

Aprovizionarea cu substanțe de origine umană (SOU) în aria UE/SEE în condiții de COVID-19 - prima actualizare

Scopul documentului

Această primă actualizare a documentului original este determinată de evoluțiile științifice recente pe parcursul evoluției pandemiei de coronavirus 2019 (COVID-19) și de necesitatea includerii tipurilor de substanțe de origine umană (SOU), care nu au fost abordate în prima versiune (de ex. reproductive și unele țesuturi și celule nereproductive). Documentul își propune să ofere opțiuni de evaluare și gestionare a riscurilor pe parcursul tuturor etapelor de aprovizionare sigură și durabilă cu SOU pentru a ajuta statele membre ale Uniunii Europene și Spațiul Economic European (UE/SEE) în răspunsul amenințărilor reprezentate de pandemia COVID-19. În urma răspândirii rapide a COVID-19 în UE/SEE și la nivel mondial, Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) a publicat evaluări rapide ale riscurilor și a stabilit măsuri privind modul în care se poate menține siguranța și sustenabilitatea aprovizionării cu SOU [1-4]. Aceste documente au contribuit, de asemenea, pentru activarea planurilor de pregătire pe timp de pandemie pentru focare mari și răspândirii în comunități a COVID-19. Prima versiune a acestui document și actualizarea actuală iau în considerare, de asemenea, dovezile actuale disponibile pentru alți agenți patogeni virali respiratori, în special coronavirusul ce provoacă Sindromul Respirator Sever Acut (SARS-CoV), coronavirusul ce provoacă Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), și coronavirusul sezonier sau virusuri gripale pandemice [5]. ECDC va actualiza documentul, în momentul în care vor fi disponibile noi informații relevante sau în funcție de cerințele situației epidemiologice.

Instituții țintă

Autoritățile naționale competente pentru SOU, instituții de prelevare/stocare de sânge și țesuturi, centrele de prelevare organe și țesuturi și centrele de transplant din UE/SEE.

Definiții

Substanțele de origine umană (SOU) includ sânge uman, componente sanguine, organe, țesuturi, și celule reproductive și nereproductive, așa cum sunt definite în directivele UE/SEE [6-8], și toate aceste substanțe atunci când sunt utilizate ca materii prime pentru fabricarea de produse medicale. În contextul situației de urgență pandemică COVID-19 acest document descrie aplicarea priorității următoarelor:

- sângele și componentele de sânge, organele și celulele stem hematopoietice sunt considerate „SOU critice”, deoarece de obicei nu există terapii alternative, ele adesea sunt utilizate pentru salvarea vieții și posibilitatea de depozitare a lor este limitată;
- plasma nativă folosită pentru fabricarea produselor medicale și țesuturile pentru transplant cu scop de salvare a vieții (de exemplu, valve cardiace, piele, etc., în unele cazuri) sunt considerate „SOU esențiale”, deoarece ele pot fi depozitate; și
- alte tipuri de celule și țesuturi utilizate pentru a îmbunătăți calitatea vieții sunt considerate „SOU comune”. Pentru a proteja sănătatea publică și a preveni transmiterea bolilor infecțioase, trebuie luate toate măsurile de precauție posibile pentru a menține aprovizionarea cu SOU în condiții sigure și de înaltă calitate.

În acest document, termenul „instituții SOU” se referă la unități de prelevare/stocare de sânge și țesuturi, centre de prelevare organe, țesuturi și celule și centre de transplant, așa cum sunt definite în directivele UE/SEE [6-8].

Fundal

Boala Coronavirus 2019 (COVID-19) a apărut în decembrie 2019 în Wuhan, capitala provinciei Hubei, China. Această boală extrem de contagioasă se răspândește în prezent în întreaga lume și în toate statele membre UE/SEE, cu o creștere zilnică a numărului de țări afectate, a cazurilor confirmate și a deceselor provocate de infecție. Datele actualizate sunt publicate zilnic pe site-

urile web ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [9,10]. La 30 ianuarie 2020, OMS a declarat că focarul de COVID-19 a constituit o situație de urgență de sănătate publică de importanță internațională (PHEIC) [11]. La 11 martie 2020, în baza raportării nivelurilor ridicate de răspândire globală și a severității COVID-19, directorul general al OMS a declarat epidemia COVID-19 ca pandemie [12]. COVID-19 este o boală respiratorie acută, cauzată de un nou coronavirus zoonotic apărut. Un virus ARN monocatenar cu sens pozitiv, numit sindromul respirator sever acut Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a fost izolat de la un pacient cu pneumonie și asociat grupului de boli respiratorii acute din Wuhan. Analiza genetică a relevat, că este strâns legată de SARS-CoV și de grupurile genetice din genul Betacoronavirus, subgenul Sarbecovirus [13]. Informații detaliate despre virus, epidemiologia bolii, definiția cazului COVID-19 pentru supravegherea UE, manifestările clinice și prevenirea riscurilor pentru populație sunt disponibile pe site-ul web al ECDC [9,14] fiind regulat actualizată în evaluarea rapidă a riscului de către ECDC [15].

Testarea de laborator

Metoda de elecție în testarea diagnostică recomandată pentru infecția SARS-CoV-2 este detectarea ARN viral cu testul de amplificare a acidului nucleic (NAT), prin reacția de transcripție-polimerizare inversă în lanț în timp real (rRT-PCR) [16]. Probele de testare care urmează să fie colectate de la pacienții simptomatici și contactele lor sunt enumerate în îndrumările de laborator ale OMS [16]. Când este necesar, rezultatele pot fi confirmate prin secvențierea genomului. Comisia Europeană elaborează un document privind performanțele actuale ale metodelor și dispozitivelor de testare COVID-19, iar criteriile de performanță propuse recomandă utilizarea testelor RT-PCR care urmează unul dintre protocoalele OMS [20]. Deși grupul de proiect a elaborat documentul care a identificat 78 de fabricanți de dispozitive pentru detecție ARN marcate CE pentru care producătorii au declarat performanțe bune, OMS a selectat doar trei analize de detecție moleculară în Lista Procedurilor Utilizate în Situații de Urgență (EUL), iar Fundația pentru diagnostice inovative noi (FIND) a furnizat rezultatele de validare încă pentru alte cinci analize [18,19]. Grupul de proiect a identificat 13 dispozitive de detecție a antigenului la fel marcate CE, despre care informațiile privind performanțele lor în literatura științifică sunt greu de găsit. Suplimentar, grupul a identificat 101 dispozitive de testarea anticorpilor la SARS-CoV-2 marcate CE, declarate către producători sensibile și specifice, deși acest lucru nu este validat de părțile terțe. Odată validate, testele de anticorpi comercializate vor deveni esențiale pentru evaluarea profilului sero-epidemiologic al unei populații și statutului imun al respondenților de primă linie sau al personalului medical, pentru ghidarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor (IPC). Rapoartele preliminare privind utilizarea testelor imunosorbante legate de enzimă (ELISA) au arătat o corelație bună a rezultatelor titrării anticorpilor cu anticorpii neutralizanți ai virusului [21,22]. În general, manipularea eprubetei pentru testarea moleculară necesită instalații echivalente pentru Laboratoarele cu Securitatea Biologică de nivel BSL-2. Însă pentru a cultiva virusul sunt necesare instalații pentru Laboratoarele cu Securitatea Biologică de nivel minim BSL-3. Laboratoarele care efectuează testarea diagnostică pentru COVID-19 trebuie să urmeze instrucțiunile naționale privind biosecuritatea de laborator, care trebuie să respecte recomandările de biosecuritate ale OMS pentru COVID-19 [23]. Datele testărilor de laborator sunt actualizate de ECDC în mod sistematic prin evaluarea rapidă a riscului [15].

Imunitatea

Datele actuale arată că anticorpii IgM și IgG împotriva SARS-CoV-2 se dezvoltă între a 6-15-a zi după debutul bolii [21,24-28]. Cu toate acestea, nu știm dacă anticorpii detectați indică faptul că persoana a dobândit imunitate protectoare împotriva bolii sau cât va dura această imunitate. Studiile serologice longitudinale care urmăresc imunitatea pacienților pe o perioadă extinsă vor oferi informația relevantă.

