hebben aangetoond dat hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) van pre-symptomatische donoren met een RNA-positieve nasofaryngeale wisser, geen COVID-19 veroorzaken in de ontvanger. De afwezigheid van SARS-CoV-2 transmissie via HSCT of bloedtransfusie (Limaye et al., 2022; Mawalla et al., 2021) en de onwaarschijnlijkheid van virusrePLICatie in hematopoëtische cellen, suggereren dat het risico van COVID-19 transmissie door HSCT en behandeling door chimere antigeen receptor T cellen (CAR¹⁴ T-cellen) slechts theoretisch is (ECDC, 2020).

Reproductieve cellen

Alhoewel er geen meldingen blijken te zijn van transmissie van COVID-19 via donorsperma noch oöcyten, lijkt het wenselijk om op zijn hoede te blijven, zeker voor sperma, gezien de theoretische mogelijkheid van overdracht van SARS-CoV-2 infectie via sperma.

Samenvattend kunnen we stellen dat er, behalve voor longtransplantatie, tot nog toe geen overdracht gemeld is van COVID-19 via transplantatie van organen of MLM. Vandaar dat er in sommige landen stemmen opgaan om liberaler om te gaan met organen van een SARS-CoV-2 positieve donor. Zo stelt *de Deutsche Transplantationsgesellschaft* reeds in zijn nieuwsbrief van 8/02/2022 dat organen van een SARS-CoV-2 positieve donor in het kader van een patiëntspecifieke evaluatie en na *informed consent* van de ontvanger, gebruikt kunnen worden (DTG newsletter, 8/02/222).

Ook de Nederlandse Transplantatie Stichting¹⁵ stelt in zijn advies versie 6.0 van 2 mei 2023 dat zowel positief als negatief geteste donoren kunnen worden aangemeld, en dat een lever of nier van een potentiële positieve donor kan worden geaccepteerd voor donatie, terwijl er bij de thoracale organen case by case beoordeeld moet worden (NTV, 2023).

Anderzijds wordt er omwille van de aanwezigheid van SARS-CoV-2 in heel wat weefsels en cellen nog vaak geredeneerd dat de de mogelijkheid van een eventuele COVID-19 transmissie door transplantatie niet volledig uitgesloten worden, zeker in het geval van (iatrogene) immuno suppressie.

¹⁴ CAR: Chimere Antigeen Receptor

¹⁵ <https://www.transplantatiestichting.nl/files/Protocollen%20en%20richtlijnen/Covid-19-richtlijn-intensive-care-03-05-2023-v6.0.pdf?4df7a6d72b>

1.3 COVID-19 infectie bij acceptoren van (orgaan) transplantatie

Volledigheidshalve lijkt het wenselijk om erop te wijzen dat er in de literatuur wel melding is van COVID-19 infecties met ernstige complicaties bij heel wat acceptoren van orgaantransplantatie, soms met fatale afloop, maar zonder link met de donor.

Deze werden beschreven in geval van niertransplantatie (Banerjee et al., 2020; Chan et al., 2020; Huang et al., 2020a; Marx et al., 2020; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2020; Zhu et al., 2020), levertransplantatie (Bhoori et al., 2020; Huang et al., 2020b; Liu et al., 2020), longtransplantatie (Farfour et al., 2020) en HSCT (Zamperlini-Netto et al., 2021).

Dit wordt vooral gerelateerd met de immunosuppressieve behandeling bij deze patiënten. Met de veralgemening van de vaccinatie is er toch een zekere bescherming en een niet te miskennen reductie van het aantal gevallen van orgaanacceptoren met ernstige COVID-19 infecties (Thomson et al., 2022). Dit spijs het feit dat de immunogeniciteit en de efficiëntie van COVID-19 vaccins in orgaan transplant acceptoren lager is dan in de algemene bevolking (Li et al., 2022; Phadke et al., 2021).

2 Aard van de diagnostische testen

2.1 PCR-testen

Er bestaan verschillende soorten PCR testen voor het opsporen van RNA van SARS-CoV-2: nucleïnezuuramplificatietesten die *reverse transcriptase* PCR gebruiken (RT-PCR) en nucleïnezuuramplificatietesten die andere methoden gebruiken, zoals isothermische amplificatie (LAMP¹⁶, TMA¹⁷, SDA¹⁸). Er zijn ook verschillende soorten staalafnames: nasofaryngeale wissers (NFS), gecombineerde neus-keelwissers, ondiepe neuswissers en speekselstalen.

Van de stalen van de bovenste luchtwegen hebben nasofaryngeale, nasale en speekselmonsters een hoge gevoeligheid, terwijl de gevoeligheid van orofaryngeale wissers lager is (Butler-Laporte et al., 2021; Tsang et al., 2021; Wang et al., 2020). Stalen van de onderste luchtwegen kunnen een hogere virale lading hebben en hebben meer kans op positieve tests dan stalen van de bovenste luchtwegen (Wang et al. 2020).

Laboratoria worden gevraagd om positieve PCR-resultaten semi-kwantitatief te rapporteren, volgens criteria vastgelegd door het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor Respiratoire¹⁹ pathogenen:

- zeer sterk positief: waarde $\geq 10^7$ copies/mL
- sterk positief: $10^5 \leq$ waarde $\leq 10^7$ copies/mL
- positief: $10^3 \leq$ waarde $< 10^5$ copies/mL
- zwak positief: $< 10^3$ copies/mL

Inschatting van de hoeveelheid aanwezige virale RNA (*viral load*) kan ook gedaan worden op basis van Ct-waarde (*Cycle Threshold*) van de test.

¹⁶ LAMP: *Loop-mediated Isothermal Amplification*

¹⁷ TMA: *Transcription-mediated amplification*

¹⁸ SDA: *Strand Displacement Amplification*

¹⁹ <https://www.sciensano.be/nl/nrc-nrl/nationaal-referentiecentrum-nrc-voor-respiratoire-pathogenen>

De Ct-waarde die overeenkomt met de kwantitatieve cutoff verschilt echter per lab, afhankelijk van gebruikte methodologie en workflow (extractie, amplificatie, kalibratie).

Een Ct-waarde ≥ 30 (= aantal copies $< 10^3$ copies/mL) impliceert een lage aanwezigheid van viraal RNA; een Ct-waarde < 30 impliceert, daarentegen, een hoge aanwezigheid van viraal RNA (Shah et al., 2021).

