

The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses

Pubblicato Sotto gli
Auspici di EBMT

Michelle Kenyon
Aleksandra Babic
Redattori

*Seconda Edizione
(Versione Italiana)*



OPEN ACCESS

The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses

Michelle Kenyon • Aleksandra Babic
Redattori

The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses

Pubblicato Sotto gli
Auspici di EBMT

Seconda edizione

Redattori

Michelle Kenyon

Aleksandra Babic

Almere, Paesi Bassi

Department of
Haematological Medicine
King's College Hospital NHS
Foundation Trust
Londra, Regno Unito



Questo libro è una pubblicazione ad accesso libero.

ISBN 978-3-031-23393-7 ISBN 978-3-031-23394-4 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>

European Society for Blood and Marrow Transplantation

© EBMT, i Redattori (se pertinente) e gli Autori 2023

Accesso libero Questo libro è concesso in licenza in base ai termini della Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo libro sono incluse nella licenza Creative Commons del libro, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del libro e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, è necessaria l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.

L'uso di denominazioni descrittive generali, denominazioni registrate, marchi commerciali, marchi di servizio, ecc. in questa pubblicazione non implica, anche in assenza di una specifica dichiarazione, che tali denominazioni siano esenti dalle leggi e dai regolamenti di protezione pertinenti e pertanto ad uso libero generale.

L'editore, gli autori e i redattori sono sicuri di supportare che i consigli e le informazioni contenuti in questo libro siano ritenuti veritieri e accurati alla data di pubblicazione. Né l'editore né gli autori o i redattori forniscono una garanzia, espressa o implicita, in relazione al materiale contenuto nel presente documento o per eventuali errori od omissioni che potrebbero essere stati commessi. L'editore rimane neutrale in merito alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Questa stampa di Springer è pubblicata dall'azienda registrata Springer Nature Switzerland AG La sede legale è: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Svizzera

Prefazione

In risposta al “feedback” estremamente positivo della prima edizione di questo libro, abbiamo realizzato una nuova edizione che incorpora modifiche che realizzano a pieno le nostre idee per i nuovi contenuti proposti. I nostri obiettivi generali nella seconda edizione consistevano nel produrre una revisione dell’intero libro per aggiornarlo per il 2023 e successivamente, assicurandoci di mantenere lo stesso formato complessivo con spiegazioni chiare supportate dalle più recenti evidenze e riferimenti.

Abbiamo aggiunto un capitolo completamente nuovo su CART e immunoterapia e questa seconda edizione prende in considerazione anche le linee guida e le modifiche alla pratica infermieristica che sono state effettuate fin dalla pandemia di COVID-19.

In questa edizione, abbiamo aggiunto nuove figure e tabelle che offrono grafici migliorati e più accessibili per supportare le spiegazioni scritte esaustive.

Coloro che hanno utilizzato la prima edizione riconosceranno il formato noto, che abbiamo mantenuto per consentire al lettore di procedere attraverso il manuale capitolo per capitolo, o selezionando il contenuto di particolare interesse e rilevanza dall’elenco completo dei capitoli. Ci auguriamo che questa seconda edizione sia informativa come la prima. Le informazioni ivi contenute sono una risorsa preziosa e continueranno a istruire gli infermieri che operano nel campo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e della terapia cellulare.

Londra, Regno Unito

Michelle Kenyon

Ringraziamenti

Aleksandra Babic non ha partecipato a questa seconda edizione, ma il suo nome rimane in copertina per riconoscere il suo ruolo di autore principale e di redattore nella prima edizione pubblicata nel 2018 mentre lavorava per l'Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI).

Indice

1	JACIE e gestione della qualità nel TCSE: Implicazioni per l'assistenza infermieristica	1
	Carole Charley, Raquel Espada Martin, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut	
2	TCSE: Come funziona?	25
	Letizia Galgano, Daphna Hutt e Hilda Mekelenkamp	
3	Selezione del donatore	45
	Mairéad NiChonghaile	
4	Preparazione al trapianto	53
	Caroline Bompoin, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona e Ton Van Boxtel	
5	Fonte cellulare e aferesi	77
	Margherita Angelica ed Eugenia Trigoso	
6	Principi della terapia di condizionamento e dell'infusione di cellule	91
	Sara Zulu e Michelle Kenyon	
7	Terapia cellulare, implicazioni per l'assistenza infermieristica e la cura	101
	Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell, Daphna Hutt e Michelle Kenyon	
8	Ambiente di trapianto e controllo delle infezioni	123
	John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando e Daphna Hutt	
9	Il trapianto nelle diverse età	155
	Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink e Sarah Jayne Liptrott	

10	Complicanze acute precoci e principi dell'assistenza infermieristica nel TCSE	185
	Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon e Barry Quinn	
11	Terapia di supporto	217
	S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen e W. J. A. Quak	
12	Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)	241
	John Murray, Jacqui Stringer e Daphna Hutt	
13	Effetto del trapianto contro il tumore	269
	Mairéad NíChonghaile	
14	Attecchimento, mancato attecchimento e rigetto	275
	Daphna Hutt	
15	Effetti tardivi e follow-up a lungo termine	289
	Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield ed Eugenia Trigoso	
16	Ricerca infermieristica e audit in ambito trapiantologico	321
	Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott e Jacqui Stringer	

JACIE e gestione della qualità nel TCSE: Implicazioni per l'assistenza infermieristica

1

Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut

Abstract

La medicina di laboratorio, insieme al settore delle compagnie aeree, ha una lunga tradizione per quanto riguarda l'utilizzo di sistemi di gestione della qualità. Solo nel 1999 è stato istituito il Comitato di accreditamento congiunto della Società internazionale per la terapia cellulare (*International Society for Cellular Therapy*, ISCT) e il Gruppo europeo per il trapianto di sangue e midollo (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT), noto come JACIE (Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT), come sistema di accreditamento nel campo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche

(TCSE). Lo scopo era quello di creare un sistema standardizzato di accreditamento che fosse riconosciuto ufficialmente in tutta Europa, basato sugli standard di accreditamento adottati dalla Fondazione per l'accREDITamento della terapia cellulare (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*, FACT) statunitense.

Da quando è stato introdotto il concetto di JACIE, molti centri europei hanno richiesto l'accREDITamento iniziale, mentre altri centri hanno ottenuto il rinnovo dell'accREDITamento per la seconda, la terza o la quarta volta. Le unità di trapianto, al di fuori dell'Europa, hanno compreso l'importanza degli Standard JACIE, con l'accREDITamento di unità anche in Sudafrica, Singapore e Arabia Saudita.

Vi sono evidenze che l'assistenza dei donatori e dei pazienti, migliori nei centri accREDITati (Passweg et al., *Bone Marrow Transplant* 47:906–923; 2012; Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F (2012) What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation?).

Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood Bone Marrow Res. (2012):Article ID 834040 (online). Tuttavia, mancano evidenze pubblicate che dimostrino che tale miglioramento derivi direttamente da una migliore assistenza infermieristica. Pertanto, gli autori hanno condotto un sondaggio tra gli infermieri membri del Gruppo europeo degli infermieri per il trapianto di sangue e midollo (*European Blood and Marrow Transplantation Nurses Group*, EBMT (NG)) per identificare come gli infermieri che operano nell'area del TCSE ritengano che JACIE abbia avuto un impatto sull'assistenza erogata e sulle implicazioni generali di JACIE per gli infermieri.

Si ringraziano Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut per la partecipazione alla prima edizione.

C. Charley (✉) · R. Espada Martín
Ufficio accREDITamento JACIE, Barcellona, Spagna
e-mail: raquel.espada@ebmt.org

I. Ferrero
Ufficio accREDITamento JACIE, Barcellona, Spagna

Laboratorio del Centro trapianti di cellule staminali e Terapia cellulare
Città della Salute e della Scienza di Torino,
Università di Torino, Torino
e-mail: ivana.ferrero@unito.it

A. Babic
Almere, Paesi Bassi

I. B. Arraut
Ufficio EBMT, Barcellona, Spagna
e-mail: iris.bargallo@ebmt.org

© Gli Autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_1

Parole chiave

Standard internazionali FACT-JACIE · Implicazioni per gli infermieri · Gestione della qualità · Procedure operative standard

1.1 Informazioni generali su JACIE

Negli anni '90 vi è stato un aumento del numero di team di trapianto che hanno eseguito il TCSE (Passweg et al. 2012a, b). La procedura, inizialmente considerata sperimentale negli anni '60 e '70, stava diventando un trattamento consolidato per molti tumori del sangue, tumori solidi e disturbi acquisiti o congeniti del sistema ematopoietico nell'ambito di popolazioni adulte e pediatriche. Verso la fine degli anni '90 è diventato possibile prelevare le cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo, dal sangue periferico e dal sangue del cordone ombelicale e da donazioni autologhe, da fratelli e sorelle e da persone non correlate (Demiriz et al. 2012).

Nel 1998, due importanti organizzazioni scientifiche europee, la Società internazionale per la terapia cellulare (ISCT) europea e il Gruppo europeo per il trapianto di sangue e midollo (EBMT), hanno costituito un comitato congiunto noto come Comitato di accreditamento congiunto per ISCT ed EBMT (JACIE) (Cornish 2008). Lo scopo di questo nuovo comitato era quello di istituire un sistema che consentisse ai team di trapianto di effettuare l'autovalutazione rispetto a un gruppo di standard (Cornish 2008), garantire un processo di ispezione e riconoscere la conformità agli standard assegnando l'accREDITAMENTO ai team che operavano nel campo del TCSE. Uno studio pilota del processo di accREDITAMENTO e ispezione JACIE è stato condotto in Spagna nel 2000–2002. Ciò ha consentito a JACIE di valutare le sezioni degli standard che davano origine a difficoltà comuni riscontrate dai team di trapianto e di valutare quale eventuale assistenza sarebbe stata necessaria per i centri per ottenere l'accREDITAMENTO. I risultati di questo studio pilota hanno evidenziato la necessità di implementare normative nazionali e internazionali (Pamphilon et al. 2008) in ciascun Paese europeo. Nel gennaio 2004, con il supporto dell'Unione europea nell'ambito del programma di sanità pubblica (2003-2008), è stato lanciato il processo di accREDITAMENTO JACIE (Pamphilon et al. 2008).

Per consentire lo sviluppo e il riconoscimento di una serie di standard internazionali per il conferimento di pratiche mediche, infermieristiche e di laboratorio di qualità nel trapianto TCSE, JACIE ha collaborato con la controparte americana, la Fondazione per l'accREDITAMENTO della terapia cellulare (FACT) (JACIE). Gli "Standard internazionali FACT-JACIE per la raccolta, l'elaborazione e la somministrazione di prodotti per la terapia cellulare ematopoietica" vengono riesaminati con regolarità.

JACIE rimane un'organizzazione senza scopo di lucro, in cui tutti i membri sono esperti nelle rispettive specializzazioni: procedure cliniche, di raccolta o di elaborazione del TCSE. I medici, gli infermieri e i responsabili della qualità esperti nel proprio campo possono offrirsi come ispettori JACIE, se soddisfano i criteri stabiliti. I potenziali ispettori devono partecipare a un corso di formazione, superare un esame e agire come osservatori all'interno del team di ispezione come tirocinanti prima della loro prima ispezione ufficiale JACIE. Con l'evoluzione del processo di accREDITAMENTO JACIE, l'appartenenza al team di ispezione si è estesa fino a includere infermieri di aferesi ed esperti responsabili della qualità, a riconoscimento delle componenti multiprofessionali dei programmi TCSE. Il processo di accREDITAMENTO monitora un sistema di gestione della qualità (*Quality Management System*, QMS) consolidato; pertanto, i centri accREDITATI sono tenuti a richiedere il rinnovo dell'accREDITAMENTO ogni 4 anni.

Dal 2000, 508 programmi e strutture preposte ai trapianti in 34 Paesi europei e altrove, hanno fatto domanda di accREDITAMENTO a JACIE e sono state eseguite 790 ispezioni (primo accREDITAMENTO e rinnovo dell'accREDITAMENTO). Trecentosessantotto richiedenti hanno ottenuto l'accREDITAMENTO almeno una volta, e praticamente tutti i centri hanno ripetuto il processo dopo il primo ciclo di accREDITAMENTO (Relazione attività JACIE 2021 <https://www.ebmt.org/annual-relazioni-2020/jacie-activity-relazioni-2020>).

In termini di attività, il 2020 è stato pesantemente influenzato dalla pandemia di Covid 19. A partire da metà marzo sono state ricevute 40 richieste, sono state effettuate 18 ispezioni prima della cancellazione delle ispezioni in loco e sono stati assegnati 47 accREDITAMENTI.

Sebbene l'obiettivo iniziale dello schema di accreditamento fosse un processo volontario, in molti Paesi i sistemi sanitari/commissari o le compagnie di assicurazione sanitaria e le banche dei tessuti considerano sempre più importante l'accreditamento JACIE e lo richiedono per consentire l'esecuzione della procedura di TCSE.

L'accreditamento è il mezzo attraverso il quale un centro può dimostrare di operare a un livello di pratica richiesto in conformità agli standard di eccellenza concordati. Essenzialmente, consente a un centro di certificare che opera con un QMS efficace. Inoltre, a causa dell'aumento dell'impiego di donatori non correlati provenienti da diversi Paesi, l'interazione e la collaborazione tra le unità sono sempre più elementi fondamentali per il successo del trapianto di cellule staminali. L'accreditamento JACIE è una garanzia che il donatore e il prodotto cellulare siano stati gestiti secondo specifici criteri di sicurezza.

Un QMS è un meccanismo per:

- Garantire che le procedure siano eseguite in linea con gli standard concordati, con la piena partecipazione di tutti i membri del personale. In un programma di TCSE, ciò garantisce che tutte le strutture cliniche, di raccolta e di laboratorio collaborino per ottenere una comunicazione eccellente, pratiche di lavoro comuni efficaci, politiche condivise ove appropriato, aumentando le garanzie di esiti migliori per i pazienti e l'uso di criteri relativi ai donatori internazionali per i donatori correlati (Gratwohl et al. 2014; Anthias et al. 2015, 2016). Gli infermieri hanno assunto con successo il ruolo di migliorare le comunicazioni per la mobilitazione dei donatori, le raccolte e i contatti con il personale della struttura di elaborazione.
- Tracciare e monitorare i prodotti cellulari raccolti per verificare la sicurezza e la vitalità dal momento della donazione alla procedura di somministrazione. Le cartelle cliniche dei pazienti non devono includere solo le informazioni relative a data e ora della raccolta, ma anche il volume del prodotto raccolto, il tipo e il volume di citrato e l'identificazione del prodotto. Sarà necessario un registro di trasporto per garantire la tracciabilità di tutti i prodotti dalla raccolta all'elaborazione e, quindi, alla clinica per la somministrazione.
- Identificare gli errori e gli incidenti che possono essere riesaminati e le azioni correttive da

implementare e consentire l'attuazione di un piano d'azione per ridurre al minimo il ripetersi dell'errore.

- Formalizzare la formazione e le competenze.
- Identificare chiaramente i ruoli e le responsabilità di tutto il personale che opera nell'ambito del team di trapianto o con agenzie esterne (servizi clinici, di raccolta, elaborazione e supporto; terapia intensiva, radioterapia, servizi di pulizia e trasporto, laboratori e comitati di donatori).
- Esaminare la documentazione per verificare periodicamente che gli standard abbiano raggiunto la conformità.

1.2 Preparazione per l'accreditamento JACIE

1.2.1 Considerazioni

Gli standard JACIE stabiliscono i criteri minimi delle risorse necessarie per un conferimento sicuro del servizio di terapia cellulare. Gli standard richiesti, ad esempio risorse umane come responsabile qualità, responsabile dati e personale di supporto clinico come farmacista dedicato, dietista e assistente sociale, come parte dell'infrastruttura. Pertanto, è importante che il centro abbia stipulato accordi formali per soddisfare questi specifici standard e, talvolta, ciò potrebbe richiedere risorse aggiuntive. Qualsiasi accordo deve essere formalizzato come parte del QMS per ottenere l'accreditamento.

Un programma di trapianto clinico può richiedere l'accreditamento da solo o in combinazione con le strutture di raccolta ed elaborazione associate. JACIE consente l'accreditamento indipendente per strutture indipendenti. Ci saranno molte strutture di elaborazione indipendenti dai team di trapianto clinico e che potrebbero essere responsabili della raccolta di prodotti aferetici. In questa situazione, la struttura di elaborazione e la struttura clinica hanno una scelta di accreditamento. Possono decidere di richiedere un accreditamento separato o combinato. Tuttavia, al fine di ottenere l'accreditamento JACIE, è importante che il QMS descriva i processi di comunicazione tra tutte le strutture coinvolte e fornisca le evidenze che le comunicazioni hanno effettivamente luogo, ad es. i verbali delle riunioni settimanali, mensili e

annuali devono includere i nomi dei partecipanti, la condivisione delle evidenze di innesto e gli eventi avversi. È importante ricordare che una struttura clinica deve avvalersi di una struttura di aferesi ed elaborazione accreditata JACIE. Allo stesso modo, una struttura di aferesi deve avvalersi di una struttura di elaborazione accreditata prima che le strutture cliniche e di aferesi possano ricevere l'accreditamento JACIE.

1.2.2 Implementazione di un sistema di gestione della qualità

Il TCSE è una procedura ad alto contenuto tecnologico, che richiede una notevole attenzione nei confronti di pazienti/donatori che potrebbero introdurre importanti fattori clinici problematici e anche nei confronti delle sofisticate procedure di laboratorio relative a raccolta, manipolazione, crioconservazione e trapianto della terapia cellulare ematopoietica. Il miglioramento continuo della tecnologia delle cellule staminali richiede che tutte le procedure relative al TCSE siano garantite attraverso la definizione di standard qualitativi riconosciuti dalle associazioni scientifiche e dalle organizzazioni internazionali. Per la raccolta, l'elaborazione e il trapianto di CSE, esistono procedure standardizzate che richiedono specifiche conoscenze cliniche, ematologiche e di laboratorio e rigorosi controlli di qualità riguardanti tutti i processi, dalla raccolta e manipolazione cellulare alla somministrazione del prodotto raccolto. La raccolta, l'elaborazione, la conservazione e il trapianto delle cellule staminali devono essere eseguiti in modo altamente regolamentato per garantire sia la sicurezza che l'efficacia clinica. Inoltre, negli ultimi anni, le cellule effettrici immunitarie (*Immune Effector Cells*, IEC) sono state introdotte nella pratica clinica, insieme alle relative difficoltà dovute a metodi di produzione ampiamente diversificati, indicazioni cliniche e profili di sicurezza e tossicità. Per ulteriori informazioni vedere il capitolo 7).

Pertanto, la garanzia di qualità è un argomento molto importante a tutti i livelli di un programma di terapia cellulare ematopoietica e trapianto, comprese solide procedure infermieristiche, per es. somministrazione di chemioterapia, uso di agenti di mobilitazione delle cellule staminali e raccolta di materiale cellulare.

L'implementazione di un QMS deriva dalla necessità di sviluppare un sistema appropriato per ottimizzare la qualità del servizio offerto da un'unità di trapianto di cellule staminali, in un contesto generale di miglioramento della qualità sanitaria. Un QMS è uno strumento che può essere impiegato per identificare rapidamente errori o incidenti e risolverli per ridurre al minimo il rischio che si ripetano. Un QMS contribuisce alla formazione e identifica chiaramente i ruoli e le responsabilità di tutto il personale (Cornish 2008; Caunday et al. 2009).

Nel 1966, Avedis Donabedian scrisse un articolo dal titolo "Evaluating the Quality of Medical Care", in cui venivano introdotti i concetti di struttura, processo ed esito nell'assistenza sanitaria. La struttura comprende non solo gli aspetti tangibili della struttura in cui viene prestata assistenza, ma anche le risorse e gli strumenti a disposizione del team sanitario, la leadership e il personale. Il processo è il modo in cui il sistema sanitario e il paziente interagiscono. L'esito include l'effetto dell'assistenza sulle malattie e la loro prevenzione, come il tasso di mortalità, il tasso di errore e la qualità della vita (Samson et al. 2007).

Negli anni '50, Edwards Deming introdusse il ciclo Pianificare-Fare-Verificare-Agire (*Plan-Do-Check-Act*, PDCA), un metodo iterativo di gestione in quattro fasi utilizzato per l'implementazione e i miglioramenti di processi e prodotti, noto anche come Pianificare-Fare-Studiare-Agire (*Plan-Do-Study-Act*, PDSA). Inoltre, ha sottolineato l'importanza di considerare i problemi nel contesto di un sistema e il fatto che la maggior parte degli errori non erano da attribuire al lavoratore (Samson et al. 2007).

L'obiettivo principale degli standard JACIE è quello di promuovere la qualità della pratica medica e di laboratorio nel TCSE e in altre terapie con prodotti cellulari; pertanto, gli standard di gestione della qualità dedicati sono disponibili nel manuale FACT-JACIE (struttura clinica B04, struttura di raccolta del midollo CM04, struttura di raccolta aferetica C04, struttura di elaborazione D04).

La gestione della qualità è la gestione delle attività coinvolte nella valutazione, nella garanzia e nel controllo della qualità che cercano di migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti, dei prodotti e dei servizi nelle attività di terapia cellulare.

È possibile implementare un QMS applicando il ciclo PDCA per la gestione e il miglioramento continuo di processi e prodotti.

- **PIANIFICARE (Plan)** significa stabilire gli obiettivi e i processi necessari al centro. Ciò significa definire l'ambito del QMS e identificare quali processi in tale ambito sono più importanti, nonché il personale che è coinvolto nei processi importanti per impiegarlo nella definizione degli obiettivi da utilizzare per misurare la qualità del processo. Assicurarsi che tutto il personale sappia come può contribuire a raggiungere le prestazioni richieste.

Un aspetto importante da considerare quando si implementa un QMS è l'organizzazione e l'interazione tra le diverse strutture (clinica, di raccolta ed elaborazione). Il Programma deve includere un diagramma organizzativo delle funzioni, che prenda in considerazione il personale clinico, di raccolta ed elaborazione, in particolare per le attività fondamentali atte a garantire la qualità del prodotto o del servizio. I piani di formazione devono essere definiti e messi in atto. La documentazione può essere visualizzata in diversi formati (descrizioni di mansioni, registri di formazione, certificati di qualifica, aggiornamento della formazione).

Un sistema di documentazione deve essere implementato per scopi multipli per il programma QM. Fornisce istruzioni su:

- Attività, politiche e processi che controllano varie fasi nell'ambito delle attività.
- Controllo di qualità e tracciabilità di prodotti, donatori e pazienti.

Il Manuale di gestione della qualità deve essere uno dei primi documenti sviluppati durante la preparazione dell'accREDITAMENTO JACIE. Il centro deve disporre di una procedura operativa standard (*Standard Operating Procedure*, SOP) che definisca il metodo con cui creare, approvare, implementare e aggiornare le SOP (nota come "SOP per le SOP"). I protocolli clinici e di raccolta o i metodi di laboratorio devono essere trasposti in procedure scritte, in forma cartacea o in versione elettronica, e prontamente disponibili al personale. Lo scopo del controllo dei documenti è garantire che siano utilizzati i documenti approvati corretti.

Dalla 6a edizione degli standard FACT-JACIE sono stati delineati requisiti più specifici per gli studi di convalida e qualificazione ed è stato implementato il concetto di valutazione del rischio.

La convalida è un'evidenza documentata che l'esecuzione di un processo specifico soddisfa i requisiti per l'applicazione prevista. Ad esempio, deve essere valutata la procedura per lo scongelamento delle cellule congelate, in quanto esiste il rischio di contaminazione e perdita delle cellule durante il processo di scongelamento. Potrebbe essere eseguito un controllo dello scongelamento ogni tre procedure per valutare se questi criteri possano convalidare il processo.

La qualificazione è un'evidenza documentata che l'apparecchiatura/struttura/utilità soddisfa le specifiche dei requisiti dell'utente, funzionando correttamente e portando ai risultati attesi. Ad esempio, "il contenitore a secco utilizzato per il trasporto di cellule staminali ematopoietiche congelate deve essere convalidato per il controllo della temperatura".

Durante la fase di implementazione, la gestione del rischio deve essere una parte continuativa del processo di gestione della qualità, per ridurre al minimo i rischi a carico dei processi, dei pazienti e del personale.

Nell'ottava edizione degli standard sono stati aggiunti standard più generali per definire i requisiti del programma di gestione del rischio per i programmi clinici che utilizzano prodotti di terapia cellulare autorizzati (o con approvazione normativa equivalente).

La gestione del rischio non è un nuovo concetto, nemmeno nell'assistenza sanitaria. Il rischio è definito come un "effetto dell'incertezza sugli obiettivi" (ISO 31000: 2009) e vi sono molti approcci diversi per classificare e gestire i rischi. Inoltre, un rischio può non solo avere un impatto negativo come minaccia, ma anche rappresentare un'"opportunità" con un'influenza positiva.

Esistono diversi metodi per la valutazione del rischio, come l'analisi della modalità dei guasti e degli effetti (*Failure Mode and Effects Analysis*, FMEA) o l'analisi delle modalità di guasti, effetti e criticità (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*, FMECA), metodi per valutare i potenziali meccanismi di guasto e il loro impatto sul sistema, identificando i singoli punti di guasto.

- **FARE** (Do) significa implementare il piano, eseguire il processo e svolgere le attività. Una volta stabilito il programma e formato il personale, le attività e il piano di qualità devono essere gestiti attraverso il sistema documentale e le risorse disponibili. Le politiche e le procedure possono essere riesaminate, i programmi di formazione implementati e l'analisi degli esiti dell'efficacia del prodotto della terapia cellulare revisionata per verificare che i processi in uso forniscano un prodotto sicuro ed efficace.
- **CONTROLLARE** (Check) significa misurare i risultati e confrontarli con i risultati o gli obiettivi previsti definiti dal piano. Le verifiche rappresentano una delle principali attività in questa fase e devono essere documentate, sottoposte a ispezione indipendente e a revisione retrospettiva delle attività per determinare se vengono eseguite secondo la procedura scritta e gli endpoint specificati. Devono essere condotte per garantire che il QMS funzioni in modo efficace e per identificare tendenze e problemi ricorrenti in tutti gli aspetti del programma. Inoltre, il programma di trapianto deve gestire errori, incidenti, deviazioni, reazioni avverse e reclami e monitorare attività, processi e prodotti avvalendosi di indicatori misurabili (Harolds 2015).
- Infine, **AGIRE** (Act) significa migliorare il QMS in base ai risultati delle fasi precedenti. L'indagine di errori e indicatori e l'implementazione di strategie correttive o di miglioramento vengono intraprese e monitorate con una valutazione di follow-up per determinare l'efficacia del cambiamento.

I dati illustrati da Gratwohl e colleghi (Gratwohl et al. 2014) dimostrano che l'uso di un sistema di gestione della qualità clinica è associato a una migliore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a TCSE allogeneico.

Il trapianto di midollo osseo (TMO) è un campo in rapida evoluzione, che da alcuni anni coinvolge non solo le cellule staminali del sangue e del midollo osseo, ma anche molte altre terapie cellulari, immunitarie e citotossiche (per esempio le terapie CAR-T). L'applicazione degli standard JACIE è un ottimo esempio per i sistemi di qualità clinica in altre specializzazioni (Snowden et al. 2017).

1.3 Il processo di accreditamento JACIE

1.3.1 Iniziare a lavorare con gli standard

Il processo di accreditamento JACIE inizia quando il centro trapianti, con il supporto del team dirigenziale ospedaliero (un elemento fondamentale per garantire il conferimento delle risorse necessarie per implementare con successo il processo di accreditamento JACIE), accetta di iniziare a lavorare secondo gli standard JACIE.

È importante raccogliere tutte le informazioni necessarie prima di iniziare il percorso di accreditamento JACIE. Per prima cosa è necessario leggere gli standard JACIE, accedere alle guide, ai manuali e alla documentazione di supporto dal sito Web EBMT (www.ebmt.org/jacie-accreditation). Quindi bisogna iniziare a compilare la lista di controllo delle ispezioni JACIE come strumento di autovalutazione. Questo documento contiene tutti gli standard JACIE e aiuterà il centro a stabilire il proprio livello di conformità rispetto a ciascuno standard e a identificare ulteriori attività necessarie per ottenere l'accreditamento. Inoltre, la lista di controllo è lo strumento cardine utilizzato in modo continuativo durante tutto il processo di accreditamento JACIE, fino all'assegnazione dell'accreditamento JACIE.

1.3.2 Richiesta di accreditamento JACIE

Quando il richiedente ha stabilito un QMS maturo, vale a dire che è in funzione e operativo da almeno un anno, ed è stata eseguita un'autovalutazione degli standard che mostra un'elevata percentuale di conformità, il centro può formalmente richiedere l'accreditamento JACIE. Il modulo di richiesta e la lista di controllo delle ispezioni devono essere compilati in inglese e inviati all'Ufficio JACIE, dove il team JACIE esaminerà e approverà il modulo di richiesta, finalizzando questa parte del processo con la firma dell'accordo di accreditamento da parte del centro.

Una volta approvata la richiesta, il richiedente dovrà fornire la documentazione di pre-verifica

all'Ufficio JACIE. Il team e gli ispettori JACIE stabiliranno se è stata presentata correttamente tutta la documentazione necessaria. I documenti possono essere forniti nella lingua del centro/ richiedente; tuttavia, in alcuni casi eccezionali, sarà richiesta una traduzione in inglese di alcuni documenti particolarmente importanti. La documentazione di pre-verifica include la documentazione pertinente per tutte le aree del programma di trapianto di cellule staminali, come la documentazione relativa al personale, le informazioni sul consenso dei donatori, le etichette e il riepilogo delle attività QMS (piano di gestione della qualità, relazione di verifica, politiche) e altro.

1.3.3 Organizzare la data di ispezione

L'ufficio JACIE avvierà il processo di assegnazione di una data di ispezione e del team di ispezione, una volta completata e approvata tutta la documentazione e l'accordo. Il team di ispezione consisterà in genere di un ispettore per ogni struttura da ispezionare, più un ispettore della gestione della qualità. Ad esempio, se il richiedente ha presentato domanda per l'accreditamento clinico e del midollo osseo per adulti, per l'aferesi e l'elaborazione, il team ispettivo sarà composto da esperti in ciascuna delle seguenti aree: clinica, aferesi, elaborazione e gestione della qualità (l'ispettore clinico sarà responsabile delle strutture cliniche e di raccolta del midollo osseo). Gli ispettori sono selezionati in base alla rispettiva area di competenza: gestione clinica, aferesi, elaborazione e qualità. Ad esempio, un medico ispezionerà la struttura clinica. Se un'unità pediatrica fa parte dell'ispezione, sarà assegnato un pediatra. Quando c'è più di una struttura per area, ad esempio due unità di aferesi, un ispettore di raccolta supplementare sarà incluso nel team di ispezione.

Il richiedente sarà invitato a visionare l'elenco degli ispettori JACIE, reperibile sul sito web EBMT, e a informare l'Ufficio JACIE se ci sono ispettori che preferirebbe *non* partecipassero all'ispezione, a causa di un conflitto di interessi. Sebbene lo scopo sia quello di eseguire l'ispezione nella lingua del centro, gli ispettori operano a livello internazionale e pertanto non è

raro che alcune ispezioni o parte di esse vengano eseguite in inglese. Se l'ispezione viene effettuata in inglese, i coordinatori JACIE collaboreranno con il Centro per organizzare la presenza di facilitatori per il team di ispezione e per offrire uno sconto al centro per la traduzione di alcuni dei documenti.

1.3.4 Ispezione

L'ispezione avrà luogo nell'arco di 1-2 giorni ed è un esame approfondito di tutti gli aspetti del programma. L'ispettore utilizzerà la lista di controllo delle ispezioni precedentemente compilata dal richiedente per valutare la conformità del centro agli standard.

L'ispezione è in genere suddivisa nelle seguenti parti:

- Incontro introduttivo da parte del direttore del programma e del team di ispezione con tutto il personale del programma.
- Visita delle strutture e osservazione delle procedure (o procedure fittizie).
- Revisione della documentazione.
- Interviste con il personale.
- Conclusione della riunione con il direttore del programma.
- Riunione conclusiva che riassume i risultati dell'ispezione con il team trapianti.

1.3.5 La relazione di ispezione

Dopo l'ispezione, gli ispettori inviano la loro relazione scritta compilata e la lista di controllo delle ispezioni all'ufficio JACIE. La relazione di ispezione è una parte fondamentale del processo di accreditamento. La relazione sarà preparata e presentata al comitato di accreditamento JACIE dai coordinatori JACIE.

Il comitato di accreditamento è un gruppo di esperti di tutte le aree del trapianto di cellule staminali (clinica, raccolta, elaborazione e gestione della qualità) che parlano di ogni singola relazione e determinano eventuali azioni correttive necessarie per ottenere l'accreditamento. Si noti che mentre il compito degli ispettori è quello di *individuare* le aree di non conformità, è il comitato di accreditamento

JACIE a determinare quali eventuali azioni correttive devono essere eseguite.

1.3.6 Correzioni e assegnazione dell'accreditamento

Un'elevata percentuale di tutte le ispezioni rivela almeno alcune carenze, e il grado di carenza identificato varierà in termini di gravità. Nella maggior parte dei casi, le evidenze documentali delle azioni correttive possono essere inviate elettronicamente. Tuttavia, se si ritiene che le carenze rappresentino un rischio per i pazienti, i donatori o il personale, sarà necessaria una nuova ispezione mirata prima di poter ottenere l'accreditamento.

Ai centri è consentito un periodo massimo di 9 mesi per implementare e inviare le evidenze delle azioni correttive all'ufficio JACIE. Lo stesso team di ispettori esaminerà e valuterà l'adeguatezza delle azioni correttive attuate dal centro. Una volta che gli ispettori sono soddisfatti della risoluzione di tutti i punti, con l'approvazione del comitato di accreditamento JACIE il richiedente riceverà l'accreditamento per un periodo di 4 anni, soggetto a una verifica intermedia basata sulla documentazione alla fine del secondo anno.

1.3.7 Dopo l'accreditamento JACIE

L'ispezione è la parte più visibile del processo di accreditamento JACIE. La parte più impegnativa, una volta ottenuto l'accreditamento, è il suo mantenimento. Al secondo anno di accreditamento dovrà essere effettuata la verifica intermedia e, se il sistema non è stato mantenuto, il duro lavoro impiegato per ottenere l'accreditamento sarà stato inutile e i centri rischieranno di dover ricominciare dall'inizio il processo al momento della richiesta di rinnovo dell'accreditamento.

Il comitato JACIE emette un avviso se gli standard non sono rispettati o se il QMS non viene mantenuto tra un'ispezione e l'altra. I centri che non mantengono il proprio QMS a causa della mancanza di impegno o del deterioramento del proprio sistema possono scoprire che gli standard conformi all'ispezione iniziale sono diventati parzialmente conformi o non conformi durante l'ispezione successiva. Ad esempio, gli ispettori

possono identificare carenze nelle revisioni della documentazione, dell'esecuzione di verifiche e del mantenimento delle competenze a causa della mancanza di evidenze disponibili durante il ciclo di accreditamento.

Il processo di accreditamento sopra descritto corrisponde all'accreditamento JACIE basato su un'ispezione in loco. JACIE offre anche l'accreditamento basato su un'ispezione da remoto adattando l'attuale formato di ispezione in loco. Il formato delle ispezioni da remoto è progettato per imitare il più possibile il processo di accreditamento in loco tramite videoconferenza e supportato da streaming in diretta delle strutture e/o da un giro della struttura preregistrato in video.

Ulteriori informazioni sul processo di accreditamento JACIE sono disponibili nel documento dal titolo "Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide" disponibile sul sito web EBMT (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-03/The-JACIE-Guide.pdf>).

1.4 Standard JACIE che influiscono sull'assistenza infermieristica: Clinica e raccolta

Gli standard JACIE sono suddivisi in sezioni: clinica e donatore (B), raccolta di midollo (CM), prodotti aferetici (C) e laboratorio (D). Molti di questi standard sono condivisi in ogni struttura, come appropriato (Tabella 1.1); gli standard di gestione della qualità sono presenti in tutte le sezioni.

Non è possibile descrivere, all'interno di questo capitolo, tutte le azioni e le evidenze richieste per soddisfare una piena conformità per tutti gli standard pubblicati nell'ultima edizione degli standard FACT-JACIE; pertanto nelle Tabelle 1.2, 1.3 e 1.4, sono riportati esempi di standard appropriati, conformità e commenti che hanno implicazioni per gli infermieri.

È importante che il team di assistenza infermieristica si assuma la responsabilità degli standard pertinenti e si adoperi per raggiungere la piena conformità, pur essendo consapevole degli altri standard che hanno implicazioni sugli infermieri o sull'assistenza infermieristica (Tabella 1.5).

Tabella 1.1 GESTIONE DELLA QUALITÀ secondo gli Standard FACT-JACIE di accreditamento della terapia cellulare ematopoietica (8a edizione)

STANDARD DEL PROGRAMMA CLINICO	STANDARD DELLA STRUTTURA PER IL MIDOLLO OSSEO	STANDARD DELLA STRUTTURA PER LA RACCOLTA	STANDARD DELLA STRUTTURA PER IL TRATTAMENTO
PARTE B	PARTE CM	PARTE C	PARTE D
B1 Generale	CM1 generale	C1 Generale	D1 Generale
B2 Unità Clinica	CM2 Unità Clinica	C2 Struttura di raccolta aferetica	D2 Struttura di elaborazione
B3 Personale	CM3 Personale	C3 Personale	D3 Personale
B4 Gestione della qualità	B4 Gestione della qualità	C4 Gestione della qualità	D4 Gestione della qualità
B5 Politiche e procedure operative standard	CM5 Politiche e procedure operative standard	C5 Politiche e procedure operative standard	D5 Politiche e procedure operative standard
B6 Selezione, valutazione e gestione dei donatori allogenicici e autologhi	CM6 Selezione, valutazione e gestione dei donatori allogenicici e autologhi	C6 Selezione, valutazione e gestione dei donatori allogenicici e autologhi	D6 Apparecchiature, forniture e reagenti
B7 Assistenza del ricevente	CM7 Codifica ed etichettatura dei prodotti per la terapia cellulare	C7 Codifica ed etichettatura dei prodotti per la terapia cellulare	D7 Codifica ed etichettatura dei prodotti per la terapia cellulare
B8 Ricerca clinica	CM8 Controllo del processo	C8 Controlli del processo	D8 Controlli del processo
B9 Gestione dei dati	CM9 Conservazione	C9 Conservazione dei prodotti per terapia cellulare	D9 Conservazione dei prodotti per terapia cellulare
B10 Documentazione	CM10 Trasporto e spedizione dei prodotti per terapia cellulare	C10 Trasporto e spedizione dei prodotti per terapia cellulare	D10 Trasporto e spedizione dei prodotti per terapia cellulare
	CM11 Documentazione	C11 Documentazione	D11 Ricezione dei prodotti per terapia cellulare
	CM12 Distribuzione diretta al programma clinico	C12 Distribuzione diretta al programma clinico	D12 Smaltimento
			D13 Documentazione

Tabella 1.2 Esempi di standard clinici “non conformi” (standard FACT-JACIE di accreditamento della terapia cellulare ematopoietica: (nelle precedenti edizioni degli standard JACIE))

B.3.7 C3	RECLUTAMENTO DEL PERSONALE INFERMIERISTICO	CONFORMITÀ	COMMENTO	COMMENTO
	Standard		6a Ed. Standard JACIE	Standard 7a edizione
C3.4.1	Il numero dei membri del personale addetto alla raccolta adeguatamente formato deve essere adeguato al numero di procedure eseguite e deve includere almeno una persona qualificata designata e persone di riserva formate identificate per mantenere una copertura sufficiente.	Parzialmente conforme	Nessun piano di riserva per la continuità del servizio nel raro caso in cui un membro di un team di piccole dimensioni necessiti di assentarsi a lungo termine dal lavoro.	Continua a rappresentare un problema nel 27% (3 su 11) delle relazioni iniziali di raccolta
B.3.7.1	Il programma clinico deve avvalersi di infermieri formalmente addestrati ed esperti nella gestione dei pazienti che ricevono la terapia cellulare.	Parzialmente conforme	Nessuna evidenza di addestramento formale nel contesto di trapianto	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico
B.3.7.2	I programmi clinici per il trattamento dei pazienti pediatrici devono avvalersi di infermieri formalmente addestrati ed esperti nella gestione dei pazienti pediatrici che ricevono la terapia cellulare.	Parzialmente conforme	Gli infermieri sono qualificati in pediatria, ma non dispongono di evidenze di addestramento formale nel contesto del trapianto	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico

(segue)

Tabella 1.2 (segue)

B.3.7 C3	RECLUTAMENTO DEL PERSONALE INFERMIERISTICO	CONFORMITÀ	COMMENTO	COMMENTO
B.3.7.3	<i>Gli infermieri devono aver ricevuto una formazione specifica e mantenere la competenza nelle attività relative al trapianto che praticano abitualmente, tra cui:</i>			
B.3.7.3.3	Somministrazione di emoderivati, fattori di crescita, prodotti di terapia cellulare e altre terapie di supporto.	Parzialmente conforme	La politica ospedaliera non prevede la somministrazione di prodotti cellulari, pertanto è necessaria una politica per la somministrazione di prodotti cellulari. Questa politica può quindi essere utilizzata per la formazione e la verifica delle competenze	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico
B.3.7.3.6	Cure palliative e di fine vita.	Non conforme	Nessuna formazione	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico
B.3.7.4	Devono essere in atto politiche scritte per tutte le procedure infermieristiche pertinenti, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo:			
B.3.7.4.1	Assistenza dei pazienti immunocompromessi.	Parzialmente conforme	La politica ospedaliera utilizzata non include il paziente trapiantato gravemente compromesso, pertanto è necessaria una politica o SOP	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico
B.3.7.4.3	Somministrazione di prodotti di terapia cellulare.	Parzialmente conforme	La politica/SOP non include la somministrazione di linfociti da donatore	Il 15% (5 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO su 34) non ha ricevuto alcun addestramento formale sulla somministrazione di trapianti (compresi i prodotti contenenti DMSO o le cellule effettrici immunitarie OPPURE nessuna documentazione speciale del processo di infusione)
B.3.7.6	Deve esserci un rapporto infermiere/paziente soddisfacente per gestire la gravità dello stato clinico dei pazienti.	Parzialmente conforme	Durante le discussioni con il personale infermieristico sembra essere in atto una politica informale per aumentare il numero del personale infermieristico quando necessario. È necessario redigere una politica formale	Risolto in tutte le 8 relazioni iniziali e 34 relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO clinico

Tabella 1.3 Esempi di standard di gestione della qualità “non conformi” per le strutture cliniche e di aferesi (standard FACT-JACIE di accreditamento della terapia cellulare ematopoietica (nelle edizioni precedenti degli standard JACIE))

B.4	GESTIONE DELLA QUALITÀ	CONFORMITÀ	COMMENTO	
	Standard		6a Ed. Standard JACIE	7a Ed. Standard JACIE
B.4.4	Il piano di gestione della qualità deve includere, o riassumere e fare riferimento a, politiche e procedure operative standard riguardanti i requisiti del personale per ogni posizione principale nel Programma clinico. I requisiti del personale devono includere come minimo:			
B.4.4.1 C.4.4.1	Una descrizione del lavoro attuale per tutto il personale.	Parzialmente conforme	Descrizione del lavoro non disponibile per tutti i gradi/ ruoli di assistenza infermieristica	La mancanza di evidenze continua a rappresentare un problema nel 9% delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento (3 relazioni su 34). Non è un problema nelle 6 relazioni iniziali.
B.4.4.2 C.4.4.2	Un sistema per documentare quanto segue per tutto il personale:			
B.4.4.2.2 C.4.4.2.2	Orientamento dei nuovi dipendenti.	Parzialmente conforme	Programma di orientamento in atto ma nessuna evidenza che l'infermiere Rossi (che lavora in reparto solo da 3 mesi) abbia partecipato al programma di orientamento	La mancanza di evidenze continua a rappresentare un problema nel 6% delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento (2 relazioni su 34) non è un problema nelle 6 relazioni iniziali.
B.4.4.2.3 C.4.4.2.3	Formazione iniziale e ripetizione della formazione, ove appropriato, per tutte le procedure eseguite.	Parzialmente conforme	Nessuna evidenza di ripetizione della formazione per l'infermiere X che è tornato da un'assenza a lungo termine.	Non ancora completamente risolto né nel rinnovo dell'accreditamento né nelle relazioni iniziali (in 1 relazione di rinnovo dell'accreditamento su 34 e 1 relazione iniziale su 6 mancavano le evidenze).
B.4.4.2.5 C.4.4.2.5	Competenza continuativa almeno una volta all'anno.	Parzialmente conforme	Non tutti i membri del personale infermieristico dispongono di evidenze che le competenze vengono eseguite annualmente	La mancanza di evidenze continua a rappresentare un problema nel 23% delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento (8 relazioni su 34). Non è un problema nelle 6 relazioni iniziali.
B.4.4.2.6 C.4.4.2.6	Educazione continua.	Parzialmente conforme	Programma di educazione in atto ma nessun elenco di presenze per ciascuna attività educativa	Non completamente risolto. La mancanza di evidenze continua nel 6% delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento (2 relazioni su 34) e nel 2% delle relazioni iniziali (1 relazione su 6)
B.4.8.3	Le verifiche devono includere, come minimo:			
B.4.8.3.3	Verifica annuale del controllo del farmaco chemioterapico e della dose rispetto al sistema di prescrizione e al protocollo.	Non conforme	Non eseguito	La mancanza di evidenze o la mancata esecuzione dello standard continua ad essere un problema nel 47% delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento (16 relazioni su 34) e un problema nel 50% delle relazioni iniziali. (3 relazioni su 6)

(segue)

Tabella 1.3 (segue)

B.4	GESTIONE DELLA QUALITÀ	CONFORMITÀ	COMMENTO	
B.4.11	Il piano di gestione della qualità deve includere o riassumere e fare riferimento a politiche e procedure per il monitoraggio e il tracciamento del prodotto della terapia cellulare che consentano il monitoraggio dal donatore al ricevente o la disposizione finale e il tracciamento dal ricevente o la disposizione finale al donatore.	Parzialmente conforme	Le politiche e le SOP sono incluse nel QMP. Il personale non compila i moduli di tracciamento	
C.4.11				

Tabella 1.4 Esempi di standard di politica e procedura “non conformi” per le strutture cliniche e di aferesi (standard FACT-JACIE di accreditamento della terapia cellulare ematopoietica nelle precedenti edizioni degli standard):

B.5. C5	POLITICHE E PROCEDURE	CONFORMITÀ	COMMENTO	
			6a Ed. Standard JACIE	7a Ed. Standard JACIE
B.5.1 C.5.1	Il programma clinico deve stabilire e mantenere politiche e/o procedure che riguardino gli aspetti critici delle operazioni e della gestione, oltre a quelle richieste nel B4. Questi documenti devono includere tutti gli elementi richiesti da questi standard e devono riguardare almeno:			
C5.1.6	Somministrazione di emoderivati	Non conforme	Non è un problema	Il 17% (5 su 29) delle relazioni di rinnovo dell'accREDITAMENTO e il 54% (6 su 11) delle relazioni iniziali hanno rilevato la non conformità, ad es. per la politica non disponibile nella struttura di raccolta OPPURE per le politiche/SOP che soddisfano gli standard JACIE ma senza alcun riferimento agli endpoint accettabili e/o all'intervallo dei risultati attesi nella procedura
B.5.1.8	Somministrazione di HPC e di altri prodotti di terapia cellulare, compresi i prodotti in regime di rilascio eccezionale	Parzialmente conforme	La politica non è stata aggiornata per includere il sangue del cordone ombelicale	Risolto sia per le relazioni iniziali che per quelle di rinnovo dell'accREDITAMENTO
C6.1.7	Etichettatura (compresi moduli e campioni associati)	Parzialmente conforme	La procedura di etichettatura deve mostrare maggiori dettagli sui ruoli del medico e dell'infermiere coinvolti nelle operazioni di etichettatura	Rimane un problema nel 54% delle relazioni iniziali (6 relazioni su 11)
C5.1.8				La struttura di elaborazione è spesso responsabile dell'etichettatura. (1) La SOP non è disponibile nella struttura di raccolta. (2) Le terminologie standard ISBT 128 per il codice prodotto o il codice Euro non vengono utilizzate.
C. 5.1.14	Funzionamento, manutenzione e monitoraggio delle apparecchiature, comprese le azioni correttive in caso di guasto.	Parzialmente conforme	Nessuna evidenza delle relazioni di manutenzione	Risolto nella relazione di rinnovo dell'accREDITAMENTO. Il 27% (3 su 11) delle relazioni iniziali non presentava alcuna evidenza o non disponeva di azioni correttive documentate in caso di guasto dell'apparecchiatura

Tabella 1.4 (segue)

B.5. C5	POLITICHE E PROCEDURE	CONFORMITÀ	COMMENTO	
C5.5.5	La formazione del personale e, se appropriato, la competenza devono essere documentate prima di eseguire una procedura operativa standard nuova o revisionata	Non conforme	Mancanza di evidenze	Il 7% (2 su 29) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento e il 27% (3 su 11) delle relazioni iniziali non disponevano di evidenze documentate per questo standard
B7	Assistenza del ricevente			
B.7.4.4	Prima della somministrazione del regime preparatorio, una (1) persona qualificata che si avvale di un processo convalidato o due (2) persone qualificate devono verificare e documentare il farmaco e la dose nella sacca o nella pillola rispetto agli ordini e al protocollo e l'identità del paziente che riceverà la terapia.	Non conforme	Mancata evidenza di due persone che verificano il farmaco.	Risolto nelle relazioni iniziali, ma rimane un problema lieve nel 3% (2 su 34) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento
B.7.6	Deve essere in atto una politica che riguarda la somministrazione in sicurezza di prodotti di terapia cellulare.	Parzialmente conforme	La politica non è stata aggiornata per includere il sangue del cordone ombelicale	Il 15% (5 su 34) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento era non conforme a causa della mancata disponibilità della politica nella struttura ambulatoriale o della politica non sufficientemente dettagliata
B.7.6.4	Due (2) persone qualificate devono verificare l'identità del ricevente e del prodotto e l'ordine di somministrazione prima della somministrazione del prodotto per la terapia cellulare.	Non conforme	Nessuna evidenza di due persone che verificano il farmaco	Rimane un problema per il 33% (2 su 6) delle relazioni iniziali
B.7.6.6	Nella cartella clinica del ricevente deve essere presente la documentazione relativa all'identificativo univoco del prodotto di terapia cellulare somministrato, agli orari di inizio e completamento della somministrazione e a eventuali eventi avversi correlati alla somministrazione.	Parzialmente conforme	Nessuna evidenza di orari di inizio e completamento del prodotto infuso scritti nella documentazione medica del ricevente	Nessun problema per le relazioni iniziali. Nelle relazioni di rinnovo dell'accreditamento rimane un lieve problema nel 6% (2 su 34) delle relazioni di non conformità

Tabella 1.5 Esempi di standard di controllo del processo "non conformi" per le strutture di aferesi (Standard FACT-JACIE di accreditamento della terapia cellulare ematopoietica: (nelle precedenti edizioni degli standard))

C.08	CONTROLLI DI PROCESSO	CONFORMITÀ	COMMENTO	
			6a Ed. JACIE Standard	7a Ed. Standard JACIE
C8.1	La raccolta di prodotti di terapia cellulare deve essere eseguita secondo le Procedure operative standard scritte.	Non conforme	Non è un problema	È stato identificato che nel 10% (3 su 29) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento non risultano eseguite tutte le procedure menzionate nella SOP, ad es. la calibrazione deve essere controllata dopo 5 procedure. Nel 27% (3 su 11) delle relazioni iniziali non vi erano evidenze che questo standard sia stato eseguito

(segue)

Tabella 1.5 (segue)

C.08	CONTROLLI DI PROCESSO	CONFORMITÀ	COMMENTO	
C8.2.2	Ogni fornitura e reagente utilizzato per raccogliere i prodotti per la terapia cellulare deve essere esaminato visivamente alla ricezione e prima dell'uso per rilevare eventuali danni o segni di contaminazione	Parzialmente conforme	Non è un problema	Mancanza di evidenze che i controlli visivi siano stati eseguiti nel 14% (4 su 29) dei rinnovi dell'accreditamento e nel 18% (2 su 11) delle relazioni iniziali
C.8.10.1	L'adeguatezza del posizionamento della linea centrale deve essere verificata dalla struttura di raccolta aferetica prima di iniziare la procedura di raccolta.	Parzialmente conforme	Nessuna evidenza che questo standard sia stato eseguito	Il 10% (3 su 29) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento non ha potuto dimostrare che questo standard è stato eseguito
C.8.11	La somministrazione di agenti di mobilitazione deve avvenire sotto la supervisione di un operatore sanitario autorizzato esperto nella loro somministrazione e nella gestione delle complicanze nelle persone che ricevono tali agenti.	Parzialmente conforme	Le responsabilità della somministrazione dei fattori di crescita devono essere chiaramente definite nelle politiche appropriate, in particolare per i donatori in cui è in atto un'assistenza condivisa	Sembra essere stato risolto sia nelle relazioni di rinnovo dell'accreditamento che nelle relazioni iniziali, sebbene sia stato notato in una relazione iniziale che i risultati di un donatore allogeneico non sono stati esaminati.
C.8.12.1	I metodi di raccolta devono includere un processo per controllare e monitorare la raccolta di prodotti di terapia cellulare per confermare che i prodotti soddisfino le specifiche di rilascio predeterminate.	Parzialmente conforme	I criteri per la raccolta di HPC-A devono essere definiti insieme agli intervalli dei risultati attesi relativi alle caratteristiche del prodotto HPC	Continua ad essere un problema in una minoranza di relazioni. Il 18% (2 su 11) delle relazioni iniziali e il 7% (2 su 29) delle relazioni di rinnovo dell'accreditamento hanno dichiarato che i criteri di rilascio non sono chiaramente definiti in una SOP o non vi era alcuna evidenza di criteri di rilascio predeterminati dalla struttura di raccolta alla struttura di elaborazione.

1.4.1 Reclutamento del personale e assistenza infermieristica (Tabella 1.2)

Il personale esperto deve essere consapevole che il percorso del paziente, durante il processo di trapianto, può essere imprevedibile. Vi sono episodi in cui il paziente manifesterà complicanze del trattamento richiesto per il TCSE, il che richiederà una maggiore intensità di assistenza infermieristica. Durante tali episodi, la gestione dell'assistenza infermieristica deve disporre di un piano di emergenza stabilito per fornire un'assistenza infermieristica adeguata per questi pazienti. Le possibili opzioni potrebbero essere:

- Il personale infermieristico del team è autorizzato a lavorare in turni straordinari.

- L'impiego di personale infermieristico aggiuntivo con esperienza rilevante dal pool di infermieri ospedalieri o da agenzie infermieristiche.
- Trasferimento del paziente in un ambiente ad alta dipendenza o di terapia intensiva.

Qualunque sia il piano di emergenza, devono sussistere evidenze in atto, come una politica scritta per il reclutamento del personale. Questa politica deve descrivere il piano d'azione da intraprendere per piccoli team, aferesi, gestione della qualità e team di raccolta dati, in caso di assenza a lungo termine dal lavoro pianificata o non pianificata, consentendo così al percorso del paziente o del donatore di proseguire senza influire sull'assistenza infermieristica o medica prestata.

Non solo deve essere disponibile personale infermieristico adeguato, ma gli infermieri devono essere qualificati, formati e competenti nei ruoli che svolgono.

JACIE può rappresentare sia una difficoltà che un'opportunità per gli infermieri per quanto riguarda:

- Revisione delle procedure esistenti.
 - In particolare, le procedure che sono state eseguite automaticamente allo stesso modo nonostante siano inefficienti.
- L'adozione di misure per la gestione del rischio clinico.
 - Prestare maggiore attenzione alla pianificazione a lungo termine per l'educazione continua del personale, delle procedure e degli strumenti per il monitoraggio, la verifica e il raggiungimento del mantenimento delle competenze.
- Sviluppo e implementazione di verifiche interne e indicatori di qualità.

Inoltre, JACIE è un'opportunità per il riconoscimento degli infermieri nell'ambito dell'organizzazione in cui prestano servizio, in termini di contributo ai risultati complessivi raggiunti.

1.4.2 Formazione e competenze (Tabelle 1.2 e 1.3)

Tutti gli ospedali devono disporre del proprio programma di formazione, revisione/valutazione annuale e competenze. La struttura già in vigore per la registrazione della formazione dei singoli membri del personale può essere utilizzata anche per registrare i requisiti degli standard JACIE. Non è necessario un nuovo sistema per i registri di formazione per JACIE se viene intrapreso quanto segue.

- Formazione di base.
 - Un percorso che porta all'acquisizione delle competenze al fine di ottenere una "performance" nuova o migliorata
- Formazione educativa:
 - La serie di attività, compresa la formazione di base, volte a sviluppare e arricchire le qualifiche del personale sugli aspetti tecnici, speciali, manageriali e culturali del ruolo

- Competenza:
 - La comprovata capacità di impiegare conoscenze e competenze
- Mantenimento delle competenze:
 - L'attività minima che deve essere svolta da ciascun operatore al fine di mantenere le valutazioni definite nella descrizione specifica del lavoro.
- Matrice di competenza:
 - Le attività svolte devono essere registrate per poter eseguire una valutazione annuale (quantitativa e qualitativa) per le attività che possono essere riconosciute.

È importante che i programmi di formazione e competenza siano strutturati e su base continuativa, con evidenze documentate di argomenti e date dei corsi di formazione. Soprattutto, è necessario un registro delle presenze per le sessioni di formazione e competenze. Sebbene la formazione iniziale supervisionata sia più facilmente documentabile, il rinnovo annuale delle competenze può essere difficile da dimostrare (Tabella 1.3). La formazione continua per il personale clinico deve riflettere:

- Esperienza
- Competenze e qualifiche individuali
- Orientamento per il nuovo personale
- Tirocinio

La formazione deve essere flessibile per riflettere i requisiti del personale e deve essere eseguita in modo tempestivo per dimostrare l'aggiornamento annuale.

Quando il personale non può partecipare a una particolare sessione di formazione a causa di problemi di organico, vacanze o malattia, un sistema di autoapprendimento, ad esempio un sistema elettronico che include la presentazione e uno strumento di autovalutazione, può essere un'opzione da considerare.

Per quei centri che si candidano per un accreditamento JACIE combinato per pazienti adulti e pediatrici, è importante che le sessioni di formazione includano questioni specifiche per età rilevanti per ciascun argomento, specialmente se le fasce di età delle due popolazioni ricevono assistenza infermieristica all'interno dello stesso reparto. Nei casi in cui i pazienti adulti e pediatrici ricevano assistenza infermieristica in reparti separati, le sessioni di formazione

possono essere separate per alcuni argomenti, ma è anche importante condividere le sessioni, ove appropriato, per fornire l'evidenza che entrambi i gruppi di popolazione sono parte integrante di una struttura di trapianto combinata.

L'accreditamento degli standard internazionali FACT-JACIE richiede che il programma clinico abbia accesso a personale formalmente addestrato, esperto e competente nella gestione dei pazienti che ricevono la terapia cellulare. Le competenze principali sono specificate negli standard e deve essere documentata l'evidenza della formazione in queste competenze. Ciò può essere ottenuto mediante evidenze di formazione in corso di servizio, partecipazione a conferenze, ecc.

Nel mese di settembre 2016, l'EBMT (NG) in collaborazione con JACIE e l'EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) ha lanciato il primo corso videoregistrato, rivolto a medici, infermieri e tecnici che operano all'interno di centri accreditati JACIE. Il corso era incentrato sul mantenimento delle competenze. Sebbene questo corso di formazione iniziale non sia più disponibile, l'EBMT (NG) ha creato e raccolto una quantità sostanziale di informazioni aggiuntive utili ai pazienti e agli operatori sanitari. Queste guide, video, presentazioni, programmi di e-learning e materiale online a supporto della formazione e del mantenimento delle competenze sono disponibili nel centro di documentazione EBMT (NG) (www.ebmt/nursing/nurses-group-education).

1.4.3 Vantaggi della gestione della qualità (Tabella 1.3)

Lo scopo principale del processo JACIE è implementare un QMS nella pratica clinica. Nonostante le difficoltà che possono insorgere, il processo può essere utile per l'integrazione del personale di tutte le discipline e la collaborazione professionale. La formazione del personale svolge un ruolo fondamentale nell'implementazione dell'intero sistema e in particolare nel sistema di gestione della qualità (Piras et al. 2015). La maggior parte degli standard di qualità mira a fornire evidenze del fatto che sono in atto processi sistematici. Inoltre, molti degli standard riguardano la presenza di sistemi volti a registrare la qualifica iniziale, la formazione e le competenze e le qualifiche minime per il formatore. Il sistema ospedaliero può essere utilizzato per questi standard e questa evidenza

può essere mostrata agli ispettori. Tuttavia, non tutti i sistemi di documentazione degli ospedali acquisiscono la qualifica della formazione richiesta da un membro del personale che ha un ruolo di formatore.

1.4.4 Verifiche (Tabella 1.3)

Alcuni infermieri potrebbero non avere dimestichezza con questa area. Un approccio è quello di considerare le verifiche come la valutazione dell'assistenza che viene fornita, rivedere le evidenze e apportare modifiche per migliorare l'esperienza del paziente o del donatore e/o l'assistenza infermieristica fornita. Dopo un periodo di tempo prestabilito, è necessario rivalutare le modifiche apportate per misurare eventuali miglioramenti derivanti da tali modifiche. Questa procedura è definita "chiusura del ciclo di verifica". Un programma di verifica dell'assistenza infermieristica funziona meglio quando i team infermieristici avviano gli argomenti della verifica. È importante includere le verifiche richieste da JACIE, ad es. (1) la verifica del farmaco chemioterapico e della dose rispetto alla prescrizione e al protocollo e (2) la verifica dell'infusione di cellule staminali ematopoietiche.

È importante che la verifica sia eseguita da personale non direttamente coinvolto nell'attività da controllare, che abbia un'esperienza sufficiente nell'argomento in questione, in modo da essere in grado di identificare i problemi e che sia anche un revisore competente (López-Villar e Dolva 2021).

1.4.5 Segnalazione degli eventi avversi (Tabella 1.3)

Per consentire la segnalazione completa di eventi avversi/gravi, è importante che sia presente una cultura di "non incolpare". L'ospedale deve disporre di un sistema di segnalazione consolidato ed è importante che gli eventi avversi per il trapianto e la raccolta di prodotti cellulari, tra cui l'aferesi e il midollo, possano essere codificati separatamente rispetto ad altri eventi avversi/gravi a livello di reparto. Ciò consente di ottenere chiarezza e una registrazione reale del numero di eventi registrati per il programma di trapianto. Ogni episodio viene esaminato e le modifiche apportate ove necessario. A questo seguirà una verifica delle modifiche apportate per ridurre al minimo il

ripetersi dell'evento. Gli infermieri che lavorano con pazienti e donatori hanno un ruolo molto importante nella segnalazione degli eventi avversi.

È importante che tutti gli eventi avversi/gravi siano registrati nei verbali delle riunioni sulla qualità, nelle relazioni trimestrali e annuali e, soprattutto, condivisi con tutte le sezioni coinvolte nell'erogazione del programma di trapianto (clinica, raccolta ed elaborazione), come appropriato. Ad esempio, se un ricevente ha una reazione a un'infusione di cellule staminali o vi è una deviazione dal tempo specificato per ciascuna infusione di cellule scongelate, questi eventi devono essere segnalati e condivisi con la struttura di elaborazione.

Laddove gli eventi avversi/gravi siano stati condivisi tra i vari reparti, l'ispettore richiederà l'evidenza che gli eventi siano stati discussi e in caso siano state apportate modifiche alla pratica, che queste siano state registrate, che le politiche siano state aggiornate e che l'episodio sia stato monitorato.