Profilaxia și opțiuni de tratament

În timp ce mai multe potențiale vaccinuri COVID-19 sunt în curs de elaborare, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) se așteaptă ca va dura cel puțin un an, înainte ca un vaccin să fie aprobat și disponibil pentru utilizare pe scară largă [29]. Tratamentul medical pentru COVID-19 este unul simptomatic. Pacienții în stare de gravitate medie până la gravă necesită îngrijire de susținere și uneori suplimentare cu oxigen. În prezent, niciun medicament nu s-a dovedit a fi eficient în tratamentul COVID-19. Produsele farmaceutice sunt supuse unor studii clinice pentru a evalua siguranța și eficacitatea lor, ca tratamente potențiale pentru COVID-19, și includ nucleotidul antiviral analog Remdesivir-ului; interferoni sistemici (în special interferonul β -1a); combinația antivirală lopinavir/ritonavir; anticorpii antimalarici/hidroxiclorochină și anticorpii monoclonali împotriva componentelor sistemului imunitar, cum ar fi interleukina-6 (IL-6) și interleukina-4 IL-4 [29]. Tratamentele potențiale trebuie evaluate cu atenție în studiile controlate randomizate (ECR). EMA a publicat recomandări privind utilizarea compasională a remdesivirului antiviral experimental [30] și asupra studiilor clinice sau a programelor de urgență pentru utilizarea clorochininei /hidroxiclorochinelor [31]. Utilizarea sistemică a steroizilor pentru pneumonia COVID-19 nu este recomandată, deoarece acestea pot crește replicarea virală și răspândirea virusului, împreună cu alte efecte locale secundare legate de steroizi [32].

Plasma convalescentă (plasma pacienților recuperați după COVID-19, care conține anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2) este în curs de investigare pentru tratamentul pacienților cu COVID-19. În ciuda unor limitări ale studiului, rezultatele îmbunătățirii stării beneficiarilor de plasmă convalescentă, obținute în două studii mici recente din China [33,34], susțin investigarea acestei terapii în continuare în studii clinice organizate în mod adecvat. Serviciile de sânge și spitalele clinice din mai multe țări ale UE și SUA [35,36] au raportat activități de colectare și transfuzie a plasmei convalescente [37]. Comisia UE, în cooperare cu ECDC, autoritățile naționale competente pentru securitatea sângelui și instituțiile naționale de sânge, au publicat un program UE de colectare și aprovizionare cu plasma convalescentă COVID-19 [36]. Aceasta își propune să lanseze o abordare coordonată și eficientă pentru colectarea plasmei convalescente în întreaga UE, care să sprijine posibilul tratament al pacienților grav bolnavi în cadrul studiilor de observație sau a studiilor clinice randomizate și a studiilor de caz-control, iar pe termen lung – producerea de către industrie a concentratului de globulina imună. Programul include dezvoltarea și întreținerea unei baze de date pentru monitorizarea donării și utilizării de plasmă convalescentă. Baza de date va fi dezvoltată și întreținută de Comisia Europeană (DG DIGIT), în conformitate cu Regulamentele 2016/679 și 2018/17/25 și va fi proiectată în colaborare cu Alianța Europeană a Sângelui (EBA).

Pandemia COVID-19 și SOU

Menținerea unei aprovizionări sigure, suficiente și accesibile cu SOU în timpul unei pandemii este vitală pentru sănătatea publică. Prin urmare, este esențial ca instituțiile SOU să recunoască impactul potențial al pandemiei asupra aprovizionării sigure și suficiente de SOU și să răspundă adecvat, pentru a asigura menținerea serviciilor cheie. În evaluarea riscului prezent de pandemia COVID-19 pentru aprovizionarea cu SOU, este necesar să fie luat în considerare gradul de răspândire geografică, nivelul circulației comunitare și epidemiologia locală a COVID-19, în paralel cu răspunsul dat de sănătatea publică și capacitățile sistemului de asistență medicală în țara în cauză [38]. Ținând cont de considerentele menționate mai sus, am identificat următoarele riscuri pentru SOU prezentate de pandemia COVID-19:

- risc pentru siguranța virală a SOU
- risc pentru beneficiarii SOU
- risc pentru personalul din unitățile SOU,
- riscul afectării suficienței și durabilității aprovizionării cu SOU.

Risc pentru siguranța virală a SOU

Deși SARS-CoV-2 este transmis de la om la om prin picături respiratorii, prezența potențială a virusului în sânge și lichide corporale, celule, țesuturi și organe poate fi considerată o amenințare pentru siguranța virală a SOU.

Sânge și componentele de sânge

Virusii respiratorii se atașează, în general, la receptorii din căile respiratorii (cu excepția adenovirusurilor [39]) și, prin urmare, nu se cunoaște fezabilitatea transmiterii prin sânge a virusilor respiratorii. Mai mult, moleculele de intrare celulară pentru SARS-CoV-2, receptorii umani de Convertare a Angiotensinei 2 (HACE 2), nu sunt detectați în globulele roșii și sunt absenți sau prezenți în cantități foarte mici în imunocite și celulele limfatice [40]. Acest lucru presupune faptul, că infecția cu celule sanguine SARS-COV-2 este puțin probabilă.

Date limitate au arătat niveluri scăzute de ARN viral detectate în plasmă sau ser de la unii pacienți simptomatici COVID-19. ARN SARS-CoV-2 a fost detectat la șase dintre 41 de pacienți (15%) [41] și unul dintre șase pacienți (15%) în China, dar numai la unul din 12 pacienți (8%) din studiul din Singapore [42]. Un alt studiu din China, privind testarea în laborator PCR a diferitelor tipuri de specimene clinice de la pacienții COVID-19, a raportat doar trei probe PCR pozitive (1%) din 307 probe de sânge [43]. Rezultatele testării PCR ale probelor de ser la șase pacienți viremici sugerează o încărcătură virală foarte scăzută a probelor [41]. ARN viral a fost, de asemenea, detectat în urina pacienților simptomatici [44].

Au fost raportate cazuri de COVID-19 asimptomatic [39-42], deși proporția acestora din toate persoanele infectate rămâne necunoscută. Transmiterea pre-simptomatică poate apărea cu 1-3 zile înainte ca pacientul-sursă să manifeste simptome [47].

Patru donații de sânge cu SARS-CoV-2 ARN-pozitiv de la donatori asimptomatici au fost detectate în timpul unui screening de laborator de rutină și retrospectiv în Centrul de Sînge Wuhan, China [45]. În timp ce doi donatori erau asimptomatici la momentul respectiv și după donare, alți doi au manifestat simptome după donare. Una dintre donații a fost aruncată. Istoricul transfuziei celorlalte trei donații lipsește. În momentul donării, donatorii au fost testați negativ pentru IgG și IgM specifice împotriva SARS-CoV-2 de către ELISA. Deoarece rezultatele pozitive ale ARN nu au fost confirmate printr-un alt test de PCR fiabil sau testate pentru prezența virionilor infecțioși SARS-CoV-2, nu este clar dacă această apariție a donațiilor SARS-CoV-2 ARN-pozitive de la donatorii de sânge asimptomatici și pre-simptomatici presupune, de asemenea, posibilitatea transmiterii de COVID-19 prin transfuzie. Datele din Germania, privind un eșantion mic de pacienți, au arătat că niciun genom SARS-CoV-2 nu a putut fi detectat în sângele pacienților asimptomatici sau al pacienților cu mai puține simptome pronunțate. Genomul virusului a fost găsit doar în serul unui pacient grav bolnav. Prin urmare, autorii au ajuns la concluzia, că riscul de transmitere a SARS-CoV-2 prin componente sanguine la persoanele infectate cu SARS-CoV-2 asimptomatice pare neglijabil, dar sunt necesare studii suplimentare [46].

Începând cu această actualizare, nu au fost raportate cazuri de COVID-19 sau alți virusi respiratorii (inclusiv SARS-CoV și MERS-CoV și alte coronavirusuri) transmise prin transfuzie.

Celule și țesuturi

Evaluarea riscului de transmitere a COVID-19 prin celule și țesuturi se bazează pe prezența posibilă a virusului în anumite celule, distribuția acestor celule infectate în țesuturi și organe și posibila viremie a țesuturilor vascularizate.

Absența receptorilor hACE2 în celulele imune în toate organele hemato-limfoide sugerează, că infecția virală directă a celulelor stem hematopoietice (HSC) și a sângelui de cordon este puțin probabilă [41]. Cu toate acestea, din momentul când ARN-ul SARS-CoV-2 a fost detectat în sânge [41-43,45] și există incertitudini cu privire la transmiterea verticală a COVID-19 de la mamă la copil, riscul prezenței de SARS-CoV-2 în HSC și sângele de cordon donat de donatorii asimptomatici infectați nu poate fi exclus.