Er zijn snelle PCR-testen op de markt die vrij snel (binnen de 15-60 minuten) een resultaat leveren. Hierbij moet een onderscheid worden gemaakt tussen snelle nucleïnezuuramplificatietesten (NATs), met behulp van reverse transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR), zoals GeneXpert®, en snelle NAT's met andere methoden, zoals isotherme amplificatie (LAMP, TMA, SDA). De laatste testen zijn minder gevoelig dan de eerste die vergelijkbare resultaten als de standaard RT-PCR-tests genereren (Sciensano, 2021). Sommige van die testen geven een Ct-waarde, andere soms enkel een kwalitatief resultaat. Bij een louter kwalitatief resultaat is de interpretatie van een positieve test zonder tekens van een recente infectie moeilijk.

Indien een test als resultaat “positief” of “zwak positief” oplevert, kan het resultaat als een oude, doorgemaakte infectie gezien worden als aan de volgende criteria is voldaan:

- de persoon vertoonde geen COVID-19-symptomen²⁰ gedurende minstens 10 dagen. Indien er tevoren ernstige symptomen waren, moet de start daarvan minstens 4 weken geleden zijn;
- er was een eerdere positieve PCR-test, minstens 1 week voor de staalname.

In dergelijke gevallen zijn geen maatregelen nodig (isolatie en contact-tracing).

Als bij een screening van asymptomatische gevallen ZONDER gekend nauw contact, geen eerdere PCR of serologische resultaten gekend zijn, kan één van volgende bijkomende elementen in rekening gebracht worden:

- nieuwe PCR-test, minstens 48u na de eerste PCR-test, met gelijke of gedaalde virale lading;
- anamnese sterk verdacht voor COVID-19 symptomen in de voorgaande 3 maanden (vb. anosmie) [RT-PCR | Coronavirus Covid-19 \(sciensano.be\)](https://www.sciensano.be/nl/rt-pcr-coronavirus-covid-19).

Samenvattend: Met één testresultaat kan de besmettingsstatus van de donor immers niet goed worden beoordeeld; de donor kan zich in een vroeg of een laat stadium van het infectieproces bevinden.

Voor **levende donoren** wordt een 2^e PCR-test na 48 uur aanbevolen om de evolutie van het infectieproces te kennen.

Voor **overleden donoren** is een 2^e test niet altijd mogelijk. De PCR-test, afgenomen bij de donatie van organen of MLM, is in dat geval nog steeds betrouwbaar en nauwkeurig, op voorwaarde dat het staal op de juiste wijze werd afgenomen, opgeslagen en vervoerd.

²⁰ Een mogelijk geval van COVID-19 is een persoon met

- minstens één van de volgende hoofdsymptomen die acuut ontstaan zijn, zonder andere duidelijke oorzaak : hoest; dyspnoe; thoracale pijn; acute anosmie of dysgeusie;
- OF minstens twee van de volgende symptomen, zonder andere duidelijke oorzaak, koorts; spierpijn; vermoeidheid; rhinitis; keelpijn; hoofdpijn; anorexie; waterige diarree; acute verwardheid; plotse val ;
- OF verergering van chronische respiratoire symptomen (COPD, astma, chronische hoest...), zonder andere duidelijke oorzaak.

Indien beschikbaar, kan het nuttig zijn om eerdere testen (bv. van bij opname in het ziekenhuis) mee te nemen in de analyse en de kinetiek en evolutie van de verschillende testresultaten op te volgen. Indien er minder dan 48 uur tijd is tussen twee testen, dient de interpretatie wel met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

2.2 Serologie

Uit de Cochrane *review* blijkt dat sommige antilichaamtests een nuttig diagnostisch hulpmiddel kunnen zijn in welbepaalde klinische omstandigheden. Echter, de toepasbaarheid van de resultaten voor de detectie van door vaccinatie geïnduceerde antilichamen is onzeker (Fox et al., 2022).

Bovendien zijn de serologische testen (antilichamen tegen het spike-antigeen (S) en het nucleocapside-antigeen (N)) moeilijk om te interpreteren in het kader van het al dan niet aanvaarden van een donor dit omwille van verschillende redenen:

- Er zijn ondertussen meerdere commerciële testen beschikbaar, bv. toegespitst op nieuwe varianten, waardoor deze onderling verschillen qua resultaten;
- In een acute en onvoorziene context zoals de COVID-19 pandemie is er niet de mogelijkheid om via een contract met het labo de kwalificaties en specificaties van de nieuwe testen vast te leggen;
- Gezien de beperkte ervaring met de nieuwe testen is er nog geen internationaal aanvaarde standaard voor het rapporteren en interpreteren van resultaten beschikbaar
- Serologie is niet in staat om een onderscheid te maken tussen een oude en een nieuwe infectie door andere varianten.

De PCR-test blijft dus de meest nauwkeurige methode om actieve infectie op te sporen. In theorie zijn serologische testen zinvol als aanvulling in het geval van onzekere PCR-resultaten bij **acceptoren** van organen. Voor de uiteindelijke evaluatie moeten alle beschikbare gegevens (PCR-resultaten, symptomatologie en eventuele serologie) worden samengelegd en geanalyseerd, rekening houdend met de epidemiologie van nieuwe varianten.

In het kader van de evaluatie van de **donoren** hebben serologische testen geen meerwaarde.

2.3 Snelle antigeentest (Ag-test)

Snelle Ag-testen tonen de aanwezigheid van virus aan door middel van Ag detectie en leveren een resultaat binnen de 15-30 minuten. Deze testen hebben een lagere sensitiviteit dan de PCR-testen. Een negatieve test geeft onvoldoende bewijs van afwezigheid van infectie.

Deze sneltesten hebben dus een beperkte plaats maar kunnen een alternatief vormen in ziekenhuizen waar de mogelijkheid om een (snelle) PCR-test uit te voeren beperkt of niet aanwezig is. Een positief resultaat met een snelle antigeentest bij een patiënt met symptomen kan beschouwd worden als een bevestigd COVID-19 geval en behoeft geen verdere bevestiging met een PCR-test.

Een negatief resultaat kan vals negatief zijn en dient bijgevolg altijd gevolgd te worden door een PCR-test.

Voor de indicatie die we hier voor ogen hebben, nl. de screening van donoren en receptoren van MLM en organen, zal de PCR echter steeds de voorkeur genieten.

2.4 CT thorax

In het kader van de evaluatie van een COVID-19 positieve donor, heeft de *computed tomography* (CT) van de thorax in de praktijk weinig meerwaarde, gezien de hoge sensitiviteit, maar lage specificiteit. Een negatieve CT zal COVID-19 longinfectie uitsluiten, maar een positieve CT van de thorax kan geen differentiatie bieden met andere oorzaken (Islam et al., 2022). In het geval van longtransplantatie zal er in veel gevallen wel een CT van de thorax gebeuren om de kwaliteit van de longen te evalueren.