1.4.6 Tracciamento dei prodotti raccolti (Tabella 1.3)

Per consentire la sicurezza della raccolta, della conservazione (inclusa la conservazione temporanea nelle strutture di raccolta) e della distribuzione dei prodotti raccolti, è importante che ogni fase del processo sia registrata. Pertanto, il personale addetto a raccolta, laboratorio, trasporto e clinico deve essere coinvolto nella firma di un registro di trasporto per accettare il prodotto e in alcuni casi registrare la temperatura del prodotto. Devono essere in vigore delle politiche per includere le azioni da svolgere in caso di una deviazione nella pratica, ad esempio la temperatura del prodotto che non rientra nell'intervallo di temperatura concordato nella politica di trasporto. È importante che le politiche e le procedure operative standard che includono le responsabilità di più di una struttura siano condivise e i membri del personale abbiano accesso immediato.

La documentazione medica del donatore e del ricevente deve essere compilata, come parte del sistema di tracciamento, per registrare la raccolta o la trasfusione del prodotto raccolto. Anche l'identificazione del prodotto cellulare, l'ora e la data devono essere incluse nella documentazione medica.

1.4.7 Carenze comuni verificatesi nelle edizioni precedenti degli standard FACT-JACIE

Durante la riunione annuale dell'EBMT (2015), sono stati presentati i risultati di una revisione delle relazioni di ispezione JACIE rispetto alla 5a ed. degli Standard JACIE (Gestione della qualità di JACIE 2015). Lo scopo della revisione era identificare le carenze comuni nell'ambito degli standard. Delle relazioni pubblicate rispetto alla 5a ed. degli Standard FACT-JACIE, il 95% (145/152) era stato riesaminato.

Gli standard relativi al personale clinico sono stati classificati come il gruppo di standard con il maggior numero di carenze. Ciò è dovuto alla mancanza di evidenze:

- Di formazione e competenze per i medici.
- Relative al consenso informato del donatore e del ricevente.
- Di diagnosi e gestione della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), sia acuta che cronica.

Altri standard clinici che hanno evidenziato la mancanza di evidenze erano correlati alla somministrazione del regime chemioterapico preparatorio e alla somministrazione del prodotto trapiantato. Gli ispettori non hanno trovato le evidenze che due membri del personale avessero controllato l'identità del ricevente rispetto alla dose del materiale da infondere.

Si sono verificati problemi con gli standard di gestione della qualità per la clinica, la raccolta e l'elaborazione. Accordi di terze parti/accordi di servizio non sono stati in grado di dichiarare le responsabilità di ciascuna struttura coinvolta nel processo, ad es. chi era responsabile del trasporto del prodotto cellulare raccolto dalla struttura di raccolta all'elaborazione o al trasporto dall'elaborazione alla struttura clinica. Per quelle strutture cliniche che forniscono assistenza condivisa ai donatori prima della raccolta di materiale cellulare, è importante che gli accordi di terze parti/accordi di servizio includano anche le responsabilità per la somministrazione dei prodotti di mobilitazione. Tali responsabilità devono essere descritte all'interno della procedura operativa/politica standard (SOP) appropriata ed è importante che tutte le parti coinvolte nell'assistenza condivisa abbiano accesso alla SOP.

L'etichettatura dei prodotti raccolti era un problema comune, riguardante la non conformità agli standard della Società internazionale delle trasfusioni di sangue (Society of Blood Transfusion) (ISBT128) per l'etichettatura o il personale che non ha compilato tutti i campi dei dati sull'etichetta. Spesso mancavano il volume e il nome del citrato utilizzato e l'ora di inizio e completamento della raccolta.

Al momento della revisione di questo capitolo, viene assegnato l'accreditamento FACT-JACIE rispetto alla 7a e 8a edizione degli standard FACT-JACIE. Sebbene non sia stata eseguita una revisione approfondita delle carenze comuni rispetto a queste edizioni, è auspicabile che le carenze comuni descritte nella sezione precedente possano essere utili come linee guida per coloro che richiedono l'accreditamento JACIE per la prima volta.

1.5 JACIE: Implicazioni sull'assistenza infermieristica— Dal punto di vista dell'infermiere

La ricerca dimostra che gli esiti dei pazienti e l'assistenza dei donatori sono migliorati (Anthias et al. 2016; Gratwohl et al. 2011) quando il trattamento viene fornito in un centro accreditato JACIE. Pertanto, si potrebbe presumere che il processo di accreditamento JACIE abbia avuto implicazioni sulla pratica di assistenza infermieristica. È stata eseguita una ricerca nella letteratura (utilizzando il motore di ricerca PubMed e Google con i seguenti parametri: gestione della qualità, procedure operative standard, educazione degli infermieri, accreditamento e verifica JACIE), ma non sono stati trovati risultati che riflettessero la scarsità di ricerca di assistenza infermieristica sulle implicazioni di JACIE per l'assistenza infermieristica. Pertanto, nel 2016 è stato inviato via e-mail un semplice sondaggio ai membri del Gruppo europeo del Gruppo infermieristico per il trapianto di sangue e midollo (EBMT (NG)). Lo scopo del sondaggio era stabilire quali implicazioni il processo JACIE avesse per gli infermieri nella loro pratica quotidiana.

Il sondaggio è stato ripetuto nel 2021 per stabilire se le opinioni degli infermieri che operavano nell'ambito di un quadro di riferimento JACIE consolidato fossero cambiate.

Inizialmente il secondo sondaggio, erogato tramite la piattaforma "SurveyMonkey", è stato inviato a 1.130 membri dell'EBMT (NG) via e-mail. Sono state consegnate 1.125 e-mail. Il 21,42% (241/1.125) dei membri ha aperto il sondaggio. Solo 55/241 hanno partecipato al sondaggio. Per migliorare il tasso di risposta del 4,9% (55/1.125) il sondaggio è stato quindi incluso sul sito Web dell'EBMT, sugli account sui social media come X e nella newsletter dell'EBMT del settembre 2021, utilizzando gli stessi indirizzi e-mail, e la scadenza per la compilazione è stata prorogata.

1.6 Risultati

Nel sondaggio originale, un totale di 322 membri dell'EBMT (NG) è stato contattato via e-mail con un tasso di risposta del 9,62% (31 risposte) da 12 Paesi. Una risposta è stata rifiutata a causa del fatto che il centro trapianti non lavorava per l'accreditamento JACIE, pertanto sono state valutate 30 risposte provenienti da 11 Paesi. Il tasso di risposta per il secondo sondaggio dopo aver prorogato la scadenza (vedere Sez. 1.5) ha consentito agli autori di esaminare i commenti di 70 intervistati. Un tasso di risposta del 6,2% (70/1.125).

Il ruolo, il livello di esperienza e il coinvolgimento dell'infermiere, nel processo JACIE, potrebbero influenzare il modo in cui ogni intervistato ha risposto.

In entrambi i sondaggi, la maggior parte degli intervistati è stata classificata come infermiere esperto (97% nel primo sondaggio rispetto al 94% nel secondo sondaggio):

Primo sondaggio 2016	Posizione	Secondo sondaggio 2021
7	Caporeparto	5
14 ^a	Infermieri clinici specializzati (CNS)	31
5	Responsabili della qualità	8
3	Coordinatori degli infermieri	Non menzionato
1	Infermiere di base	3
0	Non completato 23	

^a Un ruolo di CNS include il responsabile dati e un CNS è responsabile di JACIE

Nel primo sondaggio c'era un infermiere consulente responsabile delle SOP nella struttura clinica e di elaborazione.

La maggior parte degli infermieri, in entrambi i sondaggi, operava nell'ambito dell'area clinica al 93,3% (28/30),¹ e al 95% (48/51) nel secondo sondaggio (diciannove infermieri nel secondo sondaggio hanno rifiutato di rispondere a questa domanda, forse considerando il proprio ruolo come manageriale).

La struttura di aferesi è stata rappresentata dal 3,3% (1/30) e dal 5% (3/51) nel secondo sondaggio.

La struttura di elaborazione è stata rappresentata solo nel primo sondaggio, dal 3,3% (1/30).

1.6.1 Il processo JACIE ha implicazioni per gli infermieri?

Sebbene entrambi i sondaggi abbiano mostrato una risposta preponderante del 90% (27/30) e del 77% (41/53—17 infermieri hanno rifiutato di rispondere a questa domanda), il processo JACIE ha implicazioni per gli infermieri sulla loro pratica lavorativa quotidiana. Ciò significa che il 10% (3/30) e il 22,6% (12/53) degli infermieri ritenevano che JACIE non avesse alcuna implicazione sulla loro pratica lavorativa quotidiana. È difficile per gli autori sostenere che ciò si basa sull'esperienza degli infermieri europei a causa del basso tasso di risposta in entrambi i sondaggi.

1.6.2 Conclusione dei sondaggi

Sebbene vi sia stata una risposta molto bassa ai sondaggi (9,62% e 6,2%), i risultati rappresentano il punto di vista degli infermieri esperti (97% e 94% rispettivamente).

Dopo aver esaminato i 45² commenti dei 30 intervistati del sondaggio iniziale, gli autori desiderano suggerire che il processo di accreditamento JACIE ha avuto un impatto positivo sugli infermieri. Solo il 9% dei commenti poteva essere classificato come avente un impatto negativo sull'infermiere a causa di un carico di lavoro supplementare.

Il secondo sondaggio ha rivelato che il 37% (14/38) degli intervistati lavorava in un centro che aveva ottenuto l'accREDITAMENTO JACIE per

una quarta volta. Solo 4 dei 70 intervistati hanno partecipato a entrambi i sondaggi: un intervistato ha concordato che il suo punto di vista sul fatto che il processo di accreditamento JACIE avesse implicazioni per gli infermieri era cambiato. (Purtroppo non è stato aggiunto alcun commento per spiegare il perché del cambiamento di opinione). Dai 25 commenti esaminati dai 70 intervistati, gli autori desiderano suggerire che solo il 20% dei commenti riguardava miglioramenti nel sistema di gestione della qualità, con una conseguente migliore assistenza ai pazienti e ai donatori.

Pertanto, si suggerisce che sia necessario un ulteriore studio approfondito nell'ambito della comunità infermieristica del TMO per comprendere appieno le implicazioni per gli infermieri tra le fasi iniziali di JACIE e di rinnovo dell'accREDITAMENTO, mantenendo e migliorando al contempo il sistema di qualità che adesso è, o dovrebbe essere, integrato nella pratica quotidiana. Lo studio potrebbe basarsi sul modello di Donabedian che esamina la struttura, il processo e gli esiti.

Gli standard JACIE vengono revisionati ogni 4 anni, in modo da poter essere adattati al campo in rapido sviluppo del TCSE. Ad esempio, le recenti edizioni degli standard hanno specificamente identificato gli standard relativi alle cellule effettrici immunitarie. Di questi 69 standard, vi sono solo 2 standard che coinvolgono direttamente l'infermiere e ciò riguarda una formazione specifica dell'infermiere coinvolto nell'assistenza ai pazienti che ricevono cellule effettrici immunitarie. (Consultare il capitolo relativo alle cellule effettrici immunitarie) Gli infermieri sono tenuti a mantenere la conformità con il QMS e gli standard JACIE e devono prendere dimestichezza con le modifiche che vengono effettuate in ogni edizione degli standard JACIE. Ogni edizione presenterà nuove problematiche per poter raggiungere gli standard, in particolare considerate le pressioni di competizione attuali su risorse e aspetti economici. È interessante che nessuno degli infermieri intervistati abbia menzionato questo aspetto come una preoccupazione degli infermieri nella rispettiva pratica. In qualità di infermieri che lavorano nei centri accREDITATI FACT-JACIE, è importante fornire evidenze del nostro monitoraggio continuo di pratiche e processi attraverso il QMS e non considerare il processo di accREDITAMENTO JACIE come una mera attività di "spuntare caselle".

¹ Due infermieri clinici lavoravano in una seconda area (uno in aferesi e uno nella struttura di elaborazione).

² Vedere l'Appendice per un elenco completo delle citazioni scritte dagli intervistati per entrambi i sondaggi.

1.7 Punti di discussione

1. Come affermato in precedenza, la maggior parte degli intervistati in entrambi i sondaggi è classificata come “infermiere esperto”. Dovremmo chiederci: perché gli “infermieri di base”, nell’ambito della specializzazione, non sono stati coinvolti nei sondaggi? È possibile che l’opportunità per gli infermieri di base di essere coinvolti nell’EBMT (NG) e/o nel processo di accreditamento JACIE sia rara a causa dei criteri di affiliazione del centro EBMT? (www.ebmt.org/membership).

Criteri di affiliazione del centro EBMT (2022)

- (a) Le quote complete per l’affiliazione dei centri nel 2022 erano pari a 900 € all’anno e includono un team di 3 medici (compreso lo sperimentatore principale), **1 infermiere principale**, 1 responsabile dei dati, 1 responsabile della qualità, 1 tecnico di laboratorio, 1 farmacista e 1 coordinatore dei trapianti per centro. L’infermiere principale, incluso nell’affiliazione del centro, è probabilmente un infermiere esperto all’interno del team.
 - (b) Membri infermieri aggiuntivi possono essere inclusi nell’iscrizione al centro a una tariffa extra di 40 € all’anno.
 - (c) Può essere richiesta un’iscrizione individuale. Il richiedente deve aver conseguito un dottorato di ricerca, una laurea in infermieristica o qualsiasi altra laurea rilevante da valutare caso per caso e dimostrare esperienza nel trapianto di cellule staminali, nella terapia cellulare o in altri campi pertinenti. Ciò deve essere dimostrato da 2 anni di esperienza lavorativa in attività correlate agli obiettivi dell’EBMT. Due membri dell’EBMT devono supportare la richiesta di affiliazione.
2. L’altra osservazione interessante nei risultati del secondo sondaggio è relativa a quanti intervistati non hanno compilato tutte e dieci le domande, nell’ambito del sondaggio, in particolare la seguente: *“Descriva brevemente come il processo JACIE ha avuto implicazioni/influenza sulla Sua pratica quotidiana”*.

Un sorprendente 57% (40/70) degli intervistati non ha risposto a questa domanda. Senza effettuare un altro sondaggio a questi

intervistati, possiamo solo ipotizzare il motivo per cui non hanno risposto. Potrebbe essere dovuto al fatto che gli infermieri esperti (forse più di quanto pensiamo) non comprendano lo scopo del processo di accreditamento JACIE o che non siano pienamente coinvolti nel processo di accreditamento JACIE?

Gli infermieri esperti che hanno risposto a questa domanda hanno diretto i loro commenti sul modo in cui il loro lavoro fosse al momento incentrato sul rispetto dei protocolli, piuttosto che sul miglioramento complessivo della qualità che il processo JACIE stava offrendo o meno sul loro programma di trapianti, sui pazienti e sull’assistenza dei donatori.

La maggior parte di coloro che hanno risposto, 95% (38/40), alla domanda in questione, non è stata coinvolta nel sondaggio originale nel 2016. Questo ci dice qualcosa sull’avvicendamento del personale nell’ambito della specializzazione o indica che gli intervistati erano troppo inesperti durante il primo sondaggio per rispondere, e adesso sono impiegati in un ruolo più avanzato, trovandosi coinvolti nell’EBMT (NG) e, auspicabilmente, nel processo JACIE. In tal caso, ciò riflette il fatto che vi è la consapevolezza di JACIE solo da parte del personale infermieristico esperto (infermieri clinici specializzati/capireparto) e non a livello di reparto.

3. Il basso tasso di risposte e i risultati del sondaggio, per entrambi i sondaggi, potrebbero indicare che gli infermieri non ritengono che il processo JACIE sia rilevante per la loro pratica quotidiana oppure che gli infermieri ritengono che lo scopo di JACIE sia seguire le procedure operative standard piuttosto che sviluppare e affrontare problemi di qualità. Se una o entrambe queste indicazioni sono corrette, l’EBMT (NG) e JACIE potrebbero dover prendere in considerazione di migliorare l’educazione, la formazione e lo sviluppo di evidenze basate sull’assistenza infermieristica per consentire agli infermieri di comprendere appieno gli obiettivi del processo JACIE.

Fin dall’introduzione dell’accreditamento JACIE, alcuni infermieri hanno presentato relazioni orali e poster alla conferenza annuale dell’EBMT (NG) sull’argomento “Preparazione per JACIE”. La modesta risposta ai nostri sondaggi EBMT (NG) e una ricerca nella letteratura che

non è stata in grado di identificare gli articoli pubblicati sul tema “JACIE e le implicazioni per gli infermieri” potrebbero indicare che il processo di accreditamento JACIE non ha avuto un impatto significativo sugli infermieri.

Uno dei cinque principi di Deming (Health Catalyst 2014) che contribuisce a migliorare i processi sanitari:

Il miglioramento della qualità è un'applicazione scientifica della gestione dei processi. Se non è possibile misurarlo, non è possibile dimostrarlo, pertanto il miglioramento della qualità deve essere basato sui dati.

In qualità di infermieri specializzati, che operano nel campo del TCSE, dovremmo chiederci perché non stiamo pubblicando i nostri dati o i risultati delle verifiche. Utilizzando come esempio lo sviluppo dei servizi di raccolta aferetica in tutta Europa, molti team saranno guidati da infermieri. Quando la raccolta di HSC è diventata una pratica consolidata, il numero di team infermieristici è aumentato, la formazione è diventata più formalizzata e sono stati istituiti forum di infermieri di aferesi per cercare di consolidare politiche e procedure. È stato introdotto un QMS sotto forma di accreditamento JACIE con gestione del rischio e la verifica è diventata parte integrante del ruolo dell'infermiere di aferesi.

Deming afferma inoltre: “Se gli infermieri gestiranno l'assistenza, necessitano dei dati corretti conferiti nel formato giusto al momento giusto e nel luogo giusto”. Pertanto, gli infermieri con il programma TCSE devono assumersi responsabilità, eseguire verifiche, valutare i risultati, apportare modifiche all'assistenza dei pazienti ed effettuare nuove valutazioni. Queste esperienze e i risultati devono essere condivisi e pubblicati.

Se la riluttanza a pubblicare indica una mancanza di titolarità della gestione della qualità, o se gli infermieri percepiscono la gestione della qualità come un elemento di competenza del responsabile della qualità, devono ricordare che JACIE ha un impatto significativo su ogni ruolo e che devono essere consapevoli e partecipare pienamente al processo. La verifica, la revisione di politiche e procedure, le competenze e la valutazione del rischio diventeranno una parte essenziale della routine di assistenza infermieristica che il QMS dovrà mantenere e far evolvere.

Ringraziamenti Gli autori desiderano ringraziare l'Ufficio JACIE per l'uso dei materiali, Tuula Rintala (che durante la revisione iniziale di questo capitolo ha ricoperto le seguenti posizioni: Infermiere addetto alla raccolta e alla gestione della qualità, ispettore JACIE, Presidente del Comitato ispettori JACIE e membro del Comitato di accreditamento JACIE e in una fase successiva ha ricoperto la posizione di Qualità dell'assistenza e supporto per JACIE) ed Eoin McGarth (che durante la revisione iniziale del capitolo ha ricoperto la posizione di Direttore di supporto e qualità dell'assistenza per JACIE) per il loro aiuto e la loro consulenza.

Appendice: Citazioni classificate nel ruolo dell'infermiere (sondaggio 2016)

1. Infermiere di reparto/infermiere di base: citazione classificata come positiva (solo una citazione)
 - (a) In qualità di infermieri, abbiamo controllato le procedure per consentire al team di dimostrare il nostro lavoro sulla formazione e l'assistenza dei pazienti.

2. Citazioni del caporeparto

Citazioni classificate come positive:

- (a) Migliorate le strutture per creare procedure.
- (b) Un modo di lavorare più uniforme.
- (c) (Quasi) tutto ciò che facciamo è ora descritto nelle politiche, e tutti eseguono la procedura nello stesso modo, il che è meglio per il paziente.
- (d) I processi di comunicazione sono migliorati tra i diversi operatori (ad es. infermieri, medici) migliorando il modo in cui collaboriamo.
- (e) Ora abbiamo le conoscenze per implementare il metodo di gestione dei rischi.
- (f) Ci sono stati miglioramenti nell'assistenza dei pazienti, nella gestione del catetere venoso centrale, nel lavoro di squadra e nella comunicazione e nella sicurezza dei pazienti.
- (g) Uno strumento che può essere utilizzato per aiutare a introdurre nuovo personale nella routine quotidiana dell'assistenza del trapianto.

Citazioni classificate come né negative né positive:

- (a) Abbiamo iniziato a utilizzare molte procedure.
- (b) Aggiorniamo regolarmente la documentazione sulla qualità.

- (c) Descrizione dei processi di lavoro.
 (d) È un problema di gestione della qualità.
3. Citazioni dell'infermiere clinico specializzato
Citazioni classificate come positive:
- (a) Ora siamo accreditati da JACIE e lavoriamo nell'ambito di un programma consolidato, ne è valsa la pena e ci sentiamo sicuri dei nostri standard di qualità e del nostro programma.
 (b) La qualità è sempre una priorità in ogni aspetto del processo di trapianto.
 (c) Manteniamo le cartelle cliniche dei pazienti in modo più accurato.
 (d) Abbiamo avviato il programma di assistenza dei donatori secondo i criteri JACIE.
- Citazioni classificate come né negative né positive*
- (a) Preparazione del QMS e sviluppo di SOP × quattro citazioni.
 (b) Aumento del numero di protocolli e procedure da seguire e gestire, il che ha richiesto ore di gestione aggiuntive per la somministrazione.
 (c) Abbiamo dovuto preparare e aggiornare tutti i documenti SOP dal campo dell'assistenza infermieristica.
 (d) In qualità di centro che si prepara per il primo accreditamento, stiamo preparando documenti, SOP e programma di formazione degli infermieri.
 (e) Forse nessuna implicazione, molte liste di controllo e SOP sono state riviste o sviluppate e hanno migliorato il nostro lavoro.
 (f) Ho lavorato personalmente alle SOP e alle routine nel TCSE.
 (g) Mi è stato chiesto di presentare i risultati alle riunioni di verifica clinica e di rispondere alle domande.
- Citazioni classificate come negative:*
- (a) Inizialmente la documentazione e lo sviluppo del programma hanno richiesto molti anni ed è stato un lavoro duro
 (b) Dal momento che il nostro responsabile della qualità ha esperienza di laboratorio, ho dovuto incorporare "responsabile della qualità clinica" nel mio ruolo di CNS, e questo ha aggravato il mio carico di lavoro.
 (c) Trovare il tempo per molte riunioni relative alla qualità e JACIE è stato difficile a causa di altre richieste.
- (d) Purtroppo nessun impatto sulla pratica quotidiana.
4. Citazioni del responsabile della qualità
Citazioni classificate come positive:
- (a) C'è una maggiore consapevolezza delle routine.
 (b) Una struttura migliorata.
 (c) La sicurezza del paziente è evidenziata
 (d) Tutti gli infermieri lavorano in modo più sicuro e con migliore qualità utilizzando esclusivamente documenti e procedure operative adeguati e attuali.
 (e) Le verifiche interne, che abbiamo svolto per diversi anni, mentre lavoravamo con JACIE, hanno portato a miglioramenti nella garanzia di qualità.
 (f) Prima dell'accreditamento JACIE, in realtà non avevamo SOP mediche rigorose per il trattamento dei nostri pazienti pediatrici trapiantati.
 (g) Dal primo accreditamento come centro pediatrico separato, abbiamo ampliato la nostra collaborazione con la clinica per pazienti adulti, aferesi e laboratorio di cellule staminali. Da allora le SOP sono più in comune. "Gli infermieri sono ora coinvolti e apprezzano il fatto di essere coinvolti nella riunione di revisione per l'esito dei pazienti".
- Citazioni classificate come né negative né positive:*
- (a) Più SOP da scrivere
 (b) Maggiori verifiche
 (c) Lavorare con documenti e verifiche interne
 (d) Aggiornare le SOP, facendo in modo che il personale, incluso il team multidisciplinare, comprenda l'importanza di seguire le SOP
5. Citazioni del coordinatore degli infermieri e del consulente degli infermieri
Citazioni classificate come positive:
- (a) Gestione separata di donatori e riceventi.
 (b) JACIE è un ottimo strumento di lavoro, in particolare per i nuovi colleghi.
- Citazioni classificate come né negative né positive:*
- (a) Più attenzione nel controllo delle attività lavorative.
 (b) Più attenzione nella registrazione dei processi.

- (c) Più attenzione nella formazione degli infermieri e nella valutazione delle competenze.
- (d) La mia mission è lavorare per il programma TCSE del processo di miglioramento del programma di qualità, come richiesto dall'ente di accreditamento JACIE.
6. Citazioni del secondo sondaggio 2021. (Non raggruppate in base al ruolo dell'infermiere)
- (a) Una maggiore consapevolezza della qualità e della governance. Comprendere un approccio strutturato alla valutazione delle prestazioni
- (b) È una guida per la mia pratica quotidiana
- (c) Tutto il personale è molto più consapevole del miglioramento della qualità
- (d) Miglioramento della documentazione e della registrazione delle competenze
- (e) Consapevolezza sull'educazione alla qualità
- (f) Miglioramento dell'assistenza dei pazienti
- (g) Miglioramento di molte pratiche
- (h) Seguire le linee guida
- (i) Controllare tutti i documenti esistenti riguardanti i trattamenti di assistenza nel programma delle cellule staminali
- (j) Protocolli, azioni correttive, controllo di qualità e soddisfazione del paziente
- (k) I processi JACIE richiedono più attenzione rispetto ad alcuni altri processi di assistenza
- (l) Linee guida su cosa fare e come effettuare lo screening nel follow-up
- (m) Esaminiamo le nostre attività quotidiane per confermare che rientrino negli standard JACIE
- (n) Ci sono implicazioni dal punto di vista del carico di lavoro e viene garantito inoltre che gli standard siano regolamentati.
- (o) Mi ha consentito di migliorare il modo in cui organizzo il mio turno di lavoro quotidiano
- (p) Miglioramento della qualità dell'assistenza, integrazione dell'EBP, armonizzazione dell'assistenza, attività di apprendimento per nuove raccolte tramite SOP
- (q) Il processo di accreditamento richiede una grande quantità di lavoro, che viene congiuntamente svolto e mantenuto aggiornato dal team di qualità centrale. Ho incontri settimanali con QM e il Consulente responsabile per garantire che siano mantenuti gli standard, che siano esaminati aggiornamenti e raccomandazioni.
- (r) Non pertinente
- (s) Lavoriamo meglio perché seguiamo gli standard di lavoro JACIE
- (t) Le attività organizzate, le SOP, i programmi di formazione continua
- (u) Sono in atto protocolli per aumentare la sicurezza e la qualità dell'assistenza dei pazienti
- (v) Le SOP devono essere conformi a JACIE
- (w) Lavorare principalmente sulla qualità. I membri del personale sono più orientati alla qualità. La qualità fa parte di tutto ciò che facciamo.
- (x) SOP basate su evidenze scientifiche, consapevolezza degli incidenti e delle aree di miglioramento
- (y) Migliorare le procedure e le linee guida
- (z) Particolarmente incentrati sulla qualità.
- (aa) Uso di SOP/moduli controllati da documenti/registri di formazione
- (bb) Necessità di garantire competenze, ecc. aggiornate
- (cc) Stiamo lavorando per il primo accreditamento, quindi cerchiamo di formare gli infermieri e di lavorare seguendo lo standard
- (dd) Tutte le aree sono regolarmente accreditate e con revisioni interne preparate

Bibliografia

- Anthias C, Ethell ME, Potter MN, Madrigal A, Shaw BE. The impact of improved JACIE standards on the care of related BM and PBSC donors. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:244–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.260>; published online 10 November 2014.
- Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres with FACT-JACIE accreditation have significantly better compliance with related donor care standards. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):514–9.

- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordigoni P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:373–9.
- Cornish JM. JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S82–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.290>.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040. EBMT. <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Pages/JACIE2015>. 2015 JACIE Quality Management Day 2015. Common deficiencies, Carole Charley.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29:11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, Baldomero H, Chabannon C, Apperley J. Joint Accreditation Committee (JACIE) of the International Society for Cellular Therapy and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, and the European Leukemia Net. Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(5):908–15.
- Harolds J. Quality and safety in health care, part I. five pioneers in quality. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):660–2. *Health Catalyst.* 2014. www.healthcatalyst.com Proprietary. © 2014 Five deming principles that help healthcare process improvement by John Haughom, MD
- López-Villar O, Dolva J, Audits. In Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.* 2021 Springer p. 25–34.
- Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE Accreditation in 2008: demonstrating excellence in stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2008;2(2):311–9. (online)
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl H, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012a;47:906–23; published online il 30th April 2012.
- Passweg JR, Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2012b;2012(47):906–23.
- Piras A, Aresi P, Angelucci E. Analysis of the accreditation process. *JACIE Transplant Program Businco. Prof Infern.* 2015;68(2):167–73. <https://doi.org/10.7429/pi.2015.6822167>.
- Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:133–41.
- Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, Kuball K, Chabannon C, Mohty M. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1367–71.

Approfondimenti

- JACIE versione 4.0 <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01467-8>.
- Manuale di qualità JACIE. Standard JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIEaccreditation>.
- Manuale JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIEaccreditation>.
- Quality and Accreditation <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666636722011988>.
- Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.
- Smith J, Jones M Jr, Houghton, et al. Future of health insurance. *N Engl J Med.* 1999;342:325–9.
- Valutazione comparativa: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0718-7>.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribuzione 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l’uso, la condivisione, l’adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l’uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l’uso consentito, è necessaria l’autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



TCSE: Come funziona?

2

Letizia Galgano, Daphna Hutt e Hilda Mekelenkamp

Abstract

Il TCSE (trapianto di cellule staminali ematopoietiche) è un particolare trattamento per molte malattie ematologiche e non ematologiche. In generale, esistono tre diverse categorie di trapianto, autologo, allogenico e singenico, che possono essere applicate alla maggior parte delle situazioni patologiche. Le cellule staminali ematopoietiche possono essere derivate dal midollo osseo, dal sangue periferico o dal sangue del cordone ombelicale. Il processo del TCSE può essere suddiviso in fasi separate, che iniziano con la raccolta delle cellule staminali, passando attraverso il condizionamento, l'aplasia e l'attecchimento, fino al ripristino delle funzioni ematopoietiche. Il TCSE è indicato in molte malattie; queste indicazioni dipendono da numerosi fattori come il tipo di malattia, lo stadio e la risposta

al trattamento precedente. Questo capitolo tratta del trapianto nell'immunodeficienza primaria dei bambini, nelle emoglobinopatie, nonché nell'insufficienza midollare ereditaria e negli errori congeniti del metabolismo.

Parole chiave

TCSE · Indicazioni · Malattie autoimmuni · Emoglobinopatie · Pediatrico · Immunodeficienze

L. Galgano (✉)
SODc Terapie cellulari e medicina trasfusionale
Centro TMO, AOU Ospedale Careggi, Firenze
e-mail: galganol@aou-careggi.toscana.it

D. Hutt
Department of Pediatric Hematology-Oncology and
BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba
Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

H. Mekelenkamp
Department of Pediatrics, Willem-Alexander
Children's Hospital, Leiden University Medical
Center, Leiden, The Netherlands
e-mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

2.1 Cosa devono sapere gli infermieri

2.1.1 Introduzione

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è un'opzione terapeutica per diverse malattie maligne e non maligne tra cui: la leucemia acuta e cronica, il linfoma e il mieloma multiplo, alcuni disturbi ereditari come l'immunodeficienza grave combinata, la talassemia e altri errori congeniti del metabolismo, le malattie autoimmuni (Maziarz e Slater 2021).

Il TCSE prevede l'uso di cellule staminali ematopoietiche (CSE) autologhe del paziente o di CSE allogeniche, in cui le cellule provengono da un donatore consanguineo o non correlato. La fonte di può essere costituita dal midollo osseo (*Bone Marrow*, BM) o dal sangue periferico (*Peripheral Blood Stem Cells*, PBSC) o dal sangue del cordone ombelicale (*Cord Blood*, CB).

Le CSE raccolte vengono in seguito infuse in un ricevente (Graduehl 2018). Prima dell'infusione, il ricevente viene trattato con un regime di condizionamento (vedere Cap. 6), che prevede l'uso di diversi tipi e dosaggi di chemio e/o radioterapia e/o farmaci immunosoppressori (come la globulina anti-timocitaria) (Copelan 2006).

2.1.2 Obiettivi del TCSE

- Nel contesto autologo, ai pazienti affetti da malattie maligne chemio-sensibili viene somministrata una chemioterapia ad alto dosaggio per distruggere o ridurre ulteriormente la malattia maligna, questa terapia aggressiva permette di ottenere l'ablazione del midollo. In questo caso, l'infusione di cellule staminali è destinata a trattare l'ipoplasia prolungata indotta da chemioterapia e non la malattia in sé (Michel e Berry 2016; Maziarz e Slater 2021).
- Nel contesto allogenico
 - Nella malattia ematologica maligna, le CSE del donatore sostituiscono il sistema immunitario e contribuiscono a eradicare la malattia (Michel e Berry 2016; Maziarz e Slater 2021).
 - Nelle patologie non maligne, in cui la causa è la disfunzione delle cellule staminali ematopoietiche, la procedura di trapianto sostituisce il sistema immunitario inefficiente del paziente con quello del donatore (Michel e Berry 2016).

2.1.3 Esiti

La selezione dei pazienti influenza gli esiti. I pazienti con un migliore performance status funzionale complessivo, comorbidità e danno organico sottostante limitati, hanno esiti più favorevoli (Maziarz e Slater 2021). Gli esiti variano in base a:

- Stadio della malattia.
- Età dei pazienti.
- Tempo dalla diagnosi al trapianto.
- Istocompatibilità tra donatore e ricevente.
- Combinazione di sesso del donatore/ricevente (la sopravvivenza complessiva diminuisce per i riceventi di sesso maschile che hanno un donatore di sesso femminile) (Sureda et al. 2015a).

- Progressi in immunogenetica e immunobiologia.
- Origine delle cellule staminali e manipolazione dell'innesto.
- Regimi di condizionamento.
- Caratterizzazione della malattia e stratificazione del rischio.
- Immunosoppressione.
- La ricostituzione immunitaria (scarsa o ritardata) può avere un impatto importante sulla morbilità infettiva, sulla recidiva della malattia ematologica e sulla sopravvivenza complessiva (Elfeky et al. 2019).
- Antimicrobici.
- Altre patologie e/o complicanze.
- Altri tipi di terapia di supporto.

Tutti questi fattori contribuiscono a migliorare il controllo della malattia e la sopravvivenza complessiva (Maziarz e Slater 2021).

2.1.4 Considerazioni relative all'assistenza infermieristica

I pazienti necessitano di assistenza specifica per superare i problemi fisici ed emotivi derivanti da questo trattamento. In genere, dopo il condizionamento mieloablattivo, i riceventi il TCSE vanno incontro a un periodo di pancytopenia profonda, che dura da alcuni giorni a diverse settimane, a seconda della fonte del donatore. La rapidità del ripristino dei neutrofilo varia a seconda del tipo di trapianto: il tempo di recupero approssimativo è di 2 settimane con PBSC mobilizzate e con il fattore di crescita granulocitario (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, G-CSF), 3 settimane con BM e può durare fino a 4 settimane con CB. Tuttavia, il ripristino completo del sistema immunitario richiede almeno diversi mesi a causa del processo prolungato di recupero dei linfociti, tant'è che alcuni pazienti continuano a mostrare deficit immunitari per anni dopo il TCSE (Mosaad 2014). Durante questo periodo, il paziente presenta un rischio elevato di sviluppare complicanze; pertanto, le unità di trapianto necessitano di team multidisciplinari costituiti da medici, infermieri, farmacisti, assistenti sociali, infermieri specialisti, assistenti medici, nutrizionisti, terapeuti occupazionali e fisioterapisti, oltre a una struttura specializzata e risorse tecniche (Maziarz e Slater 2021).

Gli infermieri che operano nelle unità di TCSE hanno un ruolo fondamentale nella gestione del trattamento e devono avere una formazione specifica per:

- Comprendere, prevenire e gestire gli effetti iniziali e tardivi del trapianto.
- Assistenza dei pazienti a rischio elevato.
- Informare ed educare i pazienti e i loro caregiver.
- Somministrare in sicurezza farmaci, emoderivati e prodotti cellulari.
- Gestire i cateteri venosi centrali (CVC).
- Fornire supporto emotivo.

Questi argomenti saranno trattati nei capitoli successivi.

2.2 Diversi tipi di TCSE

Le CSE possono essere ottenute da donatori autologhi, singenici o allogenici correlati (compatibili per l'antigene leucocitario umano [*Human Leukocyte Antigen*, HLA]) o non correlati (donatori non correlati compatibili [*Matched Unrelated Donor*, MUD]). Vi sono anche donatori parzialmente compatibili per l'HLA definiti da una mancata corrispondenza a locus singolo e/o dati HLA mancanti noti come donatori alternativi non compatibili (*Mismatched Alternative Donors*, MMAD). Ciò include: donatore non correlato non compatibile (*Mismatched Unrelated Donor*, MMUD) (loci 7/8, 9/10 parzialmente corrispondenti), donatore CB non correlato e donatore aploidentico (vedere Cap. 3) (Duarte et al. 2019). Le CSE possono essere prelevate da: sangue periferico (*Peripheral Blood Stem Cells*, PBSC), midollo osseo (*Bone Marrow*, BM) o sangue del cordone ombelicale (*Cord Blood*, CB).

2.2.1 Trapianto di cellule staminali autologo

Il TCSE autologo è definito come “una chemioterapia ad alto dosaggio seguita dalla reinfusione delle CSE del paziente” (cit. NCI Dictionary). Dopo la mobilizzazione (vedere Cap. 5), le CSE del paziente vengono raccolte e crioconservate. L'auto-TCSE facilita la rapida ricostituzione di un midollo significativamente esaurito o sottoposto ad ablazione, in seguito a chemioterapia aggressiva volta a eradicare le malattie maligne ematologiche e non ematologiche (Maedler-Kron et al. 2016).

Il mancato attecchimento può verificarsi raramente e alcune sperimentazioni dimostrano come la recidiva rimanga un problema, ad esempio per la maggior parte dei pazienti con mieloma multiplo (Michel e Berry 2016; Poirel et al. 2019).

2.2.2 Trapianto di cellule staminali allogenico

Nel TCSE allogenico, il ricevente riceve cellule da un donatore correlato o non correlato, che può essere completamente o parzialmente compatibile per l'antigene leucocitario umano (HLA) (Fig. 2.1); i donatori correlati sono familiari, mentre i donatori non correlati vengono identificati attraverso un registro dei donatori o una banca del sangue del cordone ombelicale. Nel TCSE allogenico, il complesso maggiore di istocompatibilità include molecole HLA di classe I e II situate sul cromosoma 6, che svolgono un ruolo immunologico importante (Maziarz e Slater 2021). (Vedere Cap. 3 per la tipizzazione dell'HLA e la selezione del donatore.)

Nel TCSE allogenico, l'obiettivo del condizionamento è:

- Uccidere le cellule tumorali (nelle malattie maligne).
- Eradicare il tessuto del midollo osseo esistente e “far spazio” per l'attecchimento delle cellule staminali del donatore.
- Sopprimere la risposta immunitaria del paziente e ridurre al minimo il rischio di rigetto delle CSE del donatore (Maziarz e Slater 2021).

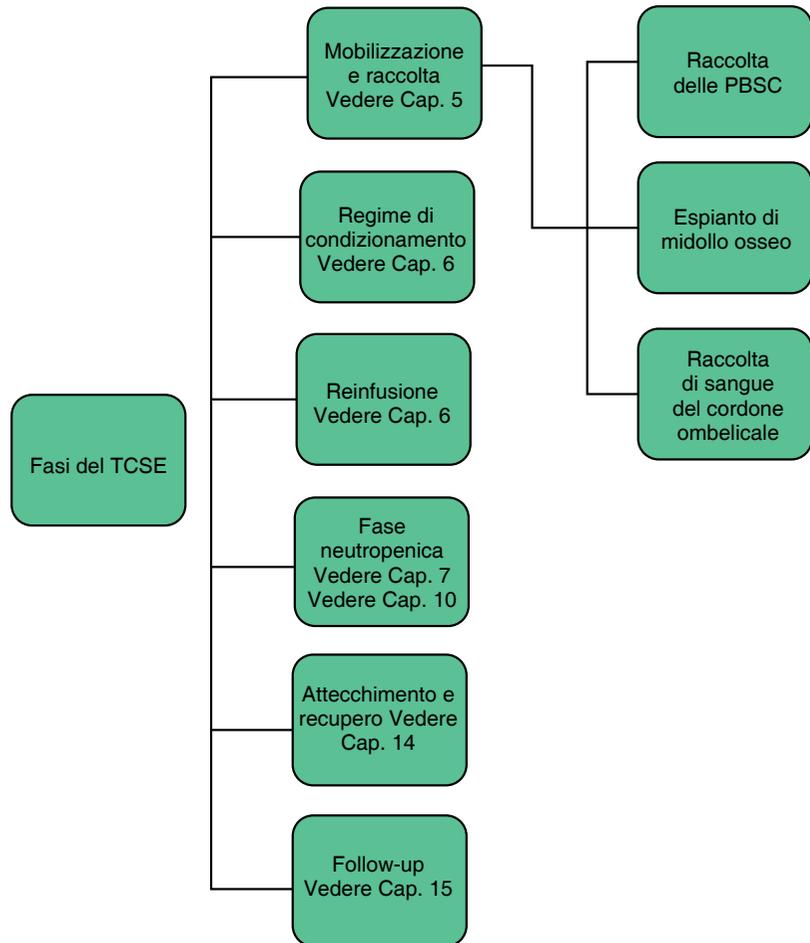
Il TCSE allogenico è stato oggetto di diversi miglioramenti negli ultimi anni.

I regimi di condizionamento ad intensità ridotta ed i trapianti da donatori alternativi hanno aumentato l'accessibilità e la disponibilità, in particolare per i pazienti anziani che presentano scarsa tolleranza all'elevata tossicità del trattamento. Questi miglioramenti hanno portato a una riduzione della mortalità correlata al trapianto, sebbene la recidiva rimanga un serio problema (Michel e Berry 2016; Maedler-Kron et al. 2016).

2.2.2.1 Trapianto allogenico da donatore identico per l'HLA correlato (Matched Related Donor, MRD)

Il donatore ideale è un fratello/sorella identico/a per l'HLA. I pazienti hanno una probabilità del 25% che un fratello/sorella sia completamente

Fig. 2.1 Il diagramma illustra le principali fasi del trapianto e il numero del capitolo dove è possibile trovare maggiori informazioni



compatibile per l'HLA, perché i fratelli ereditano il 50% di aplotipo da ciascun genitore (vedere Cap. 3).

Se il donatore è un fratello gemello identico, il trapianto viene definito singenico (vedere la Sezione 2.2.2.5).

2.2.2.2 Allogenico da donatore non correlato (MUD, MMUD)

Se il ricevente non ha fratelli/sorelle o se gli esami del sangue confermano che non vi è compatibilità per l'HLA con il fratello/la sorella, viene attivata una ricerca del database del registro dell'Associazione mondiale dei donatori di midollo osseo (*World Marrow Donor Association*, WMDA) (Carreras et al. 2019).

Se l'istocompatibilità del donatore è completamente corrispondente con il ricevente (Duarte et al. 2019), il donatore è chiamato donatore non correlato compatibile (*Matched Unrelated Donor*, MUD); se vi è un'incompatibilità parziale, il donatore è

chiamato donatore non correlato non compatibile (*Mismatched Unrelated Donor*, MMUD).

Il tempo che intercorre tra l'attivazione della ricerca del donatore non correlato e l'inizio della procedura di trapianto è di fondamentale importanza. Più lungo è il tempo impiegato nella fase di ricerca, maggiore è il rischio che la malattia del paziente peggiori o che questi possa persino andare incontro a decesso (Carreras et al. 2019) (vedere Cap. 3).

2.2.2.3 Trapianto di sangue del cordone ombelicale

Il trapianto di sangue del cordone ombelicale (*Cord Blood Transplantation*, CBT) offre un'opzione di donatore alternativa per i pazienti per i quali non sono disponibili MRD o MUD convenzionali. I vantaggi del CBT includono la capacità di tollerare gradi maggiori di mancata corrispondenza dell'HLA rispetto a quanto sia possibile avvalendosi di MUD (Bashey e Solomon 2014; Ballen 2017).

Gli svantaggi sono dovuti a limitazioni della dose cellulare, sebbene la ricerca sia molto attiva sul tema dell'espansione delle cellule progenitrici del CB (Fitzhugh et al. 2017). Tuttavia, il ritardo nell'attecchimento, il rallentamento della ricostituzione immunitaria e i costi di acquisizione e conservazione rimangono problematiche importanti in questo ambito (Bashey e Solomon 2014; Ballen 2017).

Anche se il CBT rappresenta ancora un'opzione, specialmente per le patologie non maligne nei centri pediatrici (Passweg et al. 2017), negli ultimi anni l'uso di CB è in diminuzione a causa dell'aumento della sicurezza delle procedure nell'impiego di donatori aploidentici (Duarte et al. 2019) (vedere Cap. 5).

2.2.2.4 Trapianto aploidentico

Nel caso di pazienti con malattie ematologiche maligne a rischio elevato, privi di un fratello/una sorella identico/a per l'HLA compatibile completo, o donatore non correlato e che necessita urgentemente di TCSE, è possibile effettuare il trapianto da un donatore aploidentico disponibile (compatibilità del 50%) (Bertaina et al. 2017; Aversa et al. 2019) (vedere HLA cap. 3).

Il donatore può essere un genitore, figlio, fratello, sorella o altro parente, che è compatibile per un aplotipo e non è perfettamente compatibile per l'altro, ma che può immediatamente fungere da donatore di CSE (Bertaina et al. 2017). Un donatore aploidentico può essere trovato più rapidamente e con un costo complessivo potenzialmente ridotto rispetto ad altri (Gagelmann et al. 2019).

Il criterio più importante per un trapianto aploidentico sono l'urgenza, al fine di evitare una recidiva o progressione anticipata della malattia, e la mancanza di donatore HLA identico o compatibile (Aversa et al. 2019; Gagelmann et al. 2019). I vantaggi del trapianto aploidentico sono:

- Facile disponibilità di donatori consanguinei (se i pazienti non sono stati adottati o sono orfani senza altri parenti).
- Tempistica appropriata per il TCSE.
- Attecchimento più rapido.
- Facile accesso ad eventuali terapie cellulari derivate dal donatore dopo il trapianto (Aversa et al. 2019; Gagelmann et al. 2019).

L'uso di un singolo donatore aplotipo ha tradizionalmente sviluppato due problemi principali: la malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease*, GvHD) letale e il rigetto del trapianto. Ma per alcuni pazienti questo tipo di trapianto risulta essere l'unica possibilità. Pertanto, negli ultimi 20 anni sono stati sviluppati regimi di condizionamento, associati a diverse terapie immunosoppressive, che hanno offerto a questi pazienti migliori opportunità di essere trattati, con un rischio ridotto di mortalità legata al trapianto e allo sviluppo di GvHD rispetto al passato.

Vi sono due approcci principali al trapianto aploidentico:

- Il trapianto aploidentico T repleto mediante infusione di ciclofosfamida nell'immediato post-trapianto sembra aver superato molti degli ostacoli tradizionalmente associati al trapianto da donatore aploidentico, come gli alti tassi di rigetto, la mortalità correlata al trapianto, le infezioni post-trapianto (Bashey e Solomon 2014; Fitzhugh et al. 2017). Promuove un beneficio terapeutico del trapianto contro la leucemia (*Graft versus Leukemia*, GvL) associato ad un miglioramento della sopravvivenza (Maziarz e Slater 2021; Sano et al. 2021), anche se permane un rischio maggiore di GvHD acuta e cronica e vi è la necessità di una profilassi anti GvHD prolungata. (Bertaina et al. 2017).
- Il trapianto aploidentico con deplezione dei linfociti T viene effettuato grazie ad un regime di condizionamento immunodepletore aggressivo, seguito da infusione di megadosi di PBSC altamente purificate. Non è necessario alcun ulteriore trattamento immunosoppressivo post-trapianto, ma vi è un tempo di ripristino prolungato dei linfociti T e richiede laboratori dedicati e maggiore impegno finanziario rispetto al TCSE convenzionale senza manipolazione (Bashey e Solomon 2014; Bertaina et al. 2017; Aversa et al. 2019).

2.2.2.5 Trapianto singenico

Quello singenico è un tipo di trapianto in cui il donatore è il gemello omozigote del ricevente ed è geneticamente identico al paziente. Non vi è alcun conflitto immunologico come la GvHD (vedere Cap. 12), ma allo stesso tempo non vi è alcun effetto benefico dovuto alla GvL (Mackall et al. 2009).

(Vedere Cap. 10 e 12 per le complicanze del TCSE.)

2.3 Fonti di cellule staminali

Le CSE possono essere isolate da BM, PBSC dopo mobilizzazione e CB (Maziarz e Slater 2021).

Le CSE sono in grado di ripopolare tutte le popolazioni ematopoietiche e linfocitarie pur mantenendo la capacità di auto-rigenerazione, garantendo la vitalità immunologica ed ematopoietica a lungo termine (Carreras et al. 2019; Maziarz e Slater 2021).

La scelta delle cellule staminali dipende dall'accessibilità al donatore, dalla diagnosi della malattia, dall'urgenza del trapianto e dalla preferenza del centro (Elfeky et al. 2019).

2.3.1 Cellule staminali del sangue periferico

Le PBSC sono state utilizzate sempre più spesso nell'auto- e allo-TCSE. La mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico può essere ottenuta mediante la somministrazione di fattori di crescita come il G-CSF con o senza chemioterapia mielosoppressiva (Carreras et al. 2019).

I vantaggi del TCSE eseguito utilizzando PBSC sono il ripristino relativamente rapido dell'ematopoiesi rispetto al BM, ed il fatto che aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva nelle malattie ematologiche maligne a rischio elevato. Lo svantaggio è l'aumento del rischio di GvHD cronica, nel TCSE allogenico, a causa di un aumento del numero di linfociti T circolanti (Maziarz 2015).

2.3.2 Midollo osseo

Il BM viene tradizionalmente prelevato dalle creste iliache posteriori, in anestesia generale o epidurale, in una sala operatoria nella quale, ematologi o chirurghi qualificati, prelevano cellule staminali e sangue direttamente dalla cavità del midollo osseo, utilizzando appositi aghi di aspirazione.

Con il TCSE eseguito utilizzando BM vi sono minori conseguenze relative alla cGvHD

rispetto alle PBSC, ma vi è lo svantaggio di un attecchimento più lento di neutrofili e piastrine (Maziarz 2015). Il BM è la fonte più utilizzata nei bambini.

2.3.3 Sangue del cordone ombelicale

Le cellule cordonali vengono raccolte e crioconservate immediatamente dopo la nascita, e generalmente prima dell'espulsione della placenta per evitare coaguli (Demiriz et al. 2012). Sono state utilizzate sia nei trapianti allogenici correlati che in quelli non correlati con e senza corrispondenza per l'HLA nei bambini e negli adulti (Demiriz et al. 2012; Carreras et al. 2019). Il vantaggio consiste in un criterio meno restrittivo di compatibilità (4/6 è accettabile) che aumenta la possibilità di identificare una o più unità cordonali idonee in pochi giorni. Spesso si osserva una minore GvHD. Gli svantaggi principali sono che spesso si ha un attecchimento più lento rispetto a BM e PBSC ed un aumento delle complicanze infettive a causa del lento tasso di ripristino ematopoietico (Maziarz e Slater 2021) (vedere Cap. 3 e 5).

2.3.4 Fasi del TCSE

2.3.4.1 Fase neutropenica

La neutropenia severa si verifica quando la conta assoluta dei neutrofili è <500 cellule/mm³. Dopo la chemioterapia, la conta ematica dei neutrofili diminuisce e la durata della fase di neutropenia varia in base a diversi fattori, quali l'origine delle cellule, il tipo di trapianto, il regime di condizionamento. Questo influenzerà la ricostituzione immunitaria sia a breve che a lungo termine (Carreras et al. 2019). Il ripristino della conta dei neutrofili si verifica più rapidamente con le PBSC (12–19 giorni) e il BM (15–23 giorni) rispetto al CB singolo (20–30 giorni) (vedere Cap. 14).

Durante questo periodo, possono verificarsi diverse complicanze, quali:

Aumento del rischio di infezioni dovuto a un sistema immunitario non efficace. L'infezione nel paziente sottoposto a TCSE è associata a morbilità e mortalità significative, quindi la prevenzione è fondamentale per migliorare gli esiti (Duarte et al. 2019) (vedere Cap. 10).

- Sanguinamento dovuto a trombocitopenia (le piastrine hanno un tempo di ripristino lento dopo il trapianto).
 - Stanchezza causata dalla diminuzione dei livelli di emoglobina.
 - Dolore causato da mucosite.
- Nutrizione. L'assunzione orale di alimenti è generalmente gravemente ridotta a causa sia della mucosite orale, che molti pazienti sviluppano, sia della nausea prolungata post-condizionamento. Quando l'assunzione orale è ridotta e l'indice di massa corporea diminuisce, può essere somministrata nutrizione enterale/parenterale totale, soprattutto ai bambini (vedere Cap. 10 e 11).

2.4 Indicazioni per il trapianto di CSE

L'impiego di regimi di condizionamento a tossicità ridotta, un migliore monitoraggio e gestione delle infezioni, tecniche di tipizzazione tissutale più sensibili a base molecolare e i progressi nelle terapie di supporto hanno migliorato la sicurezza e l'efficacia del TCSE. Con il miglioramento degli esiti del TCSE, il numero di condizioni non maligne trattate ha continuato ad aumentare (Bertaina et al. 2017).

La valutazione del paziente per una procedura di trapianto è complessa e include diversi fattori come lo stato di salute generale e il performance status del paziente, le comorbidità, il livello di rischio, lo stato della malattia (ad es. stato di remissione e responsività al trattamento), la fonte del trapianto e il tipo di donatore. Ad esempio, il trapianto autologo non è utile per le malattie in cui non è possibile raccogliere CSE normali, come nella LMC o nella mielodisplasia (Rowley 2013).

Le indicazioni per il trapianto si basano sulle migliori evidenze disponibili dagli studi clinici o, laddove gli studi clinici non siano disponibili, dai registri, da studi osservazionali multicentrici o monocentrici, dalle priorità di ricerca di ciascun centro, dalle competenze locali, dalle considerazioni sui costi e dalla facilità di accesso a particolari modalità di trapianto (Majhail et al. 2015; Duarte et al. 2019). Lo specialista del TCSE stabilisce se il trapianto debba essere considerato un'opzione valida per il consolidamento della malattia, ma la decisione finale sarà presa insieme al paziente (Maziarz e Slater 2021).

Vi sono state importanti variazioni nelle indicazioni e nelle tecniche, come l'aumento e la diminuzione dell'uso di TCSE autologo per alcuni tumori solidi o di quello allogeneico per la leucemia mieloide cronica (LMC), lo spostamento delle preferenze dal midollo osseo al sangue periferico, dal rapido aumento nell'uso di donatori non correlati e dall'introduzione di condizionamenti ad intensità ridotta. È chiaro il perché siano necessarie indicazioni aggiornate, per i team di trapianto, gli amministratori ospedalieri, gli operatori sanitari e anche per i pazienti (Apperley et al. 2012).

Le indicazioni al TCSE non sono le stesse nei bambini e negli adulti (Tabella 2.1).

La Tabella 2.1 è uno schema delle principali indicazioni per il trapianto autologo e allogeneico che combina le raccomandazioni per MMAD, tra cui CB, aploidentico e MMUD, in una singola categoria, separata dai donatori correlati e non correlati con buona compatibilità (Duarte et al. 2019).

2.4.1 Indicazioni per TCSE autologo

La maggior parte dei trapianti autologhi viene eseguita per le nuove diagnosi di mieloma multiplo e di linfoma non-Hodgkin. L'auto-TCSE rimane lo standard di cura per i pazienti con linfoma di Hodgkin con recidiva chemio-sensibile al primo trapianto e nel linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL) recidivante chemio-sensibile dopo la terapia di prima linea. Mentre nella recidiva chemio-sensibile dopo l'insuccesso di un precedente autotrapianto, deve essere preso in considerazione l'allogeneico.

L'autotrapianto è lo standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi, ma devono essere prese in considerazione l'età e lo stato di salute generale. È stato dimostrato che una doppia procedura trapiantologica può fornire esiti superiori a un singolo TCSE autologo in questi pazienti; l'uso di farmaci immunomodulatori e di bortezomib prima del trapianto hanno portato al loro utilizzo anche come terapie di consolidamento e mantenimento dopo TCSE autologo e possono rappresentare un'opzione alternativa per questi pazienti; recentemente, anche il TCSE allogeneico con ciclofosfamide post-trapianto ha dimostrato di essere un possibile trattamento nel MM, ma la recidiva rimane un problema.

Tabella 2.1 Indicazioni per il trapianto: Standard di cura (S); opzione clinica (Clinical Option, CO); evolutivo (Developmental, D); donatori alternativi non compatibili-MMAD, donatore fratello/sorella compatibile (Matched Sibling Donor, MSD), donatore non correlato compatibile (MUD)

Malattia	Stato della malattia	Adulti				Pediatrico			
		MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
Leucemie									
LMA (leucemia mieloide acuta)	CR1 (rischio favorevole e MRD+)	CO	CO	CO					
	CR1 (rischio intermedio)	S	CO	CO	CO				
	CR1 (rischio avverso)	S	S	S					
	CR1 (rischio elevato e molto elevato)					S	S	CO	CO
	CR2	S	S	S	CO	S	S	CO	CO
	>CR2					S	S	CO	CO
	CR2/APL molecolare	S	CO		S				
	Recidiva o refrattaria	CO	CO	CO					
LLA (leucemia linfoblastica acuta)	Ph (-), CR1 (rischio elevato)	S	S	CO					
	Ph (+), CR1 (MRD -)	S	S	CO	CO				
	Ph (+), CR1 (MRD+)	S	S	S					
	CR2	S	S	S					
	Recidiva o refrattaria	CO	CO	CO					
LMC (leucemia mieloide cronica)	Prima CP; insuccesso della seconda o terza linea TKI/fase accelerata, crisi blastica o >prima CP	S	S	CO	CO				
	Prima CP; insuccesso della seconda o terza linea TKI					S	S	CO	CO
	Fase accelerata, crisi blastica o >prima CP					S	S	CO	CO
Mielofibrosi	Primario o secondario con un punteggio DIPSS intermedio o alto	S	S	S					
SMD (sindromi mielodisplastiche)	Stadi più avanzati	S	S	S					
SMD e JMML (leucemia mielomonocitica giovanile)									
LLC (leucemia linfatica cronica)	Malattia a rischio sfavorevole, non trasformata	S	S	CO					
Tumori maligni linfoidi									
DLBCL (linfoma diffuso a grandi cellule B)	Recidiva chemio-sensibile, \geq CR2	CO	CO	D	S				
	Recidiva chemio-sensibile dopo insuccesso dell'auto-TcSE	S	S	CO					
	Malattia refrattaria	CO	CO	CO	CO				

LF (linfoma follicolare)	Linfoma primitivo del SNC						S			
	Recidiva chemio-sensibile, \geq CR2	CO	CO				S			
	\geq CR2 dopo insuccesso dell'auto-TCSE	S	S	D						
	Refrattaria	CO	CO	CO						
LCM (linfoma a cellule mantellari)	CR1						S			
	CR/PR > 1, nessun precedente auto-TCSE	CO	CO	D			S			
	Refrattaria	CO	CO	D						
MW (macroglubulinemia di Waldenström)	Malattia a rischio sfavorevole	CO	CO	D						
	Recidiva chemio-sensibile, \geq CR2						CO			
PTCL	CR1	CO	CO				CO			
	Recidiva chemio-sensibile, \geq CR2	S	S	CO			CO			
	Refrattaria	CO	CO	CO						
CTCL (linfoma cutaneo a linfociti T) primario	EORTC/ISCL stadi IIB-IV (avanzato)	CO	CO	D						
LNH (linfoma non-Hodgkin)	CR1 (rischio elevato)						S	S	CO	CO
	CR2									
LH (linfoma di Hodgkin)	Recidiva chemio-sensibile, nessun precedente auto-TCSE	D	D				S			
	Recidiva chemio-sensibile, dopo precedente auto-TCSE	S	S	CO			CO			
	Refrattaria	D	D	D			CO			
MM (mieloma multiplo)	Prima recidiva, CR2	CO	CO				S		CO	S
	Rischio standard iniziale	S	S	CO			S			
	Rischio elevato iniziale	CO	CO	CO			S			
	Recidiva chemio-sensibile, precedente auto-TCSE	CO	CO	CO			S			
AL (amiloidosi)		CO	CO				CO			
Altre malattie										
SAA (anemia aplastica grave) acquisita e AA (anemia aplastica)/EPN (emoglobinuria parossistica notturna)	Diagnosi recente	S	CO				S	S	CO	
	Recidivante/refrattario	S	S	CO						
SAA costituzionale (anemia aplastica grave)/IBMFS (sindromi da insufficienza midollare congenita)		S	S	CO						
Carcinoma mammario	Adiuvante a rischio elevato, HER2 negativo						CO			

(segue)

Il trapianto autologo è anche un trattamento di consolidamento per FL con trasformazione di grado elevato chemio-sensibile.

Vi è una maggiore base di evidenze per il TCSE autologo in alcune indicazioni, tra cui la sclerosi multipla (SM), la sclerosi sistemica (SS), la malattia di Crohn e il lupus eritematoso sistemico (LES), mentre il TCSE allogenico è stato utilizzato in ambito pediatrico.

Tra i tumori solidi, il TCSE autologo è lo standard di riferimento per i pazienti adulti affetti da tumore a cellule germinali primario refrattario e per il neuroblastoma a rischio elevato nel contesto pediatrico (Duarte et al. 2019). Il neuroblastoma è il tumore solido extra-cranico più comune nell'infanzia e il più comune nel primo anno di vita (Tolbert e Matthey 2018). Nei bambini con neuroblastoma a rischio elevato, l'uso di chemioterapia ad alto dosaggio con trapianto di cellule staminali autologhe (*Autologous Stem Cell Transplantation*, ASCT) come consolidamento, è una componente importante della terapia di prima linea (Meaghan Granger et al. 2021).

La terapia ad alto dosaggio con ASCT può essere considerata una potenziale opzione clinica in pazienti selezionati affetti da sarcoma di Ewing e medulloblastoma (Duarte et al. 2019). Per ulteriori informazioni sul TCSE nell'indicazione pediatrica non maligna, vedere la Sezione 2.5.

2.4.2 Indicazioni per il TCSE allogenico

La maggior parte dei trapianti allogenici viene eseguita per le malattie ematologiche maligne (Epperla et al. 2019).

I pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA), linfoma di Hodgkin (LH) e linfomi a linfociti T devono sempre essere presi in considerazione per l'allo-TCSE o l'auto-TCSE a seconda della categoria di rischio, della remissione completa (CR), dei trattamenti precedenti e della malattia residua misurabile (MRD). Il trapianto allogenico non è raccomandato per i pazienti LMA a rischio favorevole, mentre è l'opzione preferita nella LMA in CR2 e superiore.

L'allogtrapianto è lo standard di cura nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) a rischio elevato, anche se l'uso dei programmi CAR-T sta rivoluzionando il trattamento delle forme avanzate di LLA. Il TCSE rimane il trattamento standard di cura per i bambini con LLA in

CR1 che presentano caratteristiche di rischio elevato predittive di recidiva e per coloro che manifestano una prima recidiva o più recidive a rischio elevato (Merli et al. 2019).

Non può essere raccomandato come trattamento di prima linea per la leucemia mieloide cronica (LMC) e la leucemia linfocitica cronica (LLC) per via dell'efficacia della terapia di prima linea con inibitori tirosin-chinasici (TKI) come dasatinib, nilotinib o ibrutinib.