Prezența ARN SARS-CoV-2 și virusul izolat a fost detectat în lacrimi și secreții conjunctivale ale pacienților cu COVID-19 [47-49]. Într-un studiu realizat în China, o treime din 38 de pacienți cu COVID-19 au avut conjunctivită, incluzând hiperemie conjunctivală, chimoză, epifora sau secreții abundente. Cu toate acestea, doar doi dintre pacienții cu conjunctivită au fost pozitivi pentru prezența ARN SARS-CoV-2, atât din tampoanele conjunctivale, cât și din cele nazofaringiene [48]. Aceasta indică posibilitatea transmiterii oculare a bolii prin contactul cu secreții infectate sau prin transplantarea țesuturilor oculare, donate de un donator infectat. Transplanturile de cornee sunt de obicei dezinfectate cu iod PVP (înainte de prelevare și deseori înainte de prepararea în banca de țesuturi) și apoi depozitate în cultura de organ la ~ 30-37 ° grade timp de cel puțin 14 zile [50]. Prezența virusurilor capabili să se reproducă după această procedură pare foarte puțin probabilă. Aceste date și absența cazurilor cunoscute de transmitere oculară indică faptul, că riscul cazurilor de COVID-19, care intră în fondul donatorului de ochi, și de transmitere ulterioară este teoretic.

La momentul acestei actualizări, nu au existat rapoarte, privind transmiterea sexuală a COVID-19. Nicio dovadă publicată nu susține prezența sau transmiterea SARS-CoV-2 prin spermatozoizi sau ovocite. Se presupune că virusul nu poate infecta gameții, deoarece nu au receptori hACE2, punctele de intrare a celulelor pentru virus. Acești receptori sunt exprimați numai în celulele testiculare Leydig și Sertoli [51,52] și în celulele ovarului [53]. Nu este clar, dacă hACE2 este prezent în spermatozoizi și ovocite. Etapele repetate de spălare necesare pentru cultura și înghețarea gameților și a embrionilor vor duce la micșorarea esențială a eventualelor contaminări secundare în laboratorul FIV [54].

Manifestările clinice ale COVID-19 la femeile însărcinate variază de la asimptomatice până la simptome ușoare, uneori cu descoperiri atipice, precum leucocitoza și prevalență mai mare a leziunilor de consolidare în imaginile tomografiei computerizate (CT) [55-57]. Există rapoarte despre femeile însărcinate care au fost admise în UCI [58]. Din cite se știe, au fost raportate doar două decese materne din cauza sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS) [59]. În general, se pare că sarcina și nașterea nu agravează severitatea și consecințele pneumoniei COVID-19 în maternitate.

Un studiu recent pe 38 de nou-născuți, născuți de de femei cu COVID-19, nu a arătat nicio infecție cu SARS-CoV-2 la nou-născuți, chiar dacă unii dintre nou-născuți au avut complicații perinatale cu placenta pozitivă SARS-CoV-2 [60,61]. Rapoarte de transmitere perinatală de COVID-19 apar [62-64]. Deși au fost confirmate cazuri neonatale de COVID-19 [64-66] și anticorpii IgM și IgG împotriva virusului au fost detectați la trei nou-născuți [67,68], sunt necesare mai multe dovezi pentru a susține posibilitatea transmiterii verticale a infecției COVID-19 de la mamă la copil [62,69].

Organe

Organele care au o prezență ridicată a receptorilor hACE2 sunt plămânii, inima și rinichii [70-73]. Prezența înaltă hACE2 a fost identificată în celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânului [74,75], celulele esofagiene epiteliale superioare și ale epiteliului stratificat, enterocitele absorbante din ileon și colon [75], colangiocite [76], celule miocardice, celule tubulare proximale și celule uroteliale ale vezicii urinare [70]. Aceste descoperiri indică faptul, că organele cu celule mari, care conțin hACE2, ar trebui considerate un risc potențial ridicat pentru infecția cu SARS-CoV-2 [70]. Cu toate acestea, COVID-19 derivat de la donatori la primitorii transplantului de organe solide nu a fost raportat.

În baza cunoștințelor actuale a distribuției hACE2 în celulele umane, absența dovezilor pentru infecțiozitatea ARN SARSCoV-2, detectabile în sânge sau ser, și lipsa rapoartelor de cazuri transmise prin transfuzie și transplant, riscul de transmitere a COVID-19 prin SOU pare să rămână unul teoretic. Screening-ul donatorilor de rutină ar trebui să împiedice persoanele cu infecții respiratorii manifestate clinic, inclusiv COVID-19, să doneze SOU. Cu toate acestea, incertitudinile privind viraemia în perioada de incubație, în timpul unui curs asimptomatic de

infecție sau după rezolvarea simptomelor continuă să fie de îngrijorare în ceea ce privește siguranța virală a SOU.

Risc pentru primitorii SOU

În timpul unei pandemii, primitorii SOU prezintă un risc crescut de a fi infectați și de a dezvolta boli grave după expunerea la virus în comunitate sau spitale. COVID-19 derivat de la donatori la pacienții transplantați sau transfuzați nu a fost raportat deocandată. Imunosupresia după transplant face primitorii de transplant susceptibili la infecții virale, inclusiv SARS-CoV-2. COVID-19 post-transplant, cu simptome clinice severe și cazuri mortale ocazionale a fost descris la primitorii unui transplant renal [77-83], hepatic [84-86] sau celule stem hematopoietice (HSC) [77]. Datele preliminare colectate de Societatea Europeană de Transplant Medular (EBMT) dintre 34 de pacienți alogeni și 10 autologi cu transplant HSC arată, că mortalitatea precoce (la aproximativ două săptămâni de la diagnosticare) a fost de aproximativ 20% la primitorii de transplant alogen HSC și 10% la primitorii de transplant HSC autolog (Webinar EBMT-ASTCT 15 aprilie 2020). Au fost raportate anterior decese la un primitor de transplant hepatic cu infecție SARS-CoV și doi primitori de transplant renal cu infecție MERS-CoV [87,88]. Un caz SARS a fost raportat la un recipient al unui transplant alogen de măduvă osoasă pentru leucemie mieloidă acută [89]. Datorită imunosupresiei, primitorii de transplant pot avea o pierdere de virus crescută și prelungită, crește astfel riscul de transmitere a contactelor, inclusiv a lucrătorilor din domeniul sănătății [87]. Primitorii de transplant de organe solide pot prezenta simptome atipice de COVID-19, începând cu semne gastrointestinale și febră, care progresează apoi către simptomele respiratorii [90]. Datele actuale arată că primitorii de transplant de organe și HSC sunt un grup de mare risc pentru infecția cu SARS-CoV-2, care le poate afecta morbiditatea și mortalitatea. Riscul pentru primitorii de sânge, celule și țesuturi neimunosupresați pare să fie același ca și pentru alți pacienți aflați în îngrijirea spitalicească. Managementul COVID-19 în cadrul post-transplant prezintă provocări complexe, subliniind importanța strategiilor stricte de prevenire. În aceste grupuri cu risc ridicat ar trebui să fie reevaluate protocoalele de screening pentru SARS-CoV-2.

Risc pentru personalul din instituțiile SOU

În instituțiile SOU, centrele de prelevare organe și centrele de transplant, angajații pot fi expuși la SARS-CoV-2 printr-un contact strâns cu alți membri ai personalului, atingând suprafețele contaminate, iar în timpul procesului de donare/ transplant, prin contacte cu donatori vii, donatori decedați și potențialii primitori (și rudele lor) și cu fluidele lor corporale. Transmiterea în mediul de lucru este o cale bine recunoscută, iar riscul de infecție depinde de natura muncii și de proximitatea contactelor [91]. Întâmplător, un donator infectat, care este asimptomatic, pre-simptomatic sau are simptome foarte ușoare, poate fi acceptat pentru donare. În timpul procesului de donare, un astfel de donator poate infecta personalul care participă sau alți donatori în sălile de așteptare ale instituțiilor de donare de sânge. Calea respiratorie de transmitere de la un donator la un membru al personalului este mult mai probabilă, decât prin căile parenterale (inclusiv flebotomia în timpul donării de sânge). La momentul scrierii acestei actualizări, instituțiile SOU nu au raportat nici unul din astfel de cazuri. Deși se pare că un astfel de traseu de transmitere nu este foarte probabil, managementul responsabil și angajații nu ar trebui să neglijeze aceste riscuri.