3 Immunisatiestatus

3.1 Immunisatiestatus van de donor

Tot op heden en zeker gezien de aanwezigheid van de nieuwe varianten geeft de vaccinatiestatus van de donor en/of het doorgemaakt hebben van een COVID-19 infectie geen éénduidige informatie. Zelfs als een persoon gevaccineerd is, kan hij de infectie ontwikkelen of drager zijn. Het mag geen losstaande factor zijn bij de beslissing om een donor te aanvaarden. Er moet met andere elementen rekening worden gehouden: bv. wanneer heeft een potentiële donor COVID-19 doorgemaakt of wanneer had hij/zij een positieve test. Symptomatologie is dus belangrijk, naast de anamnese van hoog-risico contacten en naast de PCR-testen die ook essentieel zijn.

3.2 Immunisatiestatus van de ontvanger

Het is belangrijk de vaccinatiestatus en/of de eventuele besmetting van de ontvanger te kennen.

De vaccinatiestatus van de ontvanger van een orgaan mag geen invloed hebben op de behandeling van de ontvanger (advies van de National Council, 2022²¹). Maar anderzijds is het belangrijk om te stellen dat voorafgaandelijke vaccinatie van de ontvanger een voordeel heeft in het geval van transplantatie.

4 Rol van antivirale behandeling

In geval van dringende transplantatie is antivirale behandeling aangewezen, evenals het gebruik van monoklonale antilichamen en convalescent plasma, als pre-expositieprofylaxe.

Voor concrete aanbevelingen omtrent de antivirale behandeling en de te gebruiken producten voor **orgaanacceptoren** wordt verwezen naar de praktijkrichtlijnen van Sciensano (<https://covid-19.sciensano.be/nl/procedures/behandeling>), die geregeld geüpdatet worden. Deze richtlijnen omvatten ook aanbevelingen voor post-expositie profylaxe.

²¹ Advies van de Nationale Transplantatieraad over de vaccinatie van patiënten op de wachtlijst – Dienst “organen, Embryo’s en Bioethiek”. 2022.

Voor wat betreft de **acceptoren van MLM**, kan een profylactische behandeling met antivirale geneesmiddelen ook bij hen worden overwogen. Ook de Franse *Haut Conseil de Santé* beveelt dit aan na een risico/batenanalyse van de individuele patiënt (HCSP, 2021).

5 Teststrategie en interpretatie van testresultaten

Bij de beoordeling van donoren en acceptoren zal men gebruik maken van de volgende elementen:

- Anamnestiche gegevens, waarbij men specifiek op zoek gaat naar symptomen die kunnen wijzen op een infectie met SARS-CoV-2. Bovendien zal men proberen te weten komen of het hier gaat om een “recente infectie”.
- PCR-test
- Serologie: zoals hoger vermeld, hebben deze resultaten geen meerwaarde in het kader van donorscreening, maar kunnen ze wel nuttig zijn in geval van twijfel bij de evaluatie van een acceptor.

In een aantal situaties is het belangrijk om vast te stellen of de patiënt “recent” een infectie doorgemaakt heeft. Op basis van literatuurgegevens en op basis van expertopinie wordt een “recente infectie” hier gedefinieerd als een zeer suggestieve anamnese (bv. respiratoire symptomen na contact met positieve persoon, plotse anosmie, enz.), en een positieve PCR of sneltest, die van minder dan 1 maand voordien dateert.

De teststrategie en de interpretatie van de testresultaten met het oog op het al dan niet vrijgeven van organen en/of MLM zijn verschillend in functie van:

1. het niveau van circulatie van SARS-CoV-2 in de populatie

De incidentie van SARS-CoV-2 in de populatie en het risico op het doormaken van een ernstige COVID-19 infectie is momenteel (voorjaar 2023) niet meer te vergelijken met de situatie in het begin van de pandemie. Bovendien hebben we nu te maken met een sterk geïmmuniseerde populatie (post-vaccinatie en/of post-infectie) en is er voldoende toegang tot vaccins en curatieve behandeling.

In de voorbije maanden is er daarom ook een progressieve afbouw geweest van de beschermende maatregelen en van de teststrategie. Anderzijds is SARS-CoV-2 nog steeds een realiteit en zal het virus nog af en toe de kop opsteken, net zoals andere respiratoire virussen.

Om vlot te kunnen inspelen op positieve of negatieve tendenzen inzake respiratoire virale aandoeningen heeft Sciensano de indicatoren en actielimieten aangepast in een recent verschenen rapport²².

Dit rapport werd ondertussen ook vertaald naar een management tool om de management niveaus (1-2-3) vast te leggen, die op hun beurt bepalend zijn voor de maatregelen die de Belgische competente autoriteiten op een bepaald moment doorvoeren. Op het moment van de publicatie van het advies is deze tool in gebruik; in de nabije toekomst wordt mogelijk een andere management tool ontwikkeld.

²² Indicators and thresholds for an integrated management tool - COVID-19 & respiratory viruses – RAG (02.2023 – update 03.2023)”.

Concreet onderscheidt men:

- **Management niveau 1/ geel:** epidemiologische toestand onder controle: er is circulatie van het virus, maar op een laag niveau en er is geen impact op het gezondheidssysteem (1^e en 2^{de} lijn).
- **Management niveau 2/ oranje:** toenemende circulatie met beginnende druk op het gezondheidssysteem. Er is nood aan een interventie om de negatieve trend te doorbreken.
- **Management niveau 3/ rood:** zeer hoge virus virus circulatie met hoog risico op overbelasting van het gezondheidssysteem.

Op het moment van finalisatie van de dit advies is er een management niveau 1, waardoor de teststrategie minder strikt is (bv. geen PCR testing bij asymptomatische levende MLM donoren). Bij eventueel oplopen van het management niveau naar 2 of 3, zal er weer meer getest worden.

2. de urgentiegraad van de nood aan transplantatie

De vereisten voor donatie moeten worden afgewogen tegen de vitale situatie van de ontvanger. De transplantatie van weefsels en cellen is meestal minder acuut en levensreddend, waardoor men in die situatie minder risico's kan nemen. In geval van een *high urgency* donatie, daarentegen, kan het juist verantwoord zijn om meer risico te nemen en de transplantatie alsnog te laten doorgaan.

In uitzonderlijke gevallen zou men zelfs een positief geteste donor kunnen aanvaarden. In dit geval dient dit wel grondig besproken te worden met alle betrokken partijen en moet er een grondige risico-analyse en een *informed consent* voorzien worden.