L'allo-TCSE al momento è l'unica potenziale opzione terapeutica per i pazienti con disturbi mieloproliferativi ed è considerato il trattamento di elezione per i pazienti adulti con sindromi mielodisplastiche (SMD), in particolar modo prima della trasformazione in LMA, grazie a MUD, MMAD e condizionamenti ad intensità ridotta (Reduced Intensity Conditioning, RIC). Nella LMA pediatrica, la pratica attuale limita l'uso del TCSE in CR1 solo per quei pazienti che presentano LMA con caratteristiche di rischio elevato (High-Risk, HR), nonché LMA secondaria o LMA che si è sviluppata da una SMD. Vi è accordo generale sul fatto che i pazienti a rischio standard non devono essere trapiantati in CR1, ma solo dopo la prima recidiva e il raggiungimento di una seconda remissione completa. Nella LMA recidivante il trapianto allogenico offre la migliore possibilità di cura, idealmente dopo il raggiungimento della seconda CR (Algeri et al. 2015b).

Il TCSE allogenico è indicato in diversi tipi di linfomi, come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) con recidiva a seguito di TCSE autologo, o in caso di malattia chemio-refrattaria.

Il TCSE allogenico, dopo insuccesso del trattamento con ibrutinib, può rappresentare un'opzione nel linfoma a cellule mantellari (LCM) e nel linfoma follicolare (LF), con recidiva chemio-sensibile a seguito di TCSE autologo.

Nelle patologie non maligne, l'allo-TCSE da fratello/sorella identico per l'HLA è lo standard di cura per i pazienti adulti, mentre il MUD è considerato la scelta di prima linea per i pazienti giovani (<18 anni) con nemia aplastica grave (SAA) acquisita. Il MMAD può essere preso in considerazione dopo la mancata risposta alla terapia immunosoppressiva nei pazienti giovani, fino a 20 anni di età, in mancanza di MSD o MUD ed è l'unico trattamento per la SAA costituzionale come l'anemia di Fanconi.

Il TCSE allogenico ha del tutto rivoluzionato il decorso naturale di diversi disturbi non maligni potenzialmente letali o debilitanti, tra cui le immunodeficienze primarie (Primary Immune Deficiencies, PID), le sindromi da insufficienza midollare e le emoglobinopatie (Duarte et al. 2019; Epperla et al. 2018).

2.5 Indicazioni per il trapianto nelle patologie non maligne (nei bambini)

Oltre il 20% dei TCSE allogenici viene eseguito in pazienti di età inferiore a 20 anni. Tuttavia, almeno un terzo dei TCSE nei bambini viene eseguito per indicazioni rare (Sureda et al. 2015b). Il trapianto allogenico può trattare diversi disturbi non maligni nei bambini.

2.5.1 Trapianto negli errori congeniti dell'immunità

Gli errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) sono un gruppo di rari disturbi genetici eterogenei (Lankester et al. 2021) caratterizzati da immunità innata o adattativa difettosa o compromessa. Di questi, le immunodeficienze combinate gravi (*Severe Combined Immunodeficiencies*, SCID) sono le più gravi e portano al decesso nell'infanzia o nella prima infanzia, a meno che non siano trattate in modo appropriato (Sureda et al. 2015b).

2.5.2 Immunodeficienze combinate gravi

Le immunodeficienze combinate gravi (SCID) sono un gruppo geneticamente eterogeneo di rari difetti ereditari caratterizzati da gravi anomalie dello sviluppo e della funzione del sistema immunitario (Gaspar et al. 2013; Gennery 2015) con compromissione della differenziazione dei linfociti T (Lankester et al. 2021). La maggior parte dei difetti genetici responsabili delle SCID è ereditata in modo autosomico recessivo e pertanto questi sono più comuni nei neonati nati da genitori consanguinei (Rivers e Gaspar 2015). L'incidenza delle SCID varia in base all'etnia (Booth et al. 2016). Le diverse forme di SCID

possono presentare diversi modelli di sviluppo dei linfociti. Quasi tutte le SCID presentano assenza di linfociti T ma possono essere ulteriormente suddivise in base alla presenza o l'assenza di linfociti B e natural killer (NK) (Rivers e Gaspar 2015; Booth et al. 2016). Se non rilevate in un programma di screening neonatale o da un'anamnesi familiare informativa (Lankester et al. 2021), le SCID di solito insorgono nella prima infanzia dei pazienti, con infezioni ricorrenti, gravi od opportunistiche. In queste malattie possono coesistere più patogeni ed è comune l'infezione opportunistica, ad esempio da *Pneumocystis jirovecii* (Gennery 2015). Il tutto può essere accompagnato anche da un ritardo della crescita con diarrea persistente e mugugno orale persistente. I neonati che presentano linfopenia devono essere ulteriormente valutati (Rivers e Gaspar 2015).

La gravità della situazione clinica e immunologica richiede un intervento tempestivo e, per la maggior parte dei pazienti, l'unico trattamento terapeutico è il TCSE allogenico (Gaspar et al. 2013; Gennery 2015). Per alcuni sottotipi genetici specifici sono disponibili la terapia genica e la terapia enzimatica sostitutiva (Gennery 2015). L'obiettivo del trapianto nei pazienti con SCID è fornire un'ematopoiesi normale, promuovendo la correzione del difetto immunitario. Pertanto, è fondamentale ridurre al minimo i potenziali effetti a lungo termine del trattamento, e stabilire un'efficace funzione immunitaria sempre a lungo termine (Gennery 2015). Una volta formulata la diagnosi di SCID, è di vitale importanza trovare un donatore idoneo (Gaspar et al. 2013) e procedere al trapianto. I fattori che influenzano la prognosi includono l'età, il tipo di SCID e lo stato clinico al momento della diagnosi, in particolare la presenza di infezione e il grado di compatibilità dell'HLA con il donatore (Sureda et al. 2015b).

2.5.3 Errori congeniti di immunità non SCID

I tre disturbi IEI non-SCID sono i seguenti:

1. I pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica (*Chronic Granulomatous Disease*, CGD) presentano una ridotta capacità dei fagociti (in particolare dei neutrofili) di uccidere i patogeni batterici e fungini.

2. La sindrome di Wiskott-Aldrich (*Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS*) è un'immunodeficienza legata al cromosoma X causata da mutazioni nel gene WAS, che si presenta con trombocitopenia, eczema e immunodeficienza.
3. La linfoistiocitosi emofagocitica (*Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH*) è una malattia potenzialmente letale che si presenta con una grave iper-infiammazione causata da proliferazione incontrollata di linfociti e macrofagi attivati (Booth et al. 2016).

2.5.3.1 Condizionamento

È in corso un dibattito su quale sia l'approccio terapeutico migliore. Diversi centri utilizzano un'ampia varietà di regimi di condizionamento (Booth et al. 2016). EBMT ed ESID (European Society for Immunodeficiencies) hanno pubblicato nel 2021 le linee guida aggiornate per il trapianto nei pazienti affetti da IEI. Ove possibile, raccomandano che il protocollo di trapianto individuale si attenga a queste linee guida (Lankester et al. 2021). In presenza di un donatore consanguineo identico per l'HLA, il TCSE può essere eseguito in alcuni tipi di SCID (in particolare quelle con assenza di cellule NK) senza alcun regime di condizionamento. Questi pazienti possono essere sottoposti a ricostituzione dei linfociti T del donatore (e occasionalmente dei linfociti B), evitando potenzialmente le tossicità a breve e lungo termine (Dvorak et al. 2014; Gennery 2015; Sureda et al. 2015b). Il condizionamento aumenta complessivamente la probabilità di attecchimento mieloide, produzione timica e indipendenza dalle immunoglobuline (Ig) nei pazienti con SCID. Pertanto, nella maggior parte dei casi, si raccomanda il condizionamento come posizione predefinita. Se a causa delle sue condizioni il paziente non riesce a tollerare la chemioterapia, può essere eseguita un'infusione di salvataggio incondizionata, con il rischio di mancata ricostituzione dei linfociti B, di declino della timopoiesi nel tempo e un rischio elevato di mancato attecchimento nella SCID T-B-NK+. In questi casi il paziente potrebbe aver bisogno di un secondo trapianto con condizionamento quando, dopo la ripresa, non presenta evidenza di ricostituzione immunitaria duratura (Lankester et al. 2021).

Al contrario dei disturbi SCID, il TCSE negli IEI non SCID richiede sempre una terapia di condizionamento. Nel corso degli anni, è stato valutato l'uso di approcci di condizionamento ad intensità ridotta al fine di ridurre gli effetti in fase acuta e tardiva (Booth et al. 2016; Lankester et al. 2021).

2.5.3.2 Esiti

Negli ultimi anni, l'esito complessivo del TCSE è migliorato considerevolmente, con tassi di sopravvivenza che si avvicinano ora al 90% in circostanze ottimali (Gennery 2015). Ciò è molto probabilmente dovuto a una diagnosi tempestiva, a una migliore terapia di supporto, tra cui le profilassi antibatterica e antifungina e a un indirizzamento tempestivo al TCSE (Booth et al. 2016). Per molti pazienti con IEI, il chimerismo parziale del donatore è sufficiente per l'effetto terapeutico se la linea cellulare del ricevente affetto viene sostituita completamente o parzialmente dalle cellule del donatore, sebbene il chimerismo completo del donatore sia migliore in alcune malattie (Gennery 2015). Pai et al. hanno riportato i risultati di 240 neonati che hanno ricevuto un trapianto per SCID, in 25 centri negli Stati Uniti tra gennaio 2000 e dicembre 2009. Il tasso di sopravvivenza complessiva a 5 anni era del 74%; la maggior parte dei decessi è avvenuta entro il primo anno dopo il trapianto ed era dovuta a infezioni (39%) o complicanze polmonari (37%). La mortalità era più elevata per i pazienti che presentavano infezione attiva al momento del trapianto.

2.5.4 Screening neonatale

Lo screening neonatale (*Newborn Screening, NBS*) per SCID è stato introdotto per la prima volta negli Stati Uniti. I programmi di screening sono stati ora lanciati in diversi Paesi nel mondo, compreso un numero crescente di Paesi europei (Elliman e Gennery 2021). I test di NBS consentono l'identificazione di neonati con disturbi potenzialmente letali, che richiedono un intervento tempestivo poco dopo la nascita (Giewewska et al. 2020). Ciò migliorerà significativamente l'esito per i pazienti con SCID, consentendo un rapido passaggio al trattamento efficace prima che insorgano sintomi e infezioni (Gaspar et al. 2013; Stand et al. 2016). Il rilevamento di SCID alla nascita consente di offrire una protezione immediata mediante sostituzione profilattica con immunoglobuline e antibiotici, mantenendo così i bambini liberi da infezioni fino a quando non sarà possibile intraprendere una procedura definitiva (Gaspar et al. 2013). Lo screening si basa su un test qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction* [reazione a catena della polimerasi]) per i circuiti di escissione del recettore dei linfociti T (*T-cell*

Receptor Excision Circles, TREC), che può essere eseguito con test su goccia di sangue essiccato-Guthrie già prelevato nell'ambito dello screening neonatale universale per altre condizioni ereditarie. I TREC sono essenzialmente dei marcatori della produzione timica, i loro livelli sono gravemente ridotti nella SCID e in svariate altre condizioni. Se si rilevano bassi livelli di TREC, il test viene ripetuto ancor prima che il paziente venga nuovamente convocato per ulteriori valutazioni immunologiche (Booth et al. 2016).

Il modo ottimale per gestire il trapianto nei neonati identificati attraverso i programmi NBS non è ancora stato determinato (Booth et al. 2016). Una volta effettuata la diagnosi di SCID, vi è un'urgente necessità di identificare un donatore idoneo. L'uso della chemioterapia nei bambini pre-sintomatici con SCID è difficile da accettare per medici e famiglie (Booth et al. 2016) e la difficoltà principale consiste nella valutazione del miglior regime di condizionamento per bambini piccoli, che consenta di ridurre la tossicità indotta dalla chemioterapia (Haddad e Hoenig 2019).

2.5.5 Insufficienza midollare ereditaria

Le sindromi da insufficienza midollare (*Bone Marrow Failure*, BMF) ereditaria sono un raro gruppo di sindromi caratterizzate da ematopoiesi compromessa e predisposizione ai tumori. La maggior parte delle sindromi BMF ereditarie è associata anche a una serie di anomalie congenite (Mehta et al. 2010). I pazienti con sindromi BMF ereditarie vengono solitamente identificati quando sviluppano complicanze ematologiche, come grave insufficienza midollare, sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta (Alter 2017).

L'anemia di Fanconi (*Fanconi Anaemia*, FA) è la sindrome BMF ereditaria più comune (Alter 2017; Dufour 2017). Si tratta di un disturbo autosomico recessivo caratterizzato da un'ampia varietà di anomalie congenite, ematopoiesi difettosa e un rischio elevato di sviluppare leucemia mieloide acuta e alcuni tumori solidi. L'indicazione per il TCSE nella FA è lo sviluppo di insufficienza midollare (Tischkowitz e Hodgson 2003). Quasi tutti i pazienti affetti da FA necessiteranno di un trattamento con TCSE allogenico (Mehta et al. 2010).

L'anemia di Diamond-Blackfan (*Diamond-Blackfan Anaemia*, DBA) è caratterizzata da un difetto eritroide, dalla presenza di anomalie

congenite e dalla predisposizione ai tumori. La presentazione classica della DBA in genere include anemia con conta dei neutrofili e delle piastrine essenzialmente normale, in un bambino di età inferiore a 1 anno (Vlachos e Muir 2010). Il TCSE è attualmente l'unica opzione di trattamento e deve essere presa in considerazione tempestivamente nei bambini con dipendenza dalle trasfusioni (Da Costa et al. 2019).

La discheratosi congenita (DC) è un disturbo multisistemico, che si presenta con alterazione della biologia dei telomeri (telomeri molto brevi) che sta alla base della fisiopatologia. L'insufficienza midollare è una caratteristica di base nella DC ed è la principale causa di mortalità (Barbaro e Vedi 2016). Molti pazienti ricevono la diagnosi durante l'infanzia a causa dell'insorgenza di trombocitopenia o anemia aplastica (Alter 2017). La DC è geneticamente eterogenea con sottotipi autosomici dominanti e recessivi legati al cromosoma X. Le caratteristiche cliniche includono manifestazioni cutanee, pigmentazione cutanea anomala, distrofia ungueale, leucoplachia mucosale e BMF, fibrosi polmonare e predisposizione ai tumori maligni (Mehta et al. 2010; Alter 2017).

La trombocitopenia amegacariocitica congenita (*Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia*, CAMT) è un raro disturbo autosomico recessivo caratterizzato da trombocitopenia grave alla nascita, dovuta ad una megacariocitopoiesi inefficace, e progressione verso l'anemia aplastica durante i primi anni di vita (Germeshausen e Ballmaier 2021). Il TCSE rimane l'unico trattamento terapeutico noto per la CAMT (Mehta et al. 2010; Germeshausen e Ballmaier 2021).

2.5.6 Malattie ereditarie: Errori congeniti del metabolismo

La maggior parte delle malattie metaboliche, per le quali viene preso in considerazione il trapianto, sono malattie da accumulo lisosomiale dovute al trasferimento dell'enzima dalle cellule ematiche, derivate dal donatore, al sistema reticoloendoteliale e agli organi solidi (Sureda et al. 2015b). Questo gruppo di malattie rare include le mucopolisaccaridosi (MPS), come la sindrome di Hurler, la leucodistrofia come l'adrenoleucodistrofia legata al cromosoma X (*X-linked Adrenoleukodystrophy*, X-ALD) e la malattia di Krabbe infantile. Il successo del TCSE nelle malattie metaboliche è determinato in

particolare dal grado di danno tissutale presente al momento del trapianto e dal tasso di progressione della malattia (Steward e Jarisch 2005). I pazienti che ricevono il trapianto tempestivamente o in fase pre-sintomatica ottengono risultati migliori rispetto ai bambini con malattia avanzata (Chiesa et al. 2016). In particolare, se è presente un danno al sistema nervoso centrale, questo è in genere irreversibile e quindi rappresenta una controindicazione al trapianto (Boelens et al. 2008).

2.5.7 Emoglobinopatie

Sempre più pazienti pediatriche con talassemia trasfusione-dipendente (*Transfusion-Dependent Thalassemia*, TDT) e anemia falciforme (*Sickle Cell Disease*, SCD) hanno ricevuto un trapianto negli ultimi anni (Passweg et al. 2014). Entrambe le malattie sono malattie autosomiche recessive dell'emoglobina. Il rilevamento precoce delle malattie mediante screening neonatale offre la possibilità di iniziare il trattamento profilattico tempestivamente, prevenire il danno d'organo e ridurre la morbilità e la mortalità (Lees et al. 2000; Peters et al. 2012). Nella TDT, un difetto della β -globina causa anemia e, pertanto, i pazienti necessitano di frequenti trasfusioni di sangue. La trasfusione di sangue cronica porta con sé i rischi di sovraccarico di ferro e allo-immunizzazione, ed entrambi richiedono un attento monitoraggio. L'aderenza alla terapia chelante è importante, a causa dei rischi di sovraccarico di ferro, che può portare a cardiomiopatia e cirrosi epatica (Peters et al. 2012). La SCD è caratterizzata da globuli rossi falciformi, che causano occlusione e rottura prematura vascolare. I pazienti possono affrontare conseguenze come anemia, crisi vaso-occlusive dolorose, sindrome toracica acuta e danno d'organo. Le terapie di supporto per la SCD includono una stretta aderenza ai farmaci, raccomandazioni sullo stile di vita, attento monitoraggio e potrebbero includere anche frequenti trasfusioni di sangue o "blood exchange" (Houwing et al. 2019). Nonostante le migliori terapie di supporto, sia la TDT che la SCD sono malattie che influiscono principalmente sulla qualità della vita e sull'aspettativa di vita; il TCSE offre un'opzione terapeutica consolidata per queste emoglobinopatie. Per i pazienti con TDT che hanno un fratello/sorella HLA identico/a per l'HLA, il trapianto deve essere offerto tempestivamente per prevenire il sovraccarico di ferro e le complicanze

(Angelucci et al. 2014). Nel caso in cui non sia disponibile un donatore identico per l'HLA, può essere preso in considerazione un donatore MUD. Con gli aggiustamenti nell'approccio pre-condizionamento e nell'uso di condizionamenti a tossicità ridotta, gli esiti post-TCSE sono migliorati in questi pazienti. Inoltre, l'uso di donatori aplo nella TDT, con ciclofosfamide post TCSE, è sempre più frequente e offre la possibilità di avere facile accesso a un donatore se non è disponibile un donatore fratello/sorella identico/a per l'HLA o MUD (Oikonomopoulou e Goussetis 2021). Un TCSE rappresenta un'opzione terapeutica anche per i pazienti con SCD. Gli esiti sono eccellenti nei bambini piccoli che hanno ricevuto un trapianto da un donatore identico per l'HLA. Si raccomanda di sottoporre a trapianto giovani pazienti con SCD sintomatica che dispongono di un donatore identico per l'HLA il prima possibile (Angelucci et al. 2014). Quando non è disponibile un donatore identico per l'HLA e in caso di sintomi gravi della malattia secondo criteri specifici rispettati a livello internazionale (Walters et al. 1996), possono essere prese in considerazione fonti alternative di donatori (Angelucci et al. 2014). La sicurezza dei trapianti aploidentici nella SCD è stata migliorata grazie ad aggiustamenti nel pre-condizionamento, nel condizionamento, nella deplezione dei linfociti T post-TCSE e nelle terapie di supporto. Tuttavia, il mancato attecchimento rimane un problema (Aydin et al. 2021; Iqbal et al. 2021). Il TCSE fino ad alcuni anni fa veniva eseguito raramente negli adulti con emoglobinopatie; di recente, ai pazienti adulti affetti da SCD con complicanze viene offerto il TCSE da mieloablativo quando è disponibile un donatore identico per l'HLA (Hsieh et al. 2009). Come prospettiva futura, la terapia genica dovrebbe essere indicata, fornendo l'opportunità di trattare i pazienti con cellule staminali autologhe geneticamente modificate, senza la necessità di un donatore, ed eliminando i rischi della GvHD. Soprattutto per la TDT, le sperimentazioni sono promettenti (Thompson et al. 2018).

Bibliografia

- Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. *J Clin Med*. 2021;10:3790. <https://doi.org/10.3390/jcm10173790>.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESHEBMT handbook*; 2012. p. 111, 309, 311.

- Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The evolution of T cell depleted haploidentical transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:2769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02769>. Published 2019 Nov 27.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Res.* 2017;6:1556. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11952.1>. Pubblicato il 24 ago 2017.
- Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:999–1008.
- Bertaina A, Pitisci A, Sinibaldi M, Algeri M. T cell-depleted and T cell-replete HLA-haploidentical stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):68–78. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0364-3>. PMID: 28116633.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th ed. Cham: Springer Open; 2019. p. 49–50–55–69. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-02278-5>.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1526. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028.
- Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):735–51. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1612746>.
- Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_7. First Online 07 July 2017 Publisher Name, Springer.
- Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the β -thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:123–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_5.
- Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1739–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3541>.
- Gratwohl A. Global perspectives on hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. p. 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_1.
- Mackall, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>.
- Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Michel R, Berry G, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8_10.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giral SA, LeMaistre CF. Indications for autologous and allo-geneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–9.
- Maziarz RT. Blood and marrow transplant handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. p. 3–11, 29–33.
- Maziarz RT, Slater SS. Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care. Cham: Springer; 2021. p. 1–4, 37–54.
- Meaghan Granger M, Naranjo A, Bagatell R, DuBois SG, McCune JS, Tenney SC, Weiss BD, Mosse YP, Asgharzadeh S, Grupp SA, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Mills D, Shulkin BL, Parisi MT, London WB, Han-Chang J, Panoff J, von Allmen D, Jarzembowski JA, Park JR, Yanik GA. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: Children’s Oncology Group Trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):490.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.03.006>. ISSN 2666-6367.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Michel RP, Berry GJ, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. p. 401–40.
- Mosaad YM. Immunology of hematopoietic stem cell transplant. *Immunol Investig.* 2014;43:871–3.
- Passweg J, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G, et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1434–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.

- Rowley S. Hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. New York: Elsevier; 2013. p. 1020–1.
- Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2021;9:743294. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.743294>.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M. A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015a;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Pubblicato online il 23 marzo 2015.
- Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372:195–209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>.
- Indicazioni per il trapianto nelle patologie non maligne nei bambini**
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood*. 2017;130(21):2257–64.
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernardini F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811–20.
- Aydin M, Dovern E, Leefflang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, Nur E. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:1004.e1.
- Barbaro P, Vedi A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1152–8.
- Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, Apperley J, editors. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5th. s.l. Paros: ESH EBMT; 2008. p. 544–53.
- Booth C, Silva J, Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:713–23. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1150177>.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(6):530–5.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan Anemia DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AP-HP, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris. Hôpital Robert Debré Service d' Hématologie Biologique 48 Boulevard Sérurier Running title; 2019.
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(1):32–47.
- Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:935–43.
- Elliman DAC, Gennery AR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency—coming to a region near you soon. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(3):343–5.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749–58.
- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2]. *F1000Res*. 2015;4:1459. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7013>.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(2):101286. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101286>.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the polish-German Transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol*. 2020;11:1948.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:481.
- Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, van Draat KF, Nur E, Cnossen MH, Beijlvelm M, Gerritsma JJ, Hartevelde CL, Heijboer H, Heitink-Polle KMJ, Kerkhoffs JH, Lankester AC, Makelburg ABU, Mekelenkamp H, Peters M, Rab MAB, Teuben S, Smiers FJ, van Tuijn CFJ, Zwagemaker E, S. Consortium. Sickle cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. 2019;37:100580.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2309–17.

- Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic review/meta-analysis on efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease: an international effort on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):167.e1–2.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönic M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001913.
- Mehta P, Locatelli F, Stary J. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:147–70.
- Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2882.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kroger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal
- A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–50.
- Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ.* 2012;344:e228.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child.* 2005;90:1259–63.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice. *Bone Marrow Transplant.* 2015b;50:1037–56.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétien S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Haccin-Bey-Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003;40:1–10.
- Vlachos A, Muir E. How I treat diamond-blackfan anemia. *Blood.* 2010;116:3715–23.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1996;335(6):369–76.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, è necessaria l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Selezione del donatore

3

Mairéad NíChonghaile

Abstract

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico è il trattamento di elezione per una varietà di disturbi maligni e non maligni. Lo scopo del TCSE è sostituire l'ematopoiesi del paziente con quella prelevata da un donatore, un prerequisito è l'identificazione di un donatore idoneo. Si tratta di un processo intenso e impegnativo e mette sotto notevole pressione sia i riceventi che i donatori. La scelta del donatore ha un impatto sul processo di trapianto, dalla programmazione all'esito. Esistono diversi problemi comuni nella scelta dei donatori, che siano compatibili o meno, tra cui idoneità, riservatezza, consenso informato e diritto di rifiutare il consenso.

Parole chiave

Idoneità · Riservatezza · Consenso informato · Donazione · Corrispondenza dell'HLA · Selezione del donatore

3.1 Introduzione

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico è il trattamento di elezione per una varietà di condizioni maligne e non maligne. Lo scopo del TCSE è quello di sostituire l'ematopoiesi del paziente con quella prelevata

da un donatore, un prerequisito è l'identificazione di un donatore idoneo. Affinché un donatore possa essere considerato idoneo, devono essere soddisfatte tre condizioni: il donatore deve essere adeguatamente compatibile, sano e disposto a donare (Kisch 2015). Il TCSE allogenico è un processo intenso e impegnativo e mette sotto notevole pressione sia i riceventi che i donatori.

I donatori possono essere correlati o non correlati (Fig. 3.1), il grado di compatibilità per il complesso dell'antigene leucocitario umano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) tra il donatore e il ricevente è considerato il fattore più importante per determinare il successo complessivo del trapianto o la mortalità ad esso correlata (adattato da Kulkarni e Treleaven 2009).

3.2 Human Leukocyte Antigen

Gli antigeni HLA, che si trovano sul braccio corto del cromosoma 6, fanno parte del complesso maggiore di istocompatibilità e sono altamente polimorfici, il che significa che vi sono molte variazioni delle tipologie di HLA negli esseri umani. Il ruolo primario delle molecole dell'HLA è quello di preservare il peptide dei linfociti T, consentendo loro di riconoscere ed eliminare le particelle "estrane" presenti in un individuo, ed anche di impedire il riconoscimento del proprio organismo come estraneo. Applicando la prima legge sull'ereditarietà di Mendel¹ alle varie tipologie di HLA, il primo ambito in cui cercare

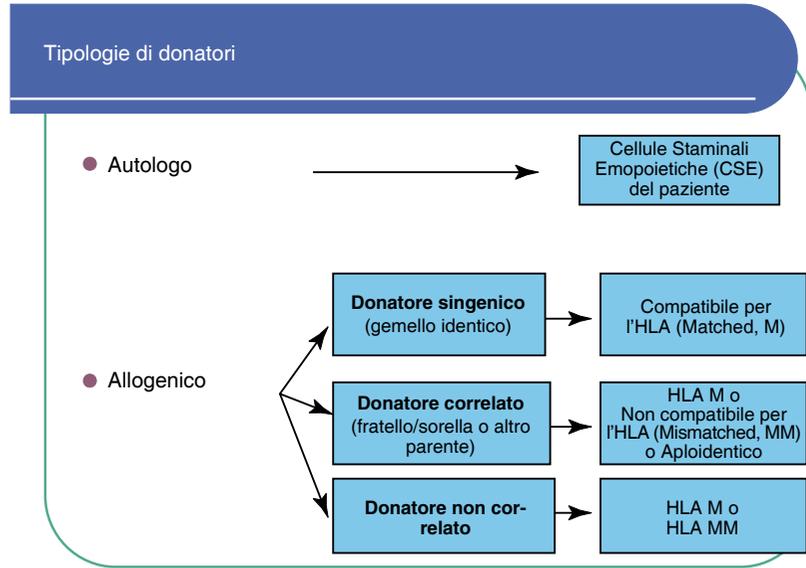
M. NíChonghaile (✉)

St James's Hospital, Dublino, Irlanda

© Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_3

Fig. 3.1 Tipologie di donatori



un potenziale donatore è tra i consanguinei più stretti (Fig. 3.2). La tipologia di HLA di una persona è ereditata dai genitori: un aplotipo di ciascun genitore dà origine a una possibilità su quattro che fratelli e sorelle possano essere compatibili tra loro.

La Tabella 3.1 mostra l'ampia varietà e il numero di alleli (le forme varianti del gene) dell'HLA che sono stati identificati. La tipizzazione dell'HLA può essere sierologica o basata sul DNA, sebbene attualmente la maggior parte delle tipizzazioni dell'HLA sia basata sul DNA.

La Tabella 3.2 mostra un esempio della nomenclatura utilizzata per la tipizzazione dell'HLA. La tipizzazione dell'HLA esamina la corrispondenza tra riceventi e donatori a livello di HLA A, B e C (tipizzazione di classe I) e di HLA DR, DQ e DP (tipizzazione di classe II). La nomenclatura utilizzata è il nome del gene seguito da un asterisco con un nome dell'allele a quattro cifre; le prime due cifre indicano i gruppi sierologici e le ultime due cifre il numero dell'allele all'interno del gruppo.

Quando si parla di compatibilità, vengono descritti i potenziali donatori come completamente compatibili (6/6 nel contesto correlato o 10/10 quando ci si riferisce a un donatore non correlato), la

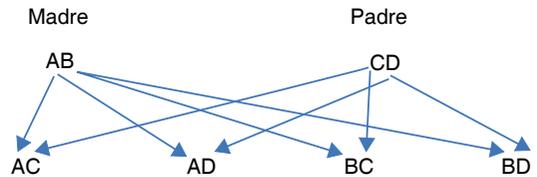


Fig. 3.2 Tipizzazione dell'HLA

Tabella 3.1 Numero di alleli dell'HLA attualmente citati in ciascun locus (aprile 2011)

Locus HLA	Numero di alleli di classe I	Locus HLA	Numero di alleli di classe II
HLA-A	1.601	HLA-DRB	1.027
HLA-B	2.125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1.102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

Adattato da EBMT Handbook 6a edizione (2012) pagina 76

Tabella 3.2 Un esempio di nomenclatura dell'HLA e la sua relazione con le tecniche di tipizzazione dell'HLA

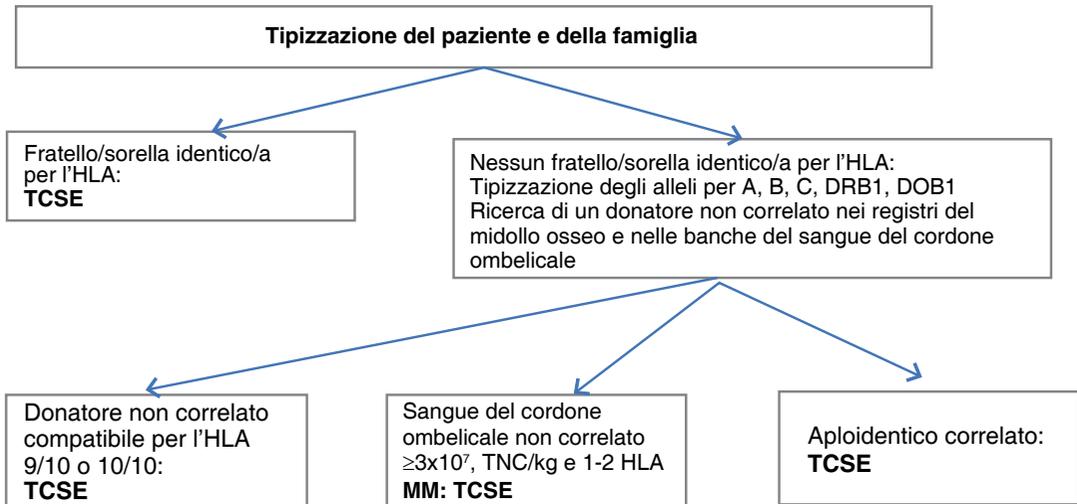
Metodo di tipizzazione	Nomenclatura
Sierologico	A1
Basato sul DNA: Bassa risoluzione	A*01
Basato sul DNA: Bassa risoluzione	A*01:01/01:4 N
Basato sul DNA: Bassa risoluzione	A*01:01

Adattato da EBMT Handbook 6a edizione (2012) pagina 77

¹Secondo la prima Legge dell'ereditarietà Mendeliana, una persona eredita due alleli, uno da ciascun genitore. Questi alleli possono essere uguali o diversi.

mancanza di corrispondenza di uno o due antigeni, oppure la corrispondenza dell'aplotipo (ovvero 3/6 o 5/10). L'esempio seguente mostra un paziente e i suoi potenziali donatori fratello/sorella.

Di seguito è riportato un elenco di esempi per descrivere i gradi di compatibilità per l'HLA tra ricevente e potenziale donatore.



Adattato da EBMT 2012 Handbook pagina 102

La possibilità che vi sia un donatore fratello/sorella compatibile varia a seconda dell'etnia, in quanto i diversi tipi di HLA presenti differiscono tra gruppi etnici e dimensioni familiari. Se non è disponibile un donatore fratello/sorella compatibile, è possibile effettuare una ricerca sui database di donatori non correlati volontari che fanno parte dei donatori di midollo osseo (BM) in tutto il mondo. Attualmente sono oltre 39 milioni i donatori non correlati volontari e i prodotti derivati dal sangue del cordone ombelicale registrati su questi database.

Gragert et al. (2014) hanno pubblicato i dati sulla probabilità di identificare un donatore compatibile idoneo per un ricevente che necessita di TCSE allogeneo. Sebbene

una persona di origine caucasica abbia una probabilità relativamente buona di identificare un potenziale donatore, alcuni gruppi etnici hanno una probabilità molto inferiore di trovare una corrispondenza attraverso la ricerca di donatori non correlati. Ciò ha portato a un aumento dell'impiego di donatori alternativi, per esempio donatori aploidentici o fonti cellulari alternative, per esempio cellule staminali del sangue del cordone ombelicale. L'impiego di un trapianto aploidentico con condizionamento migliorato e profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) significa che quasi tutti i pazienti avranno la possibilità di trovare un donatore aploidentico (Tabella 3.3).

Tabella 3.3 Probabilità di identificare donatori adulti compatibili per l'HLA e unità di sangue del cordone ombelicale

Gruppo etnico negli Stati Uniti	Probabilità di identificare un donatore adulto ^a		Probabilità di identificare un'unità di sangue del cordone ombelicale per i pazienti di età ≥20 anni ^b			Probabilità di identificare un'unità di sangue del cordone ombelicale per i pazienti di età <20 anni		
	Corrispondenza HLA 8/8	Corrispondenza HLA ≥7,8	Corrispondenza HLA 6/6	Corrispondenza HLA ≥5/6	Corrispondenza HLA ≥4/6	Corrispondenza HLA 6/6	Corrispondenza HLA ≥5/6	Corrispondenza HLA ≥4/6
				<i>Percentuale</i>				
Caucasico europeo	75	97	17	66	96	38	87	99
Mediorientale o nordafricano	46	90	6	46	91	18	75	98
Afroamericano	19	76	2	24	81	6	58	95
Africano	18	71	1	23	81	5	56	95
Nero sudamericano o centroamericano	16	66	2	27	82	7	58	96
Nero caraibico	19	74	1	24	81	6	58	95
Cinese	41	88	6	44	91	19	77	98
Coreano	40	87	5	39	89	17	73	98
Asiatico del Sud	33	84	4	41	90	14	73	98
Giapponese	37	87	4	37	88	16	72	97
Filippino	40	83	5	42	89	19	76	98
Asiatico del Sud-Est	27	76	3	37	89	12	70	98
Vietnamita	42	84	6	44	89	20	76	98
Hawaiano o delle Isole del Pacifico	27	72	3	32	84	10	64	96
Messicano	37	87	6	45	91	19	75	98
Ispanico sudamericano o centroamericano	34	80	5	43	90	17	73	98
Ispanico caraibico	40	83	5	40	89	17	71	98
Nativo nordamericano	52	91	10	54	93	25	80	99
Nativo sudamericano o centroamericano	49	87	11	53	93	26	79	98
Nativo caraibico	32	77	4	35	86	14	66	97
Nativo dell'Alaska	36	83	7	47	91	18	75	98

Gragert et al. 2014.

^aI dati corrispondono alle probabilità di identificare un donatore adulto disponibile

^bI dati corrispondono alle probabilità di identificare un'unità cordonale con una dose cellulare adeguata

3.3 Idoneità alla tipizzazione dell'HLA di potenziali donatori correlati

Ogni istituto avrà i propri requisiti in merito all'idoneità alla tipizzazione dell'HLA e dovrebbe essere disponibile una politica a livello locale. I principali criteri di idoneità sono la volontà di essere testati, che non implica il consenso alla donazione, e che il potenziale donatore non sia affetto da alcuna condizione che

possa rappresentare una minaccia o un rischio per il ricevente o che possa essere di per sé aggravata dal processo di donazione. Pertanto, i potenziali donatori che hanno avuto una malattia maligna in precedenza o presentano una condizione autoimmune devono essere esclusi o valutati molto attentamente. Le linee guida pertinenti sono disponibili all'indirizzo <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations+Main+page>

I donatori fratello/sorella partecipano attivamente alla ricerca di una cura per il loro caro, ma ciò li pone in una situazione complessa, esponendoli ad una procedura medica invasiva che può comportare stress e ansia. Sebbene possa avere un effetto benefico per il donatore e l'unità familiare nel suo complesso, i donatori spesso si sentono responsabili dell'esito del ricevente.

Per quanto riguarda i donatori non correlati, ciascun registro avrà i propri criteri di inclusione/esclusione, ma solitamente vengono seguite le indicazioni della WMDA (*World Marrow Donor Association* [Associazione mondiale dei donatori di midollo osseo]) sul cui sito Web è disponibile una guida completa per quanto riguarda l'idoneità dei donatori. Per iscriversi come donatori volontari in un registro delle cellule staminali del sangue, è necessario presentare le seguenti caratteristiche:

- Età compresa tra 18 e 60 anni (i limiti di età possono variare in base al Paese).
- Essere in buona salute.
- Essere disponibili a donare cellule staminali a *qualsiasi* paziente che ne abbia bisogno.

Per donare sangue del cordone ombelicale, una futura madre deve generalmente:

- Avere più di 18 anni di età.
- Essere in buona salute.
- Aver avuto una gravidanza senza complicanze.
- Essersi registrata prima dell'inizio del travaglio.

3.4 Algoritmo di scelta e selezione del donatore

Molti fattori influenzano la scelta del donatore e, con la selezione delle fonti di donatori ora disponibili, la possibilità di offrire un TCSE si è estesa a quasi tutti i pazienti che lo richiedono (Apperley et al. 2012).

3.4.1 Selezione del donatore

I fattori determinanti nella selezione di un donatore, correlato o non correlato, sono i seguenti:

Il donatore “perfetto” non esiste: nessun algoritmo attuale garantirà sempre un esito positivo.

3.4.2 Corrispondenza dell'HLA

Il fattore più significativo per il successo e l'esito complessivo è il grado di compatibilità tra donatore e ricevente.

1. La maggior parte dei dati indica che una corrispondenza 10/10 è la scelta migliore.
2. In molte circostanze una corrispondenza di 9/10 può essere considerata buona come 10/10, ma è importante sapere dove è localizzata la mancata corrispondenza. È stato dimostrato che una mancata corrispondenza a livello di HLA DQB1 ha l'esito avverso meno probabile. Sono stati osservati esiti peggiori laddove la mancata corrispondenza è di classe I. La scelta della mancata corrispondenza dell'HLA A, B o C deve basarsi su studi locali e sull'esperienza, in quanto può essere dipendente da fattori legati alla popolazione o all'etnia.
3. Due o più mancate corrispondenze sono associate a un esito peggiore (Shaw 2019).

3.4.3 Stato del citomegalovirus (CMV)

Il citomegalovirus (CMV) è un virus comune che può infettare quasi chiunque. La maggior parte delle persone non sa di avere il CMV perché raramente causa sintomi. Tuttavia, se una donna è in gravidanza o ha un sistema immunitario indebolito, il CMV è motivo di preoccupazione. Una volta infettato dal CMV, l'organismo trattiene il virus per tutta la vita.

Ove possibile, l'abbinamento donatore-ricevente deve essere corrispondente al CMV, con la preferenza data a un donatore compatibile con il CMV, vale a dire un donatore negativo per un ricevente negativo al CMV. Lo stato del CMV del donatore è meno importante in un ricevente positivo al CMV, ma vi è qualche evidenza che un donatore positivo al CMV sia preferibile in un ricevente positivo al CMV in quanto può proteggere il paziente dall'infezione da CMV (Rovira et al. 2012). L'analisi ha dimostrato che la precedente esposizione al CMV del donatore riduce significativamente il rischio di riattivazione del CMV nei riceventi positivi al CMV, in quanto l'immunità contro il CMV sembra essere trasferita con le cellule del donatore e protegge i riceventi positivi al CMV dalla riattivazione.

3.4.4 Gruppo sanguigno

La mancata corrispondenza del gruppo sanguigno non è una controindicazione al TCSE, e vi sono dati contrastanti sul ruolo della mancata corrispondenza del gruppo sanguigno in relazione alla recidiva post-trapianto, ma la maggior parte degli studi indica che non influenza l'esito del TCSE (Kulkarni e Treleaven 2009).

La disponibilità di un donatore compatibile anche per il gruppo sanguigno può comportare benefici al ricevente in quanto può ridurre il numero di trasfusioni e il periodo di dipendenza da trasfusioni post-trapianto. La corrispondenza dei gruppi sanguigni è un fattore importante nei trapianti in cui le cellule staminali del BM sono il prodotto di elezione, in quanto elimina la necessità della deplezione dei globuli rossi per ridurre il rischio di emolisi intravascolare nel ricevente (Wang et al. 2018).

3.4.5 Corrispondenza di sesso

La corrispondenza tra il sesso del donatore e quello del ricevente è considerata un fattore importante della mortalità correlata al trapianto (*Transplant-Related Mortality*, TRM): la combinazione di un ricevente di sesso maschile con una donatrice di sesso femminile ha dimostrato di presentare un rischio maggiore di GVHD cronica e una TRM più elevata, ma non necessariamente un rischio ridotto di recidiva in tutte le malattie. Pertanto, ove possibile, è preferibile un donatore di sesso maschile, in particolare per un ricevente di sesso maschile. (Ayuk e Balduzzi 2019).

3.4.6 Parità

Se sono disponibili solo donatori di sesso femminile, si raccomanda, ove possibile, di utilizzare donatrici di sesso femminile che non hanno partorito, in quanto le donne che hanno partorito hanno una maggiore probabilità di presentare anticorpi specifici anti-HLA a causa dell'esposizione agli antigeni fetali nell'utero. È un dato di fatto che i riceventi (di sesso maschile o femminile) sottoposti a TCSE da donatrici che hanno partorito presentino un rischio maggiore di GVHD cronica (Kollman et al. 2001).

3.4.7 Età

Quanto più giovane è il donatore al momento della donazione di CSE, tanto più è probabile

un esito favorevole dopo il trapianto. Con l'aumentare dell'età del donatore, sembra che il rischio di GVHD acuta (Grado 3 o superiore) e GVHD cronica siano maggiori, così come può essere inferiore la sopravvivenza complessiva (Kollman et al. 2001).

3.4.8 Valutazione del donatore

Tutti i donatori devono essere valutati dal punto di vista medico e devono dare il consenso in modo indipendente dal team medico del ricevente. La cosa più importante è "non danneggiare" il donatore e nessun donatore deve essere selezionato laddove vi sia il rischio di aggravare o riacutizzare un potenziale problema clinico del donatore.

La Tabella 3.4 elenca le indagini da svolgere per tutti i donatori. C'è sempre il dubbio che i donatori correlati possano non essere sinceri sul loro stato di salute, in quanto non desiderano mettere a rischio il trapianto del loro parente. Allo stesso modo, possono presentare condizioni cliniche che non hanno rivelato alla loro famiglia. Lo screening virologico obbligatorio è richiesto

Tabella 3.4 Indagini pre-trapianto del donatore

Screening del gruppo sanguigno e degli anticorpi
Studi sulla coagulazione
Emocromo completo
Tipizzazione dell'HLA completa/confermativa
Test di funzionalità epatica
Urea e creatinina
Test di gravidanza
Sierologia virale: citomegalovirus
Virus di Epstein-Barr
Antigene di superficie e anticorpo anti-core dell'epatite B
Antigene dell'Epatite C
HIV
HTLV
Screening del Treponema
Virus Herpes simplex
Virus Varicella zoster
Toxoplasma
Radiografia del torace
Elettrocardiogramma
<i>In determinate circostanze</i>
Studi citogenetici (fragilità cromosomica) in caso di anamnesi familiare
Esame del midollo osseo
Ecocardiogramma o MUGA
Elettroforesi dell'emoglobina
Test di funzionalità polmonare
Screening dell'emoglobinopatia

per tutti i donatori: in alcuni Paesi possono essere richiesti test specifici o aggiuntivi, ad es. lo screening per il virus West Nile o il test Tri-NAT se il donatore risiede in un'area a rischio.

3.5 Considerazioni speciali

3.5.1 Screening dei donatori anziani

Con oltre il 25% dei TCSE attualmente in corso in soggetti di età >55 anni, è anche cresciuta la probabilità di avere donatori fratello/sorella di età superiori. Questo gruppo di donatori ha maggiori probabilità di presentare condizioni cliniche legate all'età, potrebbero dunque essere necessari test aggiuntivi per ridurre sia il rischio di trasmissione di una malattia indotta dal donatore, ad es. una condizione immuno-mediata come asma o psoriasi; sia ridurre il rischio per il donatore associato alla procedura di donazione. Gli esami includono antigene prostatico specifico (*Prostate-Specific Antigen*, PSA) negli uomini, sangue occulto nelle feci, possibile aspirato di midollo osseo se i risultati sono anomali, elettroforesi proteica e TC toracica se vi è un'anamnesi di tabagismo. Worel et al. 2015.

3.5.2 Screening dei donatori pediatrici

I donatori fratello/sorella pediatrici sono un gruppo particolarmente sottostimato, che presenta problematiche particolari per il team di trapianto e la famiglia. I genitori del donatore pediatrico si trovano nella difficile posizione di dover acconsentire sia alla donazione che al trapianto. JACIE ed altri enti regolatori, indicano la possibilità di impiego di valutatori indipendenti a sostegno dei donatori, nel caso di donatori pediatrici, per garantire che le esigenze dei donatori siano soddisfatte e che siano tutelati. Hutt et al. (2015) affermano che l'intensa esperienza del TCSE ha un impatto a lungo termine sull'intera famiglia, indicando la necessità di follow-up e supporto psicologico. Può esserci una differenza sorprendente tra il punto di vista dei donatori e dei genitori, inoltre occorre considerare che, laddove il donatore ha un rapporto stretto con il ricevente può sentirsi responsabile di ciò che accade, oppure che il ricevente possa sviluppare un debito di gratitudine nei confronti del fratello/sorella. I genitori si devono preoccupare per due figli e spesso ritengono che il processo di donazione

abbia un effetto unicamente positivo sulla vita familiare, trascurando i possibili effetti negativi sul donatore, che può sentire la pressione di dover donare o essere schiacciato dal senso di responsabilità.

Le esigenze del donatore pediatrico talvolta non vengono soddisfatte, poiché i genitori e i professionisti sanitari non sempre riescono a valutare facilmente l'effetto del processo di donazione su di lui. Ciò può valere anche per i donatori adulti, anche se questi quantomeno hanno esperienze e conoscenze di vita che consentono loro di elaborare e gestire le proprie emozioni in un modo spesso impossibile per un bambino.

3.5.3 Riservatezza

Informazioni e assistenza erogate ai pazienti sottoposti a TCSE devono essere tenute separate da quelle erogate al donatore. I professionisti sanitari dovrebbero limitare la propria influenza sul donatore, così come il ricevente e gli altri familiari, per non complicare la decisione dei potenziali donatori di donare o meno. Le famiglie sono entità complesse, i potenziali donatori e riceventi possono allontanarsi o influenzarsi a vicenda, a tal punto che e i donatori possono sentirsi indotti a donare. Un modello di assistenza (ovvero, la valutazione clinica e il "counselling") indipendente dal ricevente aumenta il senso di sicurezza dei potenziali donatori, consentendo di esprimere il consenso informato o di rifiutare la donazione. È essenziale, inoltre, separare l'assistenza del donatore da quella del ricevente, in modo che ogni individuo possa ricevere le dovute attenzioni. La privacy del donatore deve essere rispettata e protetta, e tutti i potenziali donatori devono ricevere informazioni al momento della tipizzazione dell'HLA in merito alla procedura complessiva.

3.5.4 Consenso e autorizzazione del donatore

Tutti i donatori devono essere valutati e devono dare il consenso prima che il ricevente inizi la chemioterapia di condizionamento. Devono essere chiaramente informati dal punto di vista medico e comprendere le implicazioni nel caso in cui revochino il loro consenso, o rifiutino la donazione una volta che il condizionamento del ricevente è iniziato.

3.5.5 Fonte delle cellule staminali

Sebbene ciò sia dettato principalmente dalla valutazione medica del trapianto e dal tipo di TCSE a cui il ricevente deve essere sottoposto, anche il donatore influenzerà tale decisione. Il donatore ha la possibilità di scegliere il metodo di donazione che preferisce, ed entrambi devono essere spiegati. Il donatore può anche avere problemi medici che influenzano la fonte delle cellule, ad esempio i donatori con lesioni o problemi significativi al bacino possono non essere idonei per il prelievo di midollo osseo; oppure i donatori non correlati, che non presentano un adeguato accesso venoso periferico, possono essere riluttanti a ricevere un dispositivo di accesso venoso centrale (laddove consentito dalla normativa) e non essere idonei per l'aferesi.

3.6 Conclusione

Il TCSE allogeneico è una terapia standard in una serie di condizioni maligne e non maligne. La scelta del donatore è un problema complesso, che comporta conseguenze di vasta portata, sia per il ricevente che per il donatore stesso.

Bibliografia

- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed; 2012.
- Ayuk F, Balduzzi A. Donor selection for adults and pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.
- Gragert L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339–48.
- Hutt D, Nehari M, Munits-Shenkar D, Akalay Y, Toren A, Bielorai B. Haematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of paediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1–6.
- Kisch AM. Allogeneic stem cell transplant. In: Patient and sibling donors perspective. Malmö: Malmö University; 2015.
- Kollman C, Howe CW, Ansetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors. *Blood*. 2001;98:2043–51.
- Kulkarni S, Treleaven J. Patient selections: preliminary interview and screening of patient and donor. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
- Rovira M, Mensa J, Carreras E, Infections in HSCT In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. 2012.
- Shaw B. Human leukocyte antigen matching, compatibility testing and donor selection. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Elsevier; Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.
- Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32:492–8.
- Worel N, et al. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement from the worldwide network for blood and marrow transplantation standing committee on donor issues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2052–60.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e il vostro uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, dovete ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Preparazione al trapianto

4

Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona e Ton Van Boxtel

Abstract

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è una procedura complessa che prevede un percorso lungo e complicato per il paziente e l'intervento di molti operatori sanitari. Nell'ambito di questo team multidisciplinare, il coordinatore del trapianto, di solito un infermiere, è il "caposaldo", il cuore e la colonna portante di questa procedura; è un elemento essenziale del trapianto che facilita una fluidità del percorso

e una buona trasmissione delle informazioni. Le informazioni scritte sulla procedura sono utili per i pazienti prima o durante la visita in clinica per consentire ai pazienti e ai parenti di riflettere sulle conversazioni. Il trapianto comporta un rischio significativo di morbidità e mortalità, e questi fattori devono essere presi in considerazione per quanto riguarda la "necessità" del trapianto, in base al rischio della malattia, rispetto al rischio del trapianto. Devono essere effettuate anche valutazioni pre-trapianto e i risultati di queste, insieme all'autorizzazione medica del donatore idoneo e alla disponibilità delle cellule, sono essenziali per accertare che il trapianto sia un'opzione valida e che si possa procedere in sicurezza. Affrontare l'argomento della preservazione della fertilità al momento della diagnosi di tumore è spesso difficile; questo problema è ancora più complesso per i pazienti pediatrici. Il PDWP (*Paediatric Diseases Working Party* [Gruppo di lavoro sulle malattie pediatriche]) raccomanda che la consulenza sulle opportunità di preservazione della fertilità sia proposta a ciascun paziente sottoposto a TCSE.

Questo capitolo è dedicato anche all'accesso vascolare per il trattamento ottimale dei pazienti ematologici, dal momento che il trattamento con cellule staminali non può essere eseguito senza di esso. I costanti progressi in ematologia hanno sollevato dilemmi etici impegnativi riguardanti il fine vita, le cure palliative, le informazioni per i pazienti, i timori dei donatori e l'imparzialità e i problemi relativi al rischio che affrontiamo per i nostri pazienti. Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nell'educazione dei pazienti, fornendo supporto e consulenza pre- e post-trapianto, pianificando i ricoveri e le consulenze. Fungono anche da educatori e da modello per

C. Bompont (✉)

HSCT Unit, Saint Eloi Hospital, Montpellier, France
e-mail: c-bompont@chu-montpellier.fr

A. Castagna

Unità di Emato-oncologia Pediatrica e TCSE, AOUI
Verona, Italia,
e-mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

D. Hutt

Department of Paediatric Hematology-Oncology and
BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel
e-mail: daphna.hutt@sheba.health.gov

A. Leather

The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK
e-mail: angela.leather@nhs.net

M. Stenvall

Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell
Transplantation Unit, University Hospital,
Helsinki, Finland
e-mail: merja.stenvall@hus.fi

T. Schröder · E. T. Arjona

Hospital U y Polytechnic "LA FE", Valencia, Spain
e-mail: teija.schroder@hus.fi

T. Van Boxtel

UMC Utrecht, Utrecht, The Netherlands,
e-mail: ton@wocova.com

© Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_4

gli studenti di assistenza infermieristica e condividono le conoscenze in conformità con le politiche locali e le linee guida JACIE.

Parole chiave

Coordinatore dei trapianti · Infermiere · Team multidisciplinare (MDT) · Etica · Procedura complessa · Accesso venoso

4.1 Il ruolo del coordinatore dei trapianti

Uno o più coordinatori dei trapianti sono necessari per il corretto svolgimento del programma TCSE. Il coordinatore funge da facilitatore, formatore e punto di contatto per il paziente e la sua famiglia dal momento in cui il trapianto viene preso in considerazione fino al momento in cui il paziente viene ricoverato in ospedale. Il coordinatore deve rendere il percorso verso il TCSE il più agevole possibile per il paziente e la famiglia. Il coinvolgimento del coordinatore può proseguire durante la degenza ospedaliera e sarà spesso coinvolto anche nella coordinazione del follow-up post-TCSE.

Il ruolo del coordinatore dei trapianti (*Transplant Coordinator*, TC) è quello di garantire che abbiano luogo eventi tempestivi per tutti i pazienti, e le loro famiglie, sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), garantendo che i pazienti siano fisicamente e psicologicamente preparati per il trattamento. Molti coordinatori dei trapianti sono infermieri specialisti il cui ruolo è incentrato sulle esigenze individuali del paziente e delle famiglie; tuttavia, alcuni centri dispongono di personale medico che organizza i trapianti. Il TC fornisce un alto livello di assistenza e gestione, informa ed educa il paziente, ha una conoscenza olistica del paziente, partecipa a pratiche infermieristiche specifiche o avanzate (prelievo di midollo osseo, tipizzazione dell'HLA, cura del ricevente il trapianto) e coordina tutta la logistica del trapianto.

Il coordinatore dei trapianti garantisce che sia disponibile una fonte di cellule adeguata dopo la chemioterapia ad alto dosaggio o il trattamento immunosoppressivo che il paziente riceverà.

Il TC supporta l'educazione e il coordinamento dei pazienti per tutte le procedure assistenziali e rappresenta una funzione di assistenza infermieristica clinica in cui viene posta enfasi

sulla specializzazione in un'area assistenziale chiaramente definita.

Il TC si occupa inoltre del donatore, per accoglierlo e accompagnarlo nelle diverse procedure: informazioni, valutazione, rimborso spese e follow-up psicologico. Tuttavia, in alcuni centri, questo supporto del donatore deve essere effettuato da una persona che non assiste anche il paziente, per garantire la riservatezza del donatore e la mancanza di coercizione, per far sì che il donatore sia trattato come individuo e non semplicemente come un "prodotto".

Questi TC sono coinvolti nella creazione di strumenti informativi per il paziente e il donatore che vengono valutati al fine di ottenere una conoscenza accurata delle esigenze dei pazienti. Un TC partecipa attivamente al processo JACIE di accreditamento dei centri trapianti scrivendo e valutando le SOP e garantendo che gli standard siano soddisfatti e implementati.

Nell'ultimo decennio, i centri di trapianto in tutta Europa hanno investito in nuovi ruoli infermieristici consentendo la qualità, la continuità e il coordinamento dell'assistenza, fornendo un collegamento tra tutti i membri del team dei trapianti (medici, infermieri, specialisti in terapia cellulare, immunologi, radioterapisti per nominarne alcuni) e partecipando attivamente al processo di accreditamento.

Il coordinamento dei trapianti è in linea con lo spirito della pratica avanzata grazie al riconoscimento dell'esperienza dell'infermiere coordinatore. In ematologia, è un collegamento essenziale nel processo pre-allo-trapianto nel supporto del paziente e del donatore, nonché nell'articolazione di ciascuna fase e nel coordinamento delle parti interessate. Si tratta di nuove professioni che offrono agli infermieri prospettive stimolanti per esprimere tutte le loro competenze organizzative e relazionali.

4.2 Informazioni e consenso

Le informazioni scritte sono considerate vantaggiose per i pazienti prima o durante la visita in clinica, in quanto consentono ai pazienti e ai familiari di riflettere sulle conversazioni e sull'opportunità di creare e porre domande (Patient Information Forum 2010). È buona prassi condurre conversazioni approfondite con i pazienti in almeno due occasioni prima del consenso al trapianto e del ricovero. Spesso la risorsa del paziente è il

TC, che può chiamare per porgli domande quando emergono. Sono disponibili molti ottimi opuscoli informativi per i pazienti e i loro familiari che desiderano farsi un'idea generale della procedura; alcuni sono generici e altri specifici per la malattia. Le informazioni devono essere fornite al paziente all'inizio del suo percorso di trapianto, ove appropriato. Il consenso al trapianto deve essere ottenuto prima del ricovero e prima che il donatore in circostanze di trapianto allogeneico inizi qualsiasi terapia di mobilizzazione. Ogni Paese avrà una legislazione diversa da seguire e le linee guida in merito saranno disponibili nei rispettivi centri. Il consenso deve essere ottenuto dal personale medico che ha ricevuto una formazione appropriata e documentata per il consenso al trattamento medico e agli esami. In genere, per quanto riguarda il consenso al trapianto, a causa della sua complessità e del rischio significativo di mortalità, sarebbe considerato ragionevole che fosse ottenuto dal consulente del paziente o dal suo sostituto designato, per garantire che tutti i fattori e i dubbi noti siano gestiti in modo appropriato.

Il consenso e le informazioni fornite al paziente devono essere equilibrati per quanto riguarda il rischio di malattia. Vengono identificate le indicazioni e l'idoneità dei potenziali candidati al trapianto, come indicato dalle linee guida dell'EBMT e dalla politica locale. Tuttavia, le decisioni sono responsabilità dei team medici con il contributo di altri membri del team multidisciplinare (MDT) in base alle linee guida dell'EBMT; tuttavia, il paziente deve essere d'accordo e pienamente informato sul processo, e la decisione finale di procedere deve sempre avvenire insieme al paziente, con un supporto e una guida appropriati.

Durante il processo di consenso, i pazienti devono essere informati del motivo del trapianto e dei rischi e dei potenziali benefici associati alla procedura; ciò varierà a seconda del condizionamento, dei fattori di rischio individuali e del donatore scelto. Le informazioni devono includere (senza pretesa di esaustività) il rischio di GVHD, infezione, sanguinamento, danno/insufficienza multiorgano, infertilità, perdita di capelli, dolore e possibilità di decesso.

Anche il consenso alla raccolta dei dati è importante ed è in linea con l'atto di protezione dei dati fin dal 1998 e consente all'EBMT di raccogliere informazioni anonime sul trapianto, sui gruppi di malattia e sugli esiti, consentendo sviluppi, tendenze e opportunità di ricerca futuri.

I pazienti devono fornire il consenso affinché il proprio centro invii queste informazioni.

4.3 Informazioni e consensi nella popolazione pediatrica

Il consenso informato è una parte essenziale della pratica sanitaria. L'autorizzazione dei genitori e l'assenso dei bambini sono un processo attivo che coinvolge adulti e bambini nella loro assistenza sanitaria. La pratica pediatrica è speciale, in quanto la maturazione dello sviluppo consente, nel tempo, di aumentare l'inclusione del parere del bambino e dell'adolescente nel processo decisionale medico nella pratica clinica e nella ricerca (Katz et al. 2016).

Un paziente pediatrico o minore può essere definito come un paziente che non ha raggiunto la maggiore età legale (nella maggior parte dei Paesi, 18 anni), un paziente di età inferiore a 18 anni. Per adolescente si intende una persona in transizione tra età infantile ed età adulta, classicamente definita come un'età compresa tra 13 e 18 anni. Per bambino si intende una persona di età compresa tra 1 e 12 anni e per neonato si intende una persona nel primo anno di vita (Katz et al. 2016).

I bambini e i genitori hanno il diritto di partecipare in modo consapevole a tutte le decisioni riguardanti la loro assistenza sanitaria, in modo da poter dare il proprio consenso informato. La partecipazione al processo decisionale richiede informazioni anticipate su tutte le misure che devono essere adottate. Il diritto dei bambini di partecipare alla propria assistenza sanitaria richiede che i membri del personale creino un ambiente basato sulla fiducia. I membri del personale devono essere in grado di ascoltare, condividere le informazioni e offrire una guida affidabile. Devono rispettare il diritto dei bambini di esprimere il proprio punto di vista in tutte le questioni che li riguardano, dare il dovuto peso alla loro opinione in base alle loro competenze e rendere un'interpretazione culturalmente appropriata del punto di vista del bambino e accettare che i bambini abbiano il diritto di non esprimere un'opinione o di esprimere il proprio punto di vista attraverso i loro genitori (European Association for Children in Hospital 2016).

La Carta di EACH precisa che i diritti dei bambini e dei genitori al consenso informato

richiedono che i membri del personale rispettino la capacità e la competenza del bambino e dei suoi familiari. Il personale deve fornire informazioni adeguate e tempestive al bambino e ai genitori in merito alle sue condizioni di salute, allo scopo e al valore del trattamento, al processo e ai rischi. Devono offrire informazioni adeguate e affidabili sulle forme alternative di trattamento. Devono consigliare e sostenere il bambino e i genitori nella valutazione del corso d'azione proposto e riconoscere e prendere sul serio le conoscenze e l'esperienza del bambino e dei genitori in merito alle condizioni generali di salute o alle condizioni attuali del bambino. (European Association for Children in Hospital 2016).

I bambini hanno il diritto di esprimere le proprie opinioni e possono non essere d'accordo con i genitori. A condizione che siano abbastanza maturi da prendere decisioni nel proprio migliore interesse, il personale deve rispettare il parere del bambino, a seconda delle disposizioni di legge nazionali. Il personale è tenuto a procedere con la massima attenzione per valutare correttamente la situazione. Il personale ospedaliero deve inoltre garantire che siano offerti ai genitori la necessaria consulenza e supporto (European Association for Children in Hospital 2016).

4.4 Ruolo della valutazione del rischio e punteggi di co-morbilità

Il trapianto comporta un rischio significativo di morbilità e mortalità, e questi devono essere presi in considerazione per quanto riguarda la "necessità" del trapianto, in base al rischio della malattia, rispetto al rischio del trapianto; spesso ciò può essere finemente equilibrato. L'idoneità deve essere personalizzata in base alle esigenze e ai requisiti di ciascun paziente e spiegata in dettaglio al paziente in merito alle decisioni.

Alcuni pazienti non sono esclusivamente affetti dalla malattia o dal disturbo ematologico e possono presentare altri fattori che devono essere presi in considerazione. La presenza di una o più malattie o disturbi insieme a una diagnosi primaria è chiamata co-morbilità, che può essere psicologica o fisica e può includere malattie come diabete, malattie cardiache, respiratorie o renali. A volte considerazioni sociali e pratiche possono escludere un paziente dal sottoporsi a trapianto di cellule staminali, ma lo scopo degli infermieri resta mirare a offrire supporto, ove possibile, per garantire che possano essere fornite le migliori opzioni di trattamento.