Risc pentru suficiență și dezvoltarea durabilă a aprovizionării cu SOU

Natura transmiterii COVID-19, răspândirea extinsă și experiența provenite din focarele anterioare ale altor virusuri respiratorii, inclusiv SARS-CoV și MERS-CoV [92-94], indică faptul că pandemia COVID-19 poate prezenta un risc semnificativ pentru menținerea unei aprovizionare suficiente și durabile cu SOU. COVID-19 poate afecta atât donatorii, cât și primitorii, personalul instituțiilor SOU, dar și cererea sau oferta de SOU, precum și de materiale sau echipamente indispensabile. Aprovizionarea cu sânge este deosebit de vulnerabilă, deoarece

necesită donații frecvente de sânge zilnic, iar componentele sanguine labile au timp limitat de depozitare și sunt, în general, de neînlocuit. Datorită complexității inerente și a abordării individualizate a donatorului/recipientului, transplantul de organe solide și HSC este, de asemenea, sensibil la impactul pandemiei asupra organizării, coordonării și controlului tuturor activităților și serviciilor cruciale la nivel local, regional, național și internațional. În timpul pandemiei, o scădere a disponibilității donatorilor și a personalului poate avea un impact asupra donației de plasmă pentru fracționare, care este o resursă biologică prețioasă, folosită ca materie primă pentru fabricarea medicamentelor esențiale, care pot să salveze viața, medicamente derivate din plasmă (PDMPs), incluzând factorii de coagulare, albumină și imunoglobulinele. Principalii factori, care pot avea un impact asupra suficienței și durabilității aprovizionării cu SOU, sunt enumerați mai jos.

Pierderea temporară a donatorilor

Este posibil ca donatorii vii să nu poată dona, deoarece au COVID-19, sunt izolați, se auto-izolează după contactul cu un caz confirmat de COVID-19 sau practică distanțarea fizică. Alți factori, care pot juca un rol, sunt restricțiile impuse în transportul public, obligațiile de muncă, nevoia de îngrijire a membrilor familiei sau reticența de a dona din cauza fricii de a fi infectat. Criteriile de selecție a donatorilor specifice COVID-19 pot contribui, de asemenea, la scăderea donatorilor, deși într-o măsură mai mică. În perioada maximă a epidemiei SARS din Singapore, din 2003, a fost observată o scădere cu 60% a donatorilor, care au venit să doneze sânge [93]. De la începutul pandemiei COVID-19, mai multe țări din Europa au înregistrat o scădere a numărului de donații de sânge. Până în prezent, în statele membre UE/SEE nu au existat raportări, privind perturbări grave ale furnizării de sânge sau componente sanguine. În martie, Marea Britanie a înregistrat o scădere cu 15% a numărului săptămânal de donații de sânge la nivel național [95]. Italia a avut loc o scădere regională în Lombardia și în alte regiuni grav afectate. Aceste deficiențe au fost în mare parte atenuate de o scădere a cererii, datorită anulării operațiilor electivă și creșterii/adaptării activităților de recrutare a donatorilor. Cele mai recente date arată, că a fost o scădere a numărului de donatori de plasmă pentru fabricarea medicamentelor. Această scădere poate avea un impact asupra ofertei de PDMP la sfârșitul acestui an. O restricție a numărului de paturi UCI, disponibile atât pentru donatori, cât și pentru primitorii de transplant, poate influența defavorabil activitatea generală de donare și poate duce la un număr redus de transplanturi. Datele preliminare italiene arată, că a fost deja o reducere de 25% a numărului de organe procurate în primele patru săptămâni ale pandemiei COVID-19 [96]. În primele cinci săptămâni ale pandemiei, Spania a raportat o scădere a donării și transplantului de organe cu 85% [97].

Lipsa temporară a personalului instituțiilor SOU

Se preconizează că absentismul în rândul personalului, care lucrează în instituțiile SOU, în timpul pandemiei COVID-19 va fi mai mare decât cel normal. Absența de la locul de muncă crește în timpul epidemiilor sau pandemiilor din mai multe motive. Este posibil, ca personalul să nu poată merge la serviciu din cauza restricțiilor de transport, a măsurilor comunitare, a bolilor, a izolării/autoizolării sau a fricii de a fi infectat. Durata absenteismului va depinde de extinderea locală a focarului COVID-19. Ratele publicate al absenteismului angajaților, estimat în timpul unei pandemii de gripă, au variat de la 10 la 40 la sută [98]. Potrivit unui raport al mass-media, care citează guvernul scoțian, la începutul lunii aprilie 2020, mai mult de 14% din personalul NHS Scoția nu a fost la lucru. Aproximativ 41% din aceste absențe au fost legate de COVID-19b (<https://www.bbc.com/news/uk-scotland-52133634>).

Cererea clinică de SOU

Răspunsul spitalului la pandemia COVID-19 ar trebui să includă următoarele două obiective: facilitarea îngrijirii pacienților cu COVID-19 cunoscut sau suspectat și reducerea riscului de transmitere virală intra-spitalicească către lucrătorii din domeniul sănătății și alți pacienți. Aceste

măsurile pot reduce esențial cererea de SOU, datorită unei posibile reduceri a asistenței medicale electivă și a amânării terapiei SOU neesențiale. Implementarea managementului sângelui pacientului (PBM), o evaluare minuțioasă a caracterului adecvat al cererilor de componente de sanguine și reducerea chirurgiei/asistenței medicale electivă cu un consum mediu de componente sanguine, sunt strict recomandate.

Aprovizionarea cu materiale și echipamente indispensabile

Pandemia COVID-19 probabil va influența lanțul de aprovizionare cu dispozitive medicale, materiale indispensabile, reactivi, echipamente tehnice și echipamente de protecție personală, provocând perturbări potențiale în aprovizionare și lipsuri de produse decisive. Pandemia poate afecta, de asemenea, transportul și comerțul, din cauza restricțiilor de călătorie, a cerințelor de carantină, a măsurilor de control la frontiere și a producției perturbate. Acest lucru poate afecta, de asemenea, lanțul național și global de aprovizionare cu materiale și echipamente indispensabile, utilizate în colectarea, testarea de laborator, procesare, depozitare, distribuție și utilizare clinică a SOU. Lanțul de aprovizionare perturbat poate include bunuri, provenite sau fabricate în zone cu transmisie comunitară de COVID-19 persistentă, sau cele care au o cerere ridicată, datorită utilizării sporite (de exemplu, măști, mănuși și agenți pentru igienizarea mâinilor.) Lanțul de aprovizionare perturbat pentru produsele medicale, materialele și echipamentele indispensabile (inclusiv întreținerea) reprezintă, așadar, un risc pentru aprovizionarea durabilă și suficientă cu SOU.

Transportarea

Limitările de transportare și de călătorie pot perturba aprovizionarea cu SOU esențiale, inclusiv organe pentru transplant, HSC (periferice, măduvă osoasă și sânge de cordon), sânge și componente sanguine, țesuturi pentru transplant vitale și plasmă pentru fabricarea medicamentelor [4] în țară și la nivel internațional. În acest sens, Comisia UE a publicat o notă pentru atenția autorităților naționale competente, pentru a facilita expedierile transfrontaliere de SOU, ca mărfuri și servicii esențiale în cadrul Comunității și din țările din afara UE [99].

Măsurile de diminuare

Conform datelor disponibile, privind epidemiologia și patogeneza COVID-19, autoritățile de securitate SOU din țările UE/SEE ar trebui să continue cu acțiuni de precauție pentru diminuarea riscurilor potențiale pentru siguranța virală a SoHO. Odată cu creșterea răspândirii COVID-19 și cu măsurile de sănătate publică extinse, implementate în UE/SEE, autoritățile și instituțiile SOU ar trebui să acorde prioritate eforturilor de gestionare a durabilității și a suficienței aprovizionării naționale cu SOU. Măsurile ar trebui să fie cât mai proporționale evoluției pandemiei în timp real și să fie în concordanță cu recomandările guvernamentale și din sănătate publică. Autoritățile ar trebui să acorde o atenție deosebită atenuării riscului de COVID-19 pentru primitorii de transplant. Deoarece unele țări încep treptat să ușureze măsurile de stăpânire a epidemiei COVID-19, este crucial, ca instituțiile SOU să rămână vigilente și să mențină în vigoare măsurile de precauție până la declararea pandemiei ca depășită.

Reducerea riscurilor pentru securitatea SOU

Măsurile pentru prevenirea riscului teoretic de transmitere a COVID-19 prin SOU sunt măsuri de precauție. Măsurile prezentate mai jos pot fi puse în aplicare de instituțiile SOU și centrele de colectare a plasmei.

Sânge, componente sanguine și plasmă pentru fabricarea medicamentelor

Informații pentru donatori

Instituțiile de sânge și centrele de colectare a plasmei ar trebui să informeze donatorii de sânge și plasmă cu privire la natura și semnele clinice ale COVID-19, riscurile de transmitere și

restricțiile de donare aferente, deoarece acest lucru îi va ajuta să ia decizii cu privire la auto-amânarea unei donații.

Selecția donatorilor

Procedurile standard de selectare a donatorilor, care presupun luarea în calcul a antecedentelor medicale și comportamentale și o examinare fizică, ar trebui să se focalizeze pe posibila expunere și călătorie, precum și pe semnele clinice ale infecției respiratorii acute.