3. het te doneren materiaal (organen vs. MLM)

Bij bepaalde types weefsel (bv. cornea) moet men om technische redenen relatief snel transplanteren, bij andere weefsels is er meer tijd en kan men de resultaten bij de orgaanacceptoren afwachten (backscreening).

4. de status van de donor (levend vs. overleden)

Bij levende donoren heeft men een meer betrouwbare anamnese dan bij de overleden donoren waarbij men beroep moet doen op hetero-anamnese. Bovendien kan men bij levende donoren zo nodig nog een bijkomende test doen na 48 uur.

Voor autoloog materiaal gelden er nog andere regels. Er wordt in de regel geen PCR-test gepland; symptomatische patiënten worden evenwel tijdelijk uitgesloten.

Gezien deze verschillende situaties leek het wenselijk om de interpretatie van de resultaten en de risico-analyse op te splitsen. In hoofdstuk 6 wordt de procedure voor levende orgaandonoren weergegeven. Deze kan gezien worden als de standaardprocedure. In de daaropvolgende hoofdstukken wordt voor specifieke situaties aangegeven in hoeverre de standaardprocedure van toepassing is en voor welke deelaspecten er specifieke richtlijnen zijn, rekening houdend met de specifieke situatie.

De standaardprocedure en de aanvullingen/aanpassingen voor de specifieke situaties zijn gebaseerd op de bestaande protocollen van UZGent²³ en Eurotransplant²⁴ en aangevuld met informatie uit ECDC, EDQM²⁵ en nationale richtlijnen uit andere landen.

De informatie wordt voor elke situatie samengevat in een flowchart, en aangevuld met extra uitleg en/of aandachtspunten voor specifieke omstandigheden.

Enkele begrippen die relevant zijn voor de interpretatie van de flowcharts worden hieronder gedefinieerd:

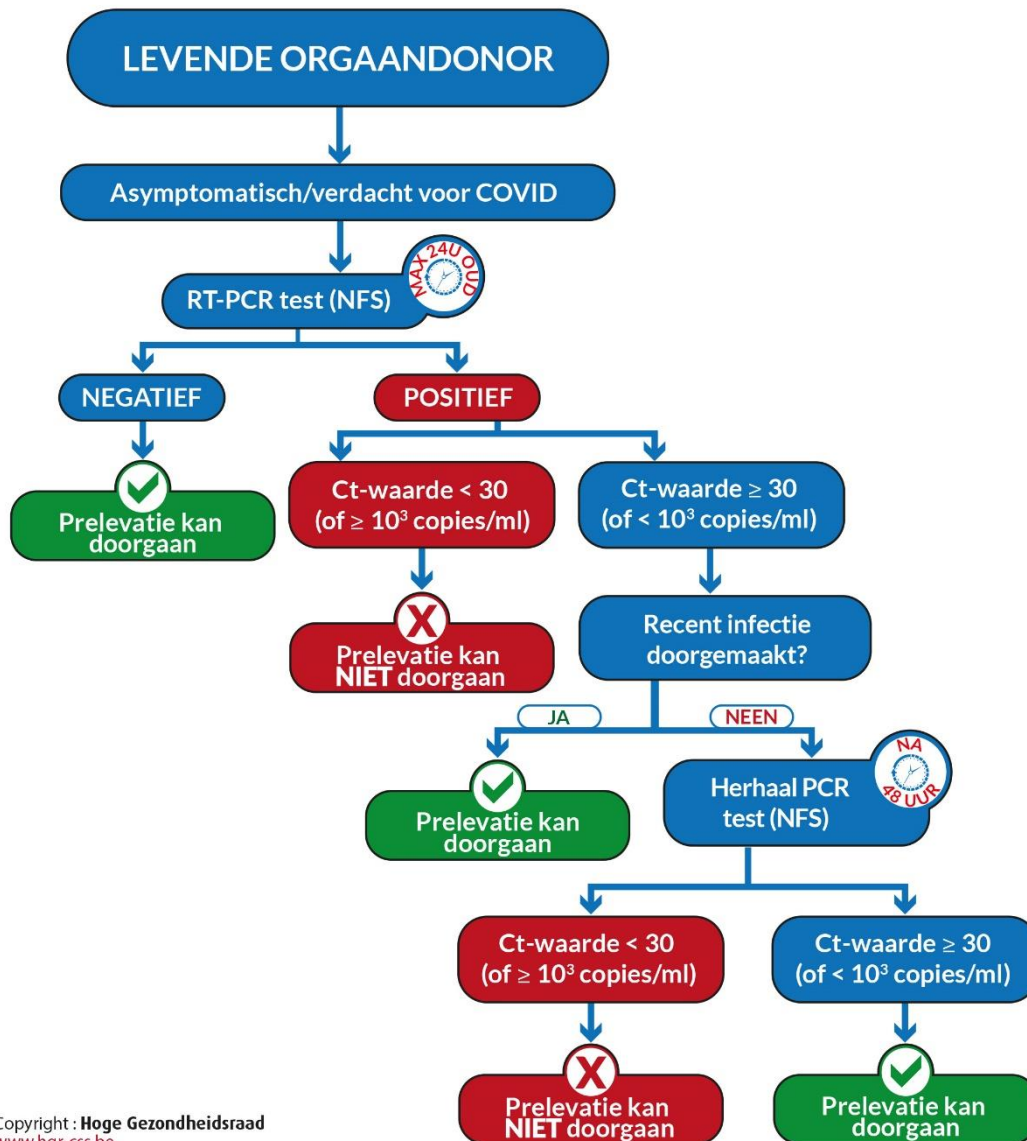
- **Overleden orgaandonatie:** kan ofwel donatie na hersendood zijn (*donation after brain death*,) ofwel donatie na circulatoire dood. In het geval van hersendood is er soms nog mogelijkheid om een 2^{de} staal te preleveren.
- **Levende orgaandonatie:** voor bepaalde organen (lever/nier) kan een levende persoon donor worden. In dat geval is er geen probleem om zo nodig een 2^{de} staal te preleveren.
- **Overleden MLM donatie:** het kan hier gaan om hersendode donoren (cfr. vaker donoren die zowel orgaandonor als weefseldonor zijn), maar het kan ook gaan om “koude” donoren (na circulatoire dood).
- **Levende MLM donatie:** het kan hier gaan om gerichte donatie (bv. hematopoëtische stamcellen) maar even goed om donatie van MLM dat sowieso vrij komt bij bepaalde heelkundige ingrepen (bv. heupkop bij plaatsen van een heupprothese)
- **Verdachte COVID-19 patiënt** is een patiënt bij wie er op basis van klinische beoordeling en/of epidemiologische koppeling een vermoeden van SARS-CoV-2 infectie bestaat.
- **Recente infectie** wordt hier gedefinieerd als een zeer suggestieve anamnese (bv. respiratoire symptomen na contact met positieve persoon, plotse anosmie, enz.), en een positieve PCR of sneltest, die van minder dan 1 maand voordien dateert.
- **Gedocumenteerde infectie** wordt gedefinieerd door een recente PCR-test met Ct-waarde < 30 (of $\geq 10^3$ copies/ml). Het resultaat moet terug te vinden zijn in het dossier van de patiënt.