Da svariati anni vengono utilizzati strumenti quali gli indici di co-morbilità per predire gli esiti nei pazienti oncologici, e alcuni di questi strumenti convalidati, come l'Indice di co-morbilità di Charlson (ICC), prendono in considerazione l'anamnesi medica per stimare una prognosi o la mortalità a 1 anno. A ogni fattore viene assegnato un numero di punteggio pari a 1, 2, 3 o 6. I pazienti possono presentare più di un disturbo in ciascun gruppo, il che aumenta chiaramente il rischio; tuttavia, l'ICC non è stato ritenuto necessariamente rilevante per i pazienti sottoposti a TCSE, poiché i fattori all'interno dei gruppi sarebbero già stati spesso considerati motivo di esclusione al trapianto e non riflettevano le morbilità frequenti manifestate dai pazienti ematologici (Sorrer et al. 2005). Successivamente, è stato ideato l'Indice di co-morbilità specifico per il trapianto di cellule ematopoietiche (*Hematopoietic Cell, Transplantation-specific comorbidity Index, HCTI*), considerato più rilevante per il TCSE. Questo strumento riflette le condizioni che alcuni dei pazienti affrontano prima del trapianto, che possono essere dovute a precedenti terapie utilizzate per trattare la malattia oppure la malattia stessa, e possono essere utilizzate per valutare la potenziale co-morbilità prima del trapianto allogenico.

Nel performance status di Karnofsky (*Karnofsky Performance Status, KPS*) vi sono punteggi che vanno da 0 a 100 (0, ovvero deceduto, e 100, normale senza problemi relativi alle attività quotidiane o senza presenza di malattia).

Il KPS può essere utilizzato per dedurre la prognosi di un paziente e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane. A seconda dell'indicazione per il trapianto e del benessere del paziente prima di iniziare il condizionamento, un KPS può limitare le opzioni ed essere indicativo dell'esito (Karnofsky et al. 1948).

100	Normale; nessun disturbo; nessuna evidenza di malattia
90	In grado di svolgere le normali attività; segni o sintomi minori di malattia
80	Attività normale con sforzo; alcuni segni o sintomi di malattia
70	Si prende cura di sé; non è in grado di svolgere le normali attività o di svolgere un lavoro attivo
60	Richiede assistenza occasionale, ma è in grado di prendersi cura della maggior parte delle proprie esigenze personali
50	Richiede notevole assistenza e cure mediche frequenti
40	Disabile; necessita di attenzione e assistenza speciali

30	Gravemente disabile; il ricovero ospedaliero è indicato sebbene il decesso non sia imminente
20	In gravi condizioni; ricovero ospedaliero necessario; trattamento di supporto attivo necessario
10	Moribondo; processi fatali che progrediscono rapidamente
0	Deceduto

I punteggi delle prestazioni post-trapianto possono essere utilizzati per determinare il trattamento in corso. Analogamente al KPS, il punteggio di Lansky è specifico per i bambini e le attività che dovranno svolgere (Lansky et al. 1987) e potrebbe essere lo strumento preferito in ambito pediatrico.

100	Completamente attivo, normale
90	Restrizioni minori nell'attività fisica intensa
80	Attivo, ma si stanca più rapidamente
70	Maggiore limitazione del gioco e minore tempo trascorso nell'attività di gioco
60	In continuo movimento, ma gioco attivo minimo; si tiene occupato svolgendo attività più tranquille
50	Sdraiato per gran parte della giornata, ma si veste; nessun gioco attivo, partecipa a tutti i giochi e le attività tranquilli
40	Principalmente a letto; partecipa ad attività tranquille
30	Costretto a letto; necessità di assistenza anche per il gioco tranquillo
20	Dorme spesso; gioco completamente limitato ad attività molto passive
10	Non gioca; non si alza dal letto
0	Non responsivo

Anche la scala ECOG è anche comunemente utilizzata presso il centro e spesso è una misurazione delle prestazioni, in particolare negli studi clinici e nella terapia CART.

4.4.1 Performance status ECOG

Sviluppato dall'Eastern Cooperative Oncology Group (Gruppo orientale cooperativo di oncologia), Robert L. Comis, MD, Presidente del Gruppo ^a

Grado	Performance status ECOG
0	Completamente attivo, in grado di svolgere tutte le prestazioni pre-malattia senza restrizioni
1	Limitato nelle attività fisicamente impegnative, ma deambulante e in grado di svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, ad es. lavori domestici leggeri, lavoro d'ufficio
2	Deambulante e in grado di prendersi cura di sé, ma non in grado di svolgere alcuna attività lavorativa; attivo per circa il 50% delle ore di veglia
3	In grado di prendersi cura di sé solo in modo limitato; costretto a letto o a sedere per più del 50% delle ore di veglia
4	Completamente disabile; non in grado di prendersi cura di sé; totalmente costretto a letto o a sedere

Grado	Performance status ECOG
5	Deceduto

^a Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655

4.5 Preservazione della fertilità

Con l'avanzamento dei trattamenti, sempre più donne e bambine guariscono da un tumore o da una malattia ematologica, ma successivamente possono essere private della funzione ovarica o esposte a menopausa prematura a causa della tossicità ovarica dei trattamenti. Qualsiasi paziente sottoposto a terapia che potrebbe compromettere la fertilità deve essere indirizzato in base al percorso di indirizzamento locale.

La fertilità è una preoccupazione ben nota e significativa per i pazienti sottoposti a chemioterapia +/- radioterapia ad alto dosaggio. Tuttavia, il rischio per la fertilità dipende dal trattamento ricevuto e dall'età del soggetto al momento del trapianto. Le evidenze indicano che alcuni giovani pazienti di età inferiore ai 16 anni al momento del trapianto possono recuperare una certa funzione gonadica in età adulta (Suhag et al. 2015); tuttavia, ciò dipende dalla terapia di condizionamento, sebbene la maggior parte dei pazienti trattati sarà resa infertile in conseguenza del trattamento. Nei pazienti di sesso maschile, vi sono evidenze che dopo la terapia di induzione la spermatogenesi possa recuperare dopo 5-10 anni dal trattamento, ma è un dato molto variabile (Tal et al. 2000; Viviani et al. 1999). I tassi di azoospermia variano dal 10% al 70% nei soggetti di sesso maschile dopo il trapianto di cellule staminali; anche in questo caso, ciò dipende spesso dagli agenti di condizionamento impiegati (Anserini et al. 2002; Jacob et al. 1998).

Le opzioni per la fertilità devono essere spiegate prima dell'inizio di QUALSIASI regime chemioterapico e, pertanto, molti pazienti dovrebbero aver già svolto un colloquio sulla preservazione della fertilità prima che vengano fornite le spiegazioni sul trapianto, in particolare se hanno ricevuto una terapia di induzione per la loro diagnosi. Tuttavia, è anche essenziale chiarire e spiegare in dettaglio questo aspetto prima del condizionamento del trapianto.

Sebbene la funzione ovarica sia maggiormente influenzata dalla chemioterapia e sicuramente dai regimi ad alto dosaggio, la preservazione della

fertilità femminile rimane un aspetto impegnativo. I prelievi di ovociti non sono spesso utilizzabili per una fecondazione successiva. La fecondazione in vitro (FIV) seguita da conservazione degli embrioni può essere più efficace, ma richiede 2-3 settimane di rotazione intorno al ciclo mestruale e non è sempre fattibile, specialmente nelle pazienti con nuova diagnosi di malattia aggressiva. Dopo il trapianto, gli ovuli di una donatrice possono rappresentare una possibilità per alcune donne con opzioni limitate, e ciò deve essere valutato nel corso di un colloquio esaustivo con uno specialista in fertilità.

Ai pazienti di sesso maschile deve essere proposta la conservazione dello sperma prima dell'inizio di qualsiasi trattamento. La radioterapia e gli agenti alchilanti, tra gli altri, hanno un grave impatto sugli spermatozoi. Ipotizzando la pratica della masturbazione, è molto più semplice da organizzare rispetto alle pazienti di sesso femminile. Di solito può essere organizzata ed eseguita rapidamente in un reparto di andrologia. Una volta raccolto, il liquido seminale viene analizzato per rilevare il numero di spermatozoi, la motilità e la qualità. La qualità dello sperma può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la malattia e il benessere attuale del paziente.

4.6 Preservazione della fertilità nella popolazione pediatrica

Negli ultimi anni, il numero di sopravvissuti a lungo termine dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è notevolmente aumentato. I regimi preparatori sono associati a un alto rischio di infertilità. L'infertilità è considerata un effetto tardivo importante nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) (Borgmann-Staudt et al. 2012).

L'infertilità indotta dai farmaci citostatici dipende dal tipo e dal dosaggio del farmaco utilizzato e anche dall'età dei pazienti al momento del trattamento.

Più di due terzi degli ex pazienti pediatrici che avevano ricevuto un TCSE allogenico hanno mostrato segni di compromissione della fertilità. I fattori di rischio significativi erano l'irradiazione corporea totale (*Total Body Irradiation*, TBI) per i soggetti di sesso maschile e il busulfano (Bu) per quelli di sesso femminile (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Per quanto riguarda la radioterapia, le variabili per il rischio di infertilità includono anche:

- Età e maturità evolutiva del paziente.
- Dose e frazionamento della terapia.
- Sito della radioterapia.

La dose letale mediana per gli ovociti della radioterapia è inferiore a 2 Gy e la produzione di spermatozoi è suscettibile di danni a dosi superiori a 1,2 Gy; la funzione delle cellule di Leydig testicolari sembra essere presente a dosi di radiazioni fino a 20 Gy (Fallat et al. 2008).

Gli agenti alchilanti, come ciclofosfamide e busulfano, che sono stati spesso utilizzati nel trattamento dei tumori infantili, sono molto più gonatotossici rispetto ad altri agenti chemioterapici (Schmidt et al. 2010).

L'ipogonadismo è comune dopo il TCSE (Sklar et al. 2001; Smith et al. 2014). Sia nei bambini che nelle bambine, l'ipogonadismo ipergonadotropo (insufficienza gonadica primaria) è più comune dell'ipogonadismo ipogonadotropo (dovuto a disfunzione ipotalamo-ipofisaria) (Baker et al. 2009).

I bambini con ipogonadismo ipogonadotropo presentano assenza di produzione di ormoni sessuali, pubertà ritardata, ritardo della crescita puberale e una diminuzione dell'altezza finale dell'adulto (Bourguignon et al. 1988).

Il tipo di presentazione dipende dallo stato puberale al momento del TCSE (Dvorak et al. 2011; Sanders et al. 2011). Lo stato puberale è definito in due categorie: "Prepuberale" per i bambini fino a 12 anni e "puberale" per i bambini di età pari o superiore a 13 anni al momento del TCSE (Borgmann-Staudt et al. 2012).

La prima manifestazione di una ridotta produzione di ormoni sessuali è il ritardo della pubertà nei pazienti prepuberi, ma i pazienti di età maggiore possono mostrare uno sviluppo puberale asincrono o incompleto, amenorrea primaria o secondaria e infertilità dovuta ad azoospermia o menopausa prematura. Gli steroidi sessuali sono necessari anche per il picco di crescita durante l'adolescenza. La pubertà tardiva o incompleta si verifica in circa il 57% dei soggetti di sesso femminile e nel 53% di quelli di sesso maschile (Dvorak et al. 2011; Sanders et al. 2011).

Nei soggetti di sesso maschile prepuberi, l'unica opzione in questo caso è il congelamento del tessuto testicolare. Le opzioni per l'uso sono il trapianto autologo, lo xenotrapianto o la maturazione in vitro. Nessun bambino è mai

nato dall'uso di tessuto per test prepuberale. Nei soggetti di sesso maschile post-puberale, l'opzione più comune in questo caso è il congelamento dello sperma eiaculato, ma anche la conservazione del tessuto testicolare è una possibilità (Shenfield 2004).

4.6.1 Consulenza sulla fertilità

Alcuni studi evidenziano la necessità di una consulenza completa per i pazienti sottoposti a TCSE, in particolare per coloro che ricevono regimi preparativi a base di TBI o busulfano e per i loro genitori in merito alle misure di preservazione della fertilità (Borgmann-Staudt et al. 2012).

Fornire consulenza ai pazienti in età fertile o ai loro genitori in merito alla futura fertilità quando si trovano di fronte a una diagnosi di tumore potenzialmente letale è difficile, ma estremamente importante. Pertanto, il team sanitario ha la responsabilità di effettuare uno screening per identificare questi pazienti, educarli in modo che possano prendere una decisione consapevole il più rapidamente possibile e disporre di un team pronto a preservare la fertilità una volta presa una decisione.

4.6.2 Quando?

La consulenza al momento della diagnosi primaria sarebbe ideale.

Nell'attuale era terapeutica, le cure ottimali per i pazienti pediatrici oncologici includono opzioni di preservazione della fertilità al momento della diagnosi prima delle esposizioni terapeutiche che possono causare azoospermia. La conservazione degli spermatozoi può essere proposta anche a pazienti puberali precoci, mentre lo sviluppo di metodi per preservare la spermatogonia da pazienti prepuberali rappresenta un'area di ricerca attiva (Dilley 2007).

4.6.3 Problemi

La preservazione della fertilità è spesso possibile, ma per preservare l'intera gamma di opzioni, gli approcci di preservazione della fertilità devono essere spiegati il prima possibile, prima dell'inizio del trattamento. La spiegazione può ridurre lo stress e migliorare la qualità della vita. Le spiegazioni devono essere documentate nella cartella clinica (Loren et al. 2013).

Nel 2015, la *Rete nordica e Società nordica di ematologia e oncologia pediatrica (Nordic Network and Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, NOPHO)* ha rivisto le sue Raccomandazioni sulla preservazione della fertilità (*Recommendations on Fertility Preservation, RFP*) per bambine e ragazze affette da tumore infantile:

“Tutte le bambine devono essere esaminate in merito allo sviluppo puberale (stadiazione di Tanner e anamnesi mestruale) alla diagnosi e devono essere informate del rischio di compromissione della fertilità dopo il trattamento programmato”.

4.6.4 Chi?

A questo proposito, nel 2013 è stato rivisto il linguaggio originale utilizzato dalla Società Americana di oncologia clinica (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*): Il termine “oncologo” è stato sostituito con “professionista sanitario” per includere oncologi medici, oncologi radioterapisti, oncologi ginecologici, urologi, ematologi, oncologi pediatrici e chirurghi, nonché infermieri, assistenti sociali, psicologi e altri operatori non medici.

Per quanto riguarda il ruolo dei professionisti sanitari nel consigliare ai pazienti le opzioni di preservazione della fertilità, ASCO raccomanda che:

- Tutti i professionisti sanitari oncologici siano preparati a spiegare l'infertilità come potenziale rischio della terapia. Questa spiegazione deve avere luogo il prima possibile una volta effettuata la diagnosi di tumore e prima della formulazione di un piano di trattamento. (Loren et al. 2013 *Recommendations for Fertility Preservation for Patients with Cancer*).
- Tuttavia, ciò che rimane poco chiaro è il modo in cui debbano essere intraprese queste spiegazioni, se vadano proposte a tutti i pazienti e quali membri del team oncologico sono responsabili di comunicare con i pazienti in merito a questi rischi e alle opzioni disponibili (Nobel Murray et al. 2015).

Nel 2008, il comitato di bioetica, 2006–2007, dell'Accademia americana di pediatria (*American Academy of Paediatrics, AAP*) pubblicato in questa relazione tecnica, ha esaminato le Linee guida per la consulenza di genitori e pazienti sulle opzioni di preservazione della fertilità nei bambini e negli adolescenti affetti da tumore.

“La valutazione dell’idoneità per la preservazione della fertilità dovrebbe coinvolgere un team di specialisti, tra cui un oncologo pediatrico e/o un oncologo radioterapista, uno specialista in fertilità, un anestesista e un professionista della salute mentale.

1. La crioconservazione dello sperma deve essere proposta, ove possibile, ai pazienti di sesso maschile o alle famiglie di adolescenti di sesso maschile.
2. Le attuali opzioni di preservazione della fertilità per le bambine e le adolescenti devono essere considerate sperimentali e vengono proposte solo presso istituti selezionati nell’ambito di un protocollo di ricerca.
3. Nel prendere in considerazione le azioni per preservare la fertilità del figlio/a, i genitori devono considerare il suo assenso, i dettagli della procedura implicata e se tali procedure siano di comprovata utilità o di natura sperimentale.

In alcuni casi, dopo tale considerazione, può essere opportuno agire per preservare la fertilità del figlio/a.

4. Nonostante non siano disponibili opzioni per i bambini, le istruzioni relative alla disposizione di gameti, embrioni o tessuto gonadico conservati in caso di decesso, indisponibilità o altra contingenza del paziente devono essere legalmente delineate e comprese da tutte le parti, incluso il paziente, se possibile.
5. I timori per il benessere della prole rispetto al rischio futuro di tumore non dovrebbero essere un motivo per negare l’assistenza riproduttiva a un paziente” (Fallat et al. 2008).

Tuttavia, nel 2015, la Rete nordica e Società nordica di ematologia e oncologia pediatrica (NOPHO) ha rivisto la raccomandazione fornita nel 2012.

4.6.5 Raccomandazioni sulla preservazione della fertilità per bambine e ragazze affette da tumore infantile

4.6.5.1 Dopo il trattamento

A tutte le bambine che hanno ricevuto agenti alchilanti o irradiazione addominale deve essere proposto l’indirizzamento a un ginecologo o a uno specialista in fertilità per la valutazione, la

consulenza e la considerazione della possibilità di iperstimolazione ovarica e crioconservazione degli ovociti.

4.6.5.2 Bambine mestruate

Se la bambina ha già le mestruazioni, è abbastanza matura da fornire il consenso informato e deve fronteggiare una terapia oncologica con rischio molto elevato di infertilità, la terapia può essere ritardata di 1-2 settimane ed è possibile prendere in considerazione l’iperstimolazione ovarica e la crioconservazione degli ovociti. L’oncologo responsabile deve essere consultato per assicurarsi che non siano presenti controindicazioni, come disturbi emorragici o un ritardo eccessivo della terapia antitumorale, a tali procedure. La bambina deve ottenere informazioni adeguate alla sua età.

4.6.5.3 Tutte le bambine, a prescindere dallo stadio di maturazione

Deve essere fatto tutto il possibile per ridurre al minimo l’esposizione alle radiazioni alle ovaie, come la pianificazione ottimale della dose e la modalità di irradiazione, la schermatura e l’ooforopessi. Le conoscenze attuali indicano che una dose di radiazioni inferiore a 10 Gy può preservare una certa funzione ovarica.

Alle bambine in procinto di ricevere o che già ricevono trattamenti oncologici associati a un rischio molto elevato di infertilità potrebbe essere proposta la procedura sperimentale di crioconservazione del tessuto corticale ovarico.

Nelle bambine in età mestruale, la crioconservazione del tessuto ovarico può precedere l’iperstimolazione ovarica controllata (vedere sopra). L’oncologo responsabile deve essere consultato per assicurarsi che non siano presenti controindicazioni a tali procedure.

4.6.6 Raccomandazioni sulla preservazione della fertilità per bambini e ragazzi affetti da tumori pediatrici

4.6.6.1 Soggetti di sesso maschile puberali e post-puberali

A tutti i soggetti di sesso maschile sufficientemente maturi da produrre sperma deve essere proposta la crioconservazione dello sperma prima dell’inizio del trattamento oncologico con potenziale effetto gonadotossico (ovvero, tutte le chemioterapie e

radioterapie in cui le gonadi si trovano nel campo delle radiazioni).

Tutti i bambini devono essere esaminati in merito allo sviluppo puberale (stadiazione di Tanner e volume testicolare). Se il volume dei testicoli è compreso tra 6 e 8 ml, vi è una ragionevole probabilità della presenza di spermatozoi in un eiaculato.

Il bambino deve essere informato da un professionista, appositamente assegnato a questo scopo, ad es. un andrologo, un endocrinologo pediatrico o uno specialista in fertilità, in base alla disponibilità e alle routine locali. È importante che l'autonomia del bambino sia rispettata e che gli venga proposta l'opportunità di una consultazione individuale.

Se il bambino non è in grado di produrre un eiaculato, potrebbero essere proposti metodi alternativi come la stimolazione con vibratori o l'elettrostimolazione in anestesia.

Se il bambino non è in grado di produrre un eiaculato o presenta azoospermia, può essere presa in considerazione una procedura invasiva per recuperare lo sperma testicolare, a condizione che il soggetto sia motivato. L'oncologo pediatrico responsabile deve prima essere consultato per assicurarsi che non siano presenti controindicazioni (come il rischio di diffusione del tumore (per es. nella leucemia linfoblastica acuta [LLA]) o disturbi emorragici) a tali procedure.

Il bambino e i suoi genitori devono ottenere informazioni verbali e scritte sulle procedure e sulle implicazioni legali. L'informazione deve essere adattata all'età del bambino, che deve dare il consenso informato alla crioconservazione.

4.6.6.2 Bambini prepuberi

Ai bambini in procinto di ricevere trattamenti oncologici associati a un rischio molto elevato di infertilità, potrebbe essere proposta la procedura sperimentale di crioconservazione bioptica testicolare. Al momento, non esistono metodi per garantire la fertilità dopo tali procedure; pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche. Poiché il numero dei pazienti è limitato, la crioconservazione e la ricerca devono essere effettuate a livello centrale.

I genitori e, se l'età lo consente, il bambino devono ottenere informazioni verbali e scritte sul progetto di ricerca e fornire il consenso informato alla crioconservazione e alla partecipazione alla ricerca.

4.6.7 Tecniche

L'obiettivo della crioconservazione dei tessuti ovarici è quello di mantenere la vitalità del tessuto dopo la conservazione a lungo termine. È la base per tutte le forme di preservazione della fertilità per chi è affetto da tumore. La crioconservazione richiede il raffreddamento del tessuto da 37°C alla temperatura dell'azoto liquido (-196°C), la conservazione a questa temperatura e il successivo riscaldamento a 37°C.

I segmenti di corteccia ovarica congelata possono essere utilizzati per il successivo scongelamento e trapianto nella sede ovarica (ortotopica) o in qualche altra sede (eterotopica). La corteccia ovarica è utilizzata perché questa parte dell'ovaio è particolarmente ricca di follicoli primordiali. Affinché i crioconservanti possano penetrare nel tessuto, le strisce corticali devono avere uno spessore non superiore a 2 mm. I campioni di tessuto prelevati da pazienti oncologici devono essere valutati da un patologo per rilevare la presenza di eventuali cellule tumorali metastatiche (Agarwal e Chang 2007).

Il semenarca si verifica in un'ampia fascia d'età ed è associato a un volume testicolare altamente variabile, anche in soggetti con volumi testicolari inferiori a 5 ml, stadio 1 dei peli pubici o entrambi. Pertanto, la valutazione intraoperatoria del campione bioptico al momento del prelievo del tessuto è stata indicata come utile per l'assegnazione del tessuto a uno specifico protocollo di congelamento (Anderson et al. 2015).

Per i pazienti puberali nei quali si è verificata la spermatogenesi completa, la crioconservazione del liquido seminale è un'opzione ben consolidata. Si raccomanda che a tutti gli uomini e agli adolescenti venga proposta la crioconservazione del liquido seminale per i pazienti prepuberi e i pazienti puberi che non sono in grado di produrre un campione di liquido seminale; gli approcci per la preservazione della fertilità sono sperimentali (Anderson et al. 2015).

La crioconservazione dello sperma dopo la masturbazione è il metodo più consolidato ed efficace di preservazione della fertilità nei soggetti di sesso maschile. Lo sperma deve essere raccolto prima dell'inizio della terapia antitumorale per via del rischio che l'integrità del DNA spermatico o la qualità del campione siano compromesse.

Tuttavia, i recenti progressi nei laboratori di andrologia e nelle tecniche di procreazione assistita consentono il congelamento e l'uso futuro

di una quantità molto limitata di spermatozoi; la raccolta di sperma attraverso la masturbazione negli adolescenti può essere compromessa da imbarazzo e problemi di consenso informato. Metodi alternativi per ottenere gli spermatozoi oltre alla masturbazione includono aspirazione o estrazione testicolare, elettro-eiaculazione sotto sedazione o in anestesia o da un campione di urina post-masturbazione. Gli aspirati testicolari non congelano bene e non possono essere utilizzati come metodo di conservazione dello sperma (Fallat et al. 2008).

4.6.8 Opzioni di preservazione della fertilità per bambini e ragazzi con distinzione tra opzioni consolidate e sperimentali

- Nei bambini prepuberi, prima dell'insorgenza della spermatogenesi, la biopsia testicolare e la crioconservazione sono opzioni (sperimentali). Nei pazienti di sesso maschile puberi e post-puberi, la capacità di produrre un eiaculato contenente sperma consente la crioconservazione dello sperma (dato confermato); se ciò non è possibile, è necessaria la biopsia testicolare con crioconservazione dello sperma o del tessuto.
- Nelle bambine prepuberi, la stimolazione ovarica è inappropriata, pertanto può essere proposta la crioconservazione del tessuto ovarico (sperimentale). Dopo la pubertà, la crioconservazione è un'opzione, ma la stimolazione ovarica consente il recupero degli ovociti maturi per la crioconservazione o degli embrioni dopo la fecondazione (dato verificato) (Anderson et al. 2015).
- *Sicurezza del tessuto in relazione alla contaminazione con cellule tumorali/leucemiche.* La contaminazione tumorale nel tessuto criopreservato è una controindicazione per il ri-trapianto. Sono in corso studi sperimentali riguardanti la maturazione in vitro degli ovociti per la fecondazione da tale tessuto. Sono necessarie ulteriori ricerche. I genitori e, se l'età lo consente, la bambina devono ottenere informazioni verbali e scritte sulla procedura sperimentale, sui rischi associati e sulle implicazioni legali e fornire il consenso informato alla crioconservazione (NOPHO).
- Nell'interesse del bambino, il PDWP raccomanda che la consulenza sulle

opportunità di preservazione della fertilità (*Fertility Preservation, FP*) debba essere proposta a ciascun paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali (SCT), come parte degli esami preliminari al trapianto di cellule staminali. Il PDWP raccomanda che tali consigli siano offerti da un gruppo operativo dedicato e formato che può includere il personale medico dell'unità di trapianto di cellule staminali, nonché specialisti in preservazione della fertilità. Deve essere presa in considerazione la presenza nella task force di counselling di personale infermieristico dedicato e psicologi, per creare una più ampia opportunità di comunicazione per il paziente, che potrebbe essere più a suo agio con personale non medico (Dalle et al. 2017).

4.6.8.1 Risolvere le disuguaglianze

- I costi della preservazione della fertilità spesso non sono coperti dall'assicurazione. (Klipstein et al. 2020) Le opzioni di preservazione della fertilità sperimentali in alcuni casi possono essere finanziate da un protocollo di ricerca per consentire che vi siano costi minimi o assenti a carico del paziente. Le terapie di per sé possono essere costose. Una volta che non saranno più considerati sperimentali, il costo sarà a carico delle famiglie dei bambini che li utilizzeranno in futuro, nella misura in cui l'assicurazione non fornisca copertura. (Klipstein et al. 2020).
- L'accesso alle opzioni di trattamento per la preservazione della fertilità (PF), nonché ai relativi finanziamenti, differisce significativamente in tutta Europa (Dalle et al. 2017).
- L'EBMT PDWP ha stabilito raccomandazioni per la diagnosi e le procedure preventive che devono essere proposte a tutti i bambini e gli adolescenti in Europa che devono sottoporsi a TCSE allogenico salvavita e fornire sufficienti evidenze scientifiche per il finanziamento di queste procedure da parte dei sistemi sanitari in Europa (Dalle et al. 2017).
- Considerando la complessità e la natura multidisciplinare delle tecniche di PF, il PDWP raccomanda che il gruppo operativo per la FP di ciascun centro sia responsabile di: Identificare il supporto/i vincoli economici che possano limitare la disponibilità di diverse tecniche in diversi centri e di spiegarli chiaramente alle famiglie (Dalle et al. 2017).

4.6.9 sessualità negli adolescenti e nei giovani adulti

I bambini a rischio di compromissione della crescita a seguito della terapia antitumorale devono essere esaminati regolarmente, e loro crescita deve essere tracciata su un grafico di crescita appropriato.

Il monitoraggio deve essere più frequente dal momento dell'insorgenza prevista della pubertà nel corso della fusione delle cartilagini di accrescimento fino alla completa maturazione sessuale (Nobel Murray et al. 2015).

Anche se sappiamo che, dopo il trapianto, alcuni adulti manifestano problemi psicologici e sociali, non vi è alcuna informazione in letteratura sulla popolazione di "adolescenti e giovani adulti" (*Adolescents and Young Adults*, AYA) sottoposta a TCSE (Cooke et al. 2011).

La popolazione AYA affetta da tumore è un gruppo vulnerabile per una varietà di ragioni sociali, psicologiche e di sviluppo. I pazienti AYA possono anche presentare disturbi della funzione endocrina, alterazione della propria immagine corporea e problemi sessuali (Cooke et al. 2011).

Chi deve essere responsabile di parlare con i bambini? È impossibile prendere in considerazione le interazioni genitore-figlio sul tema della fertilità senza inquadrare il problema all'interno dell'argomento più ampio e complicato delle conversazioni genitore-figlio in merito alla sessualità, dato che le due cose sono strettamente collegate. Il disagio nell'area generale delle conversazioni sulla sessualità avrà un impatto sulla volontà dei genitori e sulla loro percezione della propria competenza nella conversazione sulla fertilità, specialmente in un momento di forte stress (Clayman et al. 2007). La letteratura in fase di ampliamento sulle conversazioni genitore-figlio in merito alla sessualità riflette la tendenza delle madri a parlare di questo argomento più frequentemente con i figli, in particolare con le femmine; anche quando sono coinvolti entrambi i genitori, è più probabile che parlino di sessualità con le figlie piuttosto che con i figli (Clayman et al. 2007).

Nel 2006, lo studio di Sloper ha concluso che è stata posta enfasi sulla necessità per i professionisti di sollevare il tema prima, più frequentemente, in modo poco impegnativo e senza ambiguità. Gli intervistati desideravano che i professionisti li trattassero come partner, dando quindi priorità al loro contributo rispetto ai genitori.

4.6.10 Conclusione

Affrontare la preservazione della fertilità al momento della diagnosi di tumore è difficile anche per un paziente giovane adulto. Questo problema è ancora più complesso per i pazienti pediatrici in cui il processo decisionale in genere è pertinenza dei genitori, ma in cui gli alti tassi di sopravvivenza al tumore aumentano la possibilità che i sopravvissuti debbano affrontare l'infertilità più avanti nella vita. I genitori e i pazienti adolescenti riferiscono che ottenere una buona salute è la cosa più importante e che, sebbene siano interessati alle opzioni di preservazione della fertilità, potrebbero non essere disposti a ritardare il trattamento per il perseguimento di tali opzioni. L'assistenza ottimale per i pazienti oncologici pediatrici sottoposti a terapia gonadotossica deve includere l'arruolamento nelle sperimentazioni disponibili che continueranno a perfezionare le conoscenze sugli effetti della terapia sulla fertilità per i pazienti di entrambi i sessi. I pazienti e le famiglie necessitano di informazioni al momento della diagnosi in merito al potenziale impatto della terapia sulla fertilità, nonché di un indirizzamento a specialisti appropriati per la preservazione della fertilità, quando lo si desidera. Gli studi e le risorse che consentono interventi di preservazione della fertilità come la crioconservazione ovarica devono essere ampliati; saranno fondamentali un'adeguata formazione e supporto per il personale oncologico che esegue lo screening per i pazienti a rischio. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a procedure di preservazione della fertilità prima del trattamento, è necessario un attento monitoraggio della funzione riproduttiva; le attuali tecnologie consentiranno comunque a molti di questi pazienti di procreare i propri figli biologici (Dilley 2007).

4.7 Esami preliminari al trapianto

Il TCSE è spesso considerato come parte di un percorso terapeutico, in base alla risposta della malattia e alla presentazione iniziale. Viene spesso proposto come trattamento di consolidamento per evitare una recidiva della malattia del paziente. Prima delle conversazioni relative al trapianto, è necessario valutare se il ricevente è in grado di sostenere la procedura senza rischi eccessivi, che non vi siano controindicazioni e che lo stato della malattia sia idoneo per sottoporsi alla procedura.

È improbabile che il trapianto nei pazienti con malattia recidivata o recidivante offra un beneficio sufficiente al paziente, considerati i rischi della procedura, ed è spesso considerato inutile. Devono essere effettuate valutazioni pre-trapianto (stato della malattia, analisi del sangue con stato virologico, radiologia, esami cardiaci, polmonari e renali) e i risultati di tali esami, insieme all'autorizzazione medica del donatore idoneo e alla disponibilità di cellule, sono essenziali per accertare che il trapianto sia un'opzione valida.

I risultati di questa valutazione pre-trapianto aiuteranno a orientare e adattare la modalità di trapianto: regime di condizionamento, tipo di innesto, origine delle cellule staminali e strategia post-trapianto (immunomodulazione, infusioni di linfociti da donatore [*Donor Lymphocyte Infusions, DLI*]). Consente inoltre ai medici di rilevare eventuali anomalie che potrebbero comportare complicanze post-trapianto. Questa revisione completa funge da riferimento e facilita il confronto dei risultati degli esami eseguiti prima e dopo il trapianto. In alcuni casi, gli esami preliminari/la valutazione pre-trapianto può rivelare che il rischio del trapianto è considerato eccessivo e pertanto non rappresenta più un'opzione adatta, a causa di tassi di morbilità e mortalità superiori a quelli accettabili, e tutto questo deve essere spiegato al paziente. Gli indici di morbilità menzionati in precedenza sono utili per aiutare a determinarlo.

Durante gli esami preliminari al trapianto, al paziente deve essere proposta la possibilità di incontrare altri membri del team multidisciplinare, come un assistente sociale, un dietologo, un fisioterapista e uno psicologo, ove possibile.

Gli esami preliminari al trapianto possono variare in base al centro e dipenderanno dall'indicazione clinica. L'elenco seguente non è esclusivo, ma fornisce un'indicazione degli esami preliminari richiesti prima del ricovero per il trapianto. Il coordinatore dei trapianti in genere è la persona incaricata di organizzare e raccogliere queste informazioni e i risultati.

- Emocromo completo.
- Urea ed elettroliti e profilo di funzionalità epatica.
- Valutazione del trapianto virologico comprendente i virus: HIV, epatite B, C ed E, CMV e stato del virus di Epstein-Barr (EBV).
- Aggregare e salvare il campione.
- Screening degli anticorpi anti-HLA.
- Coagulazione.

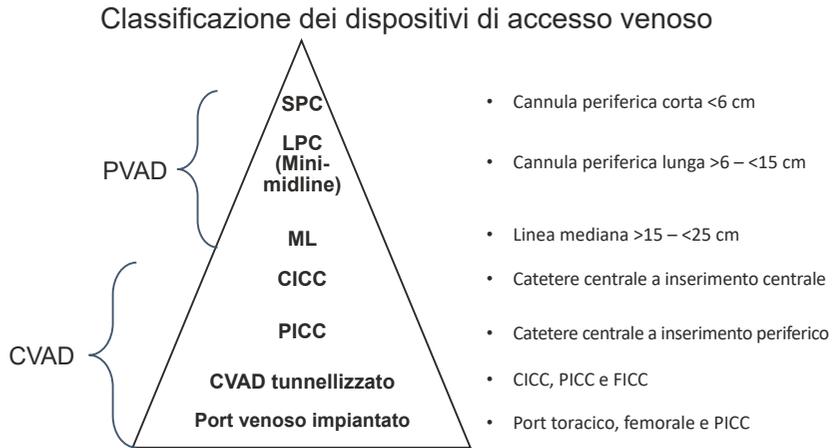
- Tipizzazione del tessuto e tipizzazione di verifica del paziente e del donatore per trapianti allogenici.
- Per i pazienti che sono stati sottoposti a pesanti trasfusioni prima del trapianto è necessario rilevare i livelli sierici di ferritina prelevati per identificare il sovraccarico di ferro, >1.000 ng/ml.
- La funzione cardiaca viene valutata mediante ecocardiografia (ECO) o scansione MUGA (l'ECO è preferibile). I soggetti sani presentano in genere valori delle frazioni di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) compresi tra il 50% e il 65%.
- Clearance della creatinina calcolata o eGFR per stimare la funzione renale.
- Test di funzionalità polmonare.
- Aspirato di midollo osseo e biopsia con trefina con citogenetica +/-, dipendente dalla malattia e dalla citogenetica alla diagnosi.
- Puntura lombare +/- chemioterapia intratecale (IT) in caso di leucemia linfoblastica acuta o malattia del SNC/altra indicazione clinica.
- TC/PET per pazienti con linfoma e altri gruppi di pazienti clinicamente indicati.
- Catetere venoso centrale a doppio lume.
- ECG: elettrocardiogramma a 12 derivazioni.

Sono necessarie raccolte cellulari sufficienti con un minimo di PBSC (*Peripheral Blood Stem Cell* [cellule staminali del sangue periferico]) (HPC-A) di $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ o MO (HPC-M) di $2,0 \times 10^8/\text{kg}$ MNC (*Mononuclear Cells* [cellule mononucleari]) per infusione, salvo diversa indicazione del consulente per il trapianto autologo e PBSC (HPC-A) di $4 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ o MO (HPC-M) di $4,0 \times 10^8/\text{kg}$ per l'infusione di cellule prelevate da un donatore. I risultati della raccolta delle cellule del donatore non sono in genere noti prima del ricovero, in quanto le cellule del donatore non sono spesso crioconservate e vengono coordinate un giorno prima dell'infusione (la politica locale può differire leggermente), ma l'autorizzazione e il consenso del donatore devono essere confermati prima del ricovero del paziente.

4.8 Dispositivi di accesso venoso: Principi di posizionamento e cura

Fin dall'introduzione dei dispositivi per accesso vascolare (*Vascular Access Devices, VAD*) nel XIX secolo e dalle prime procedure di infusione

Fig. 4.1 Classificazione dei dispositivi di accesso venoso: centrali e periferici



endovenosa (EV) durante l'epidemia di colera nel 1832 (Rivera et al. 2005), la terapia EV si sta sviluppando lentamente verso una parte del trattamento a cui tutti i pazienti ematologici saranno sottoposti. Nella maggior parte dei Paesi la terapia infusione è sottostimata, con un'elevata incidenza di complicanze. Sebbene l'effetto positivo di un team di infusione sia ben comprovato (Brunelle 2003; Rutledge e Orr 2005), la terapia EV è ancora un carico importante per la maggior parte dei pazienti. Gli operatori sanitari ancora non possiedono le conoscenze e le competenze all'avanguardia per fare la scelta giusta per i pazienti giusti e utilizzare il VAD come sarebbe opportuno. Per l'accesso venoso, sono ora disponibili diverse opzioni di VAD tra cui scegliere. La panoramica più recente dei VAD mostra tutte le opzioni attualmente disponibili (Fig. 4.1). (utilizzare la diapositiva).

In molti centri la prima opzione per l'accesso vascolare è l'inserimento di una cannula endovenosa periferica (CVP) per la terapia EV iniziale. Se inserito da operatori sanitari esperti nella vena giusta per l'indicazione giusta, il primo VAD proposto al paziente è spesso la CVP. Purtroppo le CVP sono ancora utilizzate per infondere sostanze irritanti fintanto che le vene sono accessibili. Vengono usate anche le piccole vene nella parte posteriore delle mani, dei polsi e le vene antecubitali, sebbene se ciò limiti la mobilità di mani e braccia del paziente e spesso causi flebite chimica. Una volta che le vene periferiche non sono più accessibili con le tecniche convenzionali e diversi "esperti" ospedalieri hanno avuto accesso alle ultime vene, l'alternativa può essere un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) tunnellizzato nella succlavia o nella giugulare, soprattutto i cosiddetti cateteri Broviac e Hickman,

chiamati come gli inventori di questi VAD. Un port di accesso venoso (*Venous Access Port, VAP*) si trova difficilmente nel trattamento ematologico. La procedura particolarmente invasiva per l'impianto sottocutaneo di questi VAD e l'alto rischio durante l'espanto di questo tipo di VAD rendono il VAP in ematologia un'opzione non fattibile.

Durante i congressi dell'EBMT, il tema dell'accesso vascolare è limitato principalmente alla cura e al mantenimento dei CVAD nel programma del congresso annuale del gruppo degli infermieri. Si consiglia di dare maggiore spazio all'accesso vascolare nel programma dell'EBMT sia per i medici che per gli infermieri, ed è necessario scegliere un approccio multidisciplinare. L'accesso vascolare non deve essere limitato alla cura e al mantenimento dopo l'inserimento del VAD, ma deve essere incentrato sul benessere e sulla sicurezza del paziente. Un algoritmo per scegliere il VAD corretto per il paziente giusto deve iniziare con la diagnosi e il piano di trattamento. Il miglior VAD deve essere scelto in base al pH e all'osmolarità dei farmaci utilizzati durante l'intero periodo di trattamento e alla condizione delle vene, e deve includere l'opzione per il trattamento di infusione domiciliare (parziale). Nel 2008 è stato introdotto un modello per la scelta del VAD nei pazienti non in fase acuta presso l'UMC Utrecht, Paesi Bassi (Giesen et al. 2008) (Fig. 4.2).

Per offrire un inserimento all'avanguardia del VAD preferito, sono necessarie una vasta esperienza, nonché i migliori materiali, attrezzature e competenze. Gli *standard di pratica della terapia infusione* indicano di istituire o mantenere un team di infusione per l'inserimento, la gestione e la rimozione dei dispositivi di accesso venoso centrale (CVAD)

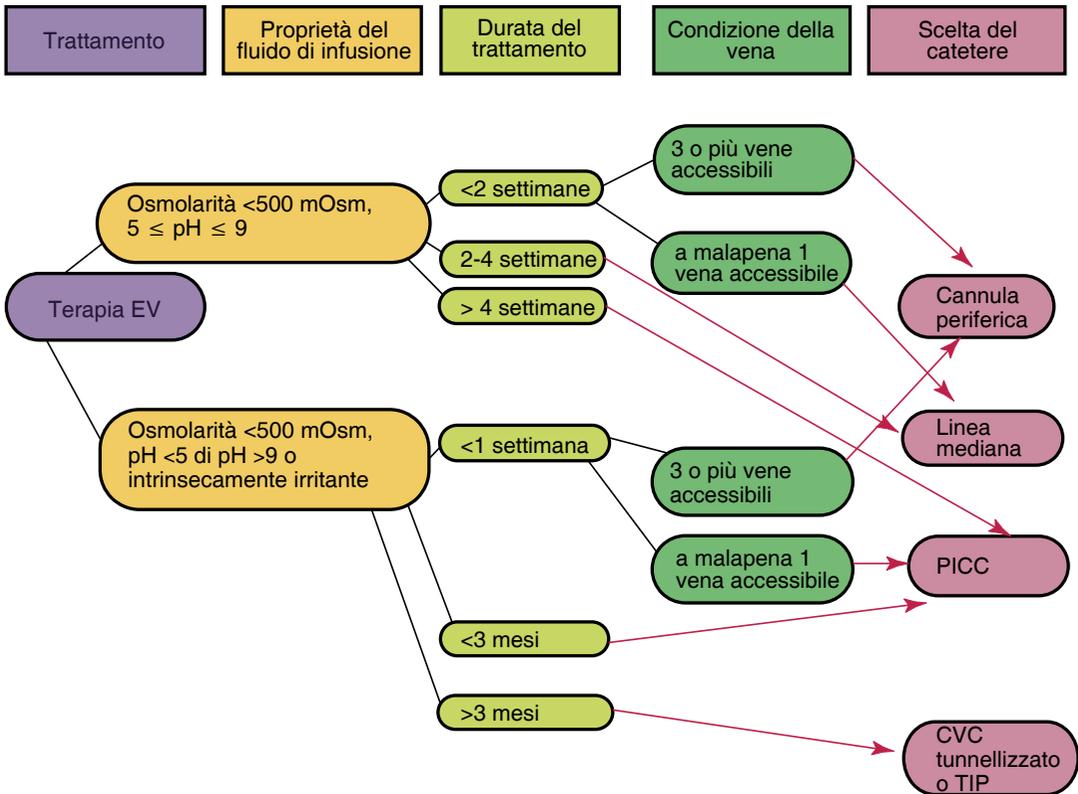


Fig. 4.2 Algoritmo di accesso endovenoso per il trattamento in fase non acuta negli adulti, University Medical Center Utrecht, 2008

(Gorski et al. 2016). Questo capitolo è dedicato principalmente all'inserimento e alla cura dei VAD utilizzati nei pazienti ematologici. In base alle caratteristiche dei pazienti ematologici, saranno trattati solo il CVAD tunnelizzato, come i cateteri centrali a inserimento centrale (*Central Inserted Central Catheters*, CICC) e i cateteri centrali a inserimento periferico (*Peripherally Inserted Central Catheters*, PICC).

4.8.1 Dispositivi per accesso vascolare

L'accesso al sistema venoso è necessario per tutti i pazienti ematologici. L'accesso può essere limitato al prelievo di sangue per scopi di ricerca e diagnostici e/o per la somministrazione di liquidi, farmaci e componenti del sangue. Per il prelievo di sangue mediante venipuntura, viene utilizzato un ago in acciaio che sarà rimosso immediatamente dopo il prelievo dei campioni di sangue utilizzando un sistema di prelievo sottovuoto.

Per la terapia EV, è possibile utilizzare due opzioni. La prima opzione è una CVP (Fig. 4.1a): un catetere flessibile corto inserito in una

vena periferica con flusso sanguigno limitato. Come mostra la figura 4.1, una CVP deve essere utilizzata solo per farmaci non vescicanti con un'osmolarità <600 mOsm/l per un breve periodo di tempo. Una CVP alternativa potrebbe essere un catetere nella linea centrale. Questo VAD viene inserito nella parte superiore del braccio e la punta rimane nella vena cefalica, brachiale o basilica.

La seconda opzione è un CVAD con la punta del catetere inserita in una vena centrale con un elevato flusso sanguigno. La definizione di tutti i CVAD è che la punta distale va inserita in una grande vena vicina al cuore, la vena cava superiore (VCS) o la vena cava inferiore (VCI) per i cateteri femorali. Negli adulti, sia la VCS che la VCI hanno un flusso sanguigno fino a 2–2,5 litri al minuto e la diluizione dei farmaci avviene così velocemente che l'endotelio non viene danneggiato.

Nell'ambito dei CVAD, il PICC (Fig. 4.1g) viene utilizzato più frequentemente nei pazienti ematologici, spesso come alternativa a un CICC tunnelizzato come un catetere Hickman.

Fig. 4.3 Diversi tipi di cateteri e loro nomi

Utilizzano gli stessi nomi (nomenclatura)

- Cannula periferica
- Cannula lunga
- Midline
- PICC
- CVP:EV periferico <6 cm
- Mini Midline > 6 –< 12 cm
- Midline >12 –< 25 cm
- PICC: Catetere centrale a inserimento periferico
- CICC: Catetere centrale a inserimento centrale
- FICC: Catetere centrale a inserimento femorale
- Hickmann, Broviac, PICC
- Port impiantato
 - Port nel braccio, Port nel torace

**Tabella 4.1** CRBSI nei PICC

	N. di cateteri	Giorni di cateterizzazione	N. di BSI	CRBSI per 100 dispositivi	CRBSI per 1.000 cat. Giorni
UMC regime di ricovero	418	13,258	11	2,63	0,82
UMC regime ambulatoriale	92	4.397	1	1,09	0,23
UMC regime di ricovero e ambulatoriale	510	17,655	12	2,35	0,68
Maki regime di ricovero	625	7.137	35	2,4	2,1
Maki regime ambulatoriale	2.813	98,702	15	3,5	1,0
Maki regime di ricovero e ambulatoriale	3.566		112	3,1	1,1

L'inserimento di un PICC è sicuro e non invasivo e può essere eseguito anche con basse conte piastriniche. Il PICC fu descritto per la prima volta nel 1975 da Hoshal (1975) e si è evoluto in un VAD che può rappresentare la prima opzione se è necessario l'accesso venoso centrale nei pazienti ematologici. Un PICC può essere utilizzato come alternativa ai cateteri venosi per succlavia, giugulare interna o femorale. I CICC, come i cateteri per succlavia o giugulare interna, possono causare pneumotorace e i cateteri per la femorale sono relativamente più soggetti a infezioni. I PICC non hanno questi svantaggi.

Un algoritmo pubblicato di recente nell'articolo del MAGIC (*Mount Sinai aGVHD International Consortium* [Consorzio internazionale del Mount Sinai per l'aGVHD]) si basa sulle ultime evidenze ed è supportato da esperti di VA di molti Paesi. Questa e altre parti della suddetta pubblicazione potrebbero essere utili anche per l'uso nella clinica (Fig. 4.3). (utilizzare la diapositiva).

Studi preliminari dimostrano che un PICC è un'opzione sicura e affidabile per l'accesso venoso centrale (Maki et al. 2006; van Bortel et al. 2008) (Tabella 4.1).

I risultati più recenti si avvicinano addirittura a zero infezioni per i PICC se viene adottato un pacchetto di misure preventive (Harnage 2013). Questo pacchetto include:

- Selezione del sito.
- Disinfezione cutanea con clorexidina al 2% in gluconato al 70%.
- Igiene delle mani.
- Precauzioni di barriera massime.
- Controllo giornaliero dell'indicazione.
- Controllo giornaliero delle complicanze.

Molti medici continuano a basarsi sul concetto superato che un PICC abbia un'elevata incidenza di infezioni e trombosi, spesso in base alla propria esperienza con i cateteri Drum e Intracath. Fin dall'introduzione dell'inserimento ecoguidato del PICC all'incirca nel 2004 e dall'introduzione delle tecniche di conferma della punta con ECG, solo studi ben disegnati, dopo il 2005, devono essere analizzati e utilizzati per le politiche locali sulla selezione e l'inserimento della VAD.

Tabella 4.2 Riduzione del flusso sanguigno in base al diametro della vena rispetto alle dimensioni del catetere

Vena	Flusso iniziale	2 Fr		4 Fr		6 Fr		8 Fr	
Cefalica (4 mm)	10	5	48%	3	28%	1,5	14%	0,5	0,5%
Brachiale (5 mm)	25	13	53%	9	36%	6	22%	9	12%
Basilica (6 mm)	52	29	56%	21	41%	15	28%	9	18%
Ascellare (8 mm)	164	100	61%	79	48%	62	38%	47	28%
Succlavia (10 mm)	400	256	64%	212	53%	175	44%	143	36%

La posizione corretta della punta di un CVAD è al terzo inferiore della VCS (Gorski et al. 2016), giunzione cavo-atriale (GCA) o atrio destro (AD), terzo inferiore della VCS o AD, regione cavo-atriale o AD e VCS adiacente all'AD. Un CVAD (PICC e CICC) può essere utilizzato per un periodo di tempo prolungato, ad es. per regimi chemioterapici multipli, estesi o a lungo termine, terapia antibiotica prolungata o nutrizione parenterale totale (NPT) prolungata. La posizione della punta del catetere è molto importante per prevenire le trombosi. La punta distale del CVAD deve essere posizionata in corrispondenza della giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro per l'incidenza più bassa di trombosi (Debourdeau et al. 2009). In uno studio condotto da Cadman, i CVAD con la punta in posizione distale (terzo inferiore della VCS o atrio destro) presentavano trombosi nel 2,6%. I CVAD con punta in posizione prossimale avevano 16 volte più probabilità di trombosi rispetto a quelli con la punta in posizione distale. Nessuno dei 58 CVAD con la punta situata nell'atrio destro hanno causato trombosi o complicanze (Cadman et al. 2004).

Un altro criterio importante per prevenire le trombosi è il rapporto vena-catetere quando si sceglie la misura del catetere. In base allo studio Nifong, il rapporto catetere-vena deve essere di almeno 1 a 3. Ad esempio, per un catetere da 4 French, il diametro della vena deve essere di 4 mm. Per un catetere da 5 French, il diametro deve essere di almeno 5 mm, ecc. (Nifong e McDevitt 2011) (Tabella 4.2).

Purtroppo, molti studi utilizzati per la preparazione delle linee guida e/o delle politiche locali per la selezione della VAD si basano su studi retrospettivi con disegno scadente. In occasione del Congresso mondiale dell'accesso vascolare (*World Congress Vascular Access*, WoCoVA) del 2016, Pittiruti ha presentato un'analisi approfondita di tutti gli articoli pubblicati sulla trombosi correlata a catetere (*Catheter-Related Thrombosis*, CRT). I criteri pertinenti, come il rapporto vena-catetere e la posizione della punta, spesso non sono considerati

criteri di esito. Nella revisione di Pilker et al., gli autori hanno incluso almeno cinque studi sui PICC inseriti senza ecografia nella loro analisi per la trombosi correlata a PICC.

Uno degli studi ha utilizzato PICC delle stesse dimensioni a prescindere dal diametro della vena. Solo tre degli studi avevano dichiarato i criteri diagnostici utilizzati per la trombosi. Nessuno studio era prospettico e/o randomizzato (Pikwer et al. 2012). La "metanalisi" di Chopra includeva qualsiasi tipo di articolo clinico (retrospettivo, non randomizzato, ecc.) e anche abstract e articoli pubblicati su riviste senza revisione paritaria. Almeno 14 dei 64 studi riportati sono di vecchio tipo, in cui i PICC erano inseriti senza micro-introdotto e senza ecografia, alla fossa antecubitale (Chopra et al. 2013). Fallouh e colleghi nel loro articolo non hanno condotto alcuna valutazione sistematica degli studi; trattano solo alcuni studi della letteratura (Fallouh et al. 2015). La revisione da parte di Zochios è stata effettuata senza alcuna metodologia sistematica. Descrive alcuni studi sulla trombosi correlata a PICC. Inoltre, la maggior parte degli studi citati nella sua revisione è influenzata da distorsioni correlate alla tecnica di inserimento, al tipo di dispositivo utilizzato (calibro inappropriato) e al disegno retrospettivo.

In questi studi recenti su pazienti ematologici con PICC, il tasso di CRT varia tra lo 0 e il 5,8%. Se gli studi sono ben analizzati, è ancora evidente che il tasso previsto di CRT con PICC non è molto diverso dal tasso previsto di CRT con CICC. Se viene implementato un pacchetto di inserimento come il pacchetto GAVeCeLT (Gruppo aperto di studio sugli accessi venosi centrali a lungo termine) per la prevenzione della CRT, vengono fornite le opzioni migliori per prevenire la CRT:

1. Scelta appropriata della vena.
2. Trauma minimo durante la venipuntura.
3. Posizione appropriata della punta.
4. Fissaggio corretto.

Prima di iniziare la procedura di inserimento effettiva, è necessario esaminare attentamente la vena

selezionata e documentare il diametro della vena.

Come per tutte le tecniche, i materiali e le procedure di inserimento del dispositivo VAD, anche la cura e la manutenzione sono molto importanti. Per offrire un trattamento EV di alta qualità e migliorare la sicurezza e la soddisfazione del paziente, l'inserimento e l'uso di VAD devono essere limitati a operatori sanitari ben formati e certificati. L'accesso vascolare deve essere una specializzazione basata su criteri chiari, programmi di formazione certificati e materiali e procedure all'avanguardia. (Moureau et al. 2013).

Sebbene il protocollo di inserimento possa essere leggermente diverso in ciascun Paese, un protocollo all'avanguardia deve essere disponibile ed eseguito solo da esperti di VA.

4.8.2 Cura e manutenzione

Se un CVAD viene posizionato nella vena corretta e la punta del catetere è in posizione corretta, il VAD deve funzionare correttamente con il minor tasso di complicanze possibile. L'operatore sanitario che utilizza il catetere deve assicurarsi che il catetere sia completamente funzionale prima della somministrazione di qualsiasi farmaco. Bisogna accertarsi della funzionalità per potersi assumere la responsabilità di qualsiasi infusione. Un ritorno di sangue è un buon parametro, ma non sempre possibile con un'insoddisfacente posizionamento della punta o un trombo minore in corrispondenza della punta del catetere, che consente l'infusione ma non l'aspirazione di sangue. Se questo problema si verifica dopo l'inserimento del CVAD, è molto probabile che il catetere sia troppo corto. Se si verifica dopo un po' di tempo e un normale funzionamento all'inizio, potrebbe essere un trombo "piccolo" in corrispondenza della punta del catetere. Una radiografia del torace potrebbe far parte della valutazione. Un'instillazione di urochinasi o alteplase nel catetere aiuterà a ripristinare la pervietà se un trombo sulla punta impedisce l'aspirazione di sangue. La cura settimanale del catetere e del sito di inserimento è diversa per un CVAD tunnelizzato con guarigione ottimale con un manicotto sottocutaneo. Questo CVAD di tipo Hickman non necessita di una medicazione che copra il sito di inserimento (Gorski et al. 2016). Un PICC e altri CVAD non tunnelizzati necessitano di sostituzione settimanale della medicazione. Se si utilizza una garza sterile in caso di irritazione o allergia cutanea, la medicazione deve essere sostituita ogni 2 giorni.

4.8.3 Irrigazione e blocco

Il funzionamento ottimale di un CVAD deve essere possibile utilizzando un rigoroso protocollo di irrigazione e blocco. Nella maggior parte dei protocolli per la prevenzione dell'occlusione dei CVAD, si utilizza ancora una soluzione di eparina. In un recente studio condotto a Leuven, in Belgio, una sperimentazione randomizzata ha concluso che la soluzione fisiologica normale è una soluzione di blocco sicura ed efficace nei port impiantabili se combinata con un protocollo rigoroso per l'inserimento e la manutenzione del dispositivo (Goossens et al. 2013). Questa conclusione supporta l'ipotesi che il lume di un catetere non si occluderà se vengono utilizzati materiali come connettori senza ago a spostamento neutro o positivo e la tecnica di irrigazione e blocco non consente al sangue o a qualsiasi farmaco di aderire alla parete del catetere. La prevenzione dell'adesione alla parete del catetere riduce anche il biofilm e la batteriemia.

4.8.4 Fissaggio

L'uso di nastro adesivo o suture non è efficace per il fissaggio o la stabilizzazione del VAD. La sutura deve essere evitata per prevenire lesioni da puntura d'ago e infezioni. Esistono diversi tipi di dispositivi di fissaggio. Spesso è utilizzato un adesivo che fissa il catetere alla cute, coperto da un rivestimento semipermeabile. Questi dispositivi di fissaggio devono essere sostituiti insieme alla sostituzione settimanale della medicazione. Se la sostituzione della medicazione non è stata eseguita correttamente, esiste un rischio maggiore che il catetere si sposti, aumentando il rischio di infezioni nel sito di inserimento. Un dispositivo di fissaggio sottocutaneo introdotto di recente, un dispositivo di ancoraggio, mantiene il catetere in posizione e rimane in situ durante il tempo di permanenza del catetere. Questo dispositivo è facile da rimuovere dopo la rimozione del catetere piegando la base o tirando con decisione ciascuna parte dopo aver tagliato la base in due. I pezzi di ancoraggio in nitinol si distendono e non danneggiano la cute né causano alcun dolore. Come per tutti i protocolli di inserimento e cura, è necessaria la formazione per l'inserimento e la rimozione.

4.8.5 Occlusione

L'operatore sanitario che utilizza il catetere deve assicurarsi che il catetere sia completamente

funzionale prima della somministrazione di qualsiasi farmaco. Bisogna accertarsi della funzionalità per potersi assumere la responsabilità di qualsiasi infusione. Un ritorno di sangue è un buon parametro, ma non sempre possibile con un posizionamento non corretto della punta o un trombo minore in corrispondenza della punta del catetere, che consente l'infusione ma non l'aspirazione di sangue. Se questo problema si verifica dopo l'inserimento del CVAD, è molto probabile che il catetere sia troppo corto e che l'aspirazione sia bloccata quando l'apertura del CVAD viene aspirata contro la parete della vena. Per confermare le diagnosi, è necessario eseguire una radiografia. Se l'occlusione parziale (infusione facile, ma senza ritorno di sangue) avviene subito dopo il prelievo di campioni di sangue dal lume del catetere, è molto probabile che il lume sia bloccato dall'emolisi del sangue nel catetere o che si tratti di un trombo "piccolo" in corrispondenza della punta del catetere. Una radiografia del torace potrebbe far parte della valutazione. Un'instillazione di urochinasi o alteplase nel catetere aiuterà a ripristinare la pervietà se un trombo sulla punta impedisce l'aspirazione di sangue. I CVAD devono essere regolarmente valutati per la pervietà e il corretto funzionamento, definito dalla capacità di irrigare il catetere senza resistenza e dalla capacità di ottenere un ritorno di sangue. Se il dispositivo di accesso vascolare è occluso, il ripristino deve essere eseguito dopo la valutazione dell'origine della disfunzione. Se il ritorno di sangue non è possibile subito dopo l'inserimento, il catetere potrebbe essere troppo corto.

Un agente trombolitico come l'urochinasi può essere utilizzato per ripristinare la pervietà. Una fiala da 10.000 µl deve essere diluita in 2 ml di soluzione fisiologica. Il volume stimato del lume del catetere deve essere instillato e lasciato per 30-60 minuti prima di aspirare la soluzione. Può essere eseguita anche un'infusione lenta di 10.000 ie di urochinasi. Questo protocollo deve essere utilizzato solo su prescrizione medica e dipende dallo stato coagulativo del paziente.

Per ripristinare la pervietà di un catetere totalmente ostruito, è possibile utilizzare un protocollo di aspirazione. Una valvola a tre vie viene posizionata direttamente nel lume ostruito. Una siringa vuota da 20 ml è collegata a un lato. Una siringa da 2 ml con 10.000 ie di urochinasi è collegata all'altro lato. Con la valvola aperta tra la siringa da 2 ml e il lume, si crea un vuoto consistente. Durante l'aspirazione, la valvola viene commutata sul catetere con l'urochinasi. Ripetere

la procedura una seconda volta. Lasciare questa situazione per 30-60 min e controllare la pervietà. Se l'operazione non ha successo, questa procedura può essere ripetuta una volta. Nella maggior parte dei casi, la pervietà viene ripristinata se eseguita correttamente. In caso contrario, potrebbe comunque avere un effetto dopo alcune ore. Questa procedura deve essere eseguita solo dopo una formazione e l'ordine del medico. Previene la necessità di rimozione del CVAD ed è un metodo sicuro, pratico e senza problemi per il paziente. Se l'origine dell'occlusione è un precipitato di farmaco acido (pH basso, inferiore a 6), utilizzare una soluzione di acido cloridrico 0,1 N per la disostruzione. Per il precipitato di farmaco alcalino (pH superiore a 7), utilizzare bicarbonato di sodio 8,4% o idrossido di sodio 0,1 mmol/l. Se l'occlusione è dovuta a un residuo lipidico, deve essere utilizzato etanolo al 70% in un volume sufficiente per riempire il lume del catetere; per i pazienti pediatrici, è stata utilizzata una dose di 0,55 ml/kg con un massimo di 3 ml. Utilizzare l'etanolo con cautela con i CVAD in poliuretano, poiché l'etanolo potrebbe danneggiare il materiale del catetere; consultare le istruzioni per l'uso del produttore del dispositivo di accesso vascolare (VAD) in merito all'esposizione a qualsiasi forma di alcol (Gorski et al. 2016).

4.8.6 Rimozione del CVAD

Se l'indicazione per il VAD non è più presente o se il VAD è fonte di complicanze irrisolvibili, è indicata la rimozione. A seconda del tipo di CVAD, la rimozione può essere eseguita in sala operatoria, al letto del paziente o a casa del paziente.