Măsuri de preselecție

- Contactarea donatorilor prin telefon pentru a programa donația și pentru a informa despre procedura de selecție.
- Având în vedere triajul donatorilor la recepție, se include măsurarea temperaturii corpului.
- Amânarea temporară și consilierea donatorilor cu o temperatură corporală de peste 37,5°C, pentru a acționa în conformitate cu recomandările naționale de sănătate publică pentru COVID-19.

Criteriile de selectare a donatorilor

- Donatorii cu COVID-19 confirmat nu sunt eligibili pentru donarea de sânge sau plasmă.
- Donatorii posibil expuși la SARS-CoV-2 pot dona sânge sau plasmă la cel puțin 14 zile de la ultimul contact cu un caz confirmat de COVID-19 sau după întoarcerea dintr-o țară cu răspândire COVID-19 persistentă.
- Donatorii, care s-au recuperat după COVID-19 confirmați, pot dona sânge/ plasmă la cel puțin 14 zile după dovada de laborator a lipsei ARN viral în tractul respirator superior sau la cel puțin 28 de zile de la rezolvarea simptomelor.

Măsurile de preselecție sunt destinate să reglementeze fluxul donatorilor la instituția de colectare, să permită distanțarea fizică și să detecteze donatorii potențial infecțioși prin triaj. Excluderea acestor donatori poate preveni posibila răspândire a virusului în sălile de așteptare și poate ajuta selecția donatorilor.

Informații post-donare și raportarea privind hemovigilența

Instituțiile de sânge ar trebui, de asemenea, să încurajeze donatorii să furnizeze informații despre sănătatea lor (inclusiv infecția respiratorie) prin telefon sau alte mijloace de comunicare în termen de 14 zile de la donare.

Carantina sângelui și componentelor sanguine cu eliberare întârziată

În cazul transmiterii extinse și persistente a COVID-19, o opțiune este o carantină a componentelor de sânge cu o eliberare întârziată, odată ce donatorul a confirmat absența bolii ulterioare. Cu toate acestea, din cauza întreruperii proceselor și a fluxurilor de lucru existente, acest lucru poate duce la o creștere a numărului de erori. Prin urmare, această abordare nu este recomandată.

Întrerupere temporară sau reprogramare a donațiilor

Introducerea unei întreruperi temporare în donațiilor în zonele cu răspândire persistentă poate afecta sustenabilitatea aprovizionării esențiale cu sânge. Prin urmare, unitățile de sânge și centrele de donare de plasmă ar trebui să ajusteze activitățile de donare pentru a asigura aprovizionarea cu sânge a spitalelor și a plasmei pentru fracționare. Pentru a menține aprovizionarea cu sânge în zonele cu răspândire persistentă, se poate lua în considerare furnizarea de sânge integral și a componentelor sanguine din părți neafectate ale țării sau din alte țări, dacă este posibil.

Derogarea criteriilor obligatorii de selectare a donatorilor

În cazul unei răspândiri pe scară largă, unitățile de sânge pot fi nevoite să adapteze măsurile aplicate pentru a se conforma situației epidemiologice locale și să asigure durabilitatea aprovizionării cu sânge.

Screening-ul de laborator

Nu există niciun test autorizat pentru screening-ul sângelui donat sau a plasmăi pentru prezența ARN-ului SARS-CoV-2. Screening-ul nu este recomandat în prezent, deoarece COVID-19 transmis prin transfuzie nu a fost raportat; nivelurile de ARN detectate în plasmă care ar coincide cu simptomele clinice sunt foarte mici [41] și nu a fost implementată o politică de screening pentru alte boli respiratorii virale, pentru care transmisia transfuzională rămâne teoretică, inclusiv gripa.

Reducerea agentului patogen

Câteva coronavirusuri sunt susceptibile la inactivare cu amotosalen sau riboflavină și lumină ultravioletă, solvent detergent, albastru de metilen și lumină, lumină ultravioletă C numai atunci, când sunt aplicate pe plachete (trombocite) și plasmă proaspătă congelată [100-103]. Un studiu recent arată, că o metodă care folosește riboflavina și lumina ultravioletă poate reduce SARS-CoV-2 în plasmă și trombocite sub limita de detecție în cultura țesuturilor [104]. Prin urmare, acele instituții de sânge, care utilizează tehnologia de reducere a patogenilor, pot fi capabile să scadă riscul teoretic de transmitere a COVID-19 prin plachete și plasmă proaspătă înghețată. Cu toate acestea, punerea în aplicare a tehnologiei de reducere a patogenilor necesită timp și resurse și are anumite limite, care trebuie depășite în raport cu beneficiile, nu numai pentru actuala pandemie, ci și pentru alte amenințări microbiene cunoscute și emergente la adresa siguranței plasmăi și a trombocitelor [105].

Virusi ARN de dimensiuni mari cu înveliși lipidic, cum ar fi SARS-CoV-2 [106], ar trebui îndepărtați și/sau inactivați în timpul fabricării de derivați plasmatici [107-109], așa cum s-a demonstrat și pentru alți viruși-model cu înveliși lipidic [110]. Astfel, procedurile de screening regulat pentru donatorii de plasma, care prezintă simptome clinice, și procedeele recunoscute de inactivare și îndepărtare a virusului în timpul fabricației ar trebui să diminueze transmiterea COVID-19 prin derivați de plasmă. Prin urmare, pandemia COVID-19 nu este considerată a fi o amenințare la siguranța terapierilor cu proteine plasmatică, la care se aplică metode recunoscute de fracționare și de inactivare a virusului.

Celulele și țesuturile nereproductive

Interviul cu donatorul

Un intervievator instruit ar trebui să informeze potențialul donator viu de celule și țesuturi despre natura și semnele clinice ale COVID-19, riscurile de transmitere și restricțiile aferente donării.

Selecția donatorilor

Procedurile standard de selecție a donatorilor care implică luarea de antecedente medicale și comportamentale și o examinare fizică ar trebui să se axeze pe expunerea posibilă și călătorie, precum și pe semnele clinice ale infecției respiratorii acute.

Criterii de selectare a donatorilor

Donatori vii

- Donatorii vii cu COVID-19 confirmat activ nu sunt eligibili pentru donație.
- Donatorii vii posibil expuși la SARS-CoV-2 pot dona celule și țesuturi la cel puțin 14 zile de la ultimul contact cu un caz confirmat de COVID-19 sau după întoarcerea dintr-o țară cu răspândire COVID-19 persistentă.
- Donatorii vii care se recuperează după COVID-19 confirmat pot dona celule și țesuturi la cel puțin 14 zile de la confirmarea de laborator a lipsei ARN viral în căile respiratorii superioare sau la 28 de zile de la rezolvarea simptomelor.
- Donatorii de HSC care se recuperează sau posibil expuși la SARS-CoV-2 pot dona mai devreme decât se recomandă, dacă există un pacient urgent și nu există un donator alternativ

adecvat. Un astfel de donator trebuie să fie fără simptome și să fie testat negativ pentru prezența ARN viral în căile respiratorii superioare.

- Crioprezervarea HSC sau asigurarea unui donator alternativ, ca rezervă, sunt strict recomandate în situațiile, în care există un risc crescut, ca un donator să devină indisponibil, la momentul transplantului planificat, din cauza COVID-19 dobândit în comunitate, restricțiilor de călătorie sau dificultăți logistice într-un centru de transplant. Dacă este planificată utilizarea de HSC necongelat, un donator potențial trebuie testat pentru prezența ARN viral în căile respiratorii superioare, înainte de începerea procedurii de prelevare [111].

Donatori decedați

- Donatorii decedați cu COVID-19 confirmat activ la momentul decesului nu sunt eligibili pentru donarea țesuturilor.

- Donatorii decedați, care și-au revenit după COVID-19, pot dona țesuturi, dacă au testat negativ prezența ARN SARS-CoV-2 în probele din căile respiratorii superioare cu cel puțin 14 zile înainte de deces sau dacă au devenit asimptomatici cu cel puțin 28 de zile înainte de deces.

- Țesuturile nu trebuie colectate de la donatorii decedați, care sunt fără simptome sau diagnostic de COVID-19 și care au trăit sau au vizitat zone de contaminare comunitară persistentă cu virus, decât dacă:

- țesuturile procurate sunt dezinfectate, sterilizate sau inactivate microbial, utilizând o procedura validată pentru viruși cu înveliși sau

- donatorii s-au testat negativ pentru prezența ARN SARS-CoV-2 în probele din căile respiratorii superioare sau inferioare, colectate cu 72 de ore înainte de prelevare.

Informații post-donare și raportare biovigilantă

Instituțiile de prelevare de țesut ar trebui să încurajeze donatorii vii să furnizeze informații despre sănătatea lor (inclusiv infecția respiratorie) prin telefon sau alte mijloace de comunicare nu mai târziu de 14 zile de la donare.