²³ Protocol COVID & organaandonatie / transplantatie, versie 1.0; 03/06/2021.

²⁴ Guidance for handling organ donors with SARS-CoV-2 positive test

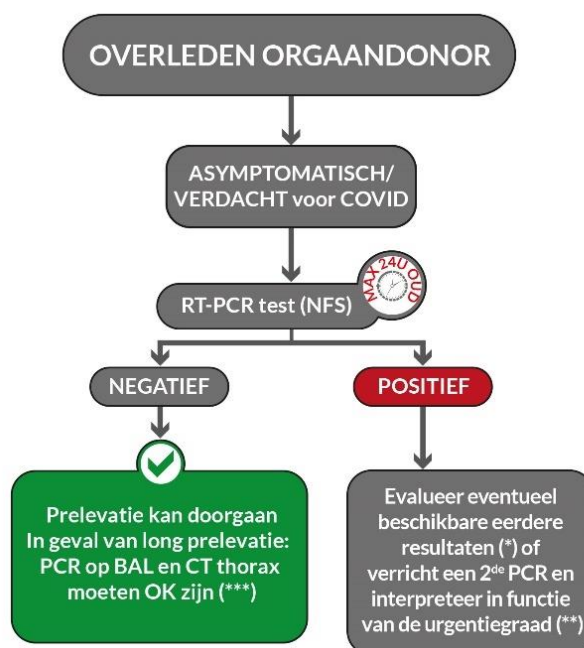
²⁵ EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*

6 Interpretatie van testresultaten en risicoanalyse voor levende orgaandonoren



Copyright : Hoge Gezondheidsraad
www.hgr-css.be

7 Interpretatie van testresultaten en risicoanalyse voor overleden orgaandonoren



Copyright : Hoge Gezondheidsraad
www.hgr-css.be

(*) Het is belangrijk om beroep te doen op hetero-anamnese en informatie uit het medisch dossier om informatie te vinden over eventuele klachten passend bij COVID-19 en ook i.v.m. een mogelijke alternatieve diagnose voor de klachten. Als er geen betrouwbare anamnese is of als deze volledig ontbreekt beschouwen we de patiënt sowieso als verdacht op COVID.

Als de RT-PCR test (op NFS) positief is met Ct-waarde ≥ 30 (of $< 10^3$ copies/mL) en er is geen weet van een recente infectie, zou men idealiter de PCR herhalen na 24u en/of 48u. In situaties waar er in een vroeg stadium (voor de eigenlijke hersendood) rekening gehouden wordt met de mogelijkheid van orgaandonatie en waarbij er reeds $> 24u$ voor het moment van de hersendood, of in het geval dat er reeds bij de opname die meer dan 48 uur voordien gebeurde, een PCR test afgenomen werd, kan men de beschikbare eerdere testen mee in rekening nemen en op basis van de evolutie van de Ct waarden een meer onderbouwde context specifieke beslissing nemen.

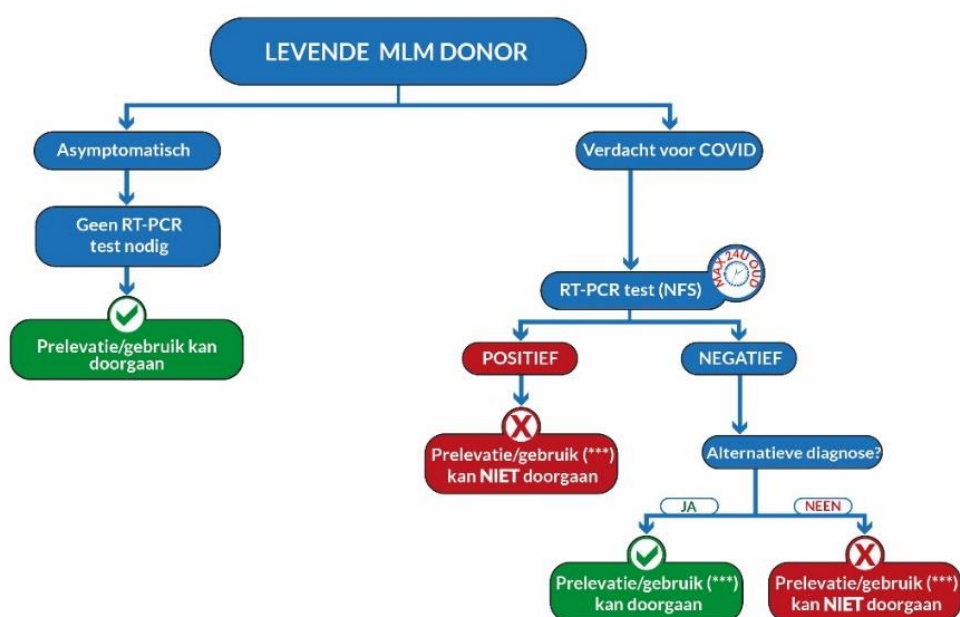
(**) Bij de onder (*) vermelde optie om beschikbare eerdere testen mee in rekening te nemen, moet men bij de uiteindelijke evaluatie het weliswaar beperkt risico van de overdracht van SARS-CoV-2 afwegen tegen de urgentie van de transplantatie.

(***) Gezien de bijzondere situatie van de longen, moet er in het geval van longdonatie naast de PCR- testen op een bronchoalveolaire lavage (BAL) staal ook nog een CT scan van de thorax gebeuren. Voor andere organen is dit niet noodzakelijk.

8 Interpretatie van testresultaten en risicoanalyse voor acceptoren van organen

Het ontvangend team zal op basis van een analyse van de donorgegevens en de specifieke situatie van de acceptor beslissen of het orgaan zal worden geaccepteerd. Hierbij zullen verschillende aspecten een rol spelen: enerzijds een evaluatie van de donor en het donororgaan, anderzijds een evaluatie van de medische toestand van de acceptor. Uiteraard zal een inschatting van SARS-CoV-2 infectie hierbij ook een element zijn dat zowel bij donor als acceptor zal worden in aanmerking genomen.