La rimozione di un port di accesso venoso (VAP) può essere eseguita solo come procedura chirurgica sterile, principalmente in sala operatoria. La procedura invasiva consiste anche nella rimozione di un CVAD tunnellizzato cuffiato. Un PICC, tuttavia, anche se è tunnellizzato, può essere rimosso al letto del paziente o fuori dall'ospedale. Dopo aver rimosso la medicazione e il dispositivo di fissaggio adesivo, il PICC può essere facilmente rimosso tirando delicatamente il catetere. Dopo averlo rimosso e dopo aver controllato che la rimozione sia completa, non vi sarà alcuna fuoriuscita di sangue, ma è necessaria la compressione del sito di inserimento per prevenire l'embolia gassosa. Il sito di inserimento viene ricoperto da una medicazione di garza o un rivestimento sterile. Se la resistenza alla

rimozione è eccessiva, potrebbe essere utile applicare calore e riprovare dopo 10 minuti. Se ancora non è possibile rimuovere il catetere, è necessario consultare un collega specializzato. Se si sospetta sepsi, la punta “sterile” del CVAD deve essere raccolta e inviata per la coltura.

Se un PICC viene rimosso al termine dell’indicazione senza problemi, è possibile utilizzare lo stesso sito per l’accesso futuro attraverso la stessa vena. Prima di inserire il CVAD, è necessario eseguire una valutazione approfondita, compresa la scansione del percorso del catetere.

4.8.7 Valutazione della malattia pre-trapianto

La diagnosi e la prognosi si basano sull’esame morfologico dei blasti nel sangue e nel midollo osseo, sull’immunofenotipo e sullo studio citogenetico e molecolare.

La remissione può essere definita come la scomparsa dei segni clinici (anemia, infezioni, sanguinamento, ipertrofia gengivale, epatomegalia, leucemia cutanea, ecc.), ma devono essere osservate la correzione delle citopenie e la scomparsa dei blasti midollari con una maturazione normale/normalizzante della funzione del midollo osseo. Inoltre, metodi recenti e sofisticati (citometria a flusso, biologia molecolare) possono rendere possibile seguire la “malattia minima residua” (*Minimal Residual Disease*, MRD).

La diagnosi e la remissione possono essere determinate da uno o più dei seguenti fattori:

- Stato ematologico: la revisione del sangue e del midollo osseo indica la percentuale di popolazione cellulare normale/anomale.
- Citogenetica: il cariotipo diventa normale – le anomalie citogenetiche scompaiono (sensibilità: 1/100).
- Molecolare: biologia molecolare (malattia minima residua) – trascritto non rilevabile (sensibilità: da 1/10.000 a 1/100.000).
- Imaging: TC/PET, RM.
- Esami del sangue e delle urine (mieloma).

4.9 Il ruolo di sostegno degli infermieri di TCSE

La preparazione del paziente per il TCSE prevede l’uso di chemioterapia e/o radioterapia per eradicare

la malattia sottostante del paziente. Questa fase iniziale porta all’immunosoppressione al fine di indurre l’aplasia del midollo osseo e quindi prevenire il rigetto dell’innesto (Ortega et al. 2004).

Nel corso della procedura, il paziente necessita di particolare assistenza per superare le complicanze associate al trattamento. Gli infermieri devono essere consapevoli delle possibili complicanze al fine di svolgere un ruolo nella prevenzione o nel rilevamento tempestivo di segni allarmanti, come sepsi, sovraccarico di liquidi e disfunzione d’organo, adottando misure adeguate per ridurre al minimo gli effetti avversi e ripristinare l’equilibrio clinico del paziente. Questo tipo di assistenza è molto complesso e richiede un alto livello di competenze (Ortega et al. 2009).

Le specifiche attività di assistenza tecnica richiedono conoscenze infermieristiche e competenze specifiche nel campo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, come la manipolazione degli strumenti, la conoscenza delle tecnologie e l’uso di protocolli speciali per intervenire efficacemente in situazioni complesse per gestire le complicanze acute (Dallaire 1999; Dallaire e Dallaire 2008).

Gli infermieri in qualità di “professionisti sanitari” (Loren et al. 2013) devono far parte del team interdisciplinare. Il team di trattamento deve essere a conoscenza della preservazione della fertilità in modo da poter informare i pazienti e le famiglie sulle opzioni disponibili per la preservazione della fertilità. È importante considerare e spiegare tutte le opzioni di fertilità disponibili ai pazienti al momento della diagnosi (Fernbach et al. 2014).

Gli operatori devono essere preparati a spiegare l’impatto negativo della terapia antitumorale sulla salute riproduttiva con i loro pazienti allo stesso modo in cui vengono spiegati eventuali altri rischi del trattamento antitumorale (Rodriguez-Wallberg e Oktay 2014).

Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nell’educazione dei pazienti, fornendo supporto e consulenza pre- e post-trapianto, pianificando ricoveri e consultazioni e rispondendo alle telefonate dei pazienti. Fungono anche da educatori e modelli di ruolo per gli studenti di assistenza infermieristica, ove appropriato, e condividono conoscenze e competenze in conformità con le politiche locali e le linee guida JACIE. La presenza di personale infermieristico dedicato e psicologi nella task force di consulenza è obbligatoria.

L'educazione o l'insegnamento aiuta a stabilire una relazione al fine di incoraggiare l'individuo a compiere scelte libere e consapevoli. La natura della malattia e il trapianto stesso richiedono ai pazienti la conoscenza necessaria per affrontare le conseguenze del trattamento e il coinvolgimento nei processi decisionali. La consulenza e la formazione sono obbligatorie in ogni fase del percorso.

Gli infermieri devono essere in grado di lavorare all'interno di un team, comunicando sia con i colleghi infermieri che con i medici, garantendo un'eccellente assistenza medica del paziente fornendo informazioni utili e chiare a tutto il team. Aiutano a identificare i sintomi in fase iniziale e sono consapevoli dei trattamenti da somministrare e degli effetti collaterali da monitorare; inoltre, informano accuratamente il personale medico di eventuali cambiamenti o dubbi.

Qualunque sia il reparto o il luogo di lavoro, le missioni e le attività dell'infermiere sono diverse e varie. Il nostro compito principale è la realizzazione di assistenza volta a mantenere o ripristinare la salute della persona.

4.10 Dilemmi etici

Il concetto di etica implica il significato di parole come giusto, sbagliato, positivo, negativo, dovere e obbligo, su base individuale o collettiva, in cui le persone decidono che le azioni sono giuste o sbagliate e se una persona dovrebbe fare qualcosa o ha il diritto di fare qualcosa (Rumbold 1993).

Nel 1994, Tschudin affermò che i dilemmi etici sono diventati una parte importante dell'assistenza infermieristica, in quanto l'assistenza è sempre più olistica e incentrata sul paziente. Gli infermieri sono spesso coinvolti in colloqui relativi ai casi e le loro opinioni sono tenute in considerazione e apprezzate. L'etica medica deve consentire l'accesso all'assistenza a tutti, senza discriminazioni di alcun tipo. La riservatezza medica o la libertà del paziente fanno parte delle norme di etica medica.

I costanti progressi in ematologia hanno sollevato dilemmi etici impegnativi riguardanti la fine vita, le cure palliative, le informazioni per i pazienti, i timori dei donatori e l'imparzialità e i problemi relativi al rischio che affrontiamo per i nostri pazienti.

Nel 2009, secondo Langlois, i dilemmi etici spesso manifestati dagli infermieri oncologici e TCSE includevano:

- Accanimento terapeutico: continuazione del trattamento, quando l'esito è inutile.
- Intervento di fine vita che porta al decesso e all'eutanasia o alla cessazione e alla sospensione del trattamento.
- Trapianto in situazioni complesse: malattia refrattaria e anziani.

Per affrontare il percorso terapeutico del paziente, gli infermieri devono comprendere queste situazioni complesse. Le riunioni periodiche del personale con uno psicologo, un'unità di cure palliative e comitati etici e incontri interni di discussione nel reparto trapianti consentiranno agli infermieri di comprendere meglio quest'area complessa fornendo il loro punto di vista dell'assistenza infermieristica al team.

Le competenze etiche del team dei trapianti ci consentono di risolvere problemi morali nuovi e imprevisti sapendo come innovare per trovare il comportamento più legittimo e corretto possibile di fronte a una situazione specifica del contesto.

Il pathway ematologico è spesso complesso e incerto. Trattamenti come il TCSE allogeneico possono essere associati a rapidi cambiamenti nell'assistenza, da curativa a palliativa (Howell 2010).

La risoluzione di un dilemma etico per l'infermiere è correlata al livello di competenza professionale e di comprensione del problema etico, consentendo una migliore comprensione del contesto e della complessità della situazione clinica. Garantire che il consenso informato completo sia fornito dal paziente è un dilemma etico che spesso si verifica in medicina. Brykezyńska (2000) rileva che il problema più spesso affrontato dall'infermiere di ematologia in merito al consenso informato non è una mancanza di comprensione di ciò che costituisce il "consenso informato", o anche quanto informato un paziente debba essere per l'esistenza di un "consenso informato", ma la controversa questione del conflitto di interessi.

I tumori suscitano forti emozioni e passioni e non è raro riscontrare un conflitto di interessi tra i membri della famiglia, i membri del team di assistenza sanitaria e persino i membri del pubblico per decidere se procedere o meno con

il trattamento. La teoria di Emmanuel Kant citata in Kemp Smith (Kant 1973) afferma che per agire moralmente, bisogna sempre trattare gli altri esseri umani come “un fine a sé” e mai semplicemente come “mezzi”; con questo Kant intende dire che non è etico trattare le persone come se fossero oggetti. Secondo Kant, è sostanzialmente immorale sfruttare una persona senza considerarla un fine in sé. Nel trapianto, in cui gli effetti collaterali inizialmente sono estremamente difficili e debilitanti per il paziente, a volte è difficile giustificare tale comportamento morale, specialmente quando gli infermieri si impegnano a non infliggere danni e a promuovere il beneficio.

Quello che spesso manca, soprattutto nell'assistenza infermieristica, è il coraggio e la fiducia di portare avanti una decisione morale, che è essenzialmente un problema di sviluppo morale personale e integrità personale (Brykczynska 1997). È l'integrità personale di un particolare infermiere che apporterà un cambiamento migliore o peggiore per un singolo paziente (Corner 1997).

4.11 Problemi etici nei minori

I genitori possono agire per preservare la fertilità dei pazienti affetti da tumore che sono minori se il bambino acconsente e l'intervento potrebbe fornire potenziali benefici. I genitori possono agire per preservare le opzioni riproduttive dei minori sottoposti a trattamento gonadotossico purché il minore dia il suo assenso, l'intervento non comporti un rischio ingiustificato e l'intervento offra una ragionevole possibilità di beneficio netto per il bambino (*Comitato etico*, ASRM).

Se il bambino non è maturo, la decisione di procedere (o meno) alla crioconservazione può essere presa dai genitori, a meno che non pregiudichi gravemente il benessere del bambino. L'importanza di preservare la possibilità di avere figli geneticamente correlati in futuro è generalmente riconosciuta e i genitori dovranno decidere se questo beneficio superi l'attuale rischio di intervento per il loro bambino.

La consulenza interdisciplinare è obbligatoria; il parere di tutti gli specialisti presenti nel team di assistenza (oncologi, pediatri, specialisti in riproduzione, psicologi/consulenti) deve essere ascoltato durante il processo decisionale in merito alla migliore procedura. Gli interventi sperimentali

nei bambini possono essere etici solo se possono essere considerati terapeutici e nel migliore interesse del bambino. Queste considerazioni si applicano in particolare allo sviluppo di tecniche per i bambini prepuberali e peripuberali; sebbene il tessuto testicolare possa essere crioconservato, al momento non è noto come debba essere utilizzato (Anderson et al. 2015).

Bibliografia

- Agarwal SK, Chang RJ. Fertility management for women with cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;138:15–27. Review
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace HB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(7):p556–67.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:447–51.
- Baker KS, Steffen L, Zhou X, Kelly A, Lee JM, Petryk A, Sinaiko AR, Dengel DR, Mulrooney DA, Steinberger J. Total body irradiation (TBI) increases cardio-metabolic risk and induces carotid vascular stiffness in survivors after hematopoietic cell transplant (HCT) for childhood hematologic malignancies. *Blood.* 2009;114(22):1291.
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6.
- Bourguignon LYW, Jy W, Majercik MH, Bourguignon GJ. Lymphocyte activation and capping of hormone receptors. *J Cell Biochem.* 1988;37:131–50. <https://doi.org/10.1002/jcb.240370202>.
- Brunelle D. Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):362–6.
- Brykczynska GM, Jolley M. Caring: the compassion and wisdom of nursing. 1997.
- Brykczynska G. In: Grundy M, editor. *Nursing in haematological oncology*. London: Balliere Tindall; 2000.
- Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:311–25.
- Clayman ML, Galvin KM, Arntson P. Shared decision making: fertility and pediatric cancers. *Cancer Treat Res.* 2007;138:149–60.

- Cooke L, Chung C, Grant M. Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(4):394–414.
- Corner J 1997 The passion of family-focused palliative care using the delphi technique.
- Dallaire C, Dallaire C. Les grandes fonctions de la pratique infirmière. In: Soins infirmiers et société. Québec: Gaëtan Morin Éditeur; 1999.
- Dallaire C, Dallaire M. Le savoir infirmier dans les fonctions infirmières. In: Le savoir infirmier : au cœur de la discipline et de la profession; Chenelière-éducation 2008;488.
- Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigos E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):1029–35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>. Epub 2017 Mar 13
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobohaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1459–71.
- Dilley KJ. Managing fertility in childhood cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2007;138:50–6.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.006>.
- European Association for Children in Hospital, 2016, last update, EACH Charter & Annotations. Available: <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>. Accessed 13 Oct 2016.
- Fallat ME, Hutter J, The Committee on Bioethics, Section on Hematology/Oncology, and Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatric; 2008.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med.* 2015;128:722–38.
- Fernbach MSN, Fernbach A, Lockart B, Armus CL, Bashore LM, Levine J, Kroon L, Sylvain G, Rodgers C. Evidence-based recommendations for fertility preservation options for inclusion in treatment protocols for pediatric and adolescent patients diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nursing.* 2014;31:211–22. First published on May 5, 2014
- Giesen MAM, Boxtel AJH, et al. (2008) Keuze intraveneuze toegangsweg voor niet acute behandeling bij volwassenen University Medical Centrum Utrecht. (unpublished).
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1892–9.
- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs.* 2016;44(suppl 1):S1–S224.
- Harnage S. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs.* 2013;21(21):S6. (IV Therapy Supplement)
- Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg.* 1975;110(5):644–6.
- Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, Howard MR. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care.* Vol 9.
- Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:277–9.
- Kant I. Critique of pure reason. In: Kemp Smith N, editor. Immanuel Kant's critique of pure reason. London: Macmillan; 1973.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4): 634–56.
- Katz SL, Webb SA, Bioethics Committee. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20161484.
- Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Committee on Bioethics; Section on Hematology/Oncology; Section on Surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics.* 2020;145(3):e20193994. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071259
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer.* 1987;60(7):1651–6.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):

- 2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>. Epub 2013 May 28. Review
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1159–71.
- Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, Dawson R, Elbarbary M, van Boxtel AJH, Pittiruti M. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *Br J Anaesth.* 2013;110:347–56.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central catheters. *Chest.* 2011;140(1):48–53.
- Nobel Murray A, Chrisler JC, Robbins ML. Adolescents and young adults with cancer: oncology nurses report attitudes and barriers to discussing fertility preservation. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;20(4):E93–9.
- Ortega ETT, et al. Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas : rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Maio; 2004.
- Ortega ETT, et al. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. In: *Transplante de células-tronco hematopoéticas*. São Paulo; 2009.
- Patient Information Forum. Making a case for information. www.pifonline.org.uk. 2010.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia.* 2012;67: 65–71.
- Rivera AM, Strauss KW, van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2005;56(3):271–82.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res.* 2014;6:105–17.
- Rumbold G. *Ethics in nursing practice*. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1993.
- Rutledge D, Orr M. Effectiveness of intravenous therapy teams. *J Clin Innovat.* 2005;8(2):1–24.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb RF. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;118(5):1421–8.
- Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersena AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG.* 2010;117:163–74.
- Shenfield F. Ethical aspects of controversies in assisted reproductive technology. *Good Clinical Practice in Assisted Reproduction.* 2004;26:332.
- Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci.* 2001;6:G17–22.
- Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, et al. Hematopoietic cell transplantation in children with cancer, pediatric oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6_7.
- Sorror M, Maris M, Storb R, Baron F, Sandmaier B, Maloney D, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)—specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912–9.
- Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer.* 2015;4(3):134–9.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod.* 2000;15:1985–8.
- van Boxtel AJH, Fliedner MC, Borst DM, Teunissen SCCM. Peripherally inserted central venous catheters: first results after the introduction in a Dutch university medical center. *J Vasc Access.* 2008;13(3):128–33.
- Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am.* 1999;5:275–82.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e il vostro uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, dovete ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Abstract

L'aferesi comporta la separazione del sangue intero nei suoi componenti mediante l'uso di un apparecchio automatico per la separazione delle cellule del sangue e il processo di centrifugazione a flusso continuo. Questo consente l'isolamento e la raccolta di una varietà di cellule del sangue, tra cui monociti, linfociti, cellule CD34-positivo e cellule dendritiche, reinfondendo contemporaneamente gli altri componenti del sangue al donatore.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che facilita il trattamento di una varietà di malattie ematologiche e non ematologiche è ben consolidato (BSBMTCT, 2022) (<https://bsbmtct.org/indications-table>—consultato a ottobre 2022).

Le cellule staminali del sangue periferico hanno ampiamente sostituito quelle derivate dal midollo osseo raccolte in contesti di trapianto autologo e allogenico. La raccolta di cellule staminali del sangue periferico produce in genere un prodotto più puro, meno contaminato e più uniforme, con una dose maggiore di cellule CD34-positivo quando comparate a quelle raccolte dal midollo osseo. In tal modo si riduce il tempo di attecchimento, limitando i rischi di infezione e amplificando

potenzialmente l'effetto GVL (graft versus leukemia) che permette di eliminare le cellule neoplastiche residue nel paziente sottoposto a trapianto allogenico. Il sangue del cordone ombelicale (UCB) fornisce un'ulteriore fonte di cellule staminali, che può essere utilizzata nel trapianto allogenico, ove appropriato.

Negli ultimi anni, la capacità di isolare le cellule mononucleate derivate dal sangue mediante aferesi è stata fondamentale nello sviluppo di immunoterapie personalizzate, in particolare la terapia a base di cellule T del recettore chimerico dell'antigene (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR). Questa tipologia di raccolte di cellule sta rapidamente diventando un'attività di routine per molte strutture di raccolta.

Il successo della raccolta di emoderivati cellulari tramite aferesi presenta le sue implicazioni ed è influenzata da una moltitudine di variabili, tra cui le condizioni cliniche del paziente, l'accesso vascolare a disposizione, le tempistiche di raccolta, i regimi di mobilitazione, la capacità dell'istituzione, l'esperienza del personale, dalle normative e gli accreditamenti.

L'accreditamento della struttura di raccolta del midollo osseo e di aferesi da parte di FACT-JACIE (2021) richiede la conformità e la rigorosa convalida degli standard in relazione a tutte le attività di raccolta, elaborazione, conservazione, distribuzione e infusione.

Nel 2018 FACT-JACIE ha inserito la somministrazione di cellule effettrici immunitarie (*Immune Effector Cells*, IEC) nell'ambito degli standard di accreditamento, e considera la formazione aggiuntiva, le policies per il trattamento dei pazienti, la gestione delle tossicità associate, il tracciamento della catena di identità del prodotto,

M. Angelica (✉)
Haematology and Transplant Unit, The Christie
Hospital, Manchester, Regno Unito

E. Trigoso
Pediatric Transplant Unit, Hospital Universitario y
Politécnico LA FE, Valencia, Spagna

© Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_5

l'esito aggiuntivo e la segnalazione di follow-up agli enti competenti un requisito importante per soddisfare la conformità.

Parole chiave

Aferesi · Sangue del cordone ombelicale · Mobilizzazione · Cellule staminali · CD34-positivo · Midollo osseo

5.1 Fonte delle cellule

Per ematopoiesi (Fig. 5.1) si intende la produzione di tutti i tipi di cellule ematiche, inclusi la formazione, lo sviluppo e la differenziazione di queste cellule. Negli adulti, l'ematopoiesi avviene principalmente nel midollo osseo contenuto nella pelvi, nello sterno, nella colonna vertebrale e nel cranio.

Tutte le cellule ematiche derivano da cellule staminali progenitrici, le cellule staminali pluripotenti.

Queste cellule hanno la capacità di auto-rinnovarsi in modo illimitato e la capacità di differenziarsi in tutti i tipi di cellule ematiche mature, a partire dal comune progenitore mieloide o linfoide. Questo processo avviene continuamente al fine di mantenere concentrazioni adeguate di componenti circolanti necessari per la normale funzione del sistema immunitario e dell'ematopoiesi.

Le cellule della linea mieloide, quali i globuli rossi, le piastrine e i globuli bianchi, sono responsabili dell'ematopoiesi (nutrimento dei tessuti, ossigenazione, coagulazione) e delle funzioni immunitarie come l'immunità innata e adattativa. I componenti della linea linfoide, ovvero i linfociti T e i linfociti B, costituiscono la base per il sistema immunitario adattativo.

I prodotti delle cellule staminali ematopoietiche (CSE) per il trapianto autologo o allogenico sono disponibili da fonti di midollo osseo, sangue periferico e sangue del cordone ombelicale (*Umbilical Cord Blood, UCB*).

Il ruolo dell'UCB nel trapianto allogenico è ancora importante per via della relativa neutralità immunologica delle cellule del donatore, che consente l'impiego di più donatori senza compatibilità antigenica, in particolare quando non c'è la disponibilità di un donatore compatibile per l'HLA. La dose di cellule relativamente bassa ottenuta dall'UCB ha limitato l'uso nel ricevente adulto fino a poco tempo fa, con dubbi relativi soprattutto all'aumento del rischio di attecchimento ritardato e un conseguente aumento delle complicanze infettive. L'introduzione del doppio trapianto di cordone ha in una certa misura migliorato alcune di queste difficoltà migliorando le tempistiche di attecchimento. Ciononostante, le infezioni

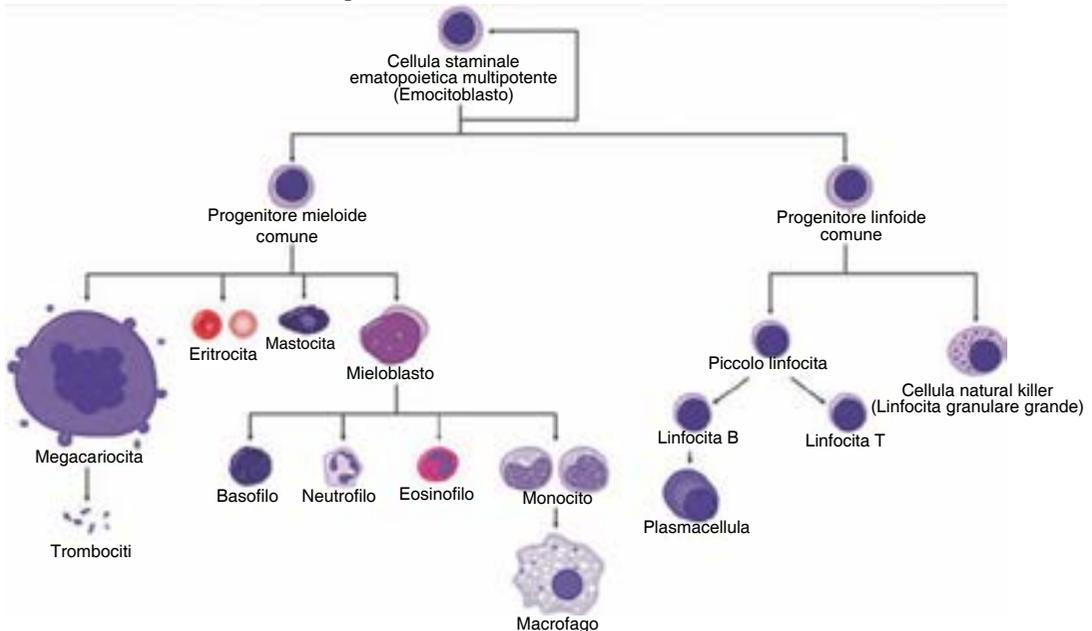


Fig. 5.1 Ematopoiesi nel midollo osseo. (Adattato da Blood Cell—An Overview of Studies in Haematology Ed: T E Moschandrea 2012 Diagram.pgn A. Rad 2006)

tardive rimangono un problema, e la mancanza di linfociti di donatori disponibili implica che in alcuni contesti altre fonti cellulari sono spesso preferite rispetto all'UCB (Ballen 2013).

Il midollo osseo era la fonte originale di cellule per il trapianto prima dello sviluppo del fattore stimolante le colonie granulocitarie (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*, GCSF) e delle procedure di raccolta aferetica. Oggi le cellule staminali del sangue periferico (*Peripheral Blood Stem Cells*, PBSC) hanno ampiamente sostituito il midollo osseo nel contesto del trapianto autologo e allogenico. La rapida cinetica di attecchimento delle PBSC rispetto al midollo osseo è ampiamente riconosciuta. Le tempistiche mediane per ottenere una conta assoluta dei neutrofili superiore a 500/ul dopo il trapianto autologo di PBSC sono di circa 11-14 giorni (Klaus 2007).

La scelta della fonte cellulare nel trapianto allogenico può essere influenzata da una varietà di fattori, tra cui la disponibilità del donatore, la preferenza di donazione del donatore, il peso corporeo del donatore e del ricevente e la malattia del ricevente. In assenza di un donatore fratello/sorella identico per l'HLA, la ricerca e l'identificazione di un donatore non correlato adeguatamente compatibile possono richiedere diversi mesi. A seconda della malattia di base dei riceventi e delle tempistiche richieste per il trapianto, potrebbero essere selezionati donatori aploidentici correlati o una o più unità di sangue cordone (Ruggeri et al. 2015).

Lo stato di salute generale e la valutazione medica del donatore sono parte integrante della selezione del donatore e devono essere completati prima dell'inizio di qualsiasi terapia di condizionamento del paziente, per garantire la sicurezza del donatore e del paziente e un buon esito del trapianto. Sono disponibili chiari criteri di esclusione e di idoneità come riferimento e guida (WMDA, 2022) <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations> (consultato a ottobre 2022).

5.2 Raccolta delle cellule

5.2.1 Prelievo del midollo osseo

Il midollo osseo liquido viene prelevato da entrambe le creste iliache posteriori in anestesia

generale da due operatori, uno su ciascun lato del donatore, che viene collocato in posizione prona. Il rischio più significativo associato alla donazione di midollo osseo è quello associato all'anestesia generale, che per il donatore sano che si è sottoposto a una valutazione medica dettagliata dovrebbe essere minimo. (Gottschalk et al. 2011). Altri rischi noti correlati alla procedura includono dolore, sanguinamento e lesione ai nervi, riguardo ai quali il donatore viene informato nell'ambito del processo di consenso. Una revisione dei donatori di midollo osseo arruolati dal National Marrow Donor Programme (Programma nazionale di donatori di midollo) indica che gli eventi avversi gravi sono rari, pari all'1,34%, con un esiguo numero di donatori che manifestano complicanze a lungo termine (Miller et al. 2008).

Ciascun operatore esegue più aspirazioni su entrambi i lati della pelvi ottenendo circa 5–10 ml di sangue di midollo liquido tramite ciascuna aspirazione. Il volume totale comunemente prelevato non deve superare i 20 ml/kg di peso del donatore o i 1.600 ml al fine di raggiungere le dosi di cellule CD34+ desiderate ed evitare complicanze.

Le trasfusioni di globuli rossi sono raramente indicate nei donatori sottoposti a prelievo di midollo osseo. In caso di riduzione significativa dell'emoglobina, può essere presa in considerazione l'integrazione di ferro, sebbene ciò non sia necessario nella maggior parte dei casi. Il dolore nel sito di aspirazione del midollo osseo può durare per diversi giorni o settimane dopo la donazione del midollo osseo, e solitamente richiede un'anestesia semplice (Miller et al. 2008).

5.2.2 Prelievo di sangue del cordone ombelicale

Il sangue del cordone ombelicale (UCB) viene prelevato dalla vena placentare dopo il parto. Il cordone ombelicale viene tagliato e clampato; il sangue viene prelevato dal cordone con un ago e una sacca collegata (kit di flebotomia sterile). La tempistica del clampaggio del cordone ombelicale dopo il parto del neonato è correlata al volume di sangue del cordone ombelicale prelevato, e un clampaggio tempestivo consente volumi di prelievo maggiori. La dose di cellule è un importante fattore predittivo dell'esito dopo

il trapianto di UCB e molte unità di sangue del cordone ombelicale vengono eliminate a causa delle scarse dosi di cellule. Quantità maggiori di cellule vengono ottenute da neonati con peso alla nascita più elevato, a prescindere dal sesso e dall'età gestazionale. Molte banche del sangue del cordone ombelicale riducono il volume del prodotto scartando i globuli rossi e il plasma al fine di minimizzare lo spazio di conservazione e ridurre le possibili tossicità correlate all'infusione dovute a cellule ematiche mature contenute in unità ematiche non frazionate del cordone ombelicale. L'UCB manterrà la vitalità per un periodo di almeno 15 anni se adeguatamente crioconservato (Schoemans et al. 2006).

Trovare un donatore adulto compatibile per l'HLA adatto per pazienti di origine etnica diversificata o mista può rivelarsi difficile.

Dei 525 pazienti sottoposti a ricerche combinate, 10/10 donatori non correlati compatibili per l'HLA sono stati identificati nel 53% dei donatori con ascendenza europea, ma solo nel 21% dei pazienti con origini non europee. Da notare che le ricerche di UCB sono in grado di identificare 5-6/6 unità di UCB per la maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi (Barker et al. 2010).

La disponibilità di UCB come fonte di cellule per il trapianto può migliorare significativamente le opzioni di trapianto in gruppi designati di pazienti il cui tipo di HLA è raro o in cui i potenziali donatori sono sottorappresentati nei gruppi di donatori. La natura immatura delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale consente un grado maggiore di flessibilità quando si osserva la compatibilità per l'HLA e quindi la capacità di offrire un trapianto a molti soggetti che in precedenza non sarebbero stati trattati.

5.2.3 Raccolte di cellule mononucleari

Queste cellule vengono raccolte attraverso il processo di aferesi: si tratta di un termine ampio che include il prelievo e la separazione del sangue nei suoi componenti, consentendo la conservazione di una parte e la reinfusione del resto al paziente o al donatore. Per leucaferesi si intende specificamente la separazione degli strati di globuli bianchi dal sangue circolante utilizzando il sopracitato processo.

Le cellule staminali del sangue periferico esprimono un marcatore CD34-positivo (CD34+) sulla superficie cellulare; le cellule CD34-positive

possono trovarsi nel cordone ombelicale e nel midollo osseo e sono evidenti anche su altre cellule come le cellule staminali mesenchimali e le cellule progenitrici endoteliali, per citarne solo alcune.

Lo sviluppo di un rapido test di laboratorio per misurare i livelli circolanti di cellule CD34+ è stato fondamentale per monitorare le raccolte di cellule e migliorare l'efficienza del prelievo di cellule staminali del sangue periferico nel contesto del trapianto. Le cellule CD34+ rappresentano l'1-2% di tutte le cellule del midollo osseo. La concentrazione nel midollo osseo è significativamente maggiore di quella nel sangue periferico: circa 18 volte (Korbling et al. 2001).

Pertanto, per raccogliere cellule sufficienti a facilitare una procedura di trapianto, è necessario "spostare" le cellule staminali CD34+ fuori dal midollo osseo per aumentare le concentrazioni circolanti nel sangue. Lo spostamento o la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico può essere stimolato con diversi regimi di mobilitazione specifici per la malattia e relativamente prevedibili in combinazione con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) per produrre un aumento relativamente prevedibile delle conte leucocitarie e delle cellule CD34+ per la raccolta.

La raccolta e la separazione delle cellule mononucleate del sangue periferico mediante leucaferesi è il primo passo nel processo di numerose nuove immunoterapie. Queste cellule, una volta raccolte dal paziente, vengono poi geneticamente modificate, espanse e attivate ex vivo per facilitare un effetto antitumorale una volta reinfuse nel paziente (Zhang 2017). Si tratta di una terapia complessa, ma essenzialmente comporta la riprogrammazione del sistema immunitario dell'individuo, che può essere poi utilizzato per mirare al tumore in modo personalizzato.

Queste nuove modalità di trattamento includono le terapie a base di cellule T del recettore chimerico dell'antigene (CAR-T), le terapie a base di cellule Natural killer e lo sviluppo di vaccini antitumorali con l'impiego di cellule dendritiche.

La richiesta di procedure di aferesi è in rapido aumento, in linea con la crescente domanda di queste nuove terapie mirate. In genere, queste cellule vengono raccolte attraverso la leucaferesi di donatori o di pazienti non mobilitati per una varietà di indicazioni cliniche e malattie; a seconda delle specifiche, il numero di cellule necessarie per produrre il prodotto finale può variare significativamente, così come i parametri

richiesti dalla procedura, quali la quantità di sangue necessaria da elaborare, il fabbisogno di volume del prodotto e la capacità di effettuare raccolte per uno o due giorni per raggiungere un endpoint definito. Garantire che sia stato raccolto un buon prodotto può essere difficile (Korell et al. 2020).

Poiché siamo ancora agli inizi della definizione dei protocolli di raccolta, le raccomandazioni per ottenere un'efficienza ottimale e le migliori pratiche devono ancora raggiungere un consenso. Molti gruppi stanno lavorando allo sviluppo di linee guida per la standardizzazione nell'approvvigionamento di materiali di partenza cellulari. Il processo di raccolta, come indicato, richiede una procedura di aferesi non stimolata allo stato stazionario che può presentare le proprie problematiche. I pazienti con malattia avanzata e in progressione spesso presentano scarse conte ematiche sufficienti alla raccolta a causa di trattamenti precedenti e scarso accesso venoso (Qayed 2022).

5.3 Mobilizzazione delle cellule staminali e aferesi

5.3.1 Il ruolo delle cellule CD34+

CD34+ è il marcatore di superficie cellulare più frequentemente utilizzato nella pratica clinica per determinare l'entità e l'efficienza dei prelievi di cellule staminali del sangue periferico (Brando et al. 2000). Gli endpoint di raccolta target possono variare tra i centri di trattamento, tuttavia, in generale, si basano sulla malattia sottostante, sull'origine delle cellule staminali e sul tipo di trapianto programmato. In generale, un livello target di 2×10^6 cellule CD34+/kg di peso corporeo del ricevente è considerato il minimo per il trapianto con livelli ottimali $>5 \times 10^6$ cellule CD34+/kg per un singolo trapianto e $>6 \times 10^6$ cellule CD34+/kg per un doppio trapianto (Pierelli et al. 2012).

L'analisi pre-raccolta dei livelli di CD34 nel sangue periferico è un ottimo correlatore per la resa finale target.

5.3.2 Citochine e regimi di mobilizzazione

Sono state identificate diverse citochine che svolgono un ruolo importante nell'ematopoiesi.

Quando le cellule progenitrici sono esposte a queste citochine, può verificarsi una maturazione a cascata, che produce componenti di cellule ematiche mature impegnate. Queste citochine vengono somministrate a pazienti e donatori nel tentativo di aumentare la disponibilità di cellule staminali CD34+ circolanti per la raccolta.

Per via della sua efficacia rispetto ad altre citochine e del suo basso profilo di tossicità, il G-CSF è la citochina più comunemente utilizzata per aumentare il livello di cellule progenitrici mieloidi nel sangue. Il G-CSF umano metionile ricombinante (filgrastim) e il G-CSF umano ricombinante (lenograstim) sono le due formulazioni di citochine disponibili per l'uso clinico. L'obiettivo finale di qualsiasi regime di mobilizzazione è raccogliere una quantità sufficiente di cellule staminali per consentire al paziente di procedere al trapianto minimizzando il rischio e ottimizzando i risultati (Giralt et al. 2014). Nella pratica clinica, per le PBSC autologhe, la procedura di mobilizzazione più frequente è la somministrazione di filgrastim in combinazione con la chemioterapia per chi necessita di raccolte autologhe. In alternativa, per la raccolta di cellule staminali da donatore si utilizza un G-CSF ad alto dosaggio nell'arco di 4-5 giorni. Sono stati utilizzati diversi regimi chemioterapici per mobilizzare le cellule staminali dei pazienti, alcuni più efficienti di altri; non è raro per regimi chemioterapici diretti per la malattia come ESHAP (etoposide, metilprednisolone, citarabina, cisplatino) o DHAP (desametasone, citarabina, cisplatino) o regimi specifici per la mobilizzazione, come ciclofosfamide ad alte dosi, da utilizzare in combinazione con il G-CSF. La tempistica di avvio del regime e di inizio del monitoraggio delle CD34 è fondamentale per ottenere una raccolta di successo con un recupero/rebound della conta leucocitaria che varia significativamente (Pierelli et al. 2012). Per la sola mobilizzazione con il fattore di crescita, la prima procedura di raccolta viene calcolata nei giorni 4-5, quando si prevede di raggiungere il picco della conta delle cellule CD34+. Dopo la mobilizzazione con regimi chemioterapici e fattore di crescita, il giorno previsto può variare tra i giorni 12 e 15 (Pierelli et al. 2012).

Una certa percentuale di pazienti che utilizza una combinazione di G-CSF +/- chemioterapia per la mobilizzazione non raggiunge una quantità sufficiente di cellule staminali per procedere al trapianto autologo (Pusic et al., 2008). Potrebbero verificarsi scarse rese di cellule staminali dopo la mobilizzazione. Una inadeguata resa delle cellule

staminali o una scarsa mobilitazione nei pazienti può essere correlata alla precedente esposizione a una chemioterapia mielosoppressiva; gli agenti tossici per le cellule staminali come ciclofosfamide (dosi >7,5 g), melfalan, carmustina, procarbazine, fludarabina, mostarda azotata e clorambucile sono particolarmente dannosi per la resa della raccolta delle cellule staminali. Altri fattori di rischio associati a basse raccolte di cellule CD34+ includono l'età avanzata (>60 anni), precedente radioterapia, breve intervallo di tempo tra chemioterapia e mobilitazione, carico di malattia esteso e infiltrazione tumorale del midollo osseo (Olivieri et al. 2012).

Questi gruppi di pazienti sono definiti “scarsi mobilizzatori”. In questo caso, l'uso di plerixafor, un antagonista del CXCR4 utilizzato in combinazione con G-CSF, ha dimostrato di migliorare la raccolta di cellule CD34+ nei pazienti con linfoma e mieloma multiplo (Olivieri et al. 2012). I target finali della raccolta possono essere influenzati in modo combinato da fattori quali la strategia di mobilitazione impiegata, le caratteristiche del paziente, le variabili dell'operatore e dell'apparecchiatura e le complicanze procedurali.

5.4 Prelievi per leucaferesi

Il giorno ottimale per la raccolta delle cellule staminali è determinato dalla conta leucocitaria e dalla conta predittiva delle cellule CD34+ eseguita su un campione di sangue periferico. Queste soglie possono variare tra le diverse strutture di raccolta, ma in genere vanno da 10 a 20 cellule CD34+/ml sulla base del fatto che una conta leucocitaria in rapido aumento attiverà una procedura di raccolta. L'identificazione del giorno corretto per la raccolta dovrebbe evitare procedure non necessarie per il paziente, limitare l'impatto sulla struttura di trattamento e quella di stoccaggio e limitare i costi non necessari. Le date di raccolta della leucaferesi per le terapie con cellule effettrici immunitarie sono in genere definite dalla disponibilità di slot di produzione e dal fatto che il prodotto debba essere spedito fresco o crioconservato.

Quando si raccolgono le cellule staminali l'obiettivo è quello di raccogliere un prodotto con la dose di cellule staminali prescritta, con una bassa contaminazione cellulare incrociata, nel volume di raccolta più piccolo possibile (circa 100 ml per minimizzare la tossicità del DMSO [dimetilsolfossido]) e con il minor

numero di procedure possibile. Ciò garantirà l'ottimizzazione dei costi del prodotto finale e migliorerà il comfort e la sicurezza del paziente.

Il ruolo dell'infermiere specialista in aferesi clinica varia da istituto a istituto, ma deve includere lo stretto monitoraggio del processo di raccolta e dei pazienti per verificare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse, la conoscenza dei requisiti normativi e degli standard di pratica che devono essere rispettati nella struttura di raccolta.

I pazienti sono collegati alla macchina per la separazione cellulare mediante cateteri venosi inseriti a livello centrale o periferico. Un lume viene utilizzato per prelevare il sangue dal paziente e inviarlo alla macchina, dove il sangue viene centrifugato in un contenitore alloggiato nel corpo della macchina. Le cellule richieste vengono quindi aspirate prima che i restanti componenti del sangue vengano reinfusi nel paziente attraverso il secondo lume del catetere. Questo secondo lume può essere usato, se necessario, per somministrare al paziente fluidi per via endovenosa, integratori elettrolitici e farmaci. Ogni sessione di aferesi dura in media 4-6 ore, ma può variare in modo significativo ed è influenzata dalla corporatura del paziente, dall'accesso venoso, dalle complicanze procedurali come la tossicità del citrato e dagli endpoint procedurali richiesti che devono essere soddisfatti. Durante la procedura viene processata una media di 7-12 l di sangue, o il doppio del volume medio di sangue totale (calcolato in base all'altezza, al peso e al sesso).

5.5 Complicanze e problematiche

5.5.1 Reazioni avverse

Le procedure di aferesi sono procedure relativamente sicure per il paziente e utilizzate per diverse indicazioni; le complicanze sono in generale classificate come da lievi a moderate, e gli eventi avversi gravi sono rari (Henriksson et al. 2016). Nella loro revisione dei dati del World Apheresis Registry (Registro mondiale dell'aferesi), gli autori delineano chiaramente l'entità degli effetti collaterali che possono verificarsi durante le procedure di aferesi, in modo che possano essere valutati i rischi appropriati e prese le dovute precauzioni. I più comuni sono trattati di seguito:

Tabella 5.1 Vantaggi e svantaggi dei metodi di raccolta delle cellule staminali ematopoietiche

Metodo di raccolta	Vantaggi	Svantaggi
Midollo osseo	Un prelievo singolo Non necessita di nessun posizionamento di catetere speciale Nessuna necessità di fattori di crescita	Eseguito in un contesto di terapia intensiva in quanto richiede anestesia generale Attecchimento piastrinico e neutrofilico più lento Associato a tassi di morbilità più elevati
Sangue periferico	Non richiede anestesia generale e può essere eseguito in regime ambulatoriale Attecchimento più rapido di neutrofili e piastrine nel ricevente Associato a tassi inferiori di morbilità del donatore La contaminazione delle cellule tumorali nel prodotto può essere inferiore	Il prelievo può richiedere diversi giorni A volte è necessario il posizionamento di un catetere di grandi dimensioni a doppio lume per il prelievo Tossicità da citrato

Adattato da EBMT NG Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG 2009)

La Tabella 5.1 illustra anche alcuni dei vantaggi e degli svantaggi di entrambi i metodi di raccolta.

I più comuni sono trattati di seguito:

5.5.2 Accesso vascolare

La scelta dell'adeguato catetere e della giusta sede di posizionamento devono essere programmati prima della prima raccolta di cellule staminali (Toro et al. 2007). Un buon accesso venoso è essenziale per il successo di una procedura che facilita un buon flusso sanguigno costante attraverso il separatore cellulare.

I cateteri utilizzati per le procedure di aferesi devono essere in grado di tollerare grandi fluttuazioni del volume ematico circolante. Ove possibile, è preferibile l'accesso periferico per minimizzare la necessità di procedure invasive per i pazienti. Per effettuare le raccolte cellulari

sono necessari due punti di accesso separati e distanziati: Un accesso per rimuovere il sangue e un secondo per reinfonderlo al paziente contemporaneamente, in modo da mantenere un flusso continuo attraverso la macchina. Sono disponibili diversi dispositivi periferici, tuttavia è preferibile un ago più largo di calibro corto adatto alle dimensioni della vena per il prelievo di sangue dal paziente, ad es. un ago per dialisi fisso con fessura ovale di calibro 16-17 Gauge situato in una vena di grandi dimensioni, come la fossa antecubitale. Per reinfondere il sangue al paziente possono essere utilizzate cannule periferiche di grande calibro posizionate idealmente nell'altro braccio o i dispositivi venosi centrali

In assenza di adeguate vene periferiche, è possibile inserire un dispositivo a doppio lume di grosso diametro per l'aferesi. Può essere posizionato nella vena femorale o nella giugulare interna da operatori esperti e può essere inserito temporaneamente solo per il prelievo o posizionato e utilizzato per il processo di trapianto.

5.5.3 Tossicità da citrato

Uno degli effetti avversi più comuni osservati durante tutte le procedure di aferesi è la tossicità da citrato, spesso manifestata da ipocalcemia.

Il citrato di sodio viene utilizzato durante l'aferesi per prevenire la coagulazione del sangue mentre viene elaborato dalla macchina. È noto che il citrato si lega al calcio sierico ionizzato con conseguente ipocalcemia. I segni e sintomi di questa complicanza possono includere:

- Sensazioni di bruciore.
- Intorpidimento e formicolio alle estremità e/o nell'area intorno alla bocca.
- Contrazioni muscolari, tetania e vibrazioni generalizzate.
- Crampi addominali e nausea.
- Tremori e brividi.
- In casi gravi, aritmia cardiaca/arresto cardiaco e dolore toracico.

La tossicità da citrato può essere gestita rallentando la velocità di flusso dell'aferesi e fornendo ai pazienti integratori di calcio per via orale. In casi gravi, può essere somministrata al paziente un'integrazione endovenosa di calcio

per prevenire reazioni gravi come tetania, crisi convulsive e aritmia cardiaca. Il monitoraggio sierico dei livelli di calcio prima di ciascuna sessione di aferesi è spesso utile per ridurre la probabilità di ipocalcemia.

Altri effetti derivanti dalla tossicità del citrato includono ipomagnesemia, ipokaliemia e alcalosi metabolica. Il magnesio, come il calcio, è uno ione bivalente legato dal citrato. I cali dei livelli sierici di magnesio sono spesso più pronunciati e richiedono più tempo per normalizzarsi rispetto alle aberrazioni dei livelli di calcio. I segni e i sintomi dell'ipomagnesemia sono debolezza o spasmo muscolare, diminuzione del tono vascolare e contrattilità cardiaca anomala. L'integrazione orale ed endovenosa con magnesio e potassio è spesso efficace.

5.5.4 Ipovolemia

Il volume extracorporeo coinvolto nelle raccolte cellulari è basso, generalmente inferiore a 200 ml; alcuni pazienti comunque manifestano sintomi di ipovolemia. Per via delle fluttuazioni del volume ematico prima di iniziare una procedura, il polso e la pressione sanguigna al basale devono essere misurati e ricontrattati continuamente a intervalli stabiliti. Si raccomanda inoltre di monitorare anche l'emoglobina e l'ematocrito dopo la procedura. I pazienti a rischio di sviluppare ipovolemia includono coloro che presentano anemia, anamnesi pregressa di compromissione cardiovascolare e bambini o adulti con una corporatura minuta. Le misure preventive mirano a ridurre al minimo lo spostamento di volume extracorporeo riempiendo la macchina per aferesi con globuli rossi e plasma fresco congelato al posto della normale soluzione fisiologica. Le manifestazioni cliniche di ipovolemia possono includere capogiri, stordimento, tachicardia, ipotensione e diaforesi. Più preoccupante è lo sviluppo di un'aritmia cardiaca che può essere potenzialmente letale.

Prima di procedere con le raccolte le sessioni devono essere interrotte e i sintomi devono scomparire. L'ipovolemia può anche essere gestita fornendo boli di fluidi per via endovenosa e rallentando la velocità di flusso sulla macchina per aferesi.

5.5.5 Trombocitopenia

La trombocitopenia è una potenziale complicanza riscontrata durante le raccolte cellulari. Le piastrine possono aderire al contenitore utilizzato durante il processo di centrifugazione o aggregarsi nel circuito durante la raccolta. La necessità di conte ematiche pre-procedurali può ridurre al minimo la probabilità di sanguinamento correlato alla perdita di piastrine durante l'aferesi. La perdita può essere valutata e verificata mediante valutazione post-procedurale dell'emocromo completo. La necessità di trasfusione pre- o post-procedurale deve essere guidata dalla politica locale.

5.6 Standard della struttura di raccolta aferetica e gestione della qualità

Il Comitato di accreditamento congiunto ISCT Europe ed EBMT (<http://www.ebmt.org>) fornisce linee guida e accreditamento per la migliore pratica e qualità per gli istituti che offrono procedure di terapia cellulare che utilizzano prodotti cellulari di derivazione ematopoietica, compresa la raccolta di cellule effettrici immunitarie (IEC e prodotti cellulari geneticamente modificati). L'accREDITamento richiede che il programma clinico disponga di personale formalmente formato, esperto e competente nella gestione dei pazienti sottoposti a procedure di terapia cellulare. La struttura di raccolta aferetica deve essere autorizzata, registrata o accreditata come richiesto dalle autorità governative competenti per le attività svolte e deve incorporare un piano di gestione della qualità che deve includere e fare riferimento alle politiche e alle procedure operative standard riguardanti i requisiti di formazione del personale per ciascuna posizione chiave nella struttura di raccolta aferetica. Deve inoltre includere politiche per gestire una appropriata selezione allogenica e autologa, l'eleggibilità e la gestione prima, durante e dopo le procedure di raccolta.

5.6.1 Formazione e competenze

Le competenze di base sono specificate negli standard JACIE e deve esserci evidenza documentata della formazione in queste competenze. Questo può essere ottenuto mediante evidenze di formazione

interna, partecipazione a conferenze, ecc. Sebbene la formazione iniziale supervisionata sia facilmente documentabile, l'aggiornamento annuale delle competenze può essere difficile da dimostrare. La formazione continua del personale clinico deve rifletterne l'esperienza, le competenze e le capacità individuali, l'orientamento del nuovo personale e la formazione necessaria. La formazione deve inoltre essere intrapresa in modo tempestivo per dimostrare una competenza aggiornata nella pratica.

5.6.2 Etichettatura e catena di identità

Tutti i prodotti di terapia cellulare devono essere etichettati alla fonte del prelievo per evitare un'identificazione errata e in conformità alla terminologia standard ISBT 128, seguendo un processo definito e convalidato da personale qualificato e competente; ciò include l'applicazione di etichette di attenzione appropriate. A ciascun prodotto di terapia cellulare viene assegnato un identificatore univoco per consentire di risalire al rispettivo donatore, alla documentazione pertinente e alla destinazione finale.

5.7 Fonte cellulare e aferesi nella popolazione pediatrica

Abstract

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è diventato un trattamento consolidato per molti disturbi maligni e non maligni nei bambini. Il peso corporeo ridotto, l'accesso venoso e i dilemmi etici nei minori rappresentano una problematica nella popolazione pediatrica.

Parole chiave

Aferesi • Fonte cellulare • Bambini • Popolazione pediatrica • TCSE

5.7.1 Introduzione

Le indicazioni per il TCSE pediatrico si sono espanse considerevolmente, e queste modifiche hanno fornito informazioni sul processo decisionale nella pianificazione e nella consulenza sanitaria (Miano et al. 2007; Merli et al. 2019). Il

TCSE, l'immunoterapia più antica utilizzata nella pratica clinica, rappresenta ancora il trattamento di consolidamento standard di riferimento per una serie di malattie pediatriche, tra cui la leucemia acuta ad alto rischio/recidivante (Merli et al., 2019). Tuttavia, vi è anche un numero crescente di evidenze per il ruolo del TCSE nei disturbi non ematologici come le malattie autoimmuni (Sureda et al. 2015).

Alcune delle altre patologie non maligne comuni in pediatria trattate con trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono identificate di seguito (Nuss et al. 2011):

- *Ematologiche* (anemia aplastica grave, anemia di Fanconi, talassemia, anemia falciforme, anemia di Diamond-Blackfan, sindrome di Chédiak-Higashi, malattia granulomatosa cronica, neutropenia congenita).
- *Tumori solidi* (sarcoma di Ewing, sarcoma dei tessuti molli, neuroblastoma e tumore di Wilms, dove vi è un alto rischio di 4CR1, sarcoma osteogenico e tumori cerebrali).
- *Immunodeficienza* (malattia da immunodeficienza combinata grave, sindrome di Wiskott-Aldrich, deficit funzionale di linfociti T).
- *Genetiche* (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatica, sindrome di Hurler, malattia di Hunter, sindrome di Gaucher).

5.7.2 Fonti cellulari nella popolazione pediatrica

La percentuale di TCSE da autologo ad allogenico è diversa nella popolazione pediatrica (29% autologo) rispetto agli adulti (62% autologo). Le fonti di cellule autologhe sono la fonte di cellule primaria nel trattamento dei tumori solidi (Passweg et al. 2013).

Il trapianto allogenico nei bambini e negli adolescenti rappresenta oltre il 20% dell'attività complessiva dell'allo-TCSE, con un impiego particolare nelle malattie congenite e non maligne, molte delle quali sono rare (Snowden et al. 2022).

I miglioramenti nella compatibilità per l'HLA ad alta risoluzione nell'identificazione di donatori non correlati, nei regimi di condizionamento e nella terapia di supporto per complicanze infettive e non infettive hanno progressivamente ridotto la mortalità e hanno influenzato la preferenza del trapianto allogenico in tutti i contesti. Oggi vi è

la tendenza a un orientamento verso il trapianto allogenico in una fase più iniziale del decorso della malattia, quando i pazienti presentano un migliore performance status, piuttosto che come “ultima possibilità di guarigione”. La malattia del trapianto contro l’ospite (*Graft Versus Host Disease*, GVHD) rimane il principale fattore di rischio per i pazienti privi di donatori compatibili in modo ottimale. Le nuove strategie di allo-TCSE dovrebbero migliorare gli esiti per i donatori alternativi non compatibili (*Mismatched Alternative Donors*, MMAD) (Snowden et al. 2022).

Le cellule staminali da utilizzare nel trapianto pediatrico possono essere prelevate dal midollo osseo (BM), dal sangue periferico (PBSC) o dal sangue del cordone ombelicale (UCB) come nella popolazione di pazienti adulti. Ognuna di queste fonti presenta specifici vantaggi e svantaggi, alcuni dei quali sono indicati sopra. Nonostante l’aumento dell’uso di sangue del cordone ombelicale e periferico, il midollo osseo rimane una fonte di innesto preferibile *in ambito pediatrico*, in quanto i donatori non correlati rappresentano il 49% delle fonti cellulari utilizzate nel 2013 (Sureda et al. 2015). Ciò può essere spiegato in parte dalla maggiore incidenza di condizioni non maligne dei soggetti sottoposti a trapianto in questo gruppo e dal maggior rischio di GvHD cronica osservato con il sangue periferico come fonte di cellule staminali (Passweg et al. 2013).

Il parere clinico relativo alla fonte cellulare ottimale per il trapianto allogenico nella popolazione pediatrica è apparentemente eterogeneo. Per i bambini e gli adolescenti di età compresa tra 8 e 20 anni, il trapianto allogenico da fratello/sorella identico/a per l’HLA che ha utilizzato cellule staminali del sangue periferico è stato associato a una mortalità maggiore rispetto ai casi in cui il midollo osseo è stato utilizzato come fonte cellulare (Eapen et al. 2004). Angelucci et al. (2014); le evidenze hanno indicato che le cellule staminali del sangue periferico devono essere evitate a causa dell’aumento del rischio di GVHD cronica. Per contro, un lavoro precedente ha dimostrato che il sangue periferico era migliore del midollo osseo come fonte di cellule staminali per adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e 55 anni) (Bensinger et al. 2001).

Tuttavia, lo studio randomizzato NMDP/CIBMTR del 2012 di Anasetti, che ha confrontato l’uso di midollo non correlato rispetto alle PBSC,

che ha incluso pazienti pediatriche, ha riscontrato che non vi erano differenze significative nella mortalità tra i riceventi di PBSC rispetto al midollo osseo. Ma secondo Angelucci (2014), le cellule staminali del sangue periferico devono essere evitate a causa dell’aumento del rischio di cGVHD.

Più recentemente si è verificato un aumento e un miglioramento dell’esito nel numero di trapianti che hanno utilizzato donatori consanguinei aploidentici rispetto ai fratelli/sorelle identici per l’HLA. Ciò è stato influenzato dalla strategia di successo della somministrazione di ciclofosfamide dopo l’infusione di cellule in regimi di condizionamento aploidentici. Nel 2014, il numero di trapianti negli Stati Uniti con donatori consanguinei aplo-identici ha superato il numero totale di trapianti di cordone ombelicale eseguiti, rappresentando l’11% di tutti i trapianti allogenici statunitensi (Pasquini e Zhu 2022).

Il sangue del cordone ombelicale (UCB) differisce tipicamente dal midollo in diversi modi. Le dosi mediane di cellule nucleate totali (*Total Nucleated Cells*, TNC), cellule CD34+ e cellule CD3+ nell’unità di UCB sono circa dieci volte inferiori a quelle di un trapianto di midollo osseo (Moscardo et al. 2004; Barker e Wagner 2003). Le indicazioni per l’uso di UCB come fonte di cellule staminali nei bambini sono identiche alle indicazioni per i trapianti di donatori non correlati compatibili (Sureda et al. 2015).

Tuttavia, l’uso di sangue del cordone ombelicale sembra ora essere in costante declino dopo un picco nel 2009, con un calo dal 46% al 32% di tutti i trapianti da donatori non correlati eseguiti in questa fascia d’età (Sureda et al. 2015, Merli et al. 2019).

5.7.3 Aferesi nella popolazione pediatrica

L’esperienza con la raccolta di cellule staminali da sangue periferico pediatrico è limitata. Le difficoltà dell’aferesi nei bambini piccoli (<20 kg) includono:

- Volume ematico totale ridotto.
- Problemi di accesso vascolare.
- Dubbi relativi alle dosi di anticoagulanti tollerabili.
- Limitazioni nei volumi di prodotto che possono essere raccolti in sicurezza.

In molti Paesi in tutto il mondo, ai bambini di età inferiore ai 18 anni non è consentito donare cellule staminali ematopoietiche (CSE) per riceventi non correlati (Sörensen et al. 2013).

Un adeguato accesso vascolare periferico è difficile da stabilire nei bambini piccoli e spesso è necessario un catetere venoso centrale per aferesi (5-7 Fr a doppio lume decentrato) con i rischi associati, tra cui dolore e sanguinamento. Questa fascia d'età spesso richiede anche l'anestesia generale o la sedazione cosciente per il posizionamento del catetere, il che comporta rischi aggiuntivi. Il posizionamento della linea centrale deve essere effettuato da un team di esperti utilizzando la guida ecografica o la radiologia interventistica.

Il team di aferesi deve considerare le dimensioni e il tipo di catetere che produrrà la massima velocità di flusso durante l'aferesi, nonché il comfort del paziente o del donatore. Spesso il catetere utilizzato per l'aferesi può essere utilizzato per l'accesso venoso durante la terapia ad alte dosi/il trapianto, la reinfusione di cellule staminali e le fasi di recupero. Per una procedura efficace e sicura è obbligatorio un team esperto in aferesi pediatrica.

5.7.4 Differenze principali: Aferesi pediatrica rispetto ad aferesi nei pazienti adulti

5.7.4.1 Riempimento con globuli rossi

Il riempimento del tubo di raccolta aferetica con eritrociti concentrati eterologhi è ampiamente eseguito laddove i donatori pesano meno di 20 kg, per evitare i rischi di spostamento del volume extracorporeo comparativo rispetto al confronto intrinsecamente correlato al piccolo volume totale di sangue di un paziente o di un donatore pediatrico. Tale modalità di riempimento aiuta a evitare lo shock ipovolemico quando il sangue viene inizialmente prelevato dal paziente e immesso nella macchina.

Il rischio di somministrazione di emoderivati eterologhi in donatori sani, come la reazione trasfusionale e il rischio di sovraccarico del sistema se il sangue preparato per qualche motivo viene reinfuso, deve essere sempre preso in considerazione. Il circuito aferetico viene solitamente riempito con globuli rossi che sono

sottoposti a test di compatibilità incrociata, irradiazione e deplezione dei leucociti.

In ambito pediatrico, l'*evento avverso* più comune correlato all'aferesi è il dolore, osservato dopo il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC).

Il dolore nel sito della puntura si manifesta più frequentemente nei donatori che richiedono un catetere centrale (58%) rispetto a quelli in cui viene utilizzato l'accesso venoso periferico (38%) (Hequet, 2015).

Altri effetti collaterali segnalati dopo l'aferesi pediatrica sono:

- Formazione di ematomi.
- Ipotensione e cianosi.
- Reazione allergica ai globuli rossi.
- Trombocitopenia.

Gli effetti collaterali più rari segnalati sono:

- Stato subfebbrile durante la mobilizzazione.
- Segni ipovolemici: tachicardia >120 (nella maggior parte dei casi), ipotensione, pressione arteriosa sistolica <80 mmHg, pallore e diaforesi.
- Nausea correlata agli effetti del citrato durante la procedura di aferesi.

In assenza di consenso e al fine di prevenire segni e sintomi di ipocalcemia, alcuni centri pediatrici somministrano gluconato di calcio per via orale o lo sostituiscono con un'infusione continua di calcio per via endovenosa durante la procedura di aferesi. Gli infermieri che eseguono procedure pediatriche devono acquisire competenza nelle impostazioni della macchina per garantire la sicurezza e l'efficacia dell'anticoagulazione del paziente durante la procedura. L'infermiere deve essere competente nel riempimento con sangue e nell'uso di globuli rossi concentrati diluiti o non diluiti, nonché nella prevenzione dell'ipocalcemia e nel mantenimento dell'equilibrio idrico, ecc.

5.7.5 Considerazioni etiche

L'approccio ai donatori minorenni è diverso in molti Paesi. Un donatore è una persona, non importa quanto è giovane (Styczynski et al. 2012).

Styczynski et al. (2012) hanno confrontato l'età dei bambini donatori e riceventi: se i donatori hanno un peso corporeo inferiore a quello del ricevente presentano un rischio più elevato di richiedere una trasfusione di sangue, procedure di aferesi aggiuntive, dolore e complicazioni cardiovascolari dopo l'anestesia. La maggior parte dei pediatri che eseguono trapianti ritiene accettabile esporre i minori ai rischi di una donazione di cellule staminali quando la donazione offre una prospettiva sostanziale di beneficio a un familiare stretto e quando è stato ottenuto il consenso appropriato (spesso dai genitori di entrambi, donatore e destinatario).

Il problema principale che deve essere affrontato con le procedure sui bambini è la capacità del donatore di comprendere e di acconsentire volontariamente alla procedura. Il livello di comprensione aumenta con l'età fino alla capacità di assenso e infine al consenso legale. Dal momento che la donazione di cellule staminali può apportare benefici al ricevente più di qualsiasi altra fonte cellulare e poiché la procedura può essere eseguita con rischio limitato, la donazione di fratelli/sorelle pediatriche con il consenso dei genitori è stata considerata appropriata fino ad oggi (Bitan et al. 2016).

Riepilogo:

- Si raccomanda vivamente la consulenza e la revisione medica dei donatori da parte di un medico, a prescindere dal ricevente.
- La raccomandazione è di puntare a evitare danni psicologici al donatore piuttosto che essere a un grado di predire se la donazione porterà a un beneficio psicologico per il donatore.
- I donatori pediatriche possono essere presi in considerazione per ricerche che comportano un rischio minimo superiore alla procedura standard o a studi volti a migliorare la sicurezza e l'efficacia del processo di donazione.
- I donatori affetti da condizioni mediche che possono aumentare il rischio di complicanze associate alla donazione non devono mai essere considerati idonei alla donazione.
- La tipizzazione tissutale dell'antigene leucocitario umano non deve nemmeno essere intrapresa nei potenziali donatori in cui sussistono motivazioni mediche/psicologiche che impediscono la donazione (Bitan et al. 2016).