Suspendare temporară sau reprogramare a donațiilor

Având în vedere măsurile stricte de izolare în comunitate și carantină, o instituție de prelevare de țesut poate lua în considerare o suspendare temporară a donațiilor de celule și țesuturi, care nu sunt destinate transplantului de urgență, și, prin urmare, pot fi amânate.

Reducerea agentului patogen

Virusurile pot fi inactive în timpul procesării unor tipuri de țesuturi (de exemplu, os procesat și țesuturi decelularizate). Instituțiile de țesuturi ar trebui să estimeze riscul și să evalueze capacitatea acestor procese de inactivare/eliminare a SARS-CoV-2 în țesuturi.

Celule și țesuturile reproductive și reproducerea asistată medical

Donarea de spermatozoizi și ovocite fără partener

Informații privind selecția donatorilor

Centrele de colectare trebuie să informeze donatorii despre natura și semnele clinice ale COVID-19, riscurile de transmitere și restricțiile aferente donării. Procedurile standard de selecție a donatorilor, includ depistarea antecedentelor medicale și comportamentale și o examinare fizică, focusată pe expunerea posibilă și călătorie, precum și pe semnele clinice ale infecției respiratorii acute.

Criteriile de selectare a donatorilor

- Donatorii cu COVID-19 confirmat activ nu sunt eligibili pentru donație.

- Donatorii posibil expuși la SARS-CoV-2 pot dona spermatozoizi sau ovocite la cel puțin 14 zile de la ultimul contact cu un caz confirmat de COVID-19 sau după întoarcerea dintr-o țară cu răspândire COVID-19 persistentă.

- Donatorii care s-au recuperat după COVID-19 confirmat, pot dona spermatozoizi sau ovocite la cel puțin 14 zile de la confirmarea de laborator a lipsei ARN viral în căile respiratorii superioare sau la 28 de zile de la rezolvarea simptomelor.

Tehnologiile de reproducere asistată

Întrucât riscul de transmitere a COVID-19 nu poate fi exclus, din cauza efectelor incerte ale infecției SARS-CoV-2, în tehnologiile de reproducere asistată (ART) și sarcină, Societatea Europeană de Reproducere și Embriologie Umană (ESHRE) a sugerat amânarea tratamentelor de reproducere asistată, fiind ca o precauție, pentru a evita orice risc inutil. Cu toate acestea, ESHRE a sugerat necesară continuarea crioprezervării gameților, a embrionilor sau a țesutului, în cazurile de conservare urgentă a fertilității la pacienții cu oncologie și prepararea oocitului selectat sau a congelării embrionului, pentru transferul ulterior al embrionului pacienților, care au început tratamentul de reproducere asistată [54]. Având în vedere stabilizarea actuală a pandemiei, ESHRE recomandă repornirea tuturor tratamentelor cu ART la orice indicație clinică. Centrele care intenționează să repornească tratamentele ART ar trebui să urmeze recomandările ESHRE, privind reînceperea tratamentelor ART [112].

Organe solide pentru transplant

Informații despre transplant

Candidații la transplant, beneficiarii și potențialii donatori vii ar trebui să fie informați despre COVID-19 și conștienți de importanța spălării frecvente a mâinilor, evitarea aglomerațiilor de populație și practicarea distanțării fizice.

Selectarea donatorilor

Donatori vii

- Donatorii vii cu COVID-19 activ nu sunt eligibili pentru donarea de organe.
- Donatorii vii posibil expuși la SARS-CoV-2 pot dona organe la cel puțin 14 zile de la ultimul contact cu un caz confirmat de COVID-19 sau după întoarcerea dintr-o țară cu contaminare COVID-19 persistentă.
- Donatorii vii, care s-au recuperat după COVID-19 confirmat, pot dona organe la cel puțin 14 zile de la confirmarea de laborator a lipsei ARN viral în căile respiratorii superioare sau la 28 de zile de la rezolvarea simptomelor.
- Dacă procedura de transplant de organe nu poate fi amânată, probele pe tampon din nazofaringe al donatorului trebuie testate pentru prezența ARN viral cu cel mult șapte zile înainte de donare.

Donatori decedați

- Donatorii decedați cu COVID-19 pozitiv la momentul decesului nu sunt eligibili pentru donarea de organe.
- Donatorii decedați, care nu prezintă simptome sau diagnostic de COVID-19 și care au trăit sau au vizitat zone de contaminare comunitară persistentă, pot dona organe, dacă au fost testați negativ, ce ține de prezența ARN SARS-CoV-2 în probele din căile respiratorii superioare sau inferioare, colectate în termen de 72 de ore înainte de prelevarea organelor.
- Donatorii decedați, care și-au revenit după COVID-19, pot dona țesuturi, dacă au fost testați negativ, ce ține de prezența ARN SARS-CoV-2 în probele din căile respiratorii superioare sau inferioare cu cel puțin 14 zile înainte de deces sau dacă au devenit asimptomatici cu cel puțin 28 de zile înainte de deces.

Înteruperea temporară sau reprogramarea donațiilor

În timpul contaminării locale cu COVID-19 foarte avansate, este posibil să fie necesară o suspendare temporară a transplantului de la donator viu selectat sau de la donator decedat, pentru a proteja donatorul potențial, precum și recipientul.

Diminuarea riscurilor pentru primitorii de transplant

Centrele de transplant pot lua în considerare testarea candidaților la transplant cu risc de infecție COVID-19, pentru prezența SARS-CoV-2, prin tampon nazofaringian, înainte de a continua procedura de transplant. Din cauza imunosupresiei, este probabil, ca primitorii de transplant să aibă un risc crescut de infecție COVID-19 gravă. Pentru a minimiza riscul de a fi infectați, candidații/primitorii de transplant și contactele lor casnice apropiate ar trebui să evite orice călătorie neesențială și situații de supraaglomerare, să practice distanțarea fizică și să se spele frecvent pe mâini.

Experiența din epidemiile anterioare de coronavirus a arătat, că autoritățile de transplant de organe și HSC ar trebui să desfășoare activități pentru gestionarea primitorilor de organe cu COVID-19. Aceste activități includ gestionarea proceselor de transplant, atunci când centrul de transplant este temporar închis, iar primitorii sunt izolați, atunci când transplantarea derulează în timpul unei perioade potențiale de incubare sau într-o zonă cu contaminare comunitară persistentă, pentru a proteja personalul spitalului, pacientul și familia.

De asemenea, este important, ca transportul național și internațional de organe și alte celule și țesuturi, destinate transplantului, să se desfășoare neîntrerupt. În focarele limitate, din punct de vedere geografic, autoritățile de transplant pot lua în considerare o înscriere a candidaților la transplant pe lista de așteptare la centrele alternative de transplant. Donatorii vii potențiali și primitorii de transplant ar trebui informați despre situația referitoare la focar și posibilitățile de transplant.

Reducerea riscurilor pentru personalul din instituțiile SOU

Instituțiile SOU ar trebui să educe personalul și să informeze despre natura COVID-19, căile de transmitere, protecția personală și alte măsuri de control. În timpul procesului de donare, personalul medical ar trebui să aplice măsuri adecvate de igienă a mâinilor și să utilizeze echipamente de protecție personală, în conformitate cu instrucțiunile naționale în sănătate publică [113,114]. Măsurile de protecție personală în zona de donare a unei instituții SOU, care nu se află într-un local spitalicesc, nu ar trebui să fie la fel de stricte, ca în condițiile în care personalul are grijă de pacienții infectați sau potențial infectați. Măsurile și practicile de control al infecției ar trebui să fie în conformitate cu recomandările naționale în sănătate publică pentru COVID-19 [115]. Pentru prelevarea țesuturilor și organelor de la donatori decedați, echipamentele de protecție standard (mască chirurgicală, mănuși și bonete), necesare pentru procedurile de rutină, ar trebui să ofere personalului o protecție adecvată. Mai mult ca atât, se pot adopta măsuri excepționale, cum ar fi acoperirea cavităților orale și nazale ale donatorului și utilizarea unei viziere sau a ochelarilor de protecție, măști de protecție respiratorie (FFP3) și mănuși duble, pentru a preveni posibila expunere la picături, produse în timpul prelevării de la donatorii decedați.