9. Interpretatie van testresultaten en risicoanalyse voor levende MLM donoren met uitzondering van reproductief MLM binnen de koppels (zie onder 10) en HPC (zie onder 11)



Copyright: Hoge Gezondheidsraad
www.hgr-css.be

In het geval van een gunstige en stabiele epidemiologische context inzake SARS-CoV-2 (management niveau 1), en indien uit de anamnese blijkt dat de patiënt asymptomatisch is, is er geen RT-PCR nodig en kan de prelevatie doorgaan.

Indien de epidemiologische context echter ongunstig evolueert (nieuwe golf of variant), moet de teststrategie aangepast worden, en dient er een RT-PCR-test worden uitgevoerd zoals beschreven in het schema van de levende orgaandonor, zelfs indien de patiënt asymptomatisch is.

Indien RT-PCR test (op NFS) positief met Ct-waarde ≥ 30 (of $< 10^3$ copies/mL) en er is geen weet van recente infectie, zou men idealiter de PCR herhalen na 48u. Dit kan overwogen worden bij donatie van weefsels of cellen die essentieel of uniek zijn (bv. haematopoëtische stamcellen). Bij andere weefsels die relatief vlot beschikbaar, en niet essentieel zijn (bv.

heupkoppen als botweefsel) zal men in deze situatie eerder opteren om het MLM niet te bewaren voor transplantatie.

(***) In het geval van MLM weet men soms reeds voor de prelevatie of er al dan niet contra-indicaties zijn, waardoor het MLM niet zal kunnen gebruikt worden. In die gevallen kan de prelevatie reeds tegengehouden worden. Soms zal echter pas later – na de prelevatie – blijken dat er contra-indicaties zijn en het MLM niet gebruikt worden. Vandaar dat in de flowcharts de termen “prelevatie en gebruik” naast elkaar vermeld worden. Een positieve MLM kan worden gebruikt als er een gevalideerde virusinactiveringstechniek bestaat.

10. Interpretatie van SARS-CoV-2 resultaten en medisch beleid bij patiënten in de context van reproductief MLM (voorbeeld van in vitro fertilisatiebehandelingen).

Het artikel van de “*ESHRE²⁶ COVID-19 Working Group et al. 2021*” beschrijft het heropstarten van fertiliteitsbehandelingen in verschillende stappen. Echter, dit document werd niet recent updated en is in de context van een “Management niveau 1/ geel” niet meer aangepast.

De HGR beveelt een strategie aan die vergelijkbaar is met de strategie die van toepassing is op andere MLM. Deze aanbevelingen zijn van toepassing in de context van een stabiele epidemiologische situatie. Indien de epidemiologische situatie echter minder stabiel wordt (nieuwe golf, variant), dan moet er op dat moment verwezen worden naar de updates van de (bevoegde) internationale instanties (bv. ESHRE). Tussen partners kunnen de regels versoepeld worden.

11. Interpretatie van COVID-testen en medisch beleid in het kader van de haematopoëtische cellen

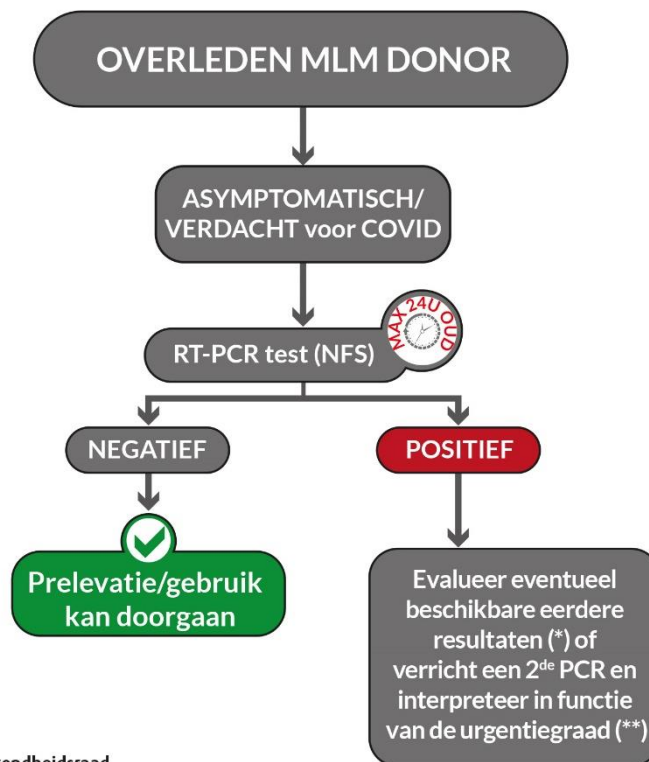
De HGR beveelt een strategie aan die vergelijkbaar is met de strategie die van toepassing is op andere MLM. Deze aanbevelingen zijn van toepassing in de context van een stabiele epidemiologische situatie. Indien de epidemiologische situatie echter minder stabiel wordt (nieuwe golf, variant), dan moet er op dat moment verwezen worden naar de updates van de bevoegde internationale instanties (WMDA²⁷ en EMBT²⁸).

²⁶ ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*

²⁷ WMDA : *World Marrow Donor Association*

²⁸ EMBT: *European Medical Blood and Marrow Transplant*

12. Interpretatie van testresultaten en risicoanalyse voor overleden MLM donoren



Copyright : Hoge Gezondheidsraad
www.hgr-css.be

Het is belangrijk om beroep te doen op hetero-anamnese en informatie uit het medisch dossier om informatie te vinden over eventuele klachten passend bij COVID-19 en ook i.v.m. een mogelijke alternatieve diagnose voor de klachten. Als er geen betrouwbare anamnese is of als deze volledig ontbreekt beschouwen we de patiënt sowieso als verdacht op COVID.

(*) In het geval van MLM weet men soms reeds voor de prelevatie of er al dan niet contra-indicaties zijn, waardoor het MLM niet zal kunnen gebruikt worden. Soms zal echter pas later – na de prelevatie – blijken dat er contra-indicaties zijn en het MLM niet gebruikt kan worden. In die gevallen kan de prelevatie reeds tegengehouden worden. Vandaar dat in de flowcharts de termen: “prelevatie en gebruik” naast elkaar vermeld worden. Een positieve MLM kan worden gebruikt als er een gevalideerde virusinactiveringstechniek bestaat.

(**) Indien de betrokken MLM donor ook orgaandonor is, of als er bij een postmortem donor toevallig nog resultaten van eerdere testen beschikbaar zijn, kan men op basis van een risicoanalyse alsnog beslissen om het MLM te preleveren/te gebruiken.