5.7.6 Rischi e benefici psicosociali

Il beneficio principale per il donatore è il valore psicosociale dell'aiuto offerto a un fratello/una sorella o a un altro familiare stretto. Questo beneficio può maturare anche se il trapianto non ha successo, perché il donatore e la famiglia possono quantomeno essere rassicurati che hanno fatto tutto il possibile. Esiste una piccola ma crescente letteratura sui rischi psicosociali e sui danni causati dalla donazione di cellule staminali ematopoietiche da parte dei bambini. I dati dimostrano che molti bambini provano angoscia in relazione al loro ruolo di donatori. Molti donatori pediatriche ritengono di non avere scelta e pensano di essere stati mal preparati per le procedure, quando hanno descritto il senso di responsabilità per l'esito del trapianto del ricevente (Weisz 1996). La sicurezza e il benessere del donatore sono questioni importanti per la comunità dei trapianti, in particolare per i donatori fratelli/sorelle consanguinei di giovani riceventi e, pertanto, non in grado di fornire il pieno consenso (Bitan 2016).

Bibliografia

- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal203517>.
- Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–8.
- Barker JN. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1541–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110003502>

- Barker JN, Wagner WJ. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer (review). *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):526–32.
- Bensing WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(3):175–181.
- Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torrabadella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: ethical and clinical considerations. Recommendations from a working Group of the Worldwide Network for blood and marrow transplantation association. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):96–103.
- Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorimetric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. *European working group on clinical cell analysis. Cytometry*. 2000;42(6):327–46.
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (2022) Indications table available at <https://bsbmtct.org/indications-table>. Accessed October 2022.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringden O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4872–80.
- FACT-JACIE (2021) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(27): 469–74.
- Giralt S, Costa L, Schriber J, Persio D, Maziarz R, et al. Optimizing Autologous stem cell mobilisation strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295–308.
- Klaus J. Effect of CD34. Cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):21–8.
- Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG), 2009.
- Hequet OJ. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility. *J Blood Med*. 2015;6:55–67.
- Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner et al. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:2–15.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Shmitt M, Scmitt A. Current challenges in providing good Leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with Relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020;9:1225.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow all transplantation: does the source of haemopoietic stem cells matter? Review article. *Blood*. 2001;98(10):2900–80. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2900>.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordignon P, Ior AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation for the Paediatric diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>.
- Miller J, Perry E, Price T, Bolan C, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9 suppl):29–36.
- Moscardo F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult haematological malignancies (review). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):11.
- National Marrow Donor Programme n.d.. Available at: <https://bethematch.org/>
- Nuss S, Barnes Y, Fisher V, Olson E, Skeens M. Hematopoietic cell transplantation. In: Baggott C, Fochtman D, Foley GV, Kelly KP, editors. *Nursing care of children and adolescent with cancer and blood disorders*. 4th ed. APHON Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011. p. 405–66.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342–51.
- Pasquini MC, Zhu X 2022. CIBMTR. Summary slides – HCT trends and survival data current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available <http://www.cibmtr.org>. Accessed October 2022.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1161–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.51>.

- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52(4):893–905.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio J. Impact of mobilization and remobilization strategies on a sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045–56.
- Qayed M, McGuirk J, Myers G, Parameswaran V, Waller E, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimum chimeric antigen receptor T cell manufacture. *Cytotherapy*. 2022;24:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>.
- Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*. 2015;29(9):1891–900. Epub 2015 Apr 17
- Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:83–93.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:1217–39. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
- Sörensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Bönig H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion*. 2013;53(4):761–5.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji R, Markt S, Akif Yesilipek M, Fagioli F, Ehlert K, Matulova M, Dalle J-H, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermynen C, Eyrieh M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012;119(12):2935–42.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037–56. Epub 2015 Mar 23
- Toro JJ, Morales M, Loberiza F, Ochoa-Bayona JL, Freytes CO. Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer*. 2007;15:1375–83.
- Weisz VR. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law*. 1996;14(4):375–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9156419>
- World Marrow Donor Association 2022. WMDA recommendations for donor selection. Accessed 10 2022 www.wmda.info
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Shang X. Engineering CAR-T cells. *Biomarker Res*. 2017;5:22.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato nella riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, è necessaria l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Principi della terapia di condizionamento e dell'infusione di cellule

6

Sara Zulu e Michelle Kenyon

Abstract

Prima del Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE), viene somministrata la terapia di condizionamento per eradicare la malattia e permettere l'attecchimento e l'immunosoppressione. La terapia di condizionamento include combinazioni di chemioterapia, radioterapia e/o immunoterapia e può essere somministrata nei giorni immediatamente precedenti e, talvolta, nei giorni successivi all'infusione di cellule. L'irradiazione corporea totale (Total Body Irradiation, TBI) è generalmente utilizzata come parte dei regimi di condizionamento precedenti il TCSE allogenico ed è in grado di mirare ai siti "santuari" che alcuni farmaci non sono in grado di raggiungere. Il trattamento immunoterapico antitumorale sfrutta le difese naturali dell'organismo per combattere il tumore, coinvolgendo componenti del sistema immunitario. La terapia di condizionamento può avere effetti collaterali acuti e cronici che variano a seconda dell'intensità del trattamento. Le implicazioni per l'assistenza infermieristica includono educazione e comunicazione di informazioni al paziente, valutazioni della tossicità, stretto monitoraggio e piani d'azione basati su

evidenze e protocolli. L'infusione di cellule staminali è in genere una procedura sicura, ma può causare reazioni avverse che vanno da vampate di calore e nausea all'anafilassi potenzialmente letale. Devono essere in vigore protocolli scritti per la somministrazione di prodotti di terapia cellulare; inoltre gli infermieri devono aver completato la formazione e conseguito le competenze necessarie per la somministrazione sicura delle cellule staminali ematopoietiche.

Parole chiave

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche · TCSE · Terapia di condizionamento · Chemioterapia · Irradiazione corporea totale · TBI · Immunoterapia · Infusione di cellule staminali

6.1 Condizionamento

La terapia di condizionamento nel TCSE è fondamentale per la preparazione o "condizionamento" del paziente per il trapianto. I tre obiettivi principali della terapia di condizionamento sono:

1. Eradicazione della malattia
2. Creazione di "spazio" nel midollo osseo affinché le cellule staminali del donatore possano attecchire
3. Immunosoppressione al fine di ridurre il rischio di rigetto delle cellule del donatore da parte delle cellule dell'ospite

Le terapie di condizionamento includono combinazioni di chemioterapia, radioterapia e/o immunoterapia, per creare regimi diversi. Lo scopo dei regimi di condizionamento è

S. Zulu
Cancer Services, Royal Free Hospital, London,
Regno Unito
e-mail: sara.zulu@nhs.net

M. Kenyon (✉)
Department of Haematological Medicine, King's
College Hospital NHS Foundation Trust, London
London, Regno Unito
e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

© Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_6

Tabella 6.1 Esempi di regimi mieloablativi, non mieloablativi e a intensità ridotta

Mieloablativi	Non mieloablativi	A intensità ridotta
Bu/Cy/Mel (busulfano, ciclofosfamide, melfalan)	Flu/Cy/ATG (fludarabina, ciclofosfamide, ATG)	Flu/Bu (fludarabina, busulfano)
TBI/TT/Cy (TBI, tiotepa, ciclofosfamide)	Flu/TBI (fludarabina, TBI)	Flu/Mel (fludarabina, melfalan)
Cy/VP/TBI (citarabina, etoposide, TBI)	TLI/ATG (irradiazione linfoide totale, ATG)	Flu/Cy (fludarabina, citarabina)

Adattato da EBMT (2021)

ridurre la recidiva e il rigetto e possono essere adattati ad personam per ridurre la tossicità correlata al trattamento. I componenti, i giorni di somministrazione e le dosi possono dipendere dalla malattia e dal tipo di donatore del trapianto. Altri fattori da considerare al momento di decidere il regime di condizionamento ottimale sono: l'età del paziente, le comorbilità e precedenti trattamenti che potenzialmente potrebbero influenzare il rischio di tossicità. I regimi di condizionamento mieloablativo (*Myeloablative*, MA) sono i più intensi e tossici, e sebbene siano ancora ampiamente utilizzati, attualmente sono disponibili regimi non mieloablativi (*non- Myeloablative*, non-MA) e di condizionamento ad intensità ridotta (Reduced Intensity Conditioning, RIC). Questi sono meno tossici e quindi concepiti meglio per coloro che non tollererebbero o non richiederebbero regimi MA. Inoltre, gli studi in corso sugli approcci chemioterapici di condizionamento supportano l'utilizzo di ciclofosfamide post-trapianto come strategia per promuovere l'attecchimento nei trapianti di donatori aplo-identici correlati senza bisogno di ricorrere ai protocolli GvHD precedentemente associati all'approccio "aplo" (Luznik et al. 2008).

La Tabella 6.1 riporta esempi di alcuni regimi più comunemente utilizzati adattati dal Manuale EBMT (Carreras et al. 2019)

6.2 Chemioterapia

Le cellule progenitrici, come le cellule staminali del midollo osseo, proliferano e si replicano per mantenere la loro funzione. La chemioterapia citotossica agisce distruggendo le cellule che si dividono rapidamente, comprese le cellule maligne. Ciò avviene impedendo alle cellule di dividersi o causando la morte cellulare (apoptosi) durante le diverse fasi del ciclo cellulare.

Il ciclo cellulare comprende cinque fasi:

1. Fase G0: è la fase di riposo che può durare mesi.
2. Fase G1: è la fase di crescita, in cui si verifica la sintesi di RNA e proteine.
3. Fase S: il DNA viene replicato in modo che, quando la cellula si divide, la nuova cellula avrà una copia delle informazioni genetiche. Questa fase dura da 18 a 20 ore.
4. Fase G2: si verifica un'ulteriore sintesi proteica che prepara la cellula per la mitosi; questa fase dura da 2 a 10 ore.
5. Fase M: la cellula si divide in due nuove cellule. Questa fase dura circa 30-60 minuti.

Esistono tre diversi modi di classificare i farmaci chemioterapici: in base all'attività del ciclo cellulare, ai gruppi chimici o alla modalità d'azione. Questo capitolo è dedicato alla classificazione delle modalità di azione, riassunta nella seguente tabella 6.2.

6.2.1 Chemioterapia combinata

Come accennato in precedenza, tutte le cellule attraversano cinque fasi durante il ciclo cellulare. Alcuni farmaci chemioterapici citotossici agiscono solo in una fase specifica del ciclo, mentre altri farmaci non sono fase specifici. Nelle combinazioni di farmaci citotossici come quelle utilizzate nel condizionamento pre-trapianto, è ragionevole mirare a più fasi del ciclo di replicazione cellulare per prevenire mutazioni e resistenza. La chemioterapia combinata consente la massima eliminazione cellulare, in quanto ciascun farmaco mira alle cellule in modo indipendente nelle diverse fasi del ciclo cellulare. Se le tossicità dei farmaci chemioterapici, quando utilizzati, non vengono amplificate, la dose ottimale può essere somministrata senza incorrere in tossicità di alto

Tabella 6.2 Farmaci comunemente utilizzati nei regimi di condizionamento

Classificazione citotossica	Meccanismo d'azione	Esempi
Agenti alchilanti	Impediscono la replicazione sostituendo i gruppi alchilici con atomi di idrogeno nelle cellule. Ciò inibisce la replicazione e la trascrizione del DNA	Melfalan Ifosfomide Busulfano
Antimetaboliti	Questi agenti alterano il metabolismo cellulare con conseguente alterazione del DNA e dell'apoptosi. Agiscono nella fase S del ciclo cellulare	Metotrexato Citarabina Fludarabina
Agenti antimicrotubulari	Inibiscono la sintesi dell'RNA e del DNA e inibiscono la riparazione del DNA con conseguente blocco della sintesi del DNA e dell'RNA	Daunorubicina Doxorubicina
Epipodofillotossine	Questi agenti derivano dalla radice della pianta di mandragora e agiscono nella fase G2 e S interferendo con la reazione enzimatica della topoisomerasi II	Etoposide
Alcaloidi della vinca	Si tratta di estratti della pianta pervinca rosa. Si legano alle proteine microtubulari causando apoptosi che agisce principalmente nella fase M	Vincristina Vinblastina

Adattato da Amjad et al. (2022)

grado. Pertanto, la scelta di impiegare agenti chemioterapici in combinazione con meccanismi d'azione diversi e tossicità non sovrapponibili può essere fatta per ridurre la resistenza e le tossicità stesse (Amjad et al. 2022).

Al fine di comprendere i principi della chemioterapia di condizionamento, è importante esaminare gli approcci alla somministrazione della chemioterapia e il loro ruolo nel raggiungimento degli esiti previsti.

6.2.2 Cicli e programmazione

La chemioterapia viene somministrata in cicli secondo un programma, al fine di consentire il ripristino del midollo osseo e del sistema immunitario dopo la somministrazione (Brown e Cutler 2012; Grundy 2006). Si prevede che le cellule maligne abbiano un tempo di recupero più lungo rispetto alle cellule sane. In questo modo, programmando il trattamento, le cellule "sane" possono riprendersi dalla tossicità, mentre le cellule maligne verranno ridotte con cicli di trattamento continui. La somministrazione della chemioterapia in cicli consente la possibilità di somministrare una dose maggiore di farmaci per un breve periodo di tempo.

Nel trattamento della leucemia e del linfoma, la chemioterapia è solitamente suddivisa in diverse fasi:

- **Induzione:** il primo obiettivo del trattamento è ottenere la remissione. La chemioterapia viene somministrata per eradicare le cellule maligne.
- **Consolidamento (intensificazione):** una volta raggiunta la remissione, viene

somministrato un ulteriore trattamento per prevenire la recidiva delle cellule maligne. La chemioterapia di consolidamento può includere la radioterapia o un trapianto di cellule staminali.

- **Mantenimento:** viene somministrato un trattamento per "mantenere" la remissione e prevenire la recidiva. Il trattamento di mantenimento può includere chemioterapia, terapia ormonale o terapia mirata.

6.2.3 Modalità di somministrazione

La terapia citotossica può essere somministrata attraverso diverse vie. Le quattro più utilizzate nel TCSE sono:

1. **Endovenosa (EV):** è la via di somministrazione più comune nel TCSE. Il farmaco viene somministrato direttamente nel flusso sanguigno attraverso una cannula o un dispositivo di accesso venoso centrale. I rischi della somministrazione EV includono stravasamento e flebite chimica (reazione chimica della vena che causa indurimento della vena o "vena a cordone").
2. **Sottocutanea:** viene somministrata sotto forma di iniezione sotto la cute. I rischi includono l'infiammazione del tessuto circostante l'exit site, trauma (che potrebbe essere dovuto a una bassa conta piastrinica) o infezione.
3. **Orale:** questa via è solitamente auto-somministrata. È importante che il paziente sia in grado di deglutire, abbia sufficiente destrezza manuale e sia idoneo e conforme.

I rischi, compreso il vomito post assunzione, possono ridurre la biodisponibilità.

4. *Intratecale (IT)*: si tratta della somministrazione mediante puntura lombare nel liquido cerebrospinale per trattare o prevenire la malattia nel sistema nervoso centrale (SNC). La somministrazione intratecale può essere fatale se si utilizza il tipo errato di agente citotossico, ovvero gli alcaloidi della vinca. Sono state pubblicate le linee guida nazionali per la somministrazione sicura della chemioterapia IT.

6.2.4 Effetti collaterali e implicazioni per l'assistenza infermieristica

- Gli effetti collaterali della chemioterapia possono essere acuti o cronici.
- La chemioterapia distrugge non solo le cellule maligne, ma anche le cellule “sane” a rapida replicazione. Le cellule “sane” che sono più frequentemente colpite includono cellule del midollo osseo, follicoli piliferi, mucosa del tratto gastro-intestinale (GI) e della pelle, cellule germinali coinvolte nella fertilità.
- Le implicazioni per l'assistenza infermieristica includono educazione e comunicazione di informazioni al paziente, valutazioni della tossicità, stretto monitoraggio e piani d'azione.
- I capitoli 10 e 11 trattano le complicanze in fase acuta e la terapia di supporto nel dettaglio.

6.3 Radioterapia

La radioterapia nel TCSE è utilizzata come parte del trattamento del linfoma, come profilassi e trattamento della malattia e come trattamento palliativo per il mieloma e il linfoma. La radioterapia utilizza radiazioni ionizzanti per controllare o eliminare le cellule maligne.

6.3.1 Irradiazione corporea totale

L'irradiazione corporea totale (TBI) insieme alla chemioterapia ad alte dosi aiuta a eliminare le cellule maligne della leucemia, del linfoma o del mieloma nel midollo osseo. Questo processo consente al paziente di accedere alla fase preparatoria del trattamento al fine di ricevere le

cellule staminali del donatore, come parte della fase di recupero del trattamento.

La TBI è ampiamente utilizzata come parte dei regimi di condizionamento mieloablattivo, a intensità ridotta e non mieloablattivo che precedono il TCSE. Oltre a eradicare la malattia, a immunosopprimere e a creare spazio per le cellule del donatore per l'attecchimento, la TBI è in grado di mirare a siti “santuario” come il SNC o le gonadi, che alcuni farmaci non sono in grado di raggiungere.

La maggior parte dei centri utilizza un acceleratore lineare come fonte di radiazioni. I pazienti vengono posizionati su un fianco o lateralmente, a una distanza calcolata dalla macchina. La TBI viene somministrata in varie dosi e programmi. La dose può essere singola (1-8 Gy di dose totale), frazionata (10-14 Gy di dose totale nell'arco di 3 giorni) o iperfrazionata (14-15 Gy di dose totale nell'arco di 4 giorni). Come per la programmazione della chemioterapia, le dosi frazionate di TBI riducono al minimo la tossicità (Carreras et al. 2019).

Alcuni centri utilizzano schermi di protezione in piombo per proteggere parti del corpo come polmoni e occhi; tuttavia, la schermatura degli organi potrebbe potenzialmente proteggere anche le cellule leucemiche, quindi molti centri scelgono di non applicarla.

6.3.2 Effetti collaterali e implicazioni per l'assistenza infermieristica

Gli effetti collaterali della TBI possono essere acuti o cronici. Poiché la TBI viene solitamente somministrata in combinazione con la chemioterapia, può essere difficile distinguere le cause delle tossicità. Gli effetti collaterali immediati della TBI includono soppressione del midollo osseo, alopecia, nausea, vomito, gonfiore parotideo ed eritema.

Gli effetti collaterali cronici della TBI includono cataratta, infertilità e polmonite interstiziale. Le implicazioni per l'assistenza infermieristica includono educazione e comunicazione di informazioni al paziente, valutazioni della tossicità, stretto monitoraggio e piani d'azione (Carreras et al. 2019).

I capitoli 9 e 10 trattano più dettagliatamente le complicanze acute e le terapie di supporto.

6.4 Anticorpi monoclonali nella terapia di condizionamento

Vi sono due agenti principali che possono essere utilizzati per mirare ai linfociti T prima dell'infusione di cellule per supportare l'attecchimento e ridurre il rischio di GvHD.

Alemtuzumab, altrimenti denominato CAMPATH-1H, è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene CD52 dei linfociti T per la deplezione dei linfociti T del donatore e del ricevente al fine di prevenire la malattia da trapianto contro l'ospite e il rigetto del trapianto.

La **globulina antitimocitaria (Anti-Thymocyte Globulin, ATG)** è un'importante strategia di deplezione dei linfociti T in vivo, che riduce il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite nell'allogtrapianto da donatore HLA-compatibile o non compatibile.

Tuttavia, sebbene questi approcci mirino in modo efficace ai linfociti T alloreattivi, il trattamento potrebbe comportare un potenziale aumento del rischio di infezioni post-trapianto di cellule ematopoietiche e di una ricostituzione immunitaria ritardata (Nishihori et al. 2016).

6.5 Considerazioni pediatriche

6.5.1 Condizionamento

Vi sono differenze tra il condizionamento dei pazienti adulti e pediatrici. I bambini possono generalmente tollerare gli effetti collaterali meglio degli adulti, pertanto potrebbero essere utilizzate dosi più elevate. D'altra parte, i regimi di condizionamento influenzano la crescita e lo sviluppo endocrino del bambino.

Gli studi condotti finora indicano che il condizionamento ad intensità ridotta (RIC) nel trapianto di cellule ematopoietiche può avere un ruolo importante nel trattamento dei bambini con immunodeficienze primarie: tali regimi possono essere utilizzati senza provocare tossicità grave nei pazienti con infezioni pre-trapianto o malattia polmonare/epatica grave. Il RIC è diventato uno standard di cura e ha esteso l'offerta del trapianto allogenico a molti pazienti che erano stati precedentemente considerati non idonei per questa procedura (Chiesa e Veys 2014).

I protocolli di trattamento specifici per la malattia sono descritti nel Manuale EBMT (Cap.

13) (Carreras et al. 2019). Gli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia sono trattati in maggior dettaglio in questo libro di testo nel capitolo 8.

6.5.2 Chemioterapia

In generale, i bambini tollerano gli effetti collaterali meglio degli adulti, pertanto possono essere utilizzate dosi totali più elevate (Satwani et al. 2008).

Quando si trattano pazienti pediatrici, le prescrizioni devono essere effettuate in base all'area della superficie corporea (Body Surface Area, BSA) mg/m^2 o mg/kg utilizzando *peso e altezza recenti*.

6.5.3 Irradiazione corporea totale

La TBI presenta effetti collaterali gravi quando somministrata a bambini e adolescenti e deve essere evitata, ove possibile. Il rischio di tumori maligni secondari è significativamente maggiore rispetto al condizionamento farmacologico. La maggior parte dei team utilizza regimi di condizionamento che non coinvolgono la TBI (Carreras et al. 2019).

Quando viene utilizzata, la TBI viene comunemente somministrata in frazioni (due dosi al giorno) per ridurre al minimo gli effetti collaterali.

I pazienti pediatrici necessitano di una preparazione adeguata all'età per la radioterapia. Ciò può essere gestito da uno specialista in ludoterapia, ma se non è disponibile un operatore di questo tipo, deve essere preso in carico da un infermiere. I preparativi devono essere avviati con largo anticipo, ove possibile, per consentire al paziente e ai genitori di porre domande. I bambini possono scegliere di ascoltare musica o fiabe mentre ricevono la TBI. L'immobilizzazione è un prerequisito per una radioterapia accurata, pertanto è necessaria l'anestesia per i bambini più piccoli.

6.6 Infusione cellulare

I processi e le procedure di infusione delle cellule sono in gran parte gli stessi per adulti e bambini e vengono trattati insieme in questo capitolo.

Le cellule staminali ematopoietiche (CSE) possono essere prelevate dal paziente (autologhe) o da un donatore (sangue allogenico o del cordone ombelicale).

Le CSE ottenute dal paziente sono quasi sempre raccolte dal sangue periferico durante l'afèresi (vedere Cap. 5).

Le CSE da donatore possono essere ottenute dal sangue periferico (afèresi), dal midollo osseo o dal cordone ombelicale.

Dopo la raccolta, le CSE possono essere conservate mediante crioconservazione. Il dimetilsolfossido (DMSO) è un comune crioconservante utilizzato per la conservazione delle CSE.

Prima di iniziare la terapia di condizionamento è necessaria la conferma documentata del benessere fisico del donatore nel TCSE o del prodotto cellulare disponibile, al fine di garantire che la terapia di condizionamento sia seguita dall'infusione tempestiva del prodotto cellulare previsto. L'unica eccezione è rappresentata dall'infusione di linfociti da donatore, sebbene le date di donazione confermate e il prodotto disponibile siano comunque naturalmente necessari per pianificare l'infusione del paziente. In questa sezione è descritta una serie di principi di base da seguire per un'infusione sicura. Tuttavia, ogni centro dispone di una propria Procedura Operativa Standard (*Standard Operating Procedure, SOP*) specifica a cui fare riferimento.

Le due principali categorie di prodotti sono fresche o crioconservate, ciascuna con le proprie peculiarità.

Esistono requisiti minimi per la documentazione. I documenti devono essere firmati, una copia va archiviata o scansionata nella cartella clinica del paziente:

- Prescrizione: la prescrizione del prodotto cellulare deve contenere una specifica sul numero di sacche da infondere.
- Registro delle infusioni di cellule: Ogni infusione di prodotto deve essere documentata su un registro o foglio di lavoro sull'infusione di cellule recante informazioni sul prodotto cellulare, la durata dell'infusione di ciascuna sacca o unità e qualsiasi problema di infusione al letto del paziente o effetto collaterale osservato dall'infermiere specializzato.

Prima di iniziare l'infusione di cellule, vi sono diverse fasi di preparazione al letto del paziente. Il seguente elenco è un esempio dell'apparecchiatura necessaria, e ciascun centro avrà una propria lista di controllo al fine di garantire che sia stata eseguita la corretta preparazione.

Attrezzatura

Manicotto automatico per la misurazione della pressione arteriosa	Sacca da 250 ml di soluzione fisiologica normale (sacca da 500 ml se il paziente deve ricevere più di 5 sacche del prodotto)
Monitor della saturazione di O ₂	Tubo a Y per infusione di emoderivati con filtro da 170 micron
O ₂ e cannule nasali	Carrello delle emergenze con farmaci di primo soccorso

Esempio di materiali utili per le procedure tra il team infermieristico dell'unità di trapianto e il laboratorio di cellule staminali

PROCEDURA per la preparazione del paziente da parte dell'infermiere specializzato

- Il giorno dell'infusione di TCSE, il laboratorio di cellule staminali deve confermare l'ora dell'infusione delle cellule (questo può dipendere dai tempi di somministrazione della chemioterapia di condizionamento o dalle tempistiche di arrivo delle cellule in caso di infusione di cellule fresche del donatore non correlato)
- Somministrare la premedicazione come da protocollo
- Riempire il set di somministrazione e i filtri con soluzione fisiologica normale collegata a una prolunga a Y e collegare il deflussore al lume col calibro maggiore del catetere venoso centrale del paziente (*Central Venous Catheter Access Device, CVAD*)
- Registrare al basale la saturazione, la frequenza, la pressione sanguigna e la temperatura corporea. Una volta che il prodotto arriva nell'unità trapianti, un infermiere specializzato controlla il registro dell'infusione e il foglio di accompagnamento delle cellule per verificare le informazioni del paziente, con le note, il nome del paziente e il braccialetto identificativo

PROCEDURA per la preparazione da parte del tecnico di laboratorio delle cellule staminali

- Predisporre il contenitore per spedizione criogenico e il bagno termostatico fuori dalla stanza del paziente.
- Il tecnico delle cellule staminali verifica il prodotto della terapia cellulare con l'infermiere o il medico.

Infusione: Punti salienti

Per i prodotti crioconservati scongelare una sacca alla volta

Al termine dello scongelamento, eseguire un'ispezione visiva della sacca e del contenuto

Infondere le cellule rapidamente dopo lo scongelamento per ottimizzare la vitalità, documentando l'ora di inizio e fine dell'infusione di ciascuna sacca sul registro dell'infusione di cellule allo scopo di infondere ciascuna sacca in <10 min

Monitorare i parametri vitali per tutta la durata dell'infusione di cellule e continuare a monitorare una volta completata

6.6.1 Reazioni avverse

Per "reazione avversa" si intende un effetto nocivo e non intenzionale che si sospetta o si dimostra essere causato dalla raccolta o dalla somministrazione di un prodotto a qualunque fase del processo (EBMT 2021).

L'infusione di cellule staminali è una procedura generalmente sicura, ma può causare una varietà di reazioni avverse che vanno dalle vampate di calore e dalla nausea a reazioni potenzialmente letali. È fondamentale che il personale sanitario sia formato sull'identificazione tempestiva e la gestione di possibili reazioni avverse. Gli infermieri devono rilevare i parametri vitali basali, tra cui temperatura, rumori respiratori, pulsossimetria, peso e bilancio idrico prima e durante l'infusione di cellule.

Le possibili reazioni avverse associate all'infusione di cellule staminali variano a seconda che le cellule siano state crioconservate o infuse fresche:

- *Fresche*
 - Reazione allergica
 - Reazione emolitica alla trasfusione
 - Sovraccarico di liquidi
 - Microemboli polmonari
 - Infezione
- *Crioconservate*
 - Sapore sgradevole in bocca, nausea e vomito (DMSO)
 - Aritmia, ipertensione
 - Emoglobinuria
 - Reazione allergica
 - Reazione emolitica alla trasfusione
 - Sovraccarico di liquidi
 - Microemboli polmonari
 - Infezione (Costa Bezerra Freire et al. 2014; Tomlinson e Kline 2010; Truong et al. 2016; Vidula et al. 2015)

6.6.2 Assistenza infermieristica: prima, durante e dopo l'infusione di cellule staminali

6.6.2.1 Valutazione pre-infusione

Mantenere un ambiente sicuro

È necessario assicurarsi che il paziente sia preparato e che la stanza sia organizzata in modo da poter accedere al paziente e a tutto ciò di cui si potrebbe aver bisogno, inclusi ossigeno e aspirazione. Il paziente deve essere assistito a letto durante l'infusione di cellule staminali, in caso di reazione allergica grave.

Osservazioni al basale

Registrare le osservazioni basali al fine di valutare lo stato fisiologico del paziente durante e dopo l'infusione.

Preparazione del paziente per l'infusione

Se i pazienti ricevono cellule precedentemente crioconservate con DMSO, devono ricevere una premedicazione con antistaminici, antipiretici e antiemetici. L'infermiere deve spiegare al paziente la procedura, la durata, come potrebbe sentirsi e cosa deve riferire all'infermiere in caso manifestasse uno qualsiasi degli effetti collaterali comuni. Bisogna invitare il paziente a riferire come si sente durante l'intera procedura, per garantire che gli eventi avversi siano individuati e prontamente gestiti o anche solo per rassicurare il paziente

Cura della linea EV

Controllare la pervietà della linea EV. In genere, i pazienti che vengono sottoposti a un'infusione di cellule staminali avranno una linea centrale permanente in situ. I cateteri comunemente utilizzati per questo trattamento sono i PICC (*Peripherally Inserted Central Catheter* [catetere centrale ad inserimento periferico]) e gli Hickman. È necessario assicurarsi che venga utilizzata una tecnica asettica no-touch per prevenire il rischio di infezione.

Igiene

Parlare con il paziente e invitarlo a curare l'igiene personale prima di iniziare la procedura al fine di ridurre al minimo eventuali interruzioni dell'infusione di cellule staminali e garantire anche la sicurezza del paziente.

Supporto psicologico

Il giorno zero può essere un momento importante per chi necessita di un trapianto di cellule staminali. I pazienti possono provare una serie di emozioni, dall'euforia all'angoscia, all'ansia, alla vulnerabilità e all'impotenza. L'uso di semplici tecniche come la spiegazione della procedura, l'ascolto e l'offerta di rassicurazione possono aiutare a ridurre l'ansia dei pazienti.

6.6.2.2 Durante l'infusione di cellule staminali

Cura della linea EV

È necessario assicurarsi che venga utilizzata una tecnica asettica senza contatto per prevenire il rischio di infezione.

Monitoraggio fisiologico

Deve essere eseguito almeno ogni 10-15 min. e intensificato in caso di eventuali dubbi sulle condizioni del paziente durante l'infusione. Le saturazioni vanno monitorate costantemente durante l'infusione. Segnalare e trattare i problemi quando si presentano (ad es., calo della saturazione, somministrazione della O₂ come prescritto)

Valutazione dei potenziali effetti collaterali

I pazienti possono manifestare reazioni da lievi a gravi correlate all'infusione di CSE. Le cellule staminali autologhe in genere sono crioconservate. I pazienti possono manifestare reazioni allergiche, tra cui nausea, vampate di calore, eruzione cutanea, senso di oppressione toracica, respiro affannoso e brividi. Per l'anafilassi è necessario seguire le linee guida del centro trapianti per la gestione di un evento. Per altri effetti collaterali, l'infusione può essere rallentata in base a come il paziente tollera l'infusione. Rassicurare il paziente e trattare gli effetti collaterali non appena si manifestano.

6.6.2.3 Dopo l'infusione di cellule staminali

Monitoraggio fisiologico

Valutare gli effetti collaterali successivi dell'infusione di cellule. Le osservazioni devono

essere eseguite ogni mezz'ora per le successive 2 ore, quindi ogni ora per successive 2 ore e, infine, ogni quattro ore.

Documentazione

Oltre a compilare il registro delle infusioni cellulari e firmare la prescrizione dell'infusione di CSE, l'infermiere deve documentare l'assistenza al letto del paziente in cartella clinica.

6.6.3 Standard JACIE

Il processo JACIE è stato spiegato nel dettaglio nel capitolo 1. Gli standard JACIE forniscono informazioni chiare e dettagliate sulla somministrazione sicura dei prodotti di terapia cellulare. Gli infermieri devono aver conseguito una formazione e aver raggiunto la competenza per la somministrazione di prodotti di terapia cellulare.

Ogni centro deve disporre di politiche scritte riguardanti la somministrazione sicura di prodotti di terapia cellulare. Ciò include i protocolli per determinare il volume appropriato e la dose appropriata di globuli rossi, crioconservanti e altri additivi, nonché per l'infusione di globuli rossi con incompatibilità AB0 nei prodotti di terapia cellulare allogenica. Due operatori qualificati devono verificare l'identità del ricevente, del prodotto e della prescrizione per la somministrazione (standard JACIE B7.6).

Per informazioni più dettagliate, visitare il sito www.jacie.org.

Bibliografia

- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer chemotherapy. [Updated 2022 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Berlin: Springer Open; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
- Brown M, Cutler T. Haematology nursing. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;8:255–67. <https://doi.org/10.1586/eci.12.9>.

- Costa Bezerra Freire N, et al. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. *J Nurs UFPE Online*. 2014;9:391–8.
- EBMT, editor. *FACT-JACIE International Standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration*. 8th ed. Paris: EBMT; 2021. <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>.
- Grundy M. *Nursing in haematological oncology*. 2nd ed. Edinburgh: Ballière Tindall; 2006.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, and Huff CA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
- Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. *Immunotherapy*. 2016;8(4):435–47. <https://doi.org/10.2217/imt.15.128>. PMID: 26973125.
- Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;46:173–82.
- Tomlinson D, Kline NE. *Pediatric oncology nursing: advanced clinical handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
- Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680–6.
- Vidula N, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:157–62.

Ulteriori letture

- Systemic Anti Cancer Therapy (SACT) Passport – a standardised and portable approach to training and competency. https://www.england.nhs.uk/atlas_case_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/.
- Good practice guide for pediatric radiotherapy. The Royal College of Radiologists, 2018. <https://www.rcr.ac.uk/publication/good-practice-guide-paediatric-radiotherapy-second-edition>.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga con i crediti sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, è necessaria l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Terapia cellulare, implicazioni per l'assistenza infermieristica e la cura

7

Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell,
Daphna Hutt e Michelle Kenyon

Abstract

Negli ultimi anni, la terapia cellulare ha registrato progressi sostanziali in tutta Europa, in particolare per quanto riguarda l'immunoterapia basata sulle cellule/le cellule effettrici immunitarie (IEC), con l'approvazione di prodotti CAR-T mirati a CD19 autologhi per i pazienti affetti da malattie maligne a cellule B recidivate/refrattarie: linfoma diffuso a grandi cellule B, leucemia linfoblastica acuta (pediatrica, dell'adolescente e del giovane adulto) e linfoma a cellule mantellari. Anche se questo processo di sviluppo comporta un beneficio per i pazienti affetti da malattie a rischio sfavorevole, sussiste la possibilità di tossicità associate che richiedono un'attenta selezione, valutazione, monitoraggio, trattamento e cure di follow-up dei pazienti. Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nel supportare i pazienti in questo percorso. Questo capitolo è dedicato al processo delle immunoterapie autologhe basate su cellule (CAR-T), all'infusione, alle tossicità, alla

gestione e al percorso del paziente, oltre che allo studio delle immunoterapie non cellulari, della terapia cellulare nei tumori solidi e del ruolo degli studi clinici.

Parole chiave

Terapia con recettore chimerico dell'antigene (*Chimeric Antigen Receptor Therapy*, CAR-T) · Linfociti infiltranti il tumore (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*, TILS) · Recettore dei linfociti T (*T Cell Receptor*, TCR) · Immunoterapia · Cellule effettrici immunitarie (*Immune Effector Cells*, IEC) · Sindrome da rilascio di citochine (Citochine Released Syndrome - SRC) · Sindrome da encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (Immune-effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome - ICANS) · Gestione dell'assistenza infermieristica

R. Clout (✉) · J. Murray · M. Farrell
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Regno Unito e-mail: ruthelizabeth.clout@nhs.net;
j.murray10@nhs.net; maria.farrell1@nhs.net

D. Hutt
Dipartimento di emato-oncologia e TMO pediatrico,
Ospedale pediatrico Edmond e Lily Safra, Centro
medico Sheba, Tel-Hashomer, Israele
e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

M. Kenyon
Reparto di medicina ematologica King's College
Hospital NHS Foundation Trust, Londra, Regno
Unito
e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

7.1 Che cos'è la terapia cellulare

Il termine terapia cellulare è una definizione che può essere applicata ai trattamenti che mirano a introdurre nuove cellule sane nell'organismo del ricevente per sostituire quelle malate o mancanti. Le cellule possono essere cellule staminali, progenitrici o cellule mature, come i linfociti T; e tali linfociti T possono essere non manipolati, come nel caso dell'infusione di linfociti di un donatore (Donor Lymphocyte Infusion, DLI) o selezionati e/o coltivati e/o manipolati geneticamente, come le cellule CAR-T.

Le immunoterapie a base di cellule si aggiungono al più ampio campo delle immunoterapie, ora caratterizzate dall'uso degli anticorpi monoclonali, tra cui inibitori del

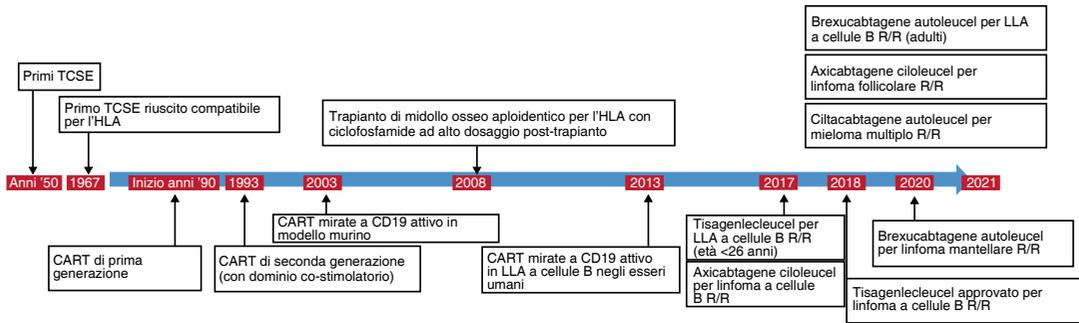


Fig. 7.1 Progressi nel TCSE e nelle IEC (da Jain et al. 2021)

checkpoint immunitario, immunoconiugati e anticorpi bi- e tri-specifici (Kröger et al. 2022), che sono brevemente descritti di seguito.

La terapia con linfociti T del recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) rappresenta una nuova classe di medicinali geneticamente modificati a partire dai linfociti T. Si tratta di un campo in rapida evoluzione, come indicato nella sequenza temporale nella Fig. 7.1 rispetto al contesto del TCSE. Si prevede che seguiranno molte altre forme di terapie basate sulle cellule effettrici immunitarie.

Principi di base

Il sistema immunitario ha la capacità naturale di rilevare e distruggere le cellule anomale, e così facendo impedisce lo sviluppo di molti tumori.

Tuttavia, le cellule tumorali sono talvolta in grado di evitare il rilevamento e la distruzione da parte del sistema immunitario utilizzando una varietà di strategie.

Le cellule tumorali possono:

- Ridurre l'espressione degli antigeni tumorali sulla propria superficie, rendendo più difficile per il sistema immunitario rilevarle
- Esprimere sulla propria superficie proteine che inattivano o neutralizzano le cellule immunitarie
- Stimolare le cellule nell'ambiente circostante a rilasciare sostanze che sopprimono le risposte immunitarie e aiutano a promuovere la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali

Immunoterapia non a base di cellule

Si tratta di un tipo di trattamento antitumorale disegnato per sfruttare le difese naturali

dell'organismo nel combattere il tumore coinvolgendo o utilizzando componenti del sistema immunitario.

Alcune immunoterapie antitumorali sono costituite da anticorpi che si legano alle proteine espresse dalle cellule tumorali e le inibiscono. Altre immunoterapie antitumorali includono vaccini e infusioni di linfociti T.

Di seguito sono descritti brevemente i diversi approcci.

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali, anche noti come mAb, sono sostanze sviluppate in laboratorio che cercano e si legano a proteine specificamente selezionate ovunque si trovino nell'organismo. I mAb sono strutturati in un legame di due catene polipeptidiche pesanti e di due catene leggere mediante un legame disolfuro.

Sono descritti quattro diversi tipi di anticorpi monoclonali (vedere Tabella 7.1) (da Bayer 2019).

Esistono diversi meccanismi d'azione, tra cui il blocco delle cascate di sopravvivenza delle cellule tumorali, l'inibizione della crescita tumorale tramite interferenza con l'angiogenesi tumorale, l'elusione della morte cellulare programmata e l'evasione dei checkpoint immunitari (Bayer 2019).

Le reazioni avverse ai mAb sono più frequentemente manifestate dai pazienti naïve al trattamento. Mentre le reazioni anafilattiche con i mAb sono rare, le reazioni all'infusione sono relativamente comuni e, sebbene in genere lievi, si manifestano con brividi, orticaria, dispnea, nausea, mal di testa o dolore addominale (Guan et al. 2015)

Tabella 7.1 4 Diversi tipi di anticorpi monoclonali (da Bayer 2019)

Tipo	Concetti salienti	Esempio
Murino	Utilizzo di cellule B prelevate da topi e fuse con una linea cellulare di mieloma immortale priva del gene dell'ipoxantina-guanina-fosforibosil transferasi. Le reazioni allergiche sono comuni negli esseri umani, con un potenziale beneficio limitato a causa della breve emivita	Blinatumomab
Chimerico	Per circa il 65% di derivazione umana e il 35% di derivazione murina, utilizza la regione variabile specifica dell'antigene murino e le catene pesanti e leggere della specie umana. Dimostra un'emivita prolungata negli esseri umani con immunogenicità ridotta; è ancora in grado di indurre anticorpi tra farmaci	Rituximab
Umanizzato	Le regioni ipervariabili murine delle catene leggere e pesanti sono fuse su una struttura anticorpale umana per circa il 95% umana. Presenta ridotta produzione di anticorpi anti-farmaco; limitazioni perché il processo di creazione è difficile	Alemtuzumab
Umano	Anticorpi monoclonali completamente umani. Meno antigenico e meglio tollerato; sembra avere l'emivita più lunga negli esseri umani	Daratumumab

Inibitori del checkpoint immunitario

I checkpoint immunitari sono pathway incorporati nel sistema immunitario che tengono sotto controllo le risposte immunitarie. Aiutano a limitare la forza e la durata delle risposte immunitarie e a prevenire forti risposte che potrebbero danneggiare le cellule normali e anomale. I tumori sembrano "hackerare" alcuni pathway del checkpoint immunitario e le loro proteine e utilizzarli per sopprimere le normali risposte immunitarie.

Questa terapia mira ai pathway del checkpoint immunitario in modo che quando le proteine del checkpoint immunitario sono bloccate, i "freni" sul sistema immunitario vengono rilasciati ed esso si comporta di nuovo normalmente, distruggendo le cellule tumorali.

Gli inibitori del checkpoint immunitario con anticorpi diretti contro l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4, CTLA-4) e il pathway della proteina di morte cellulare programmata 1 (Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1, PD-1/PD-L1) hanno mostrato risultati promettenti in una varietà di malattie maligne. Esempi includono nivolumab - CTLA-4 e pembrolizumab - PD-1, entrambi attivi nel linfoma di Hodgkin.

Anticorpi terapeutici

Gli anticorpi terapeutici sono anticorpi "farmacologici" prodotti per distruggere le cellule tumorali.

Un gruppo di anticorpi terapeutici è chiamato coniugato anticorpo-farmaco (Antibody-Drug Conjugate, ADC). Un anticorpo viene collegato a un ingrediente tossico come un farmaco, una tossina o una sostanza radioattiva. Quando il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) si lega alla cellula tumorale, viene assorbito e la sostanza tossica viene rilasciata uccidendo la cellula.

Non tutti gli anticorpi terapeutici sono collegati a sostanze tossiche. Alcuni anticorpi causano il suicidio (apoptosi) da parte delle cellule tumorali, mentre altri possono renderle più riconoscibili a determinate cellule immunitarie (complemento) e facilitare la morte cellulare. Alcuni esempi sono inotuzumab (ADC anti-CD22) e gemtuzumab (ADC anti-CD33).

Vaccini antitumorali

Un altro approccio all'immunoterapia è l'uso dei vaccini antitumorali. Questi vaccini sono solitamente prodotti dalle cellule tumorali del paziente stesso o dalle sostanze prodotte dalle cellule tumorali. L'obiettivo è che quando un vaccino contenente antigeni specifici del tumore viene iniettato in un paziente, questi antigeni stimolino il sistema immunitario ad attaccare le cellule tumorali senza causare danni alle cellule normali.

Tabella 7.2 Diversi tipi di immunoterapia cellulare (adattato da Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute consultato a febbraio 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>)

Terapia	Descrizione
Linfociti infiltranti il tumore (TIL)	Utilizza linfociti T presenti in natura che hanno già infiltrato un tumore. Questi vengono isolati dalla biopsia, attivati ed espansi
Recettori dei linfociti T (TCR) ingegnerizzati	Utilizza i linfociti T del paziente e fornisce un nuovo recettore per i linfociti T in modo da poter mirare ad antigeni tumorali specifici
Linfociti T del recettore chimerico dell'antigene (CAR-T)	Utilizza i linfociti T del paziente e li modifica geneticamente per esprimere un recettore sintetico noto come CAR. Qui i CAR bypassano la restrizione dell'MHC e possono legarsi alle cellule tumorali anche se i loro antigeni non sono presentati sulla superficie mediante una molecola target, ad esempio CD19 sulla superficie della cellula maligna
Linfociti natural killer (NK)	Utilizza linfociti NK piuttosto che linfociti T. Il potenziale di dotare i linfociti NK con CAR è in fase di studio

Immunoterapia cellulare o terapia con cellule effettrici immunitarie

Le immunoterapie cellulari utilizzano le cellule del sistema immunitario per eliminare il tumore. Alcuni approcci utilizzano le cellule immunitarie dell'organismo stesso selezionate e ne espandono la quantità, mentre altri prevedono l'ingegnerizzazione delle cellule immunitarie tramite terapia genica per migliorare la loro capacità di combattere il tumore.

Esistono diversi tipi di immunoterapie cellulari (vedere Tabella 7.2) (adattato da Waldman et al. 2020, Cancer Research Institute consultato a febbraio 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>).

L'argomento principale del capitolo è soprattutto la terapia cellulare CAR-T.

7.2 Indicazioni per l'uso

Si tratta di un settore in evoluzione con nuove indicazioni, prodotti e l'esperienza concomitante che continua a svilupparsi. Questa sezione offre una descrizione degli sviluppi fino ad oggi.

Nel 2018 in Europa vi è stata l'approvazione di due prodotti CAR-T mirate a CD19 per pazienti

con malattie maligne a cellule B:

- Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B pediatrica recidivante/refrattaria e il linfoma a grandi cellule B dell'adulto;
- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®, Gilead), per il linfoma a grandi cellule B r/r dell'adulto o il linfoma primitivo del mediastino

Approvazioni europee nel 2021

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus, Gilead), per il linfoma a cellule mantellari r/r dell'adulto (Hayden et al. 2022).

- Idecabtagene Vicleucel (Abecma, BMS) per il mieloma multiplo r/r. Viene utilizzato negli adulti che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 e la cui malattia è peggiorata dall'ultimo trattamento (Agenzia europea per i medicinali 2021)

Approvazioni europee nel 2022

- Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi, BMS) per il linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL); il linfoma primitivo mediastinico a grandi cellule B (Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma, PMBCL); il linfoma follicolare di grado 3B (Agenzia europea per i medicinali 2022a)
- Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag), per il mieloma multiplo R/R. Viene utilizzato negli adulti che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 e la cui malattia è peggiorata dall'ultimo trattamento (Agenzia europea per i medicinali 2022b)

Il target delle malattie maligne a cellule B (DLBCL, linfoma a cellule mantellari e LLA) è CD19. Invece per il mieloma multiplo il target è la proteina chiamata antigene di maturazione delle cellule B (B Cell Maturation Antigen, BCMA).

Anche CAR-T e altre terapie cellulari vengono esaminati in studi clinici per altre malattie maligne ematologiche come mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica e anche tumori solidi. Si prevede che altre forme di terapie a base di

cellule effettrici immunitarie verranno presto immesse sul mercato (Kröger et al. 2022).

7.3 Il ruolo della terapia cellulare nei tumori solidi: TCR/TILS

Nel contesto dei tumori solidi, i prodotti a base di cellule effettrici immunitarie noti come TCRs ingegnerizzati e TILs sono più comunemente utilizzati (Li et al. 2019).

Recettori di linfociti T ingegnerizzati Simili alla terapia cellulare CAR-T, i TCR sono geneticamente ingegnerizzati con un vettore virale per produrre un recettore extracellulare che riconosce le molecole sulla superficie delle cellule tumorali. A tal fine, la terapia TCR utilizza l'antigene leucocitario umano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) della cellula, poiché i tumori nel contesto dei tumori solidi non presentano "CD" (*Cluster of Differentiation* [cluster di differenziazione]) sulla superficie cellulare, come osservato nei tumori ematologici. I recettori dei linfociti T ingegnerizzati saranno prodotti per riconoscere una combinazione specifica di HLA di superficie cellulare e neoantigeni, specifica per il tumore contro cui questi sono diretti (Zhao e Cao 2019). I linfociti T vengono raccolti per questo prodotto allo stesso modo delle cellule CAR-T, attraverso il processo di aferesi. Attualmente la terapia con TCR viene utilizzata nel contesto dello studio clinico nei sarcomi polmonari, del melanoma e dei sarcomi sinoviali (Sperimentazioni cliniche 2022a).

Linfociti infiltranti il tumore (TIL) La terapia con TIL utilizza i linfociti presenti in natura che si trovano già nel tumore stesso, che vengono espansi nel laboratorio di produzione per sviluppare un prodotto specifico per quel tumore e quel paziente. Poiché i TIL provengono direttamente dal tumore del paziente, sono già equipaggiati per riconoscere molti dei suoi target di superficie (Boldt 2021).

I TIL sono prodotti in modo abbastanza diverso rispetto ai prodotti trattati in precedenza. Per prima cosa i campioni di tessuto tumorale saranno estratti e inviati al laboratorio di produzione. In laboratorio, il tumore sarà suddiviso in molti pezzi e scomposto per rilasciare i linfociti. Questi linfociti vengono poi coltivati ed espansi

nel tempo, in un terreno chiamato interleuchina-2 (IL-2), che dà come risultato un prodotto adatto all'infusione (Boldt 2021). Attualmente, i TIL vengono utilizzati nel contesto di studi clinici su melanoma, carcinoma polmonare e mammario (Studi clinici 2022b).

Entrambi i suddetti prodotti saranno restituiti congelati al centro di trattamento e dopo lo scongelamento verranno reinfusi ai pazienti nello stesso modo di un infusione di cellule CAR-T o staminali. Si prevede che il profilo di tossicità, inclusa la sindrome da rilascio di citochine e la sindrome da neurotossicità associata a cellule immunitarie, sia simile, e in alcuni casi più lieve, rispetto a quello della terapia cellulare CAR-T.

Attualmente, le cellule CAR-T non vengono utilizzate nel contesto dei tumori solidi, se non in studi clinici, per via di vari fattori che ne impediscono la riuscita. È stato osservato che questi fattori includono l'incapacità di orientarsi con successo nel complesso microambiente tumorale, l'aumentata evidenza di tossicità autoimmune on target/off tumor e anche il transito e l'infiltrazione nel tessuto tumorale. Sebbene molti studi clinici si stiano adoperando per superare questi ostacoli, attraverso il blocco delle citochine e delle cellule immunosoppressive, sono ancora nelle fasi iniziali (Zhao e Cao 2019).

7.4 Il ruolo degli studi clinici/dei prodotti accademici

La messa in servizio di prodotti cellulari CAR-T commerciali non sarebbe stata possibile senza i promettenti dati clinici dimostrati negli studi clinici di fase iniziale. Molti dei trattamenti somministrati quotidianamente in ematologia e nei trapianti di terapia cellulare hanno una base negli studi clinici.

Gli studi clinici sono importanti per una serie di motivi. Inizialmente, il loro obiettivo principale è stabilire se un trattamento agisce nel modo previsto e quali effetti collaterali può causare. Ciò avviene attraverso fasi di progressione, a partire dagli studi su modelli animali fino agli studi clinici di fase 1, 2 e 3 nell'essere umano. Successivamente, alcuni trattamenti saranno testati anche in uno studio di controllo randomizzato per stabilire se agiscono meglio rispetto ai trattamenti attualmente disponibili.

A parte questo, gli studi clinici svolgono anche un ruolo importante nello stabilire la logistica di un nuovo trattamento, ad esempio, se i farmaci vengono somministrati ai pazienti con una nuova modalità, quanto sia fattibile sia per il paziente che per il team assistenziale (HealthTalk.org 2019).

Al momento ci sono oltre 2.000 studi clinici che vengono condotti in tutto il mondo per i tre prodotti più comuni nel campo delle IEC (1.051 per CAR-T, 606 per TIL e 652 per TCR), senza contare vari altri prodotti in fase di studio, come le cellule CAR-NK (Studi clinici 2022b). I TIL hanno la più lunga tradizione di attività sperimentale, considerato che la loro significatività clinica è stata stabilita fin dal 1994 (Rohaan et al. 2019).

L'obiettivo attuale e futuro degli studi clinici sulle IEC è continuare a sviluppare un prodotto di terapia cellulare esclusivamente personalizzato per un'ampia applicazione di malattie maligne, eliminando al contempo il profilo di tossicità noto e gli ostacoli dell'efficacia dei singoli prodotti. L'attuale panorama degli studi clinici mostra una serie di opportunità di sviluppo, osservabili nell'ingegnerizzazione genetica della terapia con TIL per migliorarne la funzionalità, lo sviluppo continuo di CAR di 4a generazione per migliorarne la durata in vivo e anche studi di controllo randomizzati, utilizzati per stabilire se i prodotti IEC siano più efficaci dei trattamenti attualmente disponibili (Rohaan et al. 2019). Inoltre, la ricerca è incentrata anche sull'accesso a prodotti allogenici CAR-T "subito disponibili", semplificando il processo di produzione e mitigando gli effetti collaterali, tra gli altri scopi (Kröger et al. 2022).

Gli studi clinici hanno fornito una grande quantità di dati importanti, sia a livello scientifico che olistico, sul miglioramento dell'efficacia dei prodotti IEC. Tuttavia, questi dati sono stati anche in grado di evidenziare le aree in cui sono ancora necessari progressi significativi.

7.5 Selezione e indirizzamento dei pazienti:

I pazienti considerati idonei alla terapia CAR-T devono essere valutati e considerati in occasione degli incontri dei team multidisciplinari locali, e deve essere effettuato un indirizzamento al centro di trattamento CAR-T. Può riunirsi anche un comitato di screening nazionale per determinare

se il paziente è idoneo, esaminare le immagini e l'istologia e approvare che il paziente è in grado di accedere al programma. In alcuni Paesi potrebbe essere necessario soddisfare le considerazioni relative all'assicurazione sanitaria. I criteri da seguire sono delineati da EBMT/EHA/JACIE (Hayden et al. 2022) e includono la condizione fisica, che deve avere un punteggio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) <2, o di Karnofsky o Lansky >60%. Avere un'aspettativa di vita superiore a 6-8 settimane, l'assenza di una malattia maligna attiva e non assumere attualmente un trattamento immunosoppressivo. Essere esenti da infezioni, in particolare quelle virali.

Una volta che il paziente è stato accettato nel programma, viene attivato l'indirizzamento al team di aferesi con slot di produzione prenotati, viene informato il laboratorio e viene fissata una data di infusione provvisoria.

7.6 Aferesi/Produzione/Laboratorio/Catena di identità

7.6.1 Aferesi

La produzione di cellule CAR-T autologhe richiede la raccolta di linfociti maturi non mobilizzati mediante aferesi di cellule mononucleate (Mononuclear Cells, MNC) (Tuazon et al. 2019; Mahadeo et al. 2019). Le soglie della conta linfocitaria assoluta (Absolute Lymphocyte Count, ALC) per poter procedere con la leucaferesi possono variare tra i diversi prodotti CAR-T. (Mahadeo et al. 2019). La leucaferesi è simile all'aferesi per la fotoferesi extracorporea o per la raccolta di cellule mononucleate allogeniche destinate all'immunoterapia post-trapianto (infusione di linfociti da donatore); finora non sono stati proposti protocolli di aferesi specifici da parte dei produttori di dispositivi per l'elaborazione cellulare o dei produttori di cellule CAR-T (Yakoub-Agha et al. 2018). La procedura di aferesi potrebbe essere tecnicamente impegnativa, in quanto i pazienti sono pesantemente pretrattati con più linee di terapia precedente e spesso presentano basse conte leucocitarie e linfocitarie (Ceppi et al. 2018). La dose mirata di cellule per la leucaferesi può variare a seconda del prodotto specifico e del processo di produzione (Mahadeo et al. 2019).

La tempistica per l'afèresi è fondamentale nella maggior parte dei pazienti e deve essere strettamente coordinata con i medici di base e il team che si occupa delle cellule CAR-T, poiché deve essere effettuata quando i pazienti si ristabiliscono, ma prima della necessità di chemioterapia aggiuntiva e dopo un periodo di washout appropriato. Questo è particolarmente impegnativo per i pazienti con malattia recidivante e un elevato numero di blasti. L'afèresi deve essere coordinata con l'azienda farmaceutica per garantire la disponibilità dello slot di produzione. Alcuni prodotti vengono inviati freschi allo stabilimento di produzione, mentre altri vengono spediti congelati.

Le procedure di afèresi pediatrica sono considerate sicure ma impegnative, in quanto presentano potenzialmente più effetti collaterali rispetto agli adulti a causa della piccola massa corporea e della fisiologia peculiare dei bambini. I problemi principali sono il volume extracorporeo del dispositivo di separazione cellulare, lo scarso accesso venoso e le complicanze metaboliche dovute alla tossicità del citrato (Del Fantea et al. 2018).

- Il volume extracorporeo del dispositivo di separazione cellulare è statico. Nei bambini a basso peso (con peso inferiore a 20–25 kg) è necessario il riempimento con sangue del separatore cellulare in conformità con la politica istituzionale.
- Un buon accesso venoso è essenziale per il successo della procedura di afèresi. Le scarse velocità di ingresso possono portare a ritardi nello stabilire e nel mantenere un'interfaccia stabile, aumentando sia i volumi totali processati che la durata della procedura. Nei centri di afèresi sono in atto di varie politiche relative all'accesso venoso richiesto. I pazienti pediatrici potrebbero aver bisogno di un catetere per leucaferesi per la raccolta delle cellule (Mahadeo et al. 2019).
- Tossicità da citrato: nei bambini, i sintomi correlati all'ipocalcemia indotta da citrato devono essere tempestivamente riconosciuti e trattati immediatamente. Oltre ai classici sintomi di ipocalcemia nei bambini con basso peso corporeo, il dolore addominale e l'irrequietezza possono essere i primi segni. I bambini hanno bisogno di un integratore di Ca EV o PO per tutta la durata della procedura.

Consulenza pre-afèresi

- Preparazione adeguata all'età per la procedura
- Verifica del consenso/assenso prima dell'afèresi
- Coordinamento della migliore tempistica per l'afèresi
- Valutazione da parte degli infermieri addetti all'afèresi dell'adeguatezza delle vene periferiche del paziente
- Nei bambini a basso peso corporeo valutazione della necessità di riempimento con sangue, in conformità alla politica del centro
- Conteggio delle CD3 per la potenziale valutazione della durata e delle tempistiche dell'afèresi.

7.6.2 Produzione/Laboratorio/ Farmacia/Catena di identità

Il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York descrive come realizzare un programma di cellule CAR-T, con otto attività essenziali per il successo: Accoglienza del paziente; servizio di consulenza sulle cellule CAR-T; raccolta, creazione dell'ordine, spedizione e ricezione; strategia di bridging; infusione di cellule; assistenza post-infusione nei giorni 0-30; assistenza post-infusione dal giorno 30 in poi; finanziamento, requisiti normativi e di segnalazione (Perica et al. 2018). Questo processo può differire tra Paesi e continenti, ma in linea generale seguire questo schema comporterebbe un esito positivo per il paziente e l'istituto.

Le procedure definite facilitano il monitoraggio e la verifica dell'identità del prodotto dal punto di raccolta durante qualsiasi manipolazione presso il centro e lo stoccaggio prima della spedizione per la produzione. Una volta che i linfociti T sono stati consegnati alla struttura commerciale, il prodotto viene manipolato, espanso, crioconservato e reinviato all'istituto ospite per l'infusione nel paziente. I produttori lavorano a stretto contatto con ciascun centro per garantire che sia mantenuta una catena di identità in modo accurato; ciò richiede un ampio programma di qualità e il coinvolgimento di più membri del team multidisciplinare (Perica et al. 2018).

La produzione di cellule CAR-T avviene dopo la leucaferesi. I linfociti T una volta isolati vengono trasportati con il gene CAR. Le

cellule vengono trattate, espanse in coltura nell'arco di circa 1 mese e reinviute al centro trapianti per la reinfusione. Durante le fasi di lavorazione, le cellule vengono monitorate per verificarne la vitalità e sottoposte a screening per la contaminazione batterica. Il processo può talvolta non produrre una quantità sufficiente di prodotto e potrebbe essere necessario ripetere l'aferesi. Una volta prodotte e geneticamente modificate, le cellule CAR-T diventano un prodotto medicinale per terapie avanzate (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) e responsabilità della farmacia ospedaliera. Secondo le attuali normative dell'Unione europea, le terapie cellulari CAR-T rientrano nel quadro dei prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP). Gli ATMP rappresentano una categoria di prodotti medicinali definita nel Regolamento UE 1394/2007 (Kröger et al. 2022). Pertanto, il processo ha regolato in modo rigoroso il coordinamento tra il team medico e infermieristico, il laboratorio di terapia cellulare, il centro di produzione e la farmacia.

7.7 Preparazione e consenso del paziente

Tutti i pazienti idonei devono ricevere consulenza in clinica e devono ottenere informazioni scritte e verbali relative alla procedura. Le opportunità per poter fare domande sono importanti e il contributo del team infermieristico specializzato è fondamentale. Prima che i pazienti siano sottoposti ad aferesi è necessaria una serie di esami e valutazioni, gli "esami preliminari". Questi includeranno un esame approfondito dell'anamnesi del trattamento, valutazione fisica, imaging, esame del midollo osseo ed esami del sangue di routine, compresa la virologia. Screening per COVID-19 che dovrà essere valido entro 30 giorni dalla raccolta. Per garantire un prelievo adeguato, si raccomanda una conta assoluta dei linfociti $>0,2 \times 10^9/l$. Il personale infermieristico eseguirà una valutazione della vena e potenzialmente il paziente potrebbe necessitare dell'inserimento di un catetere venoso centrale se l'accesso periferico è scarso. Una volta che tutti i test di pre-valutazione saranno stati soddisfatti, il paziente sarà considerato idoneo e adatto al trattamento e successivamente dovrà fornire il consenso in clinica.

7.8 Terapia bridging

Dall'aferesi all'infusione di CAR-T trascorrono circa 4-6 settimane. Ciò causa problemi evidenti per i pazienti, specialmente quelli con malattia rapidamente progressiva e aggressiva. Al fine di poter ricevere la terapia CAR-T, i pazienti possono richiedere una terapia bridging dopo l'aferesi e prima del trattamento di condizionamento linfodepletivo. Idealmente, la terapia bridging deve essere iniziata entro 3 giorni dall'aferesi. La scelta della terapia è determinata dal team multidisciplinare e deve considerare il carico tumorale complessivo e il sito anatomico della malattia. L'obiettivo è il controllo della malattia e dei sintomi piuttosto che l'induzione della remissione. La terapia bridging può essere suddivisa in quattro categorie: chemioterapia ad alto dosaggio, chemioterapia a basso dosaggio, radioterapia, nuovi agenti. Dovrebbe essere posta attenzione sulla minima tossicità e infezione d'organo (Hayden et al. 2022). Queste terapie possono essere tutte impiegate e ogni istituto avrà una preferenza; fare riferimento alla propria SOP. Esempi di terapia bridging: nel linfoma di alto grado le terapie bridging utilizzate frequentemente includono radioterapia per malattia a massa voluminosa e polatuzumab con rituximab e bendamustina; nel linfoma a cellule mantellari le terapie bridging sono usate frequentemente, e includono un inibitore di BTK con radioterapia alla massa; nella leucemia acuta le terapie bridging utilizzate frequentemente includono inotuzumab o un inibitore della tirosin-chinasi. Tuttavia, la terapia bridging mirata a CD19 deve essere evitata.