În cazul în care un membru al personalului suferă de o afecțiune respiratorie acută, persoana trebuie să părăsească locul de muncă, să se autoizoleze acasă și să solicite imediat îngrijiri, de preferință, mai întâi prin telefon, conform instrucțiunilor locale. Contaminarea comunitară crescută cu COVID-19 poate provoca absenteism din cauza bolii, izolării sau autoizolării, restricțiilor de transport și necesităților de îngrijire a membrilor familiei bolnavi. Instituțiile SOU trebuie să anticipeze acest lucru din timp și să ia în considerare măsuri preventive, pentru a atenua impactul asupra activităților esențiale. Personalul laboratorului trebuie să urmeze practicile standard de biosecuritate de laborator. În cazul în care sunt prevăzute teste diagnostice pentru pacienți sau cazuri suspectate, procedurile de prelevare și testare a probelor de sânge ar trebui să fie în conformitate cu ghidul de biosiguranță de laborator pentru COVID-19 [116]. În ceea ce privește organizarea, instituțiile SOU pot lua în considerare schimbarea aranjamentelor în birouri/laboratoare, anularea ședințelor neesențiale, minimizarea întrunirilor de personal, organizarea de ședințe de teleconferință, chiar dacă se află în aceeași clădire, revizuirea aranjamentelor de catering, eșalonarea mesei și organizarea unui număr cât mai mare de personal, pe cât e posibil, care să lucreze de acasă.

Reducerea riscurilor pentru o aprovizionare adecvată și susținută cu SOU

Impactul pandemiei COVID-19 probabil este unul semnificativ pentru instituțiile SOU și ar putea afecta lanțul de aprovizionare cu SOU. Prin urmare, este important ca autoritățile și instituțiile de securitate SOU să actualizeze sau să elaboreze și să activeze planuri de urgență, definind acțiunile, care trebuie executate înainte de, în timpul și după epidemie, pentru a menține durabilitatea livrării. Obiectivul principal este să depunem toate eforturile, pentru a asigura o livrare continuă de produse și servicii sigure, de înaltă calitate, care să salveze viață la nivelul scontat de comunitatea medicală.

Pentru a răspunde riscului prezentat de pandemia COVID-19, ce ține menținerea unei aprovizionări suficiente și durabile cu SOU, și în conformitate cu principiile sugerate anterior [117], statele membre UE/SEE sunt încurajate să întreprindă măsurile prezentate mai jos.

- Evaluarea riscului prezentat de COVID-19 pentru siguranța și suficiența aprovizionării cu SOU, luând în considerare amploarea și epidemiologia răspândirii COVID-19, măsurile de sănătate publică implementate, starea aprovizionării cu SOU și costurile operaționale.
- Asigurarea includerii autorităților naționale competente SOU și/sau a reprezentanților instituțiilor SOU în organismul național de planificare a situațiilor de pandemie COVID-19.

Acest lucru va asigura că:

- planificarea de urgență SOU va fi inclusă și compatibilă cu planul național și, de asemenea, că comunicările către populație vor elucida faptul, că donarea periodică de sânge și plasmă sunt activități esențiale, care încă sunt permise, chiar dacă se pot aplica reguli și recomandări de distanțare fizică;
- politicile și instrucțiunile naționale acordă prioritate furnizării de echipamente de protecție personală, precum măști de față și mănuși, instalații de colectare SOU pentru instituțiile SOU, la fel ca și pentru spitale;
- controalele la frontiera națională facilitează trecerea SOU critice și esențiale.
- Stabilirea unui mecanism, pentru ca autoritățile și instituțiile naționale competente SOU să primească informații epidemiologice periodice și actualizate, cu privire la răspândirea COVID-19 în țară și în străinătate. Actualizările zilnice ale stării epidemiologice sunt disponibile pe site-ul web al ECDC.
- Dezvoltarea planurilor naționale/regionale de urgență pentru sânge, celule, țesuturi și organe, care sunt revizuite și actualizate continuu, în raport cu următoarele domenii:
 - riscul de transmitere a COVID-19 de către SOU, care rămâne teoretic, dar nu poate fi complet exclus;
 - pierderea temporară a donatorilor, care duce la reducerea ofertei;
 - pierderea temporară de personal din cauza COVID-19;
 - modificări ale cererii clinice de SOU;
 - colaborarea cu autoritățile naționale de sănătate, spitale și alte organisme, responsabile pentru a examina și monitoriza sângele, produsele medicamentoase, celulele și țesuturile derivate din plasmă și utilizarea organelor în timpul pandemiei COVID-19, pentru a planifica activitățile de donare, în consecință;
 - modificări ale situației epidemiologice locale și generale din țară.
- Sprijinirea instituțiilor SOU și a centrelor de colectare a plasmei în dezvoltarea și implementarea planurilor de continuitate a activităților, legate de pandemia COVID-19. Aceasta poate include acțiuni pentru:
 - activizarea planului de continuitate a activităților și instituirea unei echipe de management al continuității activităților, care să reprezinte funcțiile cheie și factorii de decizie în conformitate cu cerințele naționale;
 - implementarea măsurilor, pentru reducerea transmiterii COVID-19 în rândul angajaților, consumatorilor/clientilor și partenerilor;

- efectuarea modificărilor operaționale la site-urile de donare de sânge, celule, țesuturi și organe (adaptarea tipului de sesiuni de donare de sânge la situația locală, utilizarea unei strategii de programare în comunicarea cu donatorii, extinderea programului de deschidere, etc .);
- creșterea colecției de plasma, pentru prelucrare în Europa, pentru a diminua riscul de întreruperi ale furnizării de PDMP pe termen mediu și lung, cauzate de pandemia COVID-19;
- menținerea operațiunilor și serviciilor indispensabile, prin revizuirea stocurilor de aprovizionări și creșterea ofertelor, dacă este posibil. Verificarea periodică cu partenerii de urgență, pentru a vă asigura, că își pot îndeplini angajamentele;
- comunicarea periodică cu personalul, astfel încât să se simtă siguri, că situația este gestionată și informarea, pe măsură ce situația se schimbă. Personalul trebuie să fie clar informat despre procedurile după un contact direct cu un membru al colectivului, un donator sau un pacient, care s-a dovedit pozitiv COVID-19, precum și despre necesitatea autoizolării și distanțării fizice.
- Continuarea comunicării regulate și eficiente între unitățile SOU, autoritățile naționale competente, autoritățile naționale de sănătate, ECDC, Comisia Europeană și alte părți interesate pentru a asigura un răspuns adecvat și proporțional pandemiei COVID-19 la nivel local, național și UE/SEE. Platformele de alertă, găzduite de Comisia Europeană pentru comunicarea între autoritățile SOU ale statelor membre, Rapid Alert Blood și platformele de alertă rapidă pentru țesuturi și celule, pot fi utilizate pentru comunicarea între autoritățile naționale competente, Comisia Europeană și ECDC, pentru a partaja date despre măsurile implementate și dificultățile în aprovizionari.

Recunoasteri

Acest document a fost pregătit de Dragoslav Domanović și analizat de un grup de experți, convocat de Comisia Europeană (DG Sante). Experții au fost desemnați de autoritățile competente ale statelor membre pentru sânge, țesuturi, celule și organe din Spania, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Polonia, Grecia și Malta, precum și de Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM) și următoarele asociații, interesate de SOU: Societatea Europeană de Reproducere și Embriologie a Omului (ESHRE), Asociația Europeană a Băncilor de țesuturi și celule (EATCB), Alianța Europeană a Sângelui (EBA), Societatea Europeană pentru Transplant de Sânge și Măduvă (EBMT), Asociația Internațională Fractionatorilor Plasma (IPFA), Asociația Mondială a Donatorilor de Măduvă (WMDA), Asociația de Terapie cu Proteine Plasmatică (PPTA) și Alianța Europeană pentru Plasma (EPA).

Referințe

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally – fifth update Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-risk-assessment-14-feb-2020.pdf>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirusdisease-2019-COVID-19.pdf>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. 2020 [18 April 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on Coronaviruses 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>
6. European Commission. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. 2003. Available from: <https://eurlex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32002L0098>
7. European Commission. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components [Internet]. 2004. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0033&from=EN>
8. European Commission. Directive 2010/45/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation. 2010. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0053&from=EN>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
10. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2019. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: WHO; 2020. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
12. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
13. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology. 2 March 2020.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. [18 April 2020]. Available from:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>

15. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update. Stockholm, Sweden 2020 [15 April 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirusdisease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf>

16. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 19 March 2020. [cited 13 March 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. European Commission. Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services 2020 [23 April 2020]. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>

18. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak – Emergency Use Listing Procedure (EUL) announcement. 2020. Available from: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/

19. FIND. SARS-COV-2 molecular assay evaluation: Results 2020 [23 April 2020]. Available from: <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>

20. European Commission. Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services 2020 [23 April 2020]. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>

21. Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 8;26(7).

22. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen T, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv.* 17 March 2020.20037713.

23. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to the novel coronavirus (2019-nCoV). Interim guidance, 12 February 2020. Available from: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel-coronavirus-version-1-1.pdf?sfvrsn=912a9847_2

24. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv.* 5 March 2020.20030502.

25. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 28 March 2020.

26. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 30 March 2020.

27. Long Q-x, Deng H-j, Chen J, Hu J, Liu B-z, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv.* 18 March 2020.20038018.

28. Wan WY, Lim SH, Seng EH. Cross-reaction of sera from COVID-19 patients with SARS-CoV assays. *medRxiv.* 17 March 2020.20034454.

29. European Medicines Agency. Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>

30. European Medicines Agency. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID19. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendationscompassionate-use-remdesivir-covid-19>

31. European Medicines Agency. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. [23 April 2020]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-beused-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf

32. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
33. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 27 March 2020.
34. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 6 April 2020.
35. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-deviceexemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
36. European Commission. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion 2020 [15 April 2020]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
37. Paul-Ehrlich Institute. Paul-Ehrlich-Institut Approves First COVID-19 Therapy Study with Convalescent Plasma. 2020 [23 April 2020]. Available from: <https://www.pei.de/EN/newsroom/press-releases/year/2020/07-peiapproves-first-covid-19-therapy-study-with-convalescent-plasma.html?fbclid=IwAR0Qwn8jYQ22ISqZuO>
38. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance 20 March 2020. [cited 22 April 2020].
39. Zhang Y, Bergelson JM. Adenovirus receptors. J Virol. 2005 Oct;79(19):12125-31.
40. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Letters. 2002;532(1-2):107-10.
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
42. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 3 March 2020.
43. 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. 11 March 2020.
44. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. medRxiv. 21 February 2020.20026179.
45. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7).
46. Corman VM, Rabenau HF, Adams O, Oberle D, Funk MB, Keller-Stanislawski B, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. medRxiv. 29 March 2020.20039529.
47. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 26 Feb 2020.
48. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 31 March 2020.
49. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Ann Intern Med. 17 April 2020.

50. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 4th edition, Strasbourg 2019 [23 April 2020]. Available from: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>
51. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004 Oct;145(10):4703-11.
52. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000 Oct 27;275(43):33238-43.
53. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):176-81.
54. European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproduction and COVID-19. An updated statement from ESHRE 2020 [cited 19 April 2020]. Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>
55. Liao X, Yang H, Kong J, Yang H. Chest CT Findings in a Pregnant Patient with 2019 Novel Coronavirus Disease 2020. Available from: http://balkanmedicaljournal.org/uploads/pdf/pdf_BMJ_2196.pdf
56. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. 20 March 2020.
57. Chen S, Liao E, Cao D, Gao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Med Virol*. 28 March 2020.
58. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 17 March 2020.
59. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020 Apr 2:1-5.
60. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020 Feb 10;12(2).
61. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 17 March 2020.
62. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-15.
63. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun 17;26(6).
64. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 26 March 2020.
65. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 24 March 2020.
66. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 28 February 2020.
67. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 26 March 2020.
68. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Jama*. 26 March 2020.
69. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 17 March 2020.

70. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 12 March 2020.
71. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, Spalteholz M, Reibitz F, Schultheiss HP, et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*. 2005 Jul;26(7):1270-7.
72. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8.
73. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 12 March 2020.
74. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*. 26 January 2020.919985.
75. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*. 30 January 2020.927806.
76. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 3 February 2020.931766.
77. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in post-transplantation patients- report of two cases. *Am J Transplant*. 3 April 2020.
78. 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*. 17 March 2020.
79. Chen S, Yin Q, Shi H, Du D, Chang S, Ni L, et al. A familial cluster, including a kidney transplant recipient, of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Am J Transplant*. 3 April 2020.
80. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *Eur Urol*. 6 April 2020.
81. Marx D, Moulin 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*. 13 April 2020.
82. 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*. 2 April 2020.
83. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020.
84. 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*. 10 April 2020.
85. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 9 April 2020.
86. Bin L, Yangzhong W, Yuanyuan Z, Huibo S, Fanjun Z, Zhishui C. Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia in a Liver Transplant Recipient. *Am J Transplant*. 3 April 2020.
87. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant*. 2003 Aug;3(8):977-81.
88. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant*. 2015 Apr;15(4):1101-4.
89. Lam MF, Ooi GC, Lam B, Ho JC, Seto WH, Ho PL, et al. An indolent case of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 1;169(1):125-8.

90. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 20 March 2020.
91. European Agency for Safety and Health at Work. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak and workplace safety and health 2020 [18 April 2020]. Available from: <https://osha.europa.eu/en/highlights/coronavirusdisease-covid-19-outbreak-and-workplace-safety-and-health>
92. Shan H, Zhang P. Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Transfusion*. 2004 Apr;44(4):467-9.
93. Teo D. Blood supply management during an influenza pandemic. *ISBT Science series*. 2009 (4(n2)):293-8.
94. Kwon SY, Lee EH, Kim HSe. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-COV) outbreak in South Korea: risk management at the Korean Red Cross Seoul Nambu Blood Center (abstract). *Vox Sanguinis*. 2015;109:18.
95. NHS Blood and Transplant. Extra safety measures after coronavirus uncertainty causes drop in donations. 2020. Available from: <https://www.blood.co.uk/news-and-campaigns/news-and-statements/extra-safetymeasures-after-coronavirus-uncertainty-causes-drop-in-donations/>
96. 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*. 3 April 2020.
97. Spanish National Transplant Organization. COVID-19: Impact on donation and transplant activity. 2020 [22 April 2020]. Available from: http://www.ont.es/infesp/Paginas/Impacto_tx.aspx
98. Thanner MH, Links JM, Meltzer MI, Scheulen JJ, Kelen GD. Understanding estimated worker absenteeism rates during an influenza pandemic. *Am J Disaster Med*. 2011 Mar-Apr;6(2):89-105.
99. European Commission. COVID-19 and Substances of Human Origin. Cross-Border shipments of SoHO as essential goods and services Note for the attention of national competent authorities, 2020 [18 April 2020]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2020_soho_crossborder_shipments_en.pdf
100. Hashem AM, Hassan AM, Tolah AM, Alsaadi MA, Abunada Q, Damanhour GA, et al. Amotosalen and ultraviolet A light efficiently inactivate MERS-coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med*. 2019 Dec;29(6):434-41.
101. Hindawi SI, Hashem AM, Damanhour GA, El-Kafrawy SA, Tolah AM, Hassan AM, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. *Transfusion*. 2018 Jan;58(1):52-9.
102. Pinna D, Sampson-Johannes A, Clementi M, Poli G, Rossini S, Lin L, et al. Amotosalen photochemical inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med*. 2005 Aug;15(4):269-76.
103. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2016 Dec;56(12):2948-52.
104. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sang*. 20 April 2020.
105. Domanovic D, Ushiro-Lumb I, Compennolle V, Brusin S, Funk M, Gallian P, et al. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus*. 2019 Nov;17(6):433-48.
106. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

107. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals*. 2005 Jun;33(2):95-9.
108. Groner A, Broumis C, Fang R, Nowak T, Popp B, Schafer W, et al. Effective inactivation of a wide range of viruses by pasteurization. *Transfusion*. 2018 Jan;58(1):41-51.
109. Yunoki M, Urayama T, Yamamoto I, Abe S, Ikuta K. Heat sensitivity of a SARS-associated coronavirus introduced into plasma products. *Vox Sang*. 2004 Nov;87(4):302-3.
110. Lamarre A, Talbot PJ. Effect of pH and temperature on the infectivity of human coronavirus 229E. *Can J Microbiol*. 1989 Oct;35(10):972-4.
111. European Society of Blood and Marrow transplantation. Coronavirus disease COVID-19: EBMT Recommendations, update 21 April 2020. Available from: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-04/EBMT_COVID-19-guidelines_v.7.1%282020-04-21%29.pdf
112. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guidance on recommencing ART treatments. 2020 [26 April 2020]. Available from: <https://www.eshre.eu/>
113. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID19-infection-prevention-and-control-healthcare-settings-march-2020.pdf>
114. World Health Organization. Advice on the use of masks the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. 2020.
115. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim guidance for environmental cleaning in nonhealthcare facilities exposed to SARS-CoV-2. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/coronavirus-SARS-CoV-2-guidance-environmentalcleaning-non-healthcare-facilities.pdf>
116. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331138/WHO-WPE-GIH-2020.1-eng.pdf>
117. World Health Organization. Maintaining a Safe and Adequate Blood Supply during Pandemic Influenza Guidelines for Blood Transfusion Services (July 2011). Available from: https://www.who.int/bloodsafety/publications/WHO_Guidelines_on_Pandemic_Influenza_and_Blood_Supply.pdf