V REFERENTIES

- Abdullaev A, Odilov A, Ershler M, Volkov A, Lipina T, Gasanova T et al. Dissemination to the lungs, mediastinal lymph nodes, and spleen of patients with COVID-19 associated lymphopenia. *Viruses*. 2021;13:1410.
- Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020;97:1076-82.
- Bayyoud T, Syrigos GV, Buschinger NR, Wude J, Businger R, Hu D et al. Absence of detectable SARS-CoV-2 replication in ex vivo cultured cornea and cornea-derived epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;1-12.
- Bhatnagar J, Gary J, Reagan-Steiner S, Estetter LB, Tong S, Tao Y et al. Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways, and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: An Autopsy Case Series. *J Infect Dis*. 2021;223:752-64.
- Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:532-3.
- Bräuning H, Stoffers B, Fitzek ADE, Meißner K, Aleshcheva G, Schweizer M et al. Cardiac SARS-CoV-2 infection is associated with pro-inflammatory transcriptomic alterations within the heart. *Cardiovasc Res*. 2022;118:542-55.
- Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG et al. Comparison of saliva and nasopharyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021; 181:353-360.
- Casagrande M, Fitzek A, Spitzer MS, Püschel K, Glatzel M, Krasemann S et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in the cornea of viremic patients with COVID-19. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:383-8.
- Cazzato G, Cascardi E, Colagrande A, Foti C, Stellacci A, Marrone M et al. SARS-CoV-2 and Skin: New Insights and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12:1212.
- Ceulemans LJ, Khan M, Yoo SJ, Zapiec B, Van Gerven L, Van Slambrouck J et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9:e78-e9.
- Ceulemans LJ, Van Slambrouck J, De Leyn P, Decaluwé H, Van Veer H, Depypere L et al. Successful double-lung transplantation from a donor previously infected with SARS-CoV-2. *Lancet Respir Med*. 2021;9:315-8.
- Chan FWJ, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, Xing F et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23.
- Deutsche Transplantationsgesellschaft Newsletter 19 dd 8/02/2022
- EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplantation- Coronavirus disease COVID-19 : EBMT recommendations – version 17_january 26, 2022. Coronavirus disease COVID-19: EBMT recommendations (update 26 january 2022).
- EC – European Commission - Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC. 2022/0216(COD). 2022
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update? Stockholm: ECDC;2020.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report - Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – ECDC;2020.

- Eriksen AZ, Møller R, Makovoz B, Uhl SA, tenOever BR, Blenkinsop TA. SARS-CoV-2 infects human adult donor eyes and hESC-derived ocular epithelium. *Cell Stem Cell*. 2021;28:1205-20.e7.
- ESHRE COVID-19 Working Group, Gianaroli L, Ata B, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS et al.. The calm after the storm: re-starting ART treatments safely in the wake of the COVID-19 pandemic. *Hum Reproduction*, 2021;36;2:275–282.
- Eurotransplant : Annual report 2021.
- Eurotransplant : Yearly statistics overview 2022.
- FAGG - Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Informatienota (kenmerk FAGG/1303462) : Onderwerp : Update SARS-CoV-2 (07/22). https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/menselijk_lichaamsmateriaal/Instellingen_voor_menselijk
- FAGG - Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Brief van Update SARS-CoV-2. 2022. Eurotransplant. Guidance for handling organ donors with a SARS-CoV-2 positive test. 2022.
- Fahmi A, Brügger M, Démoulin T, Zumkehr B, Oliveira Esteves BI, Bracher L et al. SARS-CoV-2 can infect and propagate in human placenta explants. *Cell Rep Med*. 2021;2:100456.
- Farfour E, Picard C, Beaumont L, Lesprit P, Ballester MC, Ackermann F, Galliot R et al. COVID-19 in lung-transplanted and cystic fibrosis patients: Be careful. *J Cyst Fibros*. 2020;19:e16-e7.
- FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Milieu. Brief van Advies van de Nationale Transplantatie Raad over vaccinatie voor patiënten op de wachtlijst. Dienst “Organen, Embryo’s en Bioethiek”. 2022.
- Fox T, Geppert J, Dinnes J, Scandrett K, Bigio J, Sulis G et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;17;11(11):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.pub2.
- Free RJ, Annambhotla P, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Jones JM, Wang L et al. Risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 transmission through solid organ transplantation and outcomes of coronavirus disease 2019 among recent transplant recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofac221.
- HCSP - Haut Conseil de la santé publique. Avis actualisant les critères de sélection à mettre en œuvre pour les donneurs de cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19. France. 2021.
- Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G et al. COVID-19 in posttransplant patients-report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020a;20:1879-81.
- Huang JF, Zheng KI, George J, Gao HN, Wei RN, Yan HD Et al. Fatal outcome in a liver transplant recipient with COVID-19. *Am J Transplant*. 2020;20:1907-10.
- Huynh T, Sanchez-Flores X, Yau J, Huang JT. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):277-286.
- Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 16;3(3):CD013639. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022
- Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, Voets E, Van San E, Van Coillie S et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature. *ESC Heart Fail*. 2020;22;7(6):3772-81.
- Jashari R, Van Esbroeck M, Vanhaebost J, Micalessi I, Kerschen A, Mastrobuoni S. The risk of transmission of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) with human heart

valve transplantation: evaluation of cardio-vascular tissues from two consecutive heart donors with asymptomatic COVID-19. *Cell Tissue Bank*. 2021;22:665-74.