7.9 Ricezione del prodotto

Una volta che i prodotti CAR-T sono stati geneticamente modificati, vi sarà il coordinamento tra la struttura di produzione e il centro di terapia cellulare. L'unità che riceve i prodotti cellulari CAR-T dovrà disporre di contenitori di conservazione e strutture idonei per il materiale geneticamente manipolato; a seconda della legislazione nazionale, un centro di conservazione potrebbe necessitare di approvazione regolatoria, dal momento che i medicinali per la terapia genica sono anche organismi geneticamente modificati (Yakoub-Agha et al. 2018). Al momento della

ricezione delle cellule dallo stabilimento di produzione, il laboratorio dovrà garantire quanto segue: (1) ispezione del sigillo del contenitore di spedizione criogenico per verificare la presenza di crepe; (2) revisione del registro delle temperature durante il trasporto; (3) ispezione dell'integrità del prodotto; (4) controlli dell'etichetta identificativa delle CAR-T, prima della compilazione dei moduli di ricezione (Hayden et al. 2022).

7.10 Chemioterapia linfodepletiva (LD), scongelamento e infusione del prodotto

7.10.1 Chemioterapia linfodepletiva (LD)

Il paziente sarà assistito in regime ambulatoriale oppure in un reparto di terapia cellulare qualificato. Se il centro non dispone di politiche e infrastrutture stabilite per consentire una somministrazione sicura in regime ambulatoriale, durante questo periodo si raccomanda il ricovero per garantire un attento monitoraggio e un'idratazione ottimale (Yakoub-Agha et al. 2018).

Il paziente riceverà la chemioterapia linfodepletiva (nota anche come chemioterapia di condizionamento) che viene utilizzata prima dell'infusione del prodotto. Lo scopo della LD è contribuire a creare spazio nel sistema immunitario affinché le cellule CAR-T infuse si espandano e proliferino. I pazienti nella maggior parte dei protocolli riceveranno la chemioterapia linfodepletiva, che crea un ambiente immunitario favorevole per il trasferimento adottivo delle cellule CAR-T, migliorando la loro espansione in vivo, la persistenza successiva e l'attività clinica (Hay e Turtle 2017).

La scelta della LD dipende dal prodotto CAR-T o dal protocollo dello studio clinico. Fludarabina e ciclofosfamide sono i due farmaci chemioterapici principali utilizzati in combinazione. La somministrazione di fludarabina è coerente tra i prodotti e le indicazioni (25-30 mg/m²/die ×3 giorni) mentre i programmi con ciclofosfamide differiscono. Altri agenti chemioterapici possono essere utilizzati a seconda del prodotto o dello studio, tra cui farmaci quali bendamustina o citarabina ed etoposide. Il condizionamento con LD viene solitamente somministrato secondo uno schema di 3-5 giorni prima dell'infusione di cellule CAR-T (Yakoub-Agha et al. 2018), consentendo due giorni di riposo prima dell'infusione del prodotto.

Il personale medico e infermieristico deve garantire che il paziente abbia effettuato tutti gli opportuni esami necessari al momento del ricovero prima di iniziare la LD. Le considerazioni prima di iniziare la LD sono riportate nelle linee guida EBMT per la gestione di adulti e bambini che ricevono la terapia cellulare CAR-T (Hayden et al. 2022) e includono i parametri ematici, lo stato della malattia, la funzione cardiaca, la condizione clinica e la ricezione del prodotto CAR-T.

7.10.2 Scongellamento e infusione del prodotto

Il paziente sarà sottoposto a una revisione medica e dovrà essere ritenuto idoneo a procedere. Possono svilupparsi complicanze a seguito della LD; le linee guida EBMT (Hayden et al. 2022) delineano le complicanze che devono essere escluse prima dell'infusione.

Dovrà essere in atto un coordinamento tra il laboratorio, la farmacia e l'area clinica, concordando un orario per l'infusione. I pazienti saranno stati informati e avranno acconsentito prima del ricovero. Tuttavia, l'ulteriore preparazione del paziente e la riconferma delle informazioni prima dell'infusione del prodotto sono considerate buone pratiche. Il paziente dovrà avere un accesso endovenoso appropriato (una linea centrale o una cannula periferica), dovrà aver ricevuto informazioni scritte e verbali e la conferma del consenso nonché una spiegazione della procedura che garantisca la risposta a qualsiasi domanda.

L'infusione del prodotto presenta alcune differenze rispetto all'infusione di cellule staminali; queste devono essere descritte nella procedura operativa standard locale. I centri dovranno disporre di un dispositivo di scongelamento e di un processo concordato in merito al luogo in cui avviene lo scongelamento e a quale personale è responsabile e competente in tal senso. Lo scongelamento del prodotto viene eseguito in una camera bianca della farmacia, in un'unità di terapia cellulare o al letto del paziente; il prodotto deve essere avvolto in un doppio sacchetto di plastica a tenuta stagna, utilizzando dispositivi di scongelamento in base alle istruzioni del produttore e alle normative locali (dispositivo automatico di scongelamento, bagno termostatico a 37 ± 2°C o metodo di scongelamento a secco) (Hayden et al. 2022). Gli attuali prodotti autorizzati si trovano in sacche; tuttavia, gli studi clinici possono differire, con l'uso di fiale che richiedono una siringa. Il

Tabella 7.3 Procedura di infusione del prodotto

Conferma dell'ora di infusione, idealmente ore diurne
Premedicazione con paracetamolo e antistaminici (evitando corticosteroidi)
Collegare il set di somministrazione appropriato alla linea centrale o alla cannula (sono accettabili set standard per trasfusioni di sangue da 170-200 micron). Non deve esserci un filtro di deplezione leucocitaria e i set di infusione di fluidi non sono adatti
Controllare se gli identificativi del paziente corrispondono a prescrizione e documentazione del prodotto
Rimuovere il prodotto e verificare che corrisponda a paziente, prescrizione e documentazione
Il prodotto va ispezionato prima dello scongelamento per garantire l'integrità della sacca e collocato in una sacca esterna sterile
Se lo scongelamento viene condotto in un bagno termostatico, gli attacchi per perforatori che fuoriescono dall'acqua vanno frizionati con cura per far sì che si scongelino in sincronia col resto del prodotto. Inoltre, i volumi molto inferiori dei prodotti a base di cellule CAR-T richiedono tempi di scongelamento molto brevi. (Yakoub-Agha et al. 2018)
Una volta scongelato il prodotto, la sacca deve essere collegata con cautela al set di somministrazione, utilizzando una tecnica asettica senza contatto (ANTT)
Le osservazioni del paziente vanno registrate prima, durante e dopo l'infusione, prestando attenzione a riconoscere le reazioni. Viene registrata la documentazione delle tempistiche, che include la rimozione del prodotto dal contenitore di spedizione, l'ora di inizio e fine dello scongelamento, l'ora di inizio e fine dell'infusione
Dopo l'infusione, il flacone/la sacca e il set di somministrazione devono essere smaltiti come materiale a rischio biologico contenente OGM in conformità con le politiche istituzionali e le normative nazionali specifiche (Hayden et al. 2022)
Conferma dell'ora di infusione, idealmente ore diurne

protocollo dello studio deve essere seguito, ed è necessario assicurarsi che lo scongelamento e l'infusione soddisfino i requisiti dello studio.

Infusione del prodotto

Il processo di infusione del prodotto è illustrato nella Tabella 7.3.

7.11 Potenziali complicanze e implicazioni di assistenza infermieristica

I pazienti sono a rischio di complicanze dopo l'infusione di CAR-T; possono insorgere complicanze a breve termine (fino a 30 giorni) e a lungo termine (dopo 30 giorni). L'infermiere deve possedere la conoscenza e la comprensione di quando tali complicanze possono verificarsi,

di quali monitoraggi sono necessari, di quali interventi sono appropriati e di quali vanno comunicati, svolgendo un ruolo essenziale nell'educazione e nella gestione dei pazienti.

Effetti a breve termine

Durante la fase immediatamente successiva all'infusione vi sono chiare tossicità documentate di cui gli infermieri devono essere consapevoli. Includono sindrome da lisi tumorale, infezione, neutropenia, anemia, trombocitopenia, sindrome da rilascio di citochine (SRC), sindrome neurologica associata alle cellule effettrici della risposta immunitaria (ICANS) e linfoistiocitosi emofagocitica (*Haemo-phagocytic Lymphohistiocytosis*, HLH)/sindrome da attivazione macrofagica (*Macrophage Activation Syndrome*, MAS). Si raccomanda che i pazienti vengano ricoverati in ospedale durante il primo periodo post-infusione, a meno che l'assistenza in regime ambulatoriale di alto livello e i percorsi di nuovo ricovero rapido non siano già ben stabiliti, come nei centri che già effettuano il trapianto di cellule ematopoietiche ambulatoriali (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.11.1 Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Negli studi cardine di CAR-T sono stati riportati alcuni casi di SLT (Maude et al. 2018; Neelapu et al. 2017; Schuster et al. 2019). Per i pazienti con un carico di malattia significativo, in particolare LLA con estesa infiltrazione midollare o linfoma non Hodgkin con adenopatia voluminosa, molti gruppi somministrano allopurinolo per la profilassi della SLT prima della chemioterapia o dell'infusione di cellule (Brudno e Kochenderfer 2016). Deve essere eseguito un attento monitoraggio del paziente per verificare l'insorgenza di SLT dopo l'infusione di CAR-T utilizzando protocolli standard.

7.11.2 Rischio di infezione, neutropenia, anemia e trombocitopenia

La maggior parte dei pazienti da trattare con immunoterapia mediante cellule CAR-T mirate a CD19 presenta una scarsa funzione immunitaria sia a causa degli effetti della malattia maligna che dei precedenti trattamenti citotossici (Hill et al. 2017).

I pazienti saranno stati sottoposti a chemioterapia linfodepletiva e quindi sviluppano

neutropenia, anemia e trombocitopenia. I loro fattori di rischio devono essere valutati e durante questa fase devono essere avviati una gestione appropriata e un trattamento di supporto. Durante il periodo di neutropenia, il paziente è a maggior rischio di infezioni batteriche o infezioni virali respiratorie. Le infezioni fungine invasive sono rare; tuttavia, vi è un aumento dei fattori di rischio di LLA-B con precedente allo-TCSE; precedente infezione fungina e precedente esposizione a steroidi a lungo termine/ad alto dosaggio (Gudiol et al. 2021). Il farmaco profilattico sarà avviato al momento del ricovero secondo la politica locale dei centri di terapia cellulare e deve includere un antivirale (Aciclovir) e un anti-Pneumocystis (cotrimoxazolo o pentamidina). Deve essere effettuata la profilassi antimicotica sistemica se il paziente presenta fattori di rischio per lo sviluppo di un'infezione fungina. Le raccomandazioni per la profilassi e le tempistiche sono definite più nel dettaglio nelle linee guida EBMT sulle migliori pratiche (Hayden et al. 2022).

L'infermiere deve rispondere tempestivamente all'insorgenza di febbre o altri segni di infezione, assicurandosi che vengano avviati gli opportuni antibiotici per via endovenosa. Ciò è particolarmente importante data la sovrapposizione in alcune delle tossicità correlate alla terapia cellulare.

7.11.3 Sindrome da rilascio di citochine (SRC)

L'infermiere ha un ruolo fondamentale nella comprensione, nel riconoscimento e nella gestione della SRC. La SRC è l'evento avverso acuto più comune associato alla terapia cellulare CAR-T. È una risposta infiammatoria sistemica innescata dal rilascio di citochine da parte delle cellule CAR-T in seguito alla loro attivazione al riconoscimento del tumore in vivo (Lee et al. 2018). Le citochine implicate nella SRC possono essere prodotte direttamente dalle cellule CAR-T infuse o da altre cellule immunitarie come i macrofagi che potrebbero produrre citochine in risposta a quelle prodotte dalle cellule CAR-T infuse (Brudno e Kochenderfer 2016). Nella SRC sono presenti molte citochine che possono essere rilasciate; una delle citochine rilevanti è l'interleuchina 6, che ha dimostrato di essere correlata alla SRC grave. Anche altre citochine

e chemochine come IL-8, IL-10, IL-15, IFN- γ e MCP-1 hanno dimostrato di essere associate a SRC grave (Neelapu 2019), inoltre la SRC può portare a un aumento della proteina C-reattiva (PCR) e a iperferritinemia, utili marcatori di laboratorio. La SRC può progredire a shock vasodilatatorio potenzialmente letale, perdita capillare, ipossia e disfunzione d'organo terminale (Frey e Porter 2019).

I casi di SRC variano in base al prodotto, alle caratteristiche della malattia e al sistema di classificazione utilizzato; l'incidenza riportata variava dal 30 al 100% e per la SRC di grado 3 o 4 dal 10 al 30% (Frey e Porter 2019). Queste variazioni continueranno per via di un numero maggiore di studi clinici e di potenziali futuri prodotti autorizzati.

Sono stati utilizzati diversi sistemi di classificazione per riconoscere e classificare la SRC. La classificazione del documento di consenso dell'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy [Società americana per i trapianti e la terapia cellulare]) (2018) ha modificato gli altri sistemi di classificazione ed è ampiamente utilizzata nei centri di terapia cellulare; tuttavia, negli studi clinici possono essere utilizzati altri sistemi di classificazione, ad esempio. Le linee guida ASTCT per la diagnosi di SRC sono applicabili sia agli adulti che ai bambini; tuttavia, un'elevata vigilanza per la diagnosi potrebbe essere particolarmente importante tra i bambini e gli adolescenti e giovani adulti (Ragoonanan et al. 2021).

Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Gli infermieri che si occupano della terapia cellulare dei pazienti sono tenuti a sapere come utilizzare il sistema di classificazione e gli interventi e la segnalazione necessari.

La SRC è caratterizzata da febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, instabilità emodinamica e ipossiemia. La gravità viene classificata in base ai criteri del documento di consenso dell'ASTCT (di seguito) e la diagnosi differenziale include la sepsi neutropenica. Devono essere avviati antibiotici empirici e ad ampio spettro per via EV (Hayden et al. 2022). Le procedure operative standard locali descriveranno la gestione, l'intervento e la segnalazione appropriata. I sintomi comuni della SRC non sono esclusivi della SRC. Gli operatori devono essere cauti ed escludere altre cause di febbre, ipotensione, instabilità emodinamica e/o distress respiratorio, come un'infezione estesa (Lee et al. 2018).

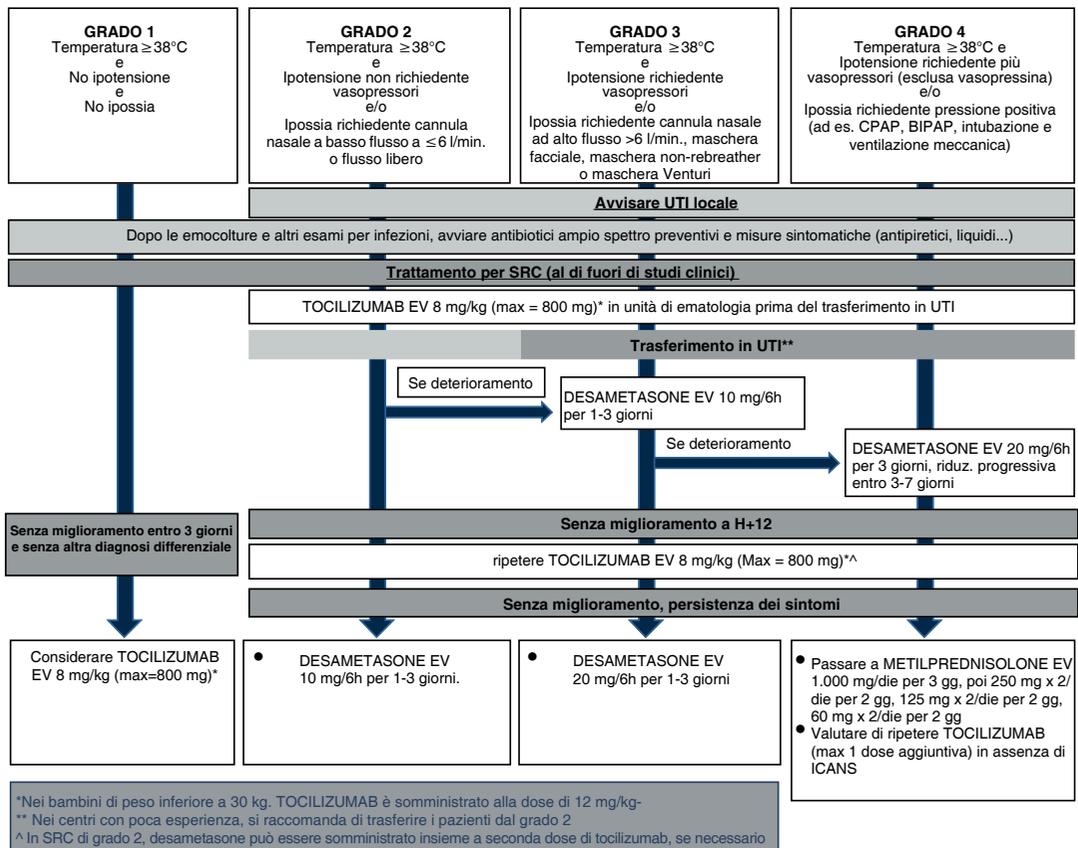


Fig. 7.2 Algoritmo che delinea la classificazione e la gestione della sindrome da rilascio di citochine (SRC) (adattato da Hayden et al. 2022)

La SRC può essere autolimitata (e richiedere solo terapia di supporto con antipiretici e liquidi per via endovenosa) o può richiedere un intervento con una terapia mirata alle citochine come corticosteroidi o tocilizumab (Frey e Porter 2019).

Tocilizumab è autorizzato per l'uso di prima linea ed è un trattamento con anticorpi monoclonali contro il recettore dell'IL6. È stato dimostrato che è efficace per la maggior parte dei pazienti; coloro che non rispondono a una dose iniziale spesso migliorano clinicamente con una seconda somministrazione e/o l'aggiunta di corticosteroidi. Oltre ad essere uno strumento efficace per la gestione della SRC, tocilizumab è interessante perché il blocco del recettore dell'IL-6 può consentire una gestione della tossicità senza influire sull'effetto antitumorale delle CAR-T (Frey e Porter 2019).

I centri di terapia cellulare devono avere dosi di tocilizumab prontamente disponibili per i pazienti a rischio di sviluppare SRC. I corticosteroidi sono utilizzati per il trattamento di seconda linea. Negli

studi di CAR-T preliminari, è stata segnalata una ridotta espansione e la mancanza di persistenza delle cellule CAR-T in pazienti trattati con corticosteroidi (Davila et al. 2014). Tuttavia, in studi successivi, l'uso in fase iniziale di steroidi non è stato associato a effetti dannosi sui tassi di remissione clinica o sulla persistenza delle cellule CAR-T (Topp et al. 2019; Liu et al. 2020). La Figura 7.2 è un algoritmo che delinea la classificazione e la gestione della sindrome da rilascio di citochine (SRC) (linee guida sulle migliori pratiche EBMT/EHA/JACIE; Hayden et al. 2022)

Grado 1 Il paziente avrà una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e nessuna ipotensione o ipossia.

La gestione infermieristica consisterà in emocolture e gestione delle infezioni, l'avvio di antibiotici ad ampio spettro, il regolare rilevamento dei segni vitali, la classificazione della SRC, il monitoraggio dell'equilibrio idrico. Il paziente sarà sottoposto a un monitoraggio del sangue per effettuare l'emocromo completo,

esaminare i livelli di urea ed elettroliti nonché funzionalità epatica, proteina C-reattiva, ferritina e coagulazione.

Grado 2 Il paziente avrà una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e ipotensione (che non richiede vasopressori) e/o ipossia che richiede una cannula nasale a basso flusso a <6 l/min o a flusso libero.

La gestione infermieristica sarà la stessa del grado 1, con la necessità di aumentare la frequenza della rilevazione dei segni vitali e il monitoraggio dei fluidi. L'ipotensione può essere supportata da un'accurata sostituzione di liquidi che deve essere monitorata con cautela, considerato il rischio di vasodilatazione, perdita capillare e conseguente edema nei pazienti con SRC progressiva (Schuster et al. 2019). Nei bambini, l'ipotensione deve essere rapportata all'età e al basale individuale del paziente. Le indicazioni per tocilizumab sono soddisfatte al grado 2. Il paziente può essere gestito presso l'unità CAR-T; tuttavia, è necessario consultarsi con i colleghi di terapia intensiva e attuare un attento monitoraggio per valutare il deterioramento. Quando due dosi di tocilizumab (8 mg/kg) non riescono a controllare la SRC, deve essere somministrato desametasone (Hayden et al. 2022).

Grado 3 Il paziente avrà una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e ipotensione che richiede vasopressori e/o ipossia che richiede una cannula nasale ad alto flusso a >6 l/min, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera Venturi. Il paziente deve essere assistito in un'unità di terapia intensiva, in cui vi sia supporto per somministrare vasopressori e ossigeno ad alto flusso.

Grado 4 Il paziente avrà una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e ipotensione che richiede vasopressori multipli (esclusa la vasopressina) e/o ipossia che richiede pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica). Il paziente sarà sottoposto a terapia intensiva per ulteriori interventi, a causa dello stravasamento capillare che causa edema polmonare e compromissione della ventilazione oltre all'ossigenazione. Questi pazienti tendono a rispondere alla ventilazione a pressione positiva, che può essere eseguita in diversi modi, fino a includere l'intubazione e la ventilazione meccanica (Lee et al. 2018).

Se la SRC non risponde a tocilizumab/corticosteroidi, le opzioni terapeutiche alternative includono Siltuximab e Anakinra, ma sono disponibili dati clinici limitati (Maus et al. 2020). I corticosteroidi devono essere soggetti a rapida riduzione una volta che la SRC è sotto controllo (Hayden et al. 2022).

Il documento di consenso dell'ASTCT afferma che la risoluzione della SRC è meno evidente dell'insorgenza, dal momento la temperatura spesso si normalizza entro poche ore dopo la somministrazione di tocilizumab, mentre gli altri componenti della SRC impiegano più tempo per risolversi. Una volta utilizzate tali terapie, si ritiene che il paziente sia ancora affetto da SRC, anche in assenza di febbre, fino alla risoluzione di tutti i segni e sintomi che portano alla diagnosi di SRC (Lee et al. 2018). Per la maggior parte dei pazienti la SRC si è risolta entro 14 giorni.

7.11.4 Linfocitopenia emofagocitica o sindrome da attivazione macrofagica (HLH/MAS)

L'HLH/MAS è una sindrome iperinflammatoria potenzialmente letale che può manifestarsi in pazienti con infezioni gravi, malattie maligne o malattie autoimmuni. Si tratta anche di una complicanza rara del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), con elevata mortalità ed è stata osservata anche nella terapia CAR-T (Sandler et al. 2020).

I pazienti possono presentare sintomi che si sovrappongono, il che significa che deve essere effettuata una diagnosi differenziale. HLH/MAS è una sindrome che può sovrapporsi alla SRC. L'HLH è anche una sindrome infiammatoria che si verifica a causa dell'attivazione patologica dei linfociti T e dei macrofagi. Pertanto, il quadro della SRC delle cellule CAR-T si sovrappone allo scenario clinico comunemente noto dell'HLH, compresi livelli elevati di ferritina (livelli di picco di ferritina >10.000 ng/ml), coagulopatia, disfunzione epatica e altri organi target coinvolti (Shalabi et al. 2021). Può verificarsi contemporaneamente alla SRC o dopo che si è risolta. I pazienti devono essere monitorati attentamente intensificando gli esami del sangue, tra cui emocromo completo, funzionalità epatica, ferritina, PCR e coagulazione. L'HLH/MAS può

essere osservata nella SRC grave e il paziente sarà probabilmente ricoverato in terapia intensiva se è necessario il supporto d'organo.

Un sondaggio nei centri EBMT ha riportato l'assenza di protocolli standard (Sandler et al. 2020). Neelapu et al. (2019) hanno inoltre riportato che al momento non esistono linee guida formali per la gestione dell'HLH/MAS associata a CAR-T. In tutta la letteratura, le raccomandazioni generali riguardano anakinra (un antagonista del recettore dell'IL-1 umanizzato ricombinante) e corticosteroidi. Le linee guida EBMT sulle buone pratiche delineano una tabella ricavata dal parere di esperti in base a una revisione della letteratura con tempistiche e dosaggio descritti in dettaglio. Il ruolo dell'infermiere è fondamentale per la vigilanza nel monitoraggio e la tempestiva segnalazione al team medico.

7.11.5 Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS):

La tossicità neurologica è la seconda tossicità più segnalata in seguito al trattamento CAR-T (Neelapu et al. 2017). Le incidenze variano in base alla segnalazione dello studio clinico e vanno dal 20 al 60% dei pazienti con CAR-T mirate a CD19 (grado ≥ 3 , 12–30%). L'insorgenza si verifica tipicamente da 3 a 5 giorni dopo CAR-T, ma può verificarsi in concomitanza/poco dopo la SRC, e il 10% dei pazienti sviluppa ICANS "tardiva" più di 3 settimane dopo l'infusione (Hayden et al. 2022). I pazienti con SRC in fase iniziale e grave sono a rischio di ICANS, il che mostra che la gravità e l'insorgenza in fase iniziale della SRC misurate in base all'entità della febbre entro 36 ore dall'infusione, l'instabilità emodinamica, la tachipnea e l'ipalbuminemia riflettono la perdita di integrità vascolare e lo stravasamento capillare (Yakoub-Agha et al. 2018). Pertanto, un attento monitoraggio e la vigilanza dei pazienti sono essenziali nell'assistenza infermieristica.

Inizialmente, la tossicità neurologica era denominata sindrome da encefalopatia correlata alle cellule CAR-T (Cell-Related Encephalopathy Syndrome, CRES); tuttavia, la classificazione del documento di consenso ASTCT 2018 ha rinominato la sindrome da sindrome da

neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS). Questa denominazione è più estesa nell'inclusione di altri sintomi, oltre a comprendere altre immunoterapie e prodotti terapeutici a base di cellule, come gli anticorpi bispecifici, che potrebbero avere effetti collaterali neurologici simili (Lee et al. 2018).

L'ICANS è compresa in modo meno completo e la sua fisiopatologia è probabilmente dovuta alla combinazione di citochine infiammatorie che aumentano la permeabilità vascolare; l'attivazione endoteliale che porta alla rottura della barriera emato-encefalica (Hayden et al. 2022).

L'ICANS può presentarsi con un'insorgenza lieve. L'utilizzo del punteggio dell'encefalopatia da cellule effettrici immunitarie (*Immune effector Cell Encephalopathy*, ICE) dell'ASTCT è uno strumento essenziale che consente agli infermieri di classificare efficacemente l'ICANS. Simile alla classificazione della SRC, è costituita da un grado 1-4. Questa classificazione consiste in una serie di nove domande e una frase scritta: viene assegnato 1 punto per ogni domanda a cui il paziente risponde correttamente. Al paziente queste domande saranno rivolte in genere due volte al giorno o più frequentemente se peggiora. Un esempio di valutazione è riportato di seguito (Tabella 7.4):

Il grado sarà calcolato in base al punteggio dei pazienti. I primi segni, ad esempio, potrebbero essere la difficoltà a trovare le parole riscontrata nei cambiamenti della scrittura. L'infermiere ha un ruolo fondamentale nel garantire una documentazione chiara e una comunicazione efficace tra ogni turno e il team medico.

Grado 1: costituisce un punteggio ICE pari a 7–9, il che significa che il paziente dà una risposta sbagliata a 1-3 domande. Il paziente necessita di un attento monitoraggio e di esami diagnostici come risonanza magnetica (RM), elettroencefalogramma (EEG) e puntura lombare (PL), se clinicamente indicato.

Grado 2: il punteggio ICE è pari a 3-6. Le valutazioni saranno come quelle del grado 1. I farmaci devono essere riconsiderati in caso di difficoltà nella deglutizione o aumento dello stato confusionale. La terapia con corticosteroidi con riduzione rapida è indicata per l'ICANS di grado ≥ 2 (Hayden et al. 2022). Dovrà essere valutata insieme a un neurologo e anche con il reparto di terapia intensiva.

Tabella 7.4 Tabella di valutazione ICANS

ICE	Domanda
1	Anno
2	Mese
3	Città
4	Ospedale
5	Segue i comandi, ad es. chiudere gli occhi
6-8	Nomina 3 oggetti (un punto per ciascuno)
9	Scriva una frase standard (il paziente può scegliere, ma deve utilizzare la stessa ogni volta)
10	Conta a ritroso da 100 in decine
Grado	Punteggio
0	10
1	7-9
2	3-6
3	0-2 (vedere anche altri segni di seguito)
4	Paziente critico/obnubilato
Grado 1	
Punteggio ICE 7-9	
Livello di coscienza-AVPU A	
Grado 2	
Punteggio ICE 3-6	
Livello di coscienza-AVPU V	
Grado 3	
Punteggio ICE 0-2	
Livello di coscienza-AVPU P	
Crisi convulsive: qualsiasi crisi convulsiva clinica focale o generalizzata che si risolve rapidamente o crisi non convulsiva all'EEG che si risolve con intervento	
Elevati valori di PIC/edema cerebrale: edema focale/locale al neuroimaging	
Grado 4	
Punteggio ICE 0 (incapacità di esecuzione)	

Grado 3: il punteggio ICE è pari a 0-2. Il paziente deve essere assistito in terapia intensiva, a causa del livello alterato di coscienza e delle potenziali crisi convulsive. I pazienti con ICANS di grado 3 presentano grave afasia globale e non parlano o non seguono comandi anche quando sono del tutto svegli e pertanto potrebbero non essere in grado di rispondere a nessuna delle domande ICE (Lee et al. 2018). L'imaging può mostrare edema locale/focale. Gli steroidi sono indicati al grado 2 e il paziente deve iniziare il trattamento con levetiracetam in caso di crisi convulsive riscontrate a livello clinico o all'EEG,

e lo stato epilettico va trattato con benzodiazepine (Hayden et al. 2022).

Grado 4: il punteggio ICE è pari a 0 nella valutazione ICE a causa della scarsa coscienza e dell'incapacità di eseguire la valutazione ICE. Questo livello depresso di coscienza non deve essere attribuibile ad altre cause, ad esempio ad alcun farmaco sedativo (Lee et al. 2018). Le crisi convulsive sono descritte come crisi convulsive prolungate potenzialmente letali (>5 min); oppure crisi convulsive cliniche o elettriche ripetitive senza ritorno al basale tra una crisi e l'altra. Può essere presente una profonda debolezza motoria focale come emiparesi o paraparesi. Vi è anche il potenziale di aumento della pressione intracranica (PIC)/edema cerebrale diffuso al neuroimaging; postura decerebrata o decorticata; paralisi del VI nervo cranico; o papilledema; oppure triade di Cushing (Lee et al. 2018). Il paziente deve essere assistito in terapia intensiva e può richiedere ventilazione meccanica per la gestione delle vie respiratorie e le crisi convulsive.

Sebbene tocilizumab sia efficace per la SRC, l'efficacia per l'ICANS è limitata a causa del mancato attraversamento della barriera emato-encefalica (Schubert et al. 2020) e deve essere somministrato solo se il paziente presenta una SRC concomitante. I corticosteroidi sono il trattamento principale raccomandato, con agenti come Siltuximab e Anakinra, ma i dati clinici sulla loro utilità nell'ICANS sono limitati (Hayden et al. 2022).

L'ICANS è una tossicità complessa e impegnativa e i pazienti possono peggiorare rapidamente. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, risponde al trattamento; è considerata una tossicità reversibile. A causa della possibilità di ICANS tardiva, i pazienti devono essere avvisati di non guidare fino a 8 settimane dopo l'infusione del prodotto; raccomandazione valida per tutti gli attuali prodotti autorizzati.

Le linee guida EBMT sulle migliori pratiche (Hayden et al. 2022) illustrate nella Fig. 7.3 descrivono la gestione del paziente con ICANS.

L'uso dell'ICE nei bambini può essere limitato a quelli di età ≥ 12 anni con sufficiente capacità cognitiva per eseguirlo. Nei bambini di età <12 anni, è raccomandata la Valutazione di Cornell del delirium pediatrico (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD) per facilitare la

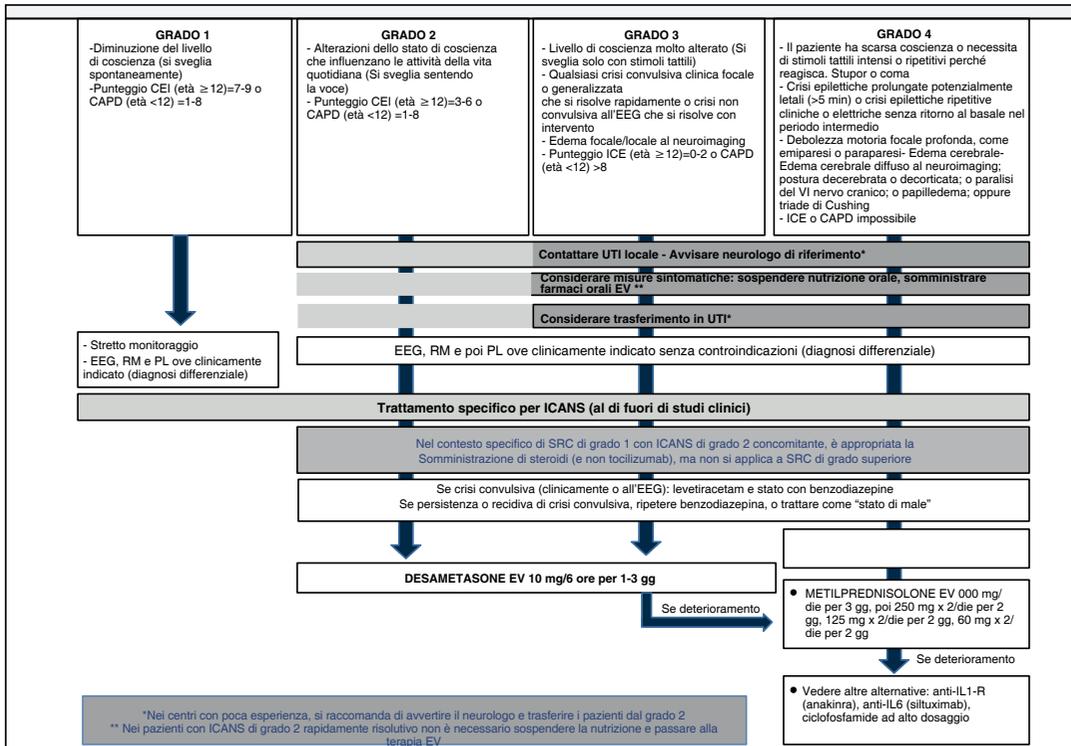


Fig. 7.3 Linee guida EBMT sulle buone pratiche (adattato da Hayden et al. 2022)

	sempre	spesso	a volte	raramente	mai
Contatto vivo con il assistente	0	1	2	3	4
Azioni intenzionali	0	1	2	3	4
Consapevole dell'ambiente circostante	0	1	2	3	4
Irrequieto	4	3	2	1	0
Inconsolabile	4	3	2	1	0
lpoattivo	4	3	2	1	0
Lenta risposta alle interazioni	4	3	2	1	0
Comunica esigenze e desideri	4	3	2	1	0

Fig. 7.4 Valutazione di Cornell del delirium pediatrico (CAPD) per valutare l'encefalopatia nei bambini di età <12 anni. Adattato da Lee et al. (2018)

classificazione complessiva dell'ICANS (Lee et al. 2018) (vedere Fig. 7.4).

7.12 Dimissione

La dimissione del paziente può essere organizzata se ritenuto clinicamente idoneo e se si è ripreso da eventuali tossicità. Il paziente e la famiglia devono essere adeguatamente preparati e supportati da informazioni per il ritorno a casa.

- Al momento della dimissione, i pazienti devono essere istruiti a rimanere entro 1 ora dall'ospedale dove sono stati trattati per almeno 4 settimane dopo l'infusione, durante

le quali deve essere sempre presente un assistente (Yakoub-Agha et al. 2018).

- Deve ricevere tutti i farmaci per il ritorno a casa con istruzioni scritte e verbali su quali sono i farmaci, a cosa servono, quando e come assumerli.
- Deve essere avvisato di non guidare per 8 settimane dopo l'infusione del prodotto cellulare.
- Deve essere esaminato in una struttura di assistenza in regime ambulatoriale o in una struttura di day-hospital per la valutazione dei campioni di sangue e di eventuali tossicità potenziali, come ad esempio l'ICANS. Ciò dovrebbe avvenire entro pochi giorni dalla dimissione. Inoltre, deve essere fissato un

appuntamento in clinica come paziente ambulatoriale. I centri devono disporre di una politica locale di follow-up a supporto di questo percorso.

- Devono essere forniti al paziente i numeri dei referenti del team clinico (ad es. infermiere specializzato) e anche quelli dei referenti reperibili fuori orario.
- I pazienti devono essere avvisati di portare sempre con sé la loro Tessera informativa del paziente e di mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che li visita, soprattutto se vengono ricoverati in un altro ospedale (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13 Processo di follow-up

Il follow-up per i riceventi CAR-T può svolgersi in tre fasi

A breve termine	Dal ricovero al G+28
A medio termine	Dal G+28 al G+100
A lungo termine	Dal G+100

Il processo di ricovero al G+28 è descritto nelle sezioni precedenti.

7.13.1 Follow-up a medio termine

Le informazioni fornite al paziente e agli assistenti al momento della dimissione devono includere complicanze, segni da riferire e a chi riferirli e consigli su TLS/SRC tardiva e ICANS. Sebbene rare, possono verificarsi in questa fase e devono essere gestite secondo i protocolli standard dei reparti.

I test possono variare a seconda della malattia, del prodotto e del reparto, tuttavia la tabella relativa al monitoraggio del paziente durante il follow-up a medio termine (Hayden et al. 2022) illustra un approccio standardizzato in linea con le raccomandazioni EBMT/EHA.

7.13.2 Complicanze infettive

Il precedente trattamento con TCSE, la terapia bridging e terapia per SRC/ICANS contribuiscono ai rischi di infezione. La neutropenia prolungata oltre il G+30 interessa circa un terzo dei pazienti, mentre la linfopenia può richiedere fino a 2 anni

per risolversi (Burstein et al. 2018) e, anche in questo caso, solo nell'86% dei pazienti.

La maggior parte delle infezioni nei primi 30 giorni è dovuta a batteri e virus respiratori; le infezioni virali sono predominanti oltre il G+30 (Strati et al. 2021).

La profilassi antivirale e anti-pneumocystis è raccomandata di routine, mentre quella antibatterica viene presa in considerazione solo nei casi di neutropenia prolungata.

Citopenie prolungate: i pazienti che ricevono trattamenti con terapia cellulare possono avere problemi di citopenie prolungate. Il ripristino ematologico dopo la linfodeplezione e l'infusione di cellule CAR-T varia tra i prodotti a base di cellule CAR-T; tuttavia, il ripristino ematologico per le terapie cellulari CAR-T mirate a CD19 può essere più tardivo (Maus et al. 2020). Le citopenie in fase iniziale possono essere attribuite alla chemioterapia LD; tuttavia, la fisiopatologia rimane scarsamente compresa e potrebbero esservi fattori intrinseci al prodotto e/o specifici per la malattia. La biopsia del midollo osseo può essere utile oltre il giorno 28 per escludere malattia ricorrente, emofagocitosi e, raramente, mielodisplasia (Hayden et al. 2022)

Sono state segnalate citopenie della durata superiore a 30 giorni in pazienti che ricevevano sia axicabtagene ciloleucl che tisagenlecleucl (Neelapu et al. 2017; Schuster et al. 2019). Pertanto ciò causa potenziali problematiche in modo continuativo sia per il paziente che per il personale clinico. Nei pazienti con neutropenia prolungata di grado 4 devono essere presi in considerazione gli antimicrobici profilattici contro le infezioni batteriche e/o micotiche. Inoltre, se la terapia di condizionamento includeva fludarabina, la profilassi contro l'herpes zoster e la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* è raccomandata per almeno 1 anno (Neelapu 2019). I centri di terapia cellulare devono disporre di una politica locale a supporto dei farmaci profilattici post CAR-T.

Il paziente continuerà ad essere supportato in regime ambulatoriale, dal momento che necessiterà costantemente di esami del sangue e valutazione delle tossicità. Il GCSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor [Fattore stimolante le colonie di granulociti]) può essere utilizzato nelle citopenie prolungate nonché per la neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/l$) dal giorno +14 in poi, a condizione che la SRC/ICANS si sia risolta (Hayden et al. 2022). È necessario seguire la politica locale per il

supporto per anemia e/o trombocitopenia. Queste citopenie di solito si risolvono nella maggior parte dei pazienti e non sembrano esporre i pazienti a un rischio maggiore di complicanze a insorgenza tardiva (Locke et al. 2019).

Il paziente deve ricevere un regolare supporto di follow-up e informazioni sui fattori di rischio delle citopenie, come le complicanze infettive. L'assistenza potrebbe essere condivisa tra il centro di indirizzamento e il centro di terapia cellulare, pertanto sono necessarie linee di comunicazione chiare tra esse e il paziente.

7.13.3 Aplasia delle cellule B e ipogammaglobulinemia

L'aplasia delle cellule B permane in circa un quarto dei responder a 12 mesi (Frigault et al. 2019) e l'ipogammaglobulinemia può causare infezioni gravi o ricorrenti/croniche che richiedono una terapia sostitutiva. Sia l'aplasia delle cellule B che l'ipogammaglobulinemia possono essere osservate nel paziente dopo la terapia cellulare e sono ben documentate nella terapia CAR-T quando CD-19 è il target. L'effetto on-target/off-tumor delle cellule CAR-T mirate a CD19 sulle cellule B normali, l'aplasia delle cellule B e l'ipogammaglobulinemia sono tossicità previste dopo il trattamento con cellule CAR-T mirate a CD19 (Schubert et al. 2020). Ciò significa che le cellule CAR-T sono dirette contro le cellule B normali e quelle maligne. Si verifica in tutti i pazienti che rispondono e può persistere per diversi anni (Yakoub-Agha et al. 2018).

7.13.4 Vaccinazioni

Le indicazioni per le vaccinazioni seguono principi simili a quelli utilizzati dopo il TCSE, a partire da 3 mesi dopo l'infusione, con vaccini antinfluenzali e anti-SARS-CoV-2, successivamente vaccini inattivati dopo 6 mesi e vaccini vivi a partire da 1 anno o più tardi, a seconda dello stato di ricostituzione immunitaria o in caso di anamnesi di allo-TCSE o di sostituzione di immunoglobuline. È probabile che le risposte vaccinali in questo gruppo siano inferiori; tuttavia, l'opinione riportata nel documento di consenso è che la vaccinazione possa ridurre i tassi di infezione e migliorare gli esiti clinici (Hayden et al. 2022).

7.14 Assistenza psicologica

Patient-reported outcomes, riferiti da 40 soggetti a 1-5 anni dopo la terapia CAR-T, hanno rivelato depressione, ansia e difficoltà cognitiva in 19/40; 7/19 pazienti hanno riportato difficoltà in due aree e 2/19 difficoltà in tutte e tre le aree (Ruark et al. 2020). In questo studio, presentare più difficoltà cognitive post-CAR-T sembrava essere associato a una peggiore salute mentale globale e a una peggiore salute fisica globale. Inoltre, il fatto che quasi il 50% dei pazienti in questa coorte abbia riferito almeno 1 esito neuropsichiatrico clinicamente significativo, è una forte indicazione del fatto che un numero significativo di pazienti probabilmente trarrebbe beneficio da una qualche forma di supporto psicologico o servizio di salute mentale dopo la terapia CAR-T.

È essenziale un approccio di team multidisciplinare che adotti una visione clinica e olistica globale di questi pazienti. Deve includere medici esperti in CAR-T, medici specifici per la malattia, infermieri specialisti, responsabili dei dati e personale dello studio clinico, nonché operatori sanitari psicosociali per acquisire la gamma di esigenze che questi pazienti possono avere nel periodo di follow-up a lungo termine.

A tal fine, è complementare ed essenziale instaurare un rapporto continuativo e di collaborazione con i centri di indirizzamento, cosa che è altrettanto importante per l'assistenza dei pazienti quanto al momento iniziale dell'indirizzamento. La distribuzione di protocolli e politiche e l'offerta di opportunità continue per la formazione del personale di indirizzamento possono aiutare a sostenere gli accordi di assistenza condivisa che sono particolarmente importanti per i pazienti indirizzati da una maggiore distanza.

7.15 Dopo 30-100 giorni: recidiva/ mancata risposta/progressione della malattia/terapia

Dopo il giorno 28 i pazienti devono essere controllati in modo regolare. Al contrario dei pazienti sottoposti a trapianto autologo e allogenico, si sa poco sugli effetti a lungo termine della terapia cellulare CAR-T oltre 1-2 anni. Solo una piccola coorte di pazienti è stata seguita per più di 2 anni. Le complicanze identificate includono citopenie prolungate, ipogammaglobulinemia e ricostituzione immunitaria tardiva delle cellule

B e T con conseguente infezione atipica. Altre tossicità a lungo termine possono emergere con un follow-up a lungo termine di coorti più ampie di pazienti. La tempistica esatta della dimissione si baserà sulle condizioni cliniche del paziente, sulla disponibilità di assistenti, sulle comorbidità preesistenti, sulla distanza tra il domicilio del paziente e l'ospedale e sull'idoneità all'assistenza in regime ambulatoriale alla dimissione.

Gli esami del sangue di routine saranno eseguiti presso ciascuna clinica di follow-up entro i primi 100 giorni e devono includere emocromo completo, biochimica, profilo epatico, fibrinogeno, PCR e per virale di citomegalovirus (CMV) ed Epstein Barr Virus (EBV), e livelli di immunoglobuline. La valutazione del ripristino immunitario con immunofenotipizzazione una volta al mese per 3 mesi, seguita da un monitoraggio ogni 3 mesi per 1 anno, è raccomandata insieme alla citometria per la persistenza di CAR-T (Hayden et al. 2022). La recidiva della malattia originaria è il rischio maggiore, ma i pazienti possono sviluppare nuovi problemi come una seconda malattia maligna, disturbi neurologici, immunitari o ematologici. Analogamente ai pazienti sottoposti ad allotrapianto, anche i riceventi di CAR-T necessitano di emoderivati irradiati per tutta la vita e devono ricevere informazioni per il paziente e una tessera di allerta alla dimissione. I pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di tossicità neurologica tardiva ed è

necessario raccomandare loro di astenersi dal guidare veicoli o azionare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi fino ad almeno 8 settimane dopo l'infusione o fino alla risoluzione di reazioni avverse neurologiche, se durano più a lungo. I pazienti che manifestano una crisi convulsiva devono informare le autorità di regolamentazione della guida dei rispettivi Paesi ed evitare di guidare fino a quando non saranno autorizzati a farlo.

Per prevenire le infezioni opportunistiche, la profilassi con farmaci antivirali, antibiotici e antimicotici comuni al paziente sottoposto a TCSE viene impiegata per almeno 12 mesi o fino a quando la conta linfocitaria è costantemente >1 e le CD4 >200 , a seconda di quale sia il periodo più lungo. Le immunoglobuline EV sono usate di routine nei bambini (per livelli di IgG <400) e sono prese in considerazione negli adulti con infezioni ricorrenti da organismi incapsulati e ipogammaglobulinemia <4 g/l (Hayden et al. 2022).

Una volta che il paziente è clinicamente stabile e ha risposto al trattamento, può essere reindirizzato al personale locale per il follow-up. I requisiti per il monitoraggio e il follow-up devono essere condivisi con il team di indirizzamento. I pazienti saranno inoltre seguiti presso il centro di trattamento (di persona o tramite consultazione da remoto) ogni 6 mesi (nell'anno 1) e successivamente annualmente per monitorare i progressi e raccogliere i dati richiesti per l'EBMT. In caso di complicanze derivanti

Tabella 7.5 Monitoraggio di routine dopo il giorno 30

Giorno	Monitoraggio della malattia/complicanze	Monitoraggio CAR-T
+30	LNH: scansione PET (e midollo o MRD se indicato) LLA: midollo osseo, MRD, imaging come indicato Ferritina/CRP/LDH Virologia (parvovirus, JC/BK, HHV 6/7/8) se positivo alla visita di consenso	Immunomonitoraggio Carica virale HIV PCR CMV/EBV Immunoglobuline
+60	LLA: midollo, MRD, imaging come indicato Ferritina/CRP/LDH	Immunomonitoraggio Carica virale HIV PCR CMV/EBV Immunoglobuline
+100	LNH: scansione PET (e midollo osseo o MRD se indicato) LLA: midollo, MRD, imaging ove indicato Vitamina B12, vitamina D, folato	Immunomonitoraggio Carica virale HIV PCR CMV/EBV Immunoglobuline
Follow-up successivo	LLA: midollo, MRD, imaging ove indicato ogni 3 mesi fino a 24 mesi post-trattamento LNH: scansione PET a 12 mesi e successivamente solo in caso di dubbi sulla progressione della malattia	Immunomonitoraggio Carica virale HIV PCR CMV/EBV Immunoglobuline Tutti eseguiti da 3 mesi a 24 mesi dopo il trattamento

Ulteriori indagini specifiche possono essere eseguite ove clinicamente indicato

LNH Linfoma non Hodgkin, LLA leucemia linfoblastica acuta

dal trattamento, sospetta recidiva o se richiesto dal team di indirizzamento, potrebbero essere necessarie ulteriori visite di follow-up presso il centro di trattamento.

Per un esempio di monitoraggio di routine dopo il G+30, senza pretesa di esaustività, e le SOP e politiche locali da seguire da parte dei centri, vedere la Tabella 7.5.

Nei pazienti con recidiva, che si verifica in circa il 40-60%, spesso si manifesta una malattia da CD19 non rilevabile con le CAR-T ancora presenti nel sangue periferico (Perica et al. 2018). Non esiste uno standard di trattamento nel contesto post-CAR-T recidivante. I pazienti devono essere arruolati in studi clinici, se disponibili. Altre opzioni possono includere chemioterapie di soccorso o inibitori del checkpoint. Un secondo trattamento con CAR-T può essere preso in considerazione se la recidiva si verifica più di 3 mesi dopo e la biopsia tissutale rivela che è ancora evidente un obiettivo raggiungibile.

7.16 Follow-up a lungo termine (LTFU):

A differenza dell'impostazione TCSE, il periodo di follow-up a lungo termine (LTFU) inizia molto prima al G+100. Ipogammaglobulinemia, infezione e citopenia prolungata sono comuni (Cordeiro et al. 2020). Nello stesso articolo sugli eventi tardivi, che riportava casi di pazienti sopravvissuti almeno 1 anno dopo il trattamento, si sono verificate malattie maligne successive nel 15% dei pazienti, compreso il 5% con SMD.

Viene raccomandato lo screening per le seconde malattie maligne mediante i programmi standard di screening dei tumori (cervicale, mammario, del colon-retto) con monitoraggio dell'emocromo completo per la citopenia tardiva e una bassa soglia affinché la biopsia del midollo osseo possa escludere SMD/LMA secondaria (Hayden et al. 2022).

7,17 JACIE

Fin dall'approvazione di CAR-T in Europa e grazie al crescente ruolo delle cellule effettrici immunitarie, gli standard sono cambiati in modo da includere questo aspetto. Il Capitolo 1 tratta

JACIE e la gestione della qualità nel TCSE: implicazioni per l'assistenza infermieristica.

7.18 EBMT/EHA/GoCART-Ulteriore formazione

Negli ultimi anni vi è stato uno sviluppo nel campo delle cellule effettrici immunitarie. La complessità e i rapidi cambiamenti nel campo delle terapie cellulari richiedono un'ampia collaborazione per mantenere una formazione aggiornata sull'intero percorso dalla raccolta, al produttore e di nuovo all'unità clinica. GoCART, una coalizione multipartecipativa lanciata da EBMT ed EHA, offre una piattaforma per conferire la formazione specifica e diversificata necessaria sulle terapie cellulari CAR-T (Kröger et al. 2022). Sono disponibili molte risorse affinché gli infermieri possano ottenere maggiori conoscenze su questa complessa area. EBMT/EHA e GoCART offrono eccellenti opportunità formative europee sul trattamento CAR-T e su altri trattamenti immunoterapici.

- www.ebmt.org/education/e-learning
- www.ehacampus.ehaweb.org
- <https://thegocartcoalition.com/>

Bibliografia

- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35:150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.
- Boldt C. What is tumour infiltrating lymphocyte therapy – 6 things to know. MD Anderson – Cancerwise. 2021. Available <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-tumor-infiltrating-lymphocyte-til-therapy-6-things-to-know.h00-159460056.html>. Accessed 14 January 2022.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood.* 2016;127:3321–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
- Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8): 1590–5.
- Cancer Research Institute. 2021. <https://www.cancer-research.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Accessed February 2021.
- Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion.* 2018;58:1414–20.

- Clinical Trials. T Cell receptor Clinical Trials. 2022a. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TCR&entry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Clinical Trials. Tumour infiltrating lymphocyte clinical trials. 2022b. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TILs&entry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, Sorror ML, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224–5.
- Del Fantea C, Seghatchianb J, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:425–7.
- European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. Accessed September 2022.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123–7.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860–6.
- Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, Chen S-C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:428169. <https://doi.org/10.1155/2015/428169>.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *Lancet Haematol*. 2021;8:e216–28.
- Hay K, Turtle C. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs*. 2017;77(3):237–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0690-8>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub- Agha I. Management of adults and children receiving CAR T Cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
- HealthTalk.org. What are clinical trials and why do we need them? 2019. Available <https://healthtalk.org/clinical-trials/what-are-clinical-trials-and-why-do-we-need-them>. Accessed 16 January 2022.
- Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2017;131:121–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>.
- Jain T, Knight T, Alencar MC, Davis L, Rao K, Im A, Malone AK. American Society for Transplantation and Cellular Therapy guidelines for fellowship training in hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy. *Transp Cell Ther*. 2021;28(3):125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.011>.
- Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. Cham: Springer; 2022.
- Lee DW, et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Li D, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:35. Available <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0070-9#citeas>. Accessed 14 January 2022.
- Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10:15.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439–48.
- Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001511.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(1):48–52.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44.
- Neelapu SS, Tummala T, Kebriaei P. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;15(1):47–62.

- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralt SA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.018>.
- Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, Ahmad AH, Rowan CM, Gutierrez C, Schadler K, Li S, Di Nardo M, Chi L, Gulbis AM, Shoberu B, Mireles ME, McArthur J, Kapoor N, Miller J, Fitzgerald JC, Tewari P, Petropoulos D, Gill JB, Duncan CN, Lehmann LE, Hingorani S, Angelo JR, Swinford RD, Steiner ME, Hernandez Tejada FN, Martin PL, Auletta J, Choi SW, Bajwa R, Dailey Garnes N, Kebriaei P, Rezvani K, Wierda WG, Neelapu SS. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(7):435–53.
- Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447513/>. Accessed 16 January 2022.
- Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, Voutsinas J, Shaw BE, Flynn KE, Lee SJ, Turtle CJ, Maloney DG, Fann JR, Bar M. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.037>. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605820; PMCID: PMC6951812.
- Sandler R, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T Cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020;11:534.
- Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Muller-Tidow C, Dregar P. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2020;32(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56.
- Shalabi H, Gust J, Taraseviciute A, Wolters PL, Leahy AB, Sandi C, et al. Beyond the storm - subacute toxicities and late effects in children receiving CART cells. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):363–78.
- Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, Fowler NH, Lee HJ, Fayad LE, Samaniego F, Ahmed S, Chen Y, Horowitz S, Arafat S, Johny S, Kebriaei P, Mulanovich VE, Ariza Heredia E, Neelapu SS. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2667–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254045>.
- Topp M, Meerten T, Houot R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Blood.* 2019;134:243.
- Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion.* 2019;59(5):1773–80.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball JR, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, Snowden JA, Srouf M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2018;105(2):297–316.
- Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol.* 2019;10:2250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca un credito appropriato agli autori originali e alla fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di credito sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e il vostro uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, dovete ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Ambiente di trapianto e controllo delle infezioni

8

John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando e Daphna Hutt

Abstract

Nonostante i miglioramenti negli ultimi decenni, il rischio di infezione rimane significativo per tutti i pazienti ematologici che ricevono terapie. I pazienti che richiedono un trapianto allogenico e in particolar modo coloro che presentano disparità per HLA o trapiantati con deplezione di linfociti T presentano un rischio ancora maggiore di complicanze infettive a causa del ripristino tardivo della funzione dei linfociti T e B. I pazienti che ricevono la terapia CAR-T presentano anche problemi specifici correlati all'aplasia delle cellule B. L'identificazione tempestiva con un trattamento efficace e rapido è fondamentale per migliorare la sopravvivenza di tutti i pazienti. La recente pandemia ha ulteriormente evidenziato la sicurezza dei pazienti attraverso

una solida aderenza all'igiene delle mani e alla cura dell'ambiente: pulizia e disinfezione sono alla base di un efficace programma di prevenzione delle infezioni. L'assistenza infermieristica di base e una solida base di conoscenze dei rischi, della sintomatologia, della diagnosi e del trattamento miglioreranno l'assistenza ai pazienti.

Parole chiave

Infezione virale · Infezione batterica · Infezione fungina · Lavaggio delle mani · Isolamento

J. Murray (✉)

Unità di ematologia e trapianti, The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, School of Medical Sciences, Manchester, Regno Unito
e-mail: j.murray10@nhs.net

E. Samarani · C. Renica

Dipartimento di oncologia clinica U.O.C. Malattie del sangue e trapianto di cellule staminali, ASST Spedali Civili di Brescia

I. Agreiter · L. Orlando

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Svizzera

D. Hutt

Dipartimento di emato-oncologia e TMO pediatrico, Ospedale pediatrico Edmond e Lily Safra, Centro medico Sheba, Tel-Hashomer, Israele
e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

8.1 Introduzione

Le infezioni sono una delle principali cause di mortalità e morbilità nei riceventi trapianto di cellule ematopoietiche (TCE) e di linfociti T del recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) a causa della tossicità correlata al regime. Negli ultimi due decenni, soprattutto nella terapia di supporto, è stato possibile ridurre questo rischio. Lo sviluppo di febbre neutropenica è un evento frequente e i centri dispongono di algoritmi per identificare e trattare tempestivamente le infezioni. In questo capitolo verranno trattate le infezioni virali, batteriche e fungine comuni che i pazienti sviluppano.

Mackall et al. (2009) mostrano la varietà di infezioni che possono verificarsi nella Fig. 8.1 e il periodo approssimativo del loro sviluppo; ciò aiuta il team clinico a perfezionare e indirizzare le indagini e i potenziali trattamenti in modo appropriato.

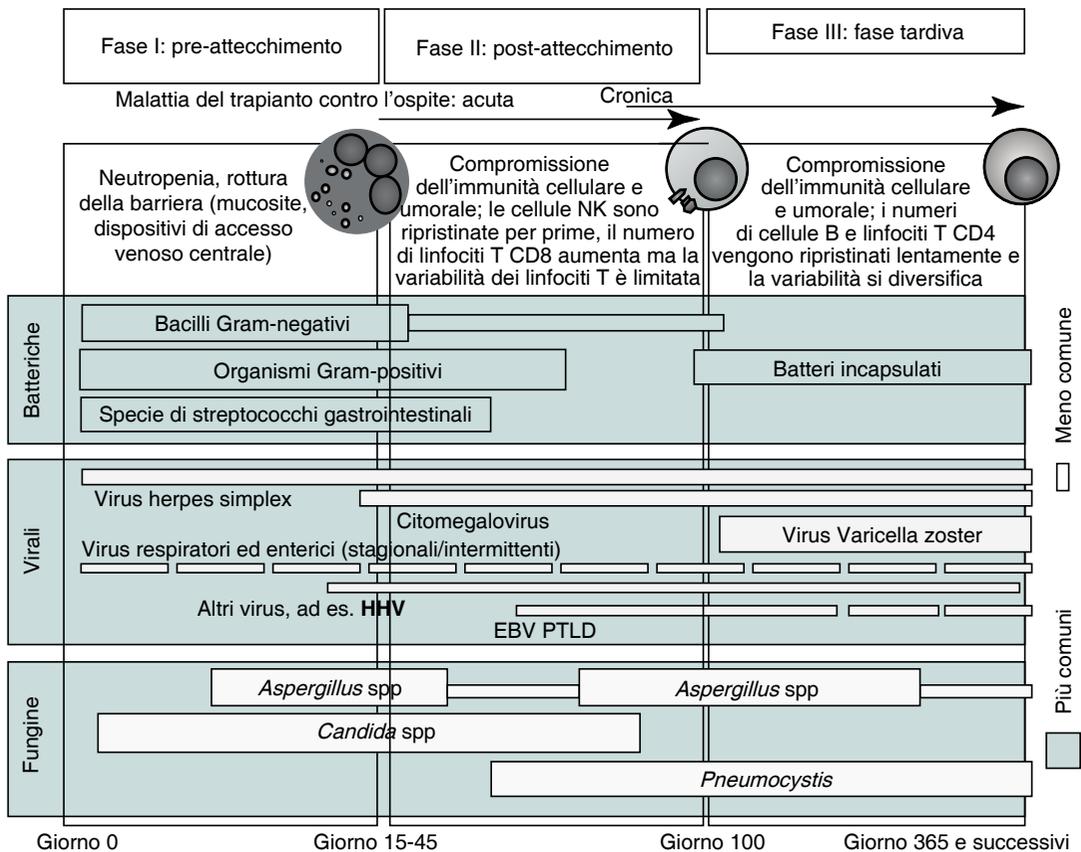


Fig. 8.1 Fasi delle infezioni opportuniste tra i riceventi di TCSE allogeneico. *HHV6* herpesvirus umano 6, *NK* natural killer, *PTLD* malattia linfoproliferativa post-trapianto (Post-Transplant Lymphoproliferative Disease) (Mackall et al. 2009)

8.2 Infezioni virali

L'infezione virale si diffonde attraverso il contatto ravvicinato con le secrezioni infettive, mediante aerosol di grandi particelle, forniti o successiva auto-inoculazione. I virus possono essere contratti anche tramite tosse e starnuti, mediante la produzione di particelle di aerosol, e dopo il contatto con superfici contaminate.

8.2.1 Citomegalovirus

8.2.1.1 Introduzione

La malattia da Citomegalovirus (CMV) è una potenziale complicanza grave del TCSE che porta a complicanze potenzialmente letali. Il CMV viene solitamente contratto nell'infanzia. Si tratta di un virus presente in tutto il mondo e, sebbene nei Paesi sviluppati circa il 50% della popolazione sia sieropositiva, questo dato sale a quasi il 100% nei Paesi in via di sviluppo. Il CMV

si diffonde in modo intermittente dall'orofaringe e dal tratto genitourinario sia dei soggetti immunocompetenti sia immunosoppressi. Prima dell'allotrapianto, lo stato sierologico (IgG) del paziente e quello dei potenziali donatori vengono valutati per stimare il rischio (Zaia et al. 2009).