- Jayasekera CR, Vikram HR, Rifat Z, Wagler J, Okubo K, Braaksma BR et al. Solid organ transplantation from SARS-CoV-2-infected donors to uninfected recipients: A single-center experience. *Transplant Direct*. 2022;8:e1286.
- Kaul DR, Valesano AL, Petrie JG, Sagana R, Lyu D, Lin J 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.
- Kute VB, Fleetwood VA, Meshram HS, Guenette A, Lentine KL. Use of organs from SARS-CoV-2 infected donors: is it safe ? A contemporary review. *Curr Transplant Rep* 2021; 8:281-92.
- La Hoz RM, Mufti AR, Vagefi PA. Short-term liver transplant outcomes from SARS-CoV-2 lower respiratory tract NAT positive donors. *Transpl Infect Dis*. 2022;24:e13757.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369:50-4.
- Li J, Ayada I, Wang Y, den Hoed CM, Kamar N, Peppelenbosch MP et al. Factors associated with COVID-19 vaccine response in transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2022; 106:2068-75.
- Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 2020;28, 100604.
- Limaye AP, Hardinger K. COVID-19: issues related to solid organ transplantation. *UpToDate* 2022.
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1281-5.
- Liu B, Wang Y, Zhao Y, Shi H, Zeng F, Chen Z. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. 2020;20:1891-5.
- Martinez-Reviejo R, Tejada S, Cipriano A, Karakoc HN, Manuel O et al. Solid organ transplantation from donors with recent or current SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41:101098.
- Marx D, Bruno B, Fafi-Kremer S, Benotmane I, Gautier G, Perrin P et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant*. 2020;20:1944-6.
- Mawalla WF, Nijro BJ, Bwire GM, Nasser A, Sunguya B. No evidence of SARS-CoV-2 transmission through transfusion of human blood products: A systematic review. *E J Haem* 2021.19;2(3):601-606.
- Nimmo AN, Gardiner D, Ushiro-Lumb I, Ravanan R, Forsythe JLR. The global impact of COVID-19 on solid organ transplantation : two years into pandemic. *Transplantation* 2022;106;7:1312-1329.
- NTV – Nederlandse Transplantatie Vereniging. Ic-fase tijdens SARS-CoV-2/COVID 19. 2023
- Parekh M, Ferrari S, Romano V, Myerscough J, Jones GLA, Griffoni C et al. Impact of COVID-19 on corneal donation and distribution. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32:NP269-70.
- Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, Rouphael NG. Immune responses to SARS-CoV-2 in solid organ transplant recipients. *Curr Transplant Rep* 2021; 8:127-39.
- Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front. Med*. 2020;7:594495.
- Salz AK, Acharya M, Hofmann N, Wittmershaus I, Sangwan V, Börgel M et al. Risk of SARS-CoV-2 virus transmission from donor corneal tissue: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1592-7.

- Sanchez-Flores X, Huynh T, Huang JT. Covid-19 skin manifestations: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2021;1;33(4):380-386.
- Sanchez-Vivaldi JA, Patel MS, Shah JA, Wang BK, Salcedo-Betancourt JD, Hwang CS et al. Short-term kidney transplant outcomes from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 lower respiratory tract positive donors. *Transpl Infect Dis.* 2022;24:e13890.
- Schmidt A, Schmidt A, Markert UR. The road (not) taken - Placental transfer and interspecies differences. *Placenta.* 2021;115:70-7.
- Sciensano. Gebruik van snelle RT-PCR tests voor de opsporing van SARS-CoV-2 RAG subgroep testing – 19 april 2021.
- Shah VP, Farah WH, Hill JC, Hassett LC, Binnicker MJ, Yao JD et al. Association Between SARS-CoV-2 Cycle Threshold Values and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 31;8:ofab453.
- Sharun K, Tiwari R, Dhama K. SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19. *Int J Surg.* 2020;84:156-8.
- Thomson T, Predecki M, Gleeson S, Martin P, Spensley K, De Aguiar RC et al. Immune responses following 3rd and 4th doses of heterologous and homologous COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients. *E Clin Med.* 2022;53:101642.
- Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:1233-45.
- UZ Gent. Protocol COVID en orgaandonatie en –transplantatie. 2021.
- Wall AE, Finotti M, Rosenzweig M, Eric Martinez, Gupta A, McKenna GJ et al. Early outcomes of kidney transplant recipients from donors with severe SARS-CoV-2 pneumonia: A report of 5 cases. *Clin Nephrol.* 2022;98:54-61.
- Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a kidney transplant patient. *Eur Urol.* 2020;77:769-70.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.
- Wingard JR, Ahn KW, Dandoy C, Perales MA, Wood WA, Logan B et al. COVID-19 and Hematopoietic Cell Transplantation Center-Specific Survival Analysis: Can We Adjust for the Impact of the Pandemic? Recommendations of the COVID-19 Task Force of the 2020 Center for International Blood and Marrow Transplantation Research Center Outcomes Forum. *Transplant Cell Therapy.* 2021;27(7):533-9.
- Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J. Investig. Dermatol.* 2021;141:206–209.e1.
- Zamperlini-Netto G, Fernandes JF, Garcia JL, Ribeiro AAF, Camargo LFA, de Moraes Terra C et al. COVID-19 after hematopoietic stem cell transplantation: report of two children. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):713-5.
- Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020;5:eabc3582.
- Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia QX, Zeng XP, Peng JT et al. Identification of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *Eur Urol.* 2020;77:742-7.
- Zhang JR, Kueht M, Lea AS, Stevenson HL, Gosnell J, Ren P et al. Multisite biologic tissue SARS-CoV-2 PCR testing in kidney transplantation from a COVID-positive donor. *J Surg Case Rep.* 2022;rjac314.
- Zhang R, Chen X, Zuo W, Ji Z, Qu Y, Su Y et al. Inflammatory activation and immune cell infiltration are main biological characteristics of SARS-CoV-2 infected myocardium. *Bioengineered.* 2022;13:2486-97.

- Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020;20:1859-63.

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

AERSSENS Annelies	Ziekenhuishygiëne, epidemiologie	UZGent
ANTOINE Martine	Geneeskunde, Hartchirurgie	Ersame
BAUDOUX Etienne	Geneeskunde, celtherapie	ULG
BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UZGent
CALLENS Steven	Infectiologie, interne geneeskunde	UZGent
COLENBIE Luc	Transplantatie coördinator	UZGent
CORNU Olivier	Geneeskunde, ortopedie	UCL
ECTORS Nadine	Geneeskunde, anatomo-pathologie	KU Leuven
HOSTE Eric	Transplantatie, intensivist	UZGent
IMBERT Romain	Gynaecologie-obstetrie, voortplantingsgeneeskunde	CHIREC
JANSENS Hilde	Ziekenhuishygiëne, medische microbiologie	UZA
PADALKO Elizaveta	Klinisch biologie, virologie	UZ Gent
PIRNAY Jean-Paul	Medische wetenschappen	MHKA
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, reisgeneeskunde, HIV	CHU Saint-Pierre, ULB
VERBEKEN Gilbert	Biomedische wetenschappen	MHKA

De permanente werkgroep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel Baltes.

DELFORGE Alain	Geneeskunde, celtherapie	ULB Bordet
DENEYS Véronique	Transfusie, celtherapie	UCL St Luc
GUNS Johan	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
LAMBERT Vincent	Bioloog (Zoöloog), biomedische en farmaceutische wetenschappen, oogziekten	CHU Luik
LEWALLE Philippe	Geneeskunde, hematologie	ULB Bordet
VAN RIET Ivan	Geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
VANLAUWE Johan	Geneeskunde, orthopedie	UZ Brussel
VANSTEENBRUGGE Anne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHIREC

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.fgov.be.

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**