Il CMV appartiene alla famiglia dell'herpes virus umano HHV5 e proviene dalla sottofamiglia Betaherpesvirinae. I Betaherpesvirinae infettano le cellule mononucleate, stabiliscono la latenza nei leucociti e, una volta riattivati, si replicano lentamente. Il CMV è in grado di rimanere quiescente per lunghi periodi di tempo prolungati e l'immunità al complesso CMV coinvolge sia i pathway umorali che quelli cellulo-mediati. Nei pazienti trattati con TCSE nel contesto delle malattie maligne ematologiche il virus latente si può riattivare, sia dai leucociti nativi dell'ospite, sia da quelli derivati dal donatore, o da entrambi (Girmenia et al. 2019). Il rischio di riattivazione varia a seconda della precedente esposizione del paziente e/o del donatore al CMV. Lo stato del

CMV può essere mostrato come segue:

	Ricevente	Donatore
Alto rischio	Positivo	Negativo
Rischio medio	Negativo	Positivo
Rischio medio	Positivo	Positivo
Nessun rischio	Negativo	Negativo

Fattori di rischio per la *riattivazione del CMV*

- Stato sierologico del CMV del ricevente/donatore (+/- o +/- >> -/+)
- Precedente riattivazione del CMV
- Periodo post-trapianto: aumento del rischio nel primo periodo post-trapianto (fino al giorno 100)
- Protocolli di condizionamento con deplezione di linfociti T (ad es. Campath 1-H)
- Immunosoppressione sistemica (in particolare corticosteroidi, anticorpi diretti contro i linfociti T, ad es. ATG/Campath 1-H)
- Età del ricevente: aumento del rischio nei pazienti anziani
- Malattia del trapianto contro l'ospite

Fattori di rischio per *infezione primaria da CMV*

- Trasmissione da persona a persona
- Basso rischio con l'uso di sangue non negativo allo screening per CMV (Meijer et al. 2003)

8.2.1.2 Presentazione

Il CMV può manifestarsi come infezione primaria o come riattivazione del virus precedentemente latente. Quando un paziente negativo a IgG anti-CMV sviluppa il CMV, si parla di infezione primaria. Quando un paziente, o un donatore, è noto per essere positivo all'anticorpo anti-CMV e poi sviluppa il CMV, si parla di riattivazione. La diagnosi di malattia da CMV richiede la presenza di sintomi e segni compatibili con il danno d'organo, insieme al rilevamento del CMV. Se non trattata, l'infezione da CMV asintomatica può progredire verso la malattia da CMV.

8.2.1.3 Diagnosi

È importante effettuare una diagnosi tempestiva della riattivazione e istituire rapidamente un trattamento; pertanto, il monitoraggio regolare dei livelli di CMV è di fondamentale importanza. La reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) è il metodo più sensibile e quantitativo di monitoraggio dei pazienti a rischio, in particolar modo nel periodo

iniziale post-trapianto (fino ad almeno 100 giorni post-trapianto) e più a lungo nei pazienti in immunosoppressione sistemica.

L'infezione da CMV interessa più comunemente il polmone, il tratto gastrointestinale, l'occhio, il fegato o il sistema nervoso centrale; la polmonite da CMV è la complicanza più grave con mortalità >50% (Tomblyn et al. 2009).

Tutti i pazienti sottoposti a TCSE e i donatori saranno sottoposti al test del CMV e allo stato sierologico del CMV nella fase pre-trapianto.

8.2.1.4 Monitoraggio e sorveglianza

Per il monitoraggio della malattia post-trapianto, tutti i pazienti già sieropositivi o il cui trapianto è sieropositivo devono ricevere un monitoraggio almeno settimanale mediante PCR su sangue intero (campione con EDTA). Questo monitoraggio deve proseguire nel periodo in cui il paziente è considerato ad alto rischio di riattivazione: per i primi 100 giorni post-trapianto o fino all'interruzione dell'immunosoppressione sistemica; non vi è alcuna evidenza di GVHD correlata CMV (Girmenia et al. 2019).

Profilassi

Letermovir

Nel trapianto di organi solidi, ganciclovir e valganciclovir sono spesso utilizzati, tuttavia, a causa degli elevati livelli di mielosoppressione nel TCSE, questo protocollo di trattamento non viene seguito. In uno studio clinico di fase 3 registrativo, la profilassi con letermovir ha ridotto significativamente l'incidenza di infezioni da CMV clinicamente significative dopo allo-TCSE; è stata approvata come profilassi nei riceventi adulti sieropositivi al CMV nel 2017 e attualmente è stata sottoposta a ulteriori studi nei bambini (Marty et al. 2017). Letermovir è stato adottato da molti centri come profilassi <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11798/smpc#gref> (consultato il 25 ottobre 2021).

8.2.1.5 Trattamento

Il trattamento della riattivazione del CMV sarà effettuato dopo due riscontri consecutivi di positività al CMV tramite tecnica PCR: nei limiti di sensibilità, o superiore, di 500 copie/ml o superiore a 1.000 copie/ml (o in base al protocollo locale). Il trattamento sarà avviato anche a prescindere dalla PCR, se vengono identificati segni di malattia organo-specifica. Alcuni centri possono adottare una politica di trattamento

preventivo; consultare le linee guida del proprio istituto per approfondimenti (Girmenia et al. 2019).

Il regime di trattamento viene spesso assunto in regime di ricovero ospedaliero. In tal caso, la terapia di prima linea è con ganciclovir per via endovenosa. Un'alternativa orale in regime ambulatoriale è valganciclovir, ma può portare a una significativa soppressione del midollo osseo (conta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/l$) o a un insuccesso del trattamento con aumento dei livelli virali o evidenza di resistenza virale dopo almeno 1 settimana di trattamento (Maffini et al. 2016).

I trattamenti di seconda e terza linea vengono effettuati con foscarnet e cidofovir. Foscarnet può essere adottato come trattamento di prima linea se nel paziente la riattivazione ha luogo entro il primo mese dal trapianto quando le conte ematiche non si sono del tutto ripristinate, in quanto è meno mielotossico di ganciclovir. Tuttavia, presenta più complicanze renali ed è spesso necessaria una regolare sostituzione elettrolitica. Maribavir è un farmaco sperimentale di fase 3 in attesa di approvazione, ma ha dimostrato di avere una minore tossicità renale o immunosoppressione e può essere considerato un valido sostituto (Maffini et al. 2016).

Cidofovir causa insufficienza renale ed è necessario raccogliere un campione di urine prima dell'infusione per verificare la presenza di proteine. Se al controllo tramite striscia reattiva la proteinuria è superiore a 2 o la funzionalità renale è peggiorata (consultare le linee guida ospedaliere/ del reparto), non somministrare cidofovir.

Ganciclovir e valganciclovir, dosaggio e somministrazione per il personale infermieristico

Per istruzioni dettagliate consultare il foglietto illustrativo delle caratteristiche del prodotto a questi indirizzi Web:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242#gref>

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9315#gref> (consultato il 15 ottobre 2021)

Ganciclovir è un irritante; è alcalino e può causare flebite chimica, pertanto è necessario prestare attenzione e tenere sotto osservazione la cannula per assicurarsi che funzioni correttamente prima di ogni uso.

Valganciclovir è il profarmaco orale di ganciclovir, quindi sono valide le stesse considerazioni dell'uso di ganciclovir.

Il trattamento con ganciclovir e valganciclovir generalmente determina citopenie ed è necessario porre estrema cautela quando vengono utilizzati in pazienti con compromissione della funzionalità del midollo osseo (neutrofili $<1 \times 10^9/l$ o piastrine $<50 \times 10^9/l$); il farmaco è controindicato in caso di grave compromissione della funzionalità del midollo osseo (neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$ o piastrine $<25 \times 10^9/l$).

Tossicità

La teratogenicità è stata dimostrata in modelli animali e pertanto occorre prestare attenzione durante la manipolazione del farmaco. Non deve essere somministrato da personale in gravidanza.

La tossicità gastrointestinale è comune con nausea, vomito e diarrea e deve essere registrata. Anche altri farmaci, ad es. ciclosporina, amfotericina B o MMF, possono potenziare la tossicità di ganciclovir; per ulteriori dettagli, consultare il link di cui sopra o parlarne con il farmacista o il medico responsabile.

Dosaggio e somministrazione di foscarnet per il personale infermieristico

Per istruzioni dettagliate consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto a questo indirizzo Web:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/874/smpc#gref> (consultato il 15 ottobre 2021)

Foscarnet è un irritante; è alcalino e causa flebite chimica; pertanto deve essere diluito se somministrato in una vena periferica; la soluzione non diluita può essere utilizzata se somministrata tramite catetere venoso centrale.

Tossicità

La nefrotossicità è un effetto collaterale importante: il 12-30% dei pazienti mostra un declino significativo della funzionalità renale. I disturbi elettrolitici si verificano frequentemente riduzione dei livelli di magnesio, calcio, fosfato e potassio; in genere è necessario un monitoraggio regolare almeno una volta al giorno durante il trattamento e dopo la terapia. L'ulcerazione locale nell'area genitale può verificarsi sia negli uomini che nelle donne a causa delle sostanze irritanti escrete nelle urine e i pazienti devono esserne informati all'inizio del trattamento; devono prestare attenzione e informare il personale se e quando ciò si verifica. Per ridurre il rischio di ulcerazione cutanea, è necessario adottare una rigorosa igiene.

Trattamento con cidofovir Dosaggio e somministrazione per il personale infermieristico

Per istruzioni dettagliate consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto a questo indirizzo Web:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref> (consultato il 15 ottobre 2021)

Cidofovir viene somministrato una volta alla settimana per due settimane consecutive, quindi somministrato come mantenimento due settimane dopo il completamento del trattamento di induzione, una volta ogni 2 settimane.

Tossicità

La disfunzione renale è la principale tossicità dose-limitante e può essere irreversibile; per ridurla al minimo con ciascuna dose di cidofovir devono essere somministrati idratazione e probenecid. Nei pazienti con ipersensibilità a probenecid o ai farmaci sulfonamidi, cidofovir è probabilmente controindicato. L'80% dei pazienti sviluppa proteinuria dovuta a disfunzione tubulare durante la terapia.

Trattamento con maribavir Dosaggio e somministrazione per il personale infermieristico

Per istruzioni dettagliate consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto a questo indirizzo Web:

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/> (consultato il 25 ottobre 2021).

Maribavir inibisce la replicazione del DNA, la maturazione ed egresso del nucleo, un meccanismo d'azione distinto. Viene somministrato come farmaco orale da 400 mg due volte al giorno. Nello studio di fase 3 Solstice, maribavir è risultato superiore rispetto alle terapie antivirali convenzionali nei pazienti con CMV refrattario resistente post-trapianto. Al momento della stesura del presente manuale è da considerarsi un trattamento sperimentale in attesa di approvazione (Marty 2021).

8.2.2 EBV

8.2.2.1 Introduzione

Il virus di Epstein-Barr (EBV) è un herpesvirus latente che si ritiene infetti fino al 95% della popolazione adulta entro i 40 anni di età. Si tratta di un virus a DNA con pericapside e doppio filamento, herpesvirus umano 4 (Human Herpesvirus 4, HHV4). L'infezione primaria

da EBV di solito causa una lieve malattia autolimitante dell'orofaringe nell'infanzia e la sindrome clinica della mononucleosi infettiva negli adulti ed è spesso asintomatica (Hamad et al. 2020).

Durante l'infezione primaria, in un soggetto immunocompetente si attiverà una risposta vigorosa. Una volta eliminata l'infezione iniziale, il genoma lineare dell'EBV diventa circolare, formando un episma nelle cellule B infette preferenzialmente e si stabilisce come un'infezione latente in attesa di riattivazione per tutta la vita (Hamad et al. 2020). Gli agenti antivirali come ganciclovir inibiscono la replicazione del DNA lineare dell'EBV, ma sono inefficaci contro il DNA episomico. Questi farmaci non riescono quindi a prevenire la proliferazione delle cellule B e non sono di utilità clinica nei piani di trattamento (Rasch et al. 2014).

La malattia linfoproliferativa post trapianto da virus di Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus Post-Transplant Lymphoproliferative Disease*, EBV-PTLD) deriva dalla crescita di cellule B infettate dall'EBV (che fisiologicamente è controllata da una risposta efficace dei linfociti T citotossici specifici per l'EBV) che si verifica nell'ospite immunocompromesso (Deeg e Socie 1998; Heslop 2009). La PTLT è classificata con lesioni a esordio precoce che si sviluppano entro 1 anno o a esordio tardivo dopo più di un anno dal trapianto (Ibrahim e Naresh 2012).

8.2.2.2 Rischi, presentazioni e manifestazioni

La malattia linfoproliferativa post-trapianto è una malattia rara ma potenzialmente letale, con un'incidenza dello 0,5-17%. Vi sono diversi rischi che portano a una maggiore probabilità di sviluppare EBV-PTLD, che includono età superiore a 50 anni, splenectomia, condizionamento a intensità ridotta, mancata corrispondenza per l'HLA, donatore con EBV e mancata corrispondenza sierologica del ricevente, trapianto da cordone ombelicale o aploidentico, uso di ATG o alemtuzumab, GvHD acuta e riattivazione del CMV (Hamad et al. 2020).

Le manifestazioni cliniche della PTLT variano ampiamente e possono includere sintomi aspecifici come febbre, malessere, sudorazione, perdita di peso e, in alcuni casi, evidente ingrossamento del tessuto linfoide (Ibrahim e Naresh 2012).

La sorveglianza della carica virale dell'EBV mediante PCR su sangue intero è ampiamente accettata come metodo d'elezione per il

monitoraggio dei pazienti (Hamad et al. 2020). La Conferenza europea sulle malattie infettive (European Conference on Infectious Diseases, ECIL-6) non ha fornito raccomandazioni specifiche. Tuttavia, le linee guida ECIL consigliano di iniziare il monitoraggio entro 4 settimane dal trapianto fino alla ricostituzione cellulare, circa 4 mesi. Questo periodo sarà più lungo nei pazienti trattati con alemtuzumab o ATG e sottoposti ad allopatrianto o che hanno sviluppato GvHD (Styczynski et al. 2016). Si presume che l'EBV venga trasmesso dal donatore al ricevente attraverso il trapianto a seguito di una considerevole immunosoppressione per il ricevente, oppure che il paziente sviluppi un'infezione primaria da EBV non correlata allo stato dell'EBV del donatore. È quindi consigliabile, se possibile, scegliere un donatore sieronegativo, se disponibile. La riattivazione è comune, ma non sempre porta a una malattia d'organo terminale che richiede un trattamento (Styczynski et al. 2009).

8.2.2.3 Diagnosi

La diagnosi patologica di PTLD si basa sulla classificazione dell'OMS, comprende quattro categorie principali ed è alla base delle linee guida della BCSH (British Society for Haematology [Società britannica di ematologia]) del Regno Unito (Swerdlow et al. 2008):

Lesioni in fase iniziale	Alla biopsia mostrano caratteristiche di mononucleosi infettiva e iperplasia plasmacitica. Sono i primi segni dello spettro della diagnosi di PTLD
PTLD polimorfa	Comprende linfociti di piccole e medie dimensioni e cellule simili a quelle di Reed-Sternberg. La struttura cellulare sottostante viene distrutta e può mostrare caratteristiche maligne
PTLD monomorfa	Comprende grandi linfociti e plasmacellule di aspetto uniforme; la maggior parte delle cellule B ha un'anomalia clonale
Linfoma di Hodgkin classico	Rara forma di PTLD che si riscontra solitamente in pazienti sottoposti a trapianto renale

In pratica, una chiara separazione tra i diversi sottotipi non è sempre possibile; Styczynski et al. (2009) hanno pubblicato definizioni di EBV di uso comune in tutta Europa.

DNA dell'EBV	Rilevamento del DNA dell'EBV nel sangue
Infezione primaria da EBV	EBV rilevato in un paziente precedentemente sieronegativo per EBV

Probabile malattia da EBV	Linfoadenopatia significativa (o altra malattia d'organo terminale) con elevato carico ematico di EBV, in assenza di altri fattori eziologici o malattie accertate
Malattia da EBV comprovata	PTLD o altra malattia d'organo terminale: EBV rilevato in uno specifico organo mediante biopsia o altre procedure invasive con un test con sensibilità e specificità appropriate in concomitanza a sintomi e/o segni dell'organo interessato

La diagnosi tempestiva è importante affinché il trattamento possa essere avviato rapidamente. La copia esatta o il numero logaritmico per iniziare la terapia non è stato ancora del tutto stabilito. La diagnosi tramite il solo esame del sangue non è indicata e devono essere presenti anche sintomi clinici, quali febbre e linfo-adenopatia, e il tutto deve essere accompagnato da studi di imaging (Heslop 2009).

Se la PTLD si presenta come malattia localizzata o disseminata, i tumori sono aggressivi e rapidamente progressivi e spesso sono fatali se non trattati in modo tempestivo (Deeg e Socie 1998).

8.2.2.4 Trattamento

Interruzione dell'immunosoppressione in prima istanza per consentire il ripristino del sistema immunitario dell'ospite per il controllo della malattia nello 0–73% dei pazienti; una risposta estremamente variabile. Può anche comportare un rischio considerevole di rigetto del trapianto o GvHD. Un'opzione alternativa consiste nel passare da un inibitore della calcineurina a un inibitore di m-TOR (mechanistic Target Of Rapamycin [target meccanicistico della rapamicina]). Se i pazienti sono ancora positivi, va effettuato il trattamento con l'anticorpo monoclonale rituximab (anti-CD20) una volta eseguita una tomografia computerizzata (TC) e se è stata eseguita una possibile biopsia (Hamad et al. 2020).

Rituximab ha dimostrato di migliorare l'outcome quando viene avviato tempestivamente, in quanto mira agli antigeni di superficie specifici delle cellule B presenti sulle cellule maligne trasformate da EBV. Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano anti-CD20. Poiché le cellule CD20 sono espresse non solo sulle cellule maligne, le cellule B sane vengono distrutte in un paziente già immunocompromesso, cosa che potrebbe comportare altre infezioni virali. L'effetto di rituximab sul compartimento delle cellule B può durare fino a 6 mesi dopo il trattamento e deve pertanto essere utilizzato con cautela e

sotto stretta sorveglianza in centri specialistici. Rituximab utilizzato da solo presenta tassi di risposta riportati del 60-80%.

La terapia adottiva a base di linfociti T con CTL è stata utilizzata per diversi anni e mostra buone risposte, intorno al 60%. Sono in corso studi volti a valutare ulteriormente questo aspetto, come III MATCH. La mancata risposta alla riduzione dell'immunosoppressione e a rituximab come agente singolo, nonché l'insuccesso dell'immunoterapia cellulare adottiva, portano all'opzione della chemioterapia sotto forma di CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone), sebbene sia associata a una mortalità del 27% in questo contesto (Hamad et al. 2020; Rasch et al. 2014).

8.2.3 HHV6

8.2.3.1 Introduzione

Esistono due specie di herpes virus umano (Human Herpes Virus, HHV): HHV6, A e B. L'herpesvirus umano 6B (HHV6) è un virus ubiquitario e oltre il 90% della popolazione di età superiore ai 2 anni è sieropositivo, in quanto viene facilmente trasmesso da persona a persona attraverso la saliva (Ward et al. 2019). A differenza di altri virus, l'HHV6B può integrarsi nei cromosomi con un meccanismo di latenza. Ciò si traduce in una condizione definita come HHV-6 integrato ereditario a livello cromosomico (inherited chromosomally integrated HHV-6, iciHV6-6). Quasi tutte le riattivazioni dell'HHV6 post-allo-trapianto sono del tipo B (Hill 2019).

8.2.3.2 Presentazione

L'HHV6B può essere associato allo sviluppo di encefalite (Ward et al. 2019). A livello clinico, 2-6 settimane dopo l'allo-trapianto i pazienti manifestano delirium, amnesia, confusione, atassia e crisi convulsive. Durante il processo di trapianto, l'HHV6 è stato citato da Zerr et al. (2005) come una causa di ritardo nell'attecchimento, responsabile di un fabbisogno piastrinico fino al 60% maggiore nei soggetti che si positivizzano.

8.2.3.3 Diagnosi

La diagnosi viene formulata mediante test PCR nei pazienti sintomatici. Alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo, si notano lesioni iperintense, che rispondono alla diagnosi di encefalite limbica

acuta post-trapianto (Post-transplant Acute Limbic Encephalitis, PALE). All'esame del liquido cerebrospinale (LCS), si può osservare il DNA dell'HHV6 (Ward et al. 2019).

8.2.3.4 Trattamento

Foscarnet e ganciclovir sono i trattamenti raccomandati e devono essere avviati il prima possibile in caso di sintomi suggestivi di HHV6 (Hill 2019).

8.2.4 Virus varicella zoster

8.2.4.1 Introduzione

L'infezione da virus Varicella zoster (Varicella Zoster Virus, VZV), o varicella, è solitamente una malattia infantile, e la trasmissione avviene per inalazione di secrezioni respiratorie o contatto fisico diretto. Dopo l'esposizione, il virus rimane latente nel ganglio della radice dorsale e quando si riattiva viene definito "fuoco di Sant'Antonio" o herpes zoster. L'herpes zoster è un gruppo di lesioni vescicolari dolorose che possono interessare diversi dermatomi nei soggetti immunocompetenti. Nel contesto del TCSE allogeneico, il VZV comporta un rischio maggiore di morbilità e mortalità; il 18-52% dei pazienti presenta un'infezione clinicamente apparente correlata alla riattivazione del virus latente; tuttavia, con l'uso di aciclovir, questo numero è diminuito (Thomson et al. 2005). Complicanze quali nevralgia post-erpetica, formazione di cicatrici cutanee e sovra-infezione batterica sono fattori di morbilità (Steer et al. 2000; Boeckh et al. 2006).

8.2.4.2 Fattori di rischio

Tutti i pazienti sottoposti a TCSE devono ricevere una profilassi per VZV con aciclovir orale o valaciclovir per 6 mesi o 1 anno (in base al protocollo locale) o fino all'interruzione dell'immunosoppressione (Kanda et al. 2001). La trasmissione del VZV è difficile da prevenire, in quanto il periodo che precede i sintomi in cui un soggetto è contagioso può arrivare fino a 48 ore prima della comparsa di un'eruzione cutanea. Il periodo di incubazione varia da 10 a 21 giorni e un soggetto rimane contagioso fino al momento in cui le ultime vescicole si trasformano in croste. Se il paziente immunocompromesso viene a contatto con una persona affetta da infezione da VZV (varicella o HZ), è a rischio significativo di sviluppare la varicella e richiederà un'azione

tempestiva da parte del team dei trapianti (Styczynski et al. 2009).

Il TCSE probabilmente distruggerà qualsiasi precedente immunità contro il VZV. Si consiglia di ridurre il rischio per i bambini attraverso l'immunizzazione dei contatti familiari.

8.2.4.3 Presentazione

L'infezione da VZV si verifica nel 40–50% se la profilassi viene interrotta a 6-12 mesi, con un picco di incidenza intorno a 5 mesi e una diffusione di 2-10 mesi, solitamente entro 5 settimane dall'interruzione della profilassi orale (Steer et al. 2000). I fattori di rischio includono donatori non correlati, condizionamento mieloablativo, GvHD e uso di corticosteroidi sistemici. L'eruzione cutanea può diffondersi a più di 1-3 dermatomi nei pazienti con disseminazione viscerale ed è più difficile da trattare.

8.2.4.4 Diagnosi

Il metodo migliore per diagnosticare il VZV è mediante test PCR del sangue o di un vetrino passato su una vescicola, in quanto il DNA è altamente specifico e sensibile.

8.2.4.5 Trattamento

Può essere impiegato il trattamento con aciclovir, valaciclovir o famciclovir (analoghi nucleosidici che interferiscono con l'attività virale della timidina chinasi).

Dopo il trattamento per VZV, si consiglia di riprendere la profilassi con aciclovir, se era stata precedentemente interrotta. Il periodo di tempo in cui la profilassi deve essere continuata varia, a seconda del protocollo locale, da 1 anno a tutta la vita.

8.2.4.6 Vaccinazione

Shingrix può essere utilizzato in pazienti immunocompetenti post-trapianto e di età superiore a 50 anni; si tratta di un vaccino non vivo somministrato in due dosi, a distanza di 2 mesi (Kamboj e Shah 2019). È disponibile un vaccino ricombinante non vivo anti-zoster (Recombinant Zoster Vaccine, RZV) sviluppato per prevenire l'herpes zoster, ma non vi sono raccomandazioni per l'uso nei pazienti riceventi trapianti allogenici (Baumrin et al. 2021). Le linee guida EBMT del 2005 e CIBMTR del 2009 consentono l'uso di un vaccino vivo antivaricella in gruppi di pazienti selezionati a partire da 24 mesi dopo il TCSE (Chou et al. 2011).

8.2.5 Epatite B

8.2.5.1 Contesto

Il virus dell'epatite B (Hepatitis B Virus, HBV) è un virus a DNA classificato nella famiglia Hepadnaviridae. I pazienti con infezione da HBV prima del trapianto presentano un rischio maggiore (70-86%) di riattivazione dell'HBV a 5 anni post-trapianto di TCSE. Per evitare la riattivazione dell'HBV, è stata suggerita un'immunizzazione attiva dei donatori e la vaccinazione tempestiva post-trapianto dei riceventi. I donatori devono ricevere in modo ottimale più di un'immunizzazione, una dose di Antigene (Ag) piuttosto elevata e un vaccino altamente immunogenico (Lindemann et al. 2016).

L'uso di chemioterapia e immunosoppressione può riattivare l'epatite B latente. Inoltre, l'infezione da HBV o la riattivazione contribuiscono alla morbilità e alla mortalità correlate al fegato; si verifica nel 21-53% dei pazienti. Il trapianto in pazienti HBV-negativi con cellule staminali da un donatore infetto (positivo all'antigene di superficie dell'epatite B [Hepatitis B surface Antigen, HBsAg]) è associato a un alto rischio di trasmissione; alcuni pazienti sviluppano epatite B cronica. I donatori con HBV (rilevamento del DNA) attiva devono ricevere, se possibile, un trattamento antivirale (Ullmann et al. 2016).

8.2.5.2 Caratteristiche cliniche

Dopo il trapianto al momento della ricostituzione immunitaria o durante la riduzione dei farmaci immunosoppressori, vi è un aumento dei livelli sierici di Aspartato Aminotransferasi (AST) e Alanina Aminotransferasi (ALT). Altri sintomi clinici sono l'ittero e l'insufficienza epatica fulminante come conseguenza dell'HBV (mortalità epatica) (Lau et al. 2003).

8.2.5.3 Trattamento

Lamivudina (100 mg/die) è la prima scelta per la terapia antivirale per il trattamento, che deve essere proseguita per almeno 6 mesi dopo l'interruzione dei farmaci immunosoppressori (Tomblyn et al. 2009).

8.2.5.4 Prevenzione

I pazienti sottoposti a TCSE per malattia maligna ematologica sono una popolazione "a rischio" a causa dell'immunosoppressione prolungata a seguito della chemioterapia di condizionamento.

I farmaci antivirali analoghi nucleosidici lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir e tenofovir possono essere tutti di potenziale utilizzo nella prevenzione della riattivazione dell'HBV in tali pazienti. La maggior parte dei report descrive l'uso di lamivudina o entecavir, ed entrambi i farmaci sembrano ridurre l'incidenza di riattivazione dell'HBV. Tuttavia, entecavir (e potenzialmente tenofovir) può essere superiore a lamivudina a causa di una più potente soppressione virale e un rischio inferiore di resistenza antivirale.

La profilassi per la riattivazione dell'HBV con analoghi nucleosidici antivirali deve essere avviata nei soggetti suscettibili prima dell'avvio della chemioterapia (Pattullo 2016).

8.2.6 Epatite C

8.2.6.1 Informazioni generali

Il virus dell'epatite C (Hepatitis C Virus, HCV) è un virus a RNA a doppio filamento classificato all'interno dei Flaviviridae. Sono stati identificati sei genotipi principali, dall'HCV1 all'HCV6. Può essere responsabile di diverse complicanze sistemiche. Le manifestazioni extraepatiche includono vasculite, affaticamento, crioglobulinemia e malattie autoimmuni. La replicazione dell'HCV è significativamente aumentata dall'immunosoppressione e può causare un effetto citopatico diretto nelle cellule infette. L'identificazione dell'infezione da HCV pre-trapianto appare clinicamente rilevante. Essere infetti da HCV è stato indicato come un fattore di rischio indipendente per la malattia veno-occlusiva (Veno-Occlusive Disease, VOD) epatica post-trapianto. La riattivazione dell'infezione cronica da HCV dopo la riduzione graduale della terapia immunosoppressiva può talvolta portare a insufficienza epatica fulminante (Locasciulli et al. 2009).

8.2.6.2 Caratteristiche cliniche

L'HCV influisce negativamente sul ripristino piastrinico, sulla mortalità senza recidive e sulla sopravvivenza complessiva. La Sindrome da Ostruzione Sinusoidale (SOS), la GvHD epatica e i problemi epatici hanno maggiori probabilità di essere gravi e fatali nei riceventi positivi all'HCV. L'infezione da HCV pre-trapianto è associata a un tasso inferiore di ripristino piastrinico. (Nakasone et al. 2013).

8.2.6.3 Trattamento

Tutti i riceventi TCSE con infezione da HCV devono essere valutati per la terapia anti-HCV

prima dell'inizio della terapia di condizionamento. Ove possibile, i candidati al TCSE con infezione da HCV devono iniziare e completare la terapia anti-HCV prima del trapianto. Se sussiste un imperativo oncologico per passare rapidamente al trapianto, una terapia con agenti antivirali ad azione diretta (Direct-Acting Antiviral Agents, DAA) dovrebbe essere in grado di eliminare l'HCV extra-epatico dai donatori più rapidamente rispetto a interferone e ribavirina.

Il trattamento dell'infezione da HCV post-trapianto deve essere preso urgentemente in considerazione per i pazienti con HCV colestatico fibrosante, i pazienti con cirrosi la cui condizione sta peggiorando e i pazienti sottoposti a TCSE per disturbi linfoproliferativi correlati all'HCV. Una volta iniziata la terapia per l'HCV, l'interruzione del trattamento non è raccomandata, in quanto è associata a un aumento del rischio di insuccesso del trattamento.

8.2.6.4 Prevenzione

Non esiste una vaccinazione contro l'HCV. Tuttavia, per prevenire la complicità della co-infezione, le persone affette da epatite C devono essere vaccinate contro l'epatite A e B. Le precauzioni standard sono raccomandate per l'assistenza e il trattamento di tutti i pazienti (ASHM 2012).

I donatori con infezione da HCV devono essere valutati per la terapia dell'HCV e trattati prima della raccolta delle cellule, al fine di prevenire la trasmissione dell'HCV a soggetti non infetti (Torres et al. 2015).

8.2.7 Epatite E

8.2.7.1 Informazioni generali

Il virus dell'epatite E (Hepatitis E Virus, HEV) è un virus a RNA a filamento singolo, senza pericapside. Nelle aree con condizioni igienico-sanitarie scarse, HEV 1 e 2 si diffondono per via orofecale tra gli esseri umani, in genere attraverso acqua contaminata. Nei Paesi sviluppati, HEV 3 e HEV 4 vengono trasmessi da serbatoi animali. In Europa occidentale, la catena alimentare è la principale fonte di infezione (Marano et al. 2015).

Esistono due tipi di infezioni: acute e croniche.

Acuta

L'HEV acuta è principalmente causata dai genotipi 3 e 4. L'ittero si verifica in circa il 75% dei pazienti.

Tabella 8.1 Manifestazioni extraepatiche dell'epatite E acuta e cronica

Sistemiche	Sistema neurologico	Sistema ematologico	Altri organi
Malessere/letargia	Sindrome di Guillain-Barré	Trombocitopenia	Pancreatite acuta
Nausea/vomito	Neurite brachiale	Linfopenia	Artrite
Dolore addominale	Mielite trasversa	Immunoglobulina monoclonale	Tiroidite autoimmune
Perdita di appetito	Paralisi di Bell		
Febbre			
Perdita di peso			
Mialgia	Neurite vestibolare		

Cronica

Nessuno studio ha valutato la prevalenza o l'incidenza dell'infezione da HEV tra i pazienti ematologici che ricevevano chemioterapia. È stato riscontrato che un numero esiguo di pazienti presenta un'infezione cronica da HEV e include un paziente con leucemia a cellule capellute non trattata, un paziente con linfopenia T CD4 idiopatica e pazienti trattati per linfoma, leucemia mielomonocitica cronica e leucemia linfatica cronica a cellule B. (Kamar et al. 2014).

8.2.7.2 Caratteristiche cliniche e Paesi in via di sviluppo

Il periodo di incubazione varia da 2 a 6 settimane; il sintomo più comune dell'HEV è l'ittero (frequenza del 40%). Le manifestazioni extraepatiche dell'epatite E acuta e cronica coinvolgono i seguenti sistemi e organi (Dalton et al. 2015) (Tabella 8.1).

8.2.7.3 Trattamento

Nei pazienti ematologici, sono stati utilizzati interferone pegilato in monoterapia e ribavirina in monoterapia per 3 mesi (Kamar et al. 2014).

8.2.7.4 Prevenzione

I pazienti immunocompromessi devono essere sottoposti a screening per gli anticorpi anti-HEV e l'RNA dell'HEV non solo prima del trapianto, ma anche post-trapianto e nel corso di episodi di anomalie degli enzimi epatici (De Keukeleire e Reynders 2015).

8.3 Adenovirus

8.3.1 Introduzione

L'Adenovirus (ADV) è un virus ubiquitario a DNA a doppio filamento senza pericapside.

Attualmente presenta più di 100 sierotipi ed è suddiviso in sei sottogruppi A-G (Lion 2019). L'adenovirus è più prevalente nei bambini, ma la sua prevalenza negli adulti sta aumentando nella popolazione trapiantata.

8.3.2 Fattori di rischio

L'adenovirus si diffonde per aerosolizzazione o per via orofecale; circa l'80% dei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni è sieropositivo. I fattori di rischio includono donatore non compatibile o non correlato, GvHD acuta e isolamento di ADV da più siti (Ljungman et al. 2003).

8.3.3 Presentazione

Negli individui sani, l'infezione è autolimitante e causa congiuntivite e infezioni delle vie respiratorie superiori, delle vie urinarie o gastrointestinali e rimane latente nei linfociti dopo l'esposizione. Chakrabarti et al. (2002) riportano un'incidenza del 5–29% dell'ADV dopo TCSE allogenico. L'insorgenza post-trapianto può essere associata a manifestazioni cliniche potenzialmente letali, insufficienza multiorgano che porta al decesso (Lion 2019).

8.3.4 Diagnosi

I campioni prelevati da secrezioni nasofaringee, rettali e corneali, urina e tessuto biotico non fissato possono essere esaminati mediante PCR per valutare la carica virale. Un basso livello di infezione da ADV non comporta un'elevata mortalità. Tuttavia, i pazienti che sviluppano una malattia invasiva, come la colite da ADV, presentano una mortalità significativa del 20–80% (Robin et al. 2007).

8.3.5 Trattamento

Se possibile, la terapia immunosoppressiva deve essere ridotta gradualmente come prima fase (Lion 2019). Cidofovir è un trattamento di prima linea ed è un analogo nucleotidico monofosfato della citosina. Cidofovir inibisce la DNA polimerasi virale e ha una bassa biodisponibilità: il 90% del farmaco viene escreto nelle urine. Per proteggere i nefroni, i pazienti necessitano di iperidratazione e probenecid orale prima, durante e dopo cidofovir.

8.4 Coronavirus

I coronavirus (CoV) causano principalmente infezioni enzootiche negli uccelli e nei mammiferi. Negli ultimi decenni si sono infettati anche gli esseri umani. Nel 2003 si è verificata un'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) con 8.000 casi e 700 decessi. Poi, nel 2012, in Arabia Saudita si è verificata un'epidemia di sindrome respiratoria medio-orientale (Middle-East Respiratory Syndrome, MERS) che ha causato ottocento decessi. Entrambe queste infezioni si sono dimostrate letali quando hanno attraversato la barriera interspecifica e hanno infettato gli esseri umani (Schoeman e Fielding 2019).

L'infezione nell'uomo causa disturbi di vario grado, dalle infezioni del tratto respiratorio superiore a quello inferiore che possono provocare raffreddore, bronchite, polmonite e persino SARS (Schoeman e Fielding 2019).

8.4.1 Virus SARS-Cov-2

8.4.1.1 Introduzione

Un nuovo coronavirus *SARS-CoV-2* (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 [coronavirus 2 responsabile della sindrome respiratoria acuta grave]) è stato segnalato per la prima volta il 1° dicembre 2019 a Wuhan in Cina e si è diffuso in tutto il mondo. L'epidemia era probabilmente collegata a una trasmissione zoonotica in un grande mercato di prodotti ittici ed è associata anche a sindrome respiratoria acuta grave derivata dai pipistrelli (Fei Zhou et al. 2020). È l'agente causale della malattia da coronavirus 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) (Orchard et al. 2021). L'11 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato una pandemia da SARS-CoV-2 (Direzione Generale OMS 2020). La maggior parte dei Paesi ha imposto restrizioni alla vita quotidiana (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio includono l'età più avanzata, la deprivazione e l'appartenenza a gruppi di minoranza nera e asiatica. Comorbidità quali obesità, diabete, tumore e asma scarsamente controllate sono risultate associate a un aumento del rischio di decesso (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.3 Presentazione

La trasmissione avviene tra le persone attraverso aerosol respiratori e contatto umano diretto e fomite. Vi è un ampio quadro clinico descritto, che va dal quadro asintomatico al decesso (Fei Zhou et al. 2020). Le stime del numero di riproduzione di base [R] erano inizialmente comprese tra 2 e 3, sebbene una stima recente fosse pari a 5,7 (Orchard et al. 2021). Nel tentativo di ridurre l'infezione, sono state impiegate misure che utilizzavano la sorveglianza attiva, il distanziamento fisico, la quarantena tempestiva e il tracciamento dei contatti per ridurre un effetto peggiore in tutto il mondo; idealmente in primo luogo la strategia più efficace era evitare il contatto. Il tempo dall'esposizione ai sintomi variava da 2 a 14 giorni (Ljungman et al. 2020).

8.4.1.4 Diagnosi

Generalmente i sintomi si manifestano entro 5-6 giorni (periodo di incubazione) dall'esposizione, sebbene circa il 20% dei pazienti rimanga asintomatico per tutta la durata dell'infezione (NHS England Green Book 2021). I soggetti con sintomi suggestivi di COVID-19 devono essere sottoposti a test PCR in conformità alle linee guida nazionali. L'isolamento e l'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI) sono necessari fino a quando non è noto il risultato del test (Orchard et al. 2021). Molti soggetti presenteranno probabilmente sintomi lievi e possono essere asintomatici al momento della diagnosi. I sintomi includono tosse e febbre di nuova insorgenza, mal di testa, anosmia, ostruzione nasale, letargia, mialgia, disfunzione del gusto, mal di gola, diarrea, vomito e confusione.

8.4.1.5 Trattamento

Finora non è stato dimostrato che alcun farmaco antivirale abbia un impatto sul tasso di decesso in seguito a molteplici sperimentazioni a livello mondiale. Una mortalità inferiore è stata dimostrata nei pazienti trattati con corticosteroidi (Ljungman et al. 2020). Di fondamentale importanza sono le terapie di supporto da parte di un team multidisciplinare più ampio.

Esistono diversi vaccini autorizzati all'uso che mirano alla proteina S; due utilizzano una piattaforma a mRNA (vaccino anti-COVID-19 a mRNA Pfizer BioNTech BNT162b2 o Comirnaty® e vaccino anti-COVID-19 a mRNA-1273 Moderna o Spikevax®) e due utilizzano un vettore adenovirale (vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca Vaxzevria® e vaccino anti-COVID-19 Ad26 Janssen [ricombinante]). Nessuno degli studi ha incluso riceventi TCSE o CAR-T (BSBMT 2021).

Il sistema sanitario nazionale britannico ha lavorato con la Società britannica di trapianto di sangue e midollo e di terapia cellulare (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy, BSBMTCT) e Anthony Nolan per garantire che a coloro che hanno ricevuto una terapia con TCSE o CAR-T venga offerta una nuova vaccinazione anti-COVID-19. Nei pazienti che ricevono TCSE o terapia CAR-T, è probabile che vadano persi eventuali anticorpi protettivi da esposizione o vaccinazione prima del trapianto e non è chiaro se il ricevente acquisisca l'immunità del donatore. Qualsiasi precedente vaccinazione anti-COVID-19 non deve essere considerata e si raccomanda che il soggetto venga nuovamente vaccinato come se non avesse mai ricevuto un vaccino anti-COVID-19. Coloro che devono ricevere una terza dose primaria sono pazienti che hanno ricevuto il trapianto da non più di 24 mesi al momento della prima o della seconda dose, idealmente almeno 8 settimane dopo la seconda dose. I pazienti nel corso di 24 mesi devono ricevere una dose di richiamo non prima di 6 mesi dopo il completamento della dose primaria (EBMT 2021; NHS England Green Book 2021).

A dicembre 2021 è avvenuto il rilascio di due nuovi agenti, mirati alla gestione di pazienti non ricoverati, che sfruttano anticorpi monoclonali neutralizzanti o antivirali, in adulti e bambini di età >12 anni. I dati hanno dimostrato che sotrovimab, somministrato a pazienti non ricoverati con malattia da lieve a moderata e almeno un fattore di rischio, ha determinato una riduzione del rischio relativo di ricovero ospedaliero o decesso dell'85% (Gupta et al. 2021). MOVE-OUT, una sperimentazione di fase 3 di Merck e Ridgeback (2021), ha inoltre rivelato una riduzione del rischio relativo del 30% nell'outcome primario composito di ricovero ospedaliero o decesso entro il giorno 29. Sotrovimab è un mAb neutralizzante che blocca l'ingresso virale nelle cellule sane ed elimina le cellule infette e che viene somministrato per via endovenosa (500 mg solo una volta) e

molnupiravir (800 mg ogni 12 ore per 5 giorni), una terapia antivirale, viene somministrato per via orale se sotrovimab è controindicato o non è possibile. I criteri di inclusione sono infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante PCR entro 5 giorni. Insorgenza di sintomi di COVID-19 negli ultimi 5 giorni e far parte del gruppo a più alto rischio. Questo gruppo di rischio include pazienti con trapianto autologo, allogenico e CAR-T. I criteri di esclusione prevedono che il paziente debba essere ricoverato in ospedale per l'infezione o che sia necessario ossigeno supplementare per la gestione dei sintomi del COVID-19. Sono esclusi anche i bambini di età inferiore a 12 anni e inferiore a 40 kg (NHS England Green Book 2021).

8.4.1.6 Implicazione per gli infermieri

A livello globale, ci sono 43,5 milioni di operatori sanitari, 2 milioni dei quali sono infermieri (Organizzazione Mondiale della Sanità 2020).

Durante il periodo pandemico, gli operatori sanitari hanno sofferto di stress fisico ed emotivo. La diagnosi includeva sofferenza morale (Turale et al. 2020), ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress (DPTS) (Morley et al. 2020). Queste condizioni hanno richiesto supporto psicologico, emotivo e fisico. Inoltre, il cambio di assegnazione del personale ha aumentato lo stato d'ansia, potenzialmente a causa della mancanza di dimestichezza con il nuovo ruolo (Centers for Disease Control and Prevention 2020). Questi fattori possono comportare la soppressione del naturale processo di lutto e perdita e, a lungo termine, possono portare più rapidamente al burn-out professionale (Ayanian 2020).

In tale periodo il Codice etico internazionale (ICN 2012) ha dichiarato che nell'ambito dell'assistenza infermieristica:

sussiste il rispetto dei diritti umani, compresi i diritti culturali, il diritto alla vita e alla scelta, alla dignità e al trattamento con rispetto (Turale et al. 2020)

Gli operatori sanitari hanno dovuto equilibrare il principio di beneficenza e dovere di prendersi cura dei pazienti con i diritti e le responsabilità conseguenti alle inadeguatezze nell'ambito dei propri sistemi sanitari, nel contempo proteggere se stessi e i propri cari (Morley et al. 2020).

Anche il personale infermieristico ha rappresentato un punto critico durante una pandemia. Sebbene vi era la necessità di specificità e flessibilità in relazione al contesto, a causa

dell'incapacità di prevedere esattamente quanti infermieri potessero ammalarsi o dovessero essere messi in quarantena, vi erano pochissime indicazioni in merito ai livelli ottimali o minimi di personale per le fasi preparatorie, per l'avvio del triage o per un adeguato conferimento di assistenza di crisi (Morley et al. 2020). L'outcome dei pazienti è direttamente correlato ai livelli di personale infermieristico (Aiken 2011, 2017).

I sistemi sanitari e le risposte alle politiche per COVID-19 si stanno evolvendo rapidamente: gli infermieri e altri operatori sanitari svolgono un ruolo importante che prevede un approccio proattivo con team multidisciplinari per partecipare alla pianificazione della pandemia nell'ambito delle proprie organizzazioni sanitarie. È fondamentale che gli infermieri prendano visione e si attengano regolarmente alle raccomandazioni istituzionali, specialistiche, nazionali e governative. Le misure devono essere soggette a una revisione continuativa che rifletta le politiche organizzative, locali, statali e nazionali (compresi i criteri dei test per COVID-19, l'autoisolamento, il distanziamento sociale, la quarantena e i dispositivi di protezione individuale [DPI]) (Paterson et al. 2020; Tabella 8.2).

L'avvento della pandemia ha colto molte persone impreparate a livello organizzativo, nonostante ciò, la gestione dei pazienti è stata ottimale durante questo periodo, grazie a una riorganizzazione delle attività e una gestione delle risorse disponibili.

Vi sono importanti opportunità da apprendere da questa situazione pandemica, a partire dal miglioramento della pratica infermieristica e alla creazione di protocolli attraverso strategie di ricerca e responsabilizzazione basate sulle evidenze. Abbiamo anche la "necessità di migliorare la comprensione delle aspettative eticamente giustificate in merito a ciò che il pubblico, i datori di lavoro e i colleghi possono ragionevolmente aspettarsi dagli infermieri durante le emergenze di salute pubblica". Gli infermieri continueranno a dover attingere a un forte coraggio morale e alla propria resilienza per lavorare durante questa pandemia di COVID-19, in ospedali, cliniche, case di cura e comunità di tutto il mondo, oltre confini e culture (Turale et al. 2020).

Al momento della stesura del presente manuale, il SARS-CoV-2 rimane un problema significativo. Tutti i pazienti vengono sottoposti a screening prima del ricovero; i protocolli locali possono

differire per quanto riguarda le tempistiche esatte. Se un paziente risulta positivo alla PCR, anche se è asintomatico, il trapianto sarà sospeso. Nella popolazione generale, la CoVID-19 è considerata non infettiva dopo 10 giorni. Le raccomandazioni dei CDC negli Stati Uniti indicano che i pazienti possono continuare a produrre SARS-CoV-2 competente per la replicazione dopo oltre 20 giorni e raccomandano, per una corretta gestione, una strategia basata sui test: due test negativi ad almeno 24 ore di distanza dalla risoluzione dei sintomi e il miglioramento di altri sintomi minori; se un paziente è risultato costantemente positivo alla PCR per oltre 30 giorni, necessario considerare ulteriori test (EBMT 2021).

8.5 Complicanze respiratorie

Le complicanze polmonari sono una delle principali cause di aggravamento post-trapianto e decesso nei riceventi di TCSE (Alsharif 2009; Roychowdhury et al. 2005). Le complicanze polmonari post-trapianto sono classificate come infettive o non infettive. Il tasso di complicanze è significativamente inferiore per i riceventi trapianto autologo rispetto ai riceventi trapianto allogeneico. Ciò è dovuto all'assenza di rischio di GvHD nei trapianti autologhi, all'uso non frequente di farmaci immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus e all'assenza di radioterapia nel regime di pre-condizionamento (Ho et al. 2001; Kotloff et al. 2004). I metodi che i professionisti sanitari possono utilizzare per migliorare gli outcome dei pazienti nei riceventi trapianti autologhi e allogeneici includono l'aumento della consapevolezza clinica, il miglioramento della diagnostica, l'accorciamento delle tempistiche d'intervento medico e la ricerca multidisciplinare continuativa (Stephens 2013). Lo spettro delle complicanze polmonari per i riceventi il trapianto è in continua evoluzione, in parte grazie ai rapidi progressi nella terapia di supporto, dell'età in costante aumento dei riceventi, dei nuovi agenti antivirali e antimicotici e dell'aumento dell'uso di antibiotici profilattici ad ampio spettro post-trapianto (Sharma et al. 2005). L'effettiva soluzione, tuttavia, per ridurre la morbilità e la mortalità nelle popolazioni di pazienti adulti e pediatrici sottoposti a TCSE consiste in tecniche diagnostiche efficaci (Stephens 2013).

Tabella 8.2 Raccomandazioni sui DPI di Paterson et al. (2020)

Raccomandazioni ad interim della Società di assistenza infermieristica oncologica (Oncology Nursing Society, ONS) per l'uso dei DPI durante le prestazioni assistenziali e la somministrazione di farmaci antitumorali pericolosi

DPI	Raccomandazione ONS	Raccomandazione ad interim per COVID-19
Camici	Rivestiti in poliestere, monouso	Camice standard monouso (idrorepellente) Camice in tessuto (lavato a livello industriale)*
Mascherine	Visore con protezione per il viso e per gli occhi necessaria solo in caso di possibili schizzi e contaminazione da escreti	Le mascherine N95 devono essere riservate ai pazienti sintomatici o positivi a COVID-19, a escreti pericolosi e alla pulizia Respiratori con sistemi di filtrazione e purificazione d'aria
Protezione per gli occhi	Maschera con protezione per gli occhi o occhiali se a rischio di contaminazione da schizzi e escreti	Elettro-respiratori integrali per la purificazione dell'aria
Guanti	Guanti doppi testati per chemioterapia	Guanti singoli testati per chemioterapia, guanti doppi standard per esame obiettivo o guanti singoli standard per esame obiettivo
Copriscarpe	Da utilizzare solo nelle aree filtro	Calzature lavabili solo per il reparto
Manipolazione sicura dei farmaci NIOSH	Camice rivestito in poliestere e guanti doppi testati per chemioterapia (monouso per avviare o rimuovere la chemioterapia)	Utilizzare un camice per paziente - appendere il camice al rovescio vicino al paziente e lontano dalle superfici tra un utilizzo e l'altro. Un solo infermiere si occupa della rimozione dei chemioterapici terminati. Utilizzare solo i guanti (non il camice) per i farmaci a basso rischio

* Per il controllo delle infezioni e farmaci non pericolosi.

Ristampa da *Seminars in Oncology Nursing*, Volume 36, Numero 3, C. Paterson, et al. *Oncology Nursing During a Pandemic: Critical Reflections in the Context of COVID-19*, 151028, Copyright 2020, con l'autorizzazione di Elsevier

Le infezioni polmonari sono la principale causa di morbilità infettiva post-TCSE e sono state diagnosticate nella maggior parte dei riceventi, con un tasso di mortalità del 20% (Cooke et al. 2008; Zuccotti et al. 2005). La causa principale di infezione è il grave stato di immunocompromissione dei pazienti a causa del processo patologico (maligno o non maligno), dei regimi di condizionamento (non mieloablativo e mieloablativo) e della profilassi immunosoppressiva per prevenire e trattare la GvHD. Uno studio di Escuissato et al. (2005) ha esaminato i risultati della TC di pazienti trapiantati e ha scoperto che le infezioni virali (51%) erano le più comuni nei riceventi post-trapianto, seguite da infezioni batteriche (23%),

infezioni fungine (19%) e infezioni protozoarie (meno dell'1%). Nel 5% dei casi esaminati, i pazienti presentavano contemporaneamente due o più agenti infettivi.

8.5.1 Insorgenza tipica di complicanze polmonari in seguito al trapianto di cellule staminali

L'insorgenza tipica delle complicanze polmonari dopo un TCSE si può suddividere in tre stadi secondo lo studio di Antin e Raley (2009) Camus e Costabel (2005), Coomes et al. (2010), Polovich et al. (2009) e Soubani e Pandya (2010)

Dal Giorno 0 al Giorno 30	
Infezioni e complicanze correlate al regime di condizionamento e alla neutropenia	Edema polmonare Versamento pleurico Danno polmonare acuto legato alla trasfusione Sindrome da polmonite idiopatica Sindrome da attecchimento Emorragia alveolare diffusa Aspergilloso Candidemia (sepsi da <i>Candida</i>) e Candidiasi (infezioni generali da <i>Candida</i>) Virus respiratori: virus respiratorio sinciziale, parainfluenza, influenza Batteriemie di origine gastrointestinale Infezioni da catetere venoso centrale Sindrome da distress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) Tossicità polmonare associata alla chemioterapia
Dal Giorno 31 al Giorno 100	
Infezioni opportunistiche e complicanze classiche	Malattia veno-occlusiva polmonare (dovuta a sindrome ostruttiva sinusoidale epatica) Emorragia alveolare diffusa Citomegalovirus Aspergilloso Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> Virus respiratori: Virus respiratorio sinciziale, parainfluenza, influenza Toxoplasmosi ARDS Sindrome da polmonite idiopatica Tossicità polmonare associata alla chemioterapia
Oltre il giorno 100	
Infezioni da organismi incapsulati	Aspergilloso Virus respiratori: Virus respiratorio sinciziale, parainfluenza, influenza Virus Varicella zoster Citomegalovirus Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> Malattia linfoproliferativa post-trapianto Polmonite ARDS Bronchiolite obliterante Polmonite organizzata da bronchiolite obliterante Tossicità polmonare associata alla chemioterapia

8.5.2 Diagnostica

Le tecniche diagnostiche per la malattia polmonare nei pazienti sottoposti a TCSE sono simili a quelle dei pazienti non sottoposti a trapianto. La radiografia toracica e la tomografia computerizzata (TC) toracica rimangono le opzioni più utilizzate e meno invasive. Le scansioni TC sono particolarmente utili se confrontate con le radiografie bidimensionali, in quanto possono evidenziare alterazioni acute e croniche del parenchima polmonare. Le scansioni TC del tratto respiratorio prevedono l'acquisizione di immagini delle sezioni trasversali del tessuto polmonare utilizzando la ricostruzione ad alta risoluzione durante l'inspirazione e l'espirazione (Stephens 2013).

Alterazioni quali noduli, opacità totale polmonare e aspetto "a vetro smerigliato" indicano al medico e al personale della radiologia di prendere in considerazione ulteriori esami diagnostici (Truong et al. 2010). Ciò potrebbe includere la raccolta di campioni di espettorato, broncoscopia con o senza lavaggio broncoalveolare (Bronchoalveolar Lavage, BAL), biopsia polmonare a cielo aperto e agobiopsia (Kaplan et al. 2011; Truong et al. 2010).

I campioni di espettorato possono essere raccolti da infermieri, medici o terapisti respiratori secondo i protocolli del programma di trapianto. Il rilevamento dei virus respiratori dipende fortemente dal tipo di campione raccolto, dal momento della raccolta dopo l'insorgenza dei sintomi clinici, dall'età del paziente, dal trasporto e dalla conservazione del campione prima del test. Per i test sono raccomandati diversi campioni del tratto respiratorio superiore, tra cui lavaggi nasofaringei, aspirati nasofaringei e tamponi nasofaringei collocati in terreni colturali per il trasporto in laboratorio (Specter 2009; Storch 2000). L'espettorato del primo mattino o dopo una procedura respiratoria può essere il più facile da produrre per il paziente grazie al naturale accumulo di secrezioni in questi momenti. Per un'adeguata analisi di laboratorio sono solitamente necessari circa 15 ml di espettorato (Murray et al. 2010). L'espettorato può essere raccolto anche durante una broncoscopia. In alcuni casi, durante la broncoscopia sarà eseguito un lavaggio broncoalveolare (BAL). Il BAL prevede l'immissione di un liquido (in genere una normale soluzione fisiologica sterile) in un'area localizzata del tratto respiratorio inferiore e l'aspirazione immediata del liquido nel broncoscopio e in

Tabella 8.3 Altri virus che causano infezioni nei pazienti sottoposti ad allo-TCSE

Rinovirus	Il ruolo del trattamento è limitato dalla mancanza di agenti terapeutici e RCT
Influenza	Oseltamivir +/- zanamivir (nuovi studi e alcune aree europee limitate utilizzano peramivir EV, favipiravir)
Virus respiratorio sinciziale	Ribavirina (nella ricerca e in Europa si utilizza palivizumab)
Parainfluenza	Ribavirina +/- IVIg in alcuni centri
Metapneumovirus	Ribavirina +/- IVIg in alcuni centri
Coronavirus	Il ruolo del trattamento è limitato dalla mancanza di molecole e RCT
Bocavirus	Il ruolo del trattamento è limitato dalla mancanza di agenti terapeutici e RCT

un contenitore sterile per campioni. Il BAL consente il rilevamento e la caratterizzazione di diversi patogeni respiratori, tra cui agenti virali, fungini e batterici, ed è considerato un importante meccanismo diagnostico per la polmonite da *Pneumocystis Carinii* (ora denominata Polmonite da *Pneumocystis Jirovecii*) (PJP) (Forsl w et al. 2010). Nei pazienti con lesioni polmonari focali, aspergilloso o GvHD polmonare, la biopsia con agoaspirato sottile   considerata il metodo diagnostico di prima linea (Gupta et al. 2021).

Nei pazienti dopo un allo-TCSE vi sono altri virus comuni che causano infezioni (elencati nella Tabella 8.3) che possono portare a malattie significative e, in ultima analisi, al ricovero in ospedale. Molti centri effettuano screening su pannelli PCR quando valutano pazienti che manifestano corizza o sintomi respiratori. Spesso sono disponibili trattamenti limitati per via di una mancanza di dati a supporto in letteratura.

8.6 Infezioni batteriche

8.6.1 Batteri Gram-positivi e Gram-negativi

Nella prima fase post allo-TCSE vi sono due fonti principali di infezioni batteriche: la flora gastrointestinale endogena (prevalentemente Gram⁻) e i cateteri vascolari (prevalentemente Gram⁺).

Nelle fasi iniziali, la profilassi antibatterica, il lavaggio delle mani e l'igiene orale svolgono un ruolo molto importante.

Le strategie raccomandate per prevenire la trasmissione di batteri associata all'assistenza sanitaria sono la tempestiva identificazione in laboratorio, l'aderenza alle precauzioni da contatto

e una rigorosa igiene delle mani. Gli approcci pi  costosi includono attrezzature e personale dedicato.

Le infezioni batteriche si verificano pi  comunemente nel primo mese post TCSE, ma possono manifestarsi in qualsiasi momento. Sia gli organismi Gram-negativi che quelli Gram-positivi possono provocare polmonite e causare morbilit  e mortalit  significative nei riceventi TCSE (Tripathi e Sapra 2021). I pi  comuni sono *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, Stafilococco coagulase-negativo, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* ed *Enterococcus*.   inoltre necessario riconoscere il rischio di infezioni da *Mycoplasma* e Clamidia, sebbene l'uso comune di fluorochinoloni copre empiricamente l'infezione da questi ceppi. Altre cause di polmonite tardiva che non devono essere ignorate includono *Nocardia*, *Listeria* e *Actinomyces*.

Il gruppo di enterococchi   costituito da aerobi gram-positivi e include enterococchi vancomicina-resistenti (Vancomycin-Resistant Enterococci, VRE), Stafilococco coagulase-negativo (Coagulase-Negative Staphylococcus, CNS), *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus, MRSA), *Streptococcus viridans* e *Streptococcus pneumoniae*. Si tratta di anaerobi facoltativi che vengono osservati al microscopio come coppie singole e catene corte e fanno parte della flora normale del tratto gastrointestinale. Nei riceventi trapianto, le infezioni enterococciche sono solitamente nosocomiali e si verificano generalmente come infezioni invasive nel periodo immediatamente successivo al trapianto, principalmente in conseguenza della traslocazione endogena Gram-positiva.

Gli organismi multifarmaco-resistenti (Multi-Drug Resistant Organism, MDRO) sono organismi con resistenza ai composti antibatterici e rappresentano un problema emergente nella salute pubblica. La batteriemia da *Escherichia coli* resistente e *Klebsiella pneumoniae* e *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi (KPC) sono prevalenti nelle popolazioni con patologie ematologiche. Vi   un aumento dei tassi di enterococchi vancomicina-resistenti responsabili fino al 41% di tutte le batteriemie Gram-positive (Trubiano et al. 2013).

Nel 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanit  ha dichiarato la resistenza agli antimicrobici una minaccia a livello mondiale che richiede un'azione urgente.

La Tabella 8.4 descrive le caratteristiche principali di ciascun batterio citato, se si tratta di un organismo Gram⁺ o Gram⁻ e se   classificato come MDRO.

Tabella 8.4 Caratteristiche batteriche

	Gram ⁺ / gram ⁻	MDRO (S/N)	Caratteristiche principali
Enterococchi	Gram ⁺	Si	Parte della flora fisiologica del tratto gastrointestinale. Le infezioni sono solitamente nosocomiali e si verificano generalmente come infezioni invasive nel periodo immediatamente successivo al trapianto
Enterococchi vancomicino-resistenti (VRE)	Gram ⁺	Si	I VRE sono gli organismi predominanti che causano batteriemia pre-atteccimento tra i riceventi di TCSE L'impegno per il controllo delle infezioni deve includere precauzioni da contatto e test di sorveglianza attiva (Kamar et al. 2014) L'isolamento dai contatti può essere associato ad ansia e depressione in questi pazienti (Alanio et al. 2016)
Stafilococco coagulasi-negativo (CNS)	Gram ⁺	No	Membri della famiglia delle Micrococcaceae; i pazienti con CVC sono particolarmente vulnerabili alle infezioni da CNS
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram ⁺	Si	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile (MRSA) e <i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA) sono le principali cause di infezioni post trapianto (Garzoni 2009)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)	Gram ⁺	Si	Ceppo di <i>S. aureus</i> che resiste alla meticillina Causa lesioni cutanee, osteomielite, endocardite e foruncolosi I centri TCSE devono seguire rigorose pratiche di controllo delle infezioni: lavaggio delle mani, precauzioni da contatto MRSA è in effetti trasmesso da pazienti infettati o colonizzati o da un operatore sanitario colonizzato
<i>Streptococcus viridans</i>	Gram ⁺	No	Parte della fisiologica microflora è presente soprattutto nel cavo orale ma anche nel tratto respiratorio superiore, gastrointestinale e genitale femminile. La setticemia è la manifestazione più comune nei riceventi TMO (Ihendyane et al. 2004)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram ⁺	N	Causa morbilità e mortalità significative in tutte le fasce di età Si tratta di un'infezione acquisita in comunità, mesi o anni post-trapianto come meningite o sepsi fulminante
Enterobacteriaceae	Gram ⁻		Colonizzatori intestinali, suddivisi in due gruppi: fermentatori del lattosio e non fermentatori del lattosio
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram ⁻	No	<i>K. pneumoniae</i> è un noto "collettore" di meccanismi di resistenza multifarmaco, come le "carbapenemasi", colonizzatore del tratto gastrointestinale, cute e nasofaringe (Tzouveleki et al. 2012)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produttore di carbapenemasi (CP-kP)	Gram ⁻	Si	Stanno emergendo nei pazienti immunosoppressi e rappresentano una problematica in termini di outcome e gestione (Girmenia et al. 2019). Per ulteriori informazioni consultare le linee guida dei CDC https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram ⁻	Si	A livello globale ha la capacità di acquisire resistenza a tutte le molecole tradizionalmente efficaci Il paziente con grave colonizzazione gastrointestinale è un importante serbatoio d'infezione endogena, nonché fonte di trasmissione orizzontale ad altri pazienti; nei pazienti con malattie maligne ematologiche, la colonizzazione enterica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> si verifica in genere dopo la chemioterapia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram ⁻	No	Ha la capacità di sopravvivere su superfici asciutte e inanimate per lunghi periodi. Può essere resistente a molti antibiotici Per prevenire questi batteri è importante identificare ed eliminare le fonti comuni di contaminazione, ottimizzando l'isolamento dai contatti e l'igiene delle mani (Lin et al. 2014)
<i>Clostridium difficile</i>	Gram ⁻	Si	Il sintomo principale dell'infezione da <i>C. difficile</i> (C. Difficile Infection, CDI) è la diarrea I fattori di rischio per la CDI sono l'esposizione a farmaci antibatterici ad ampio spettro, l'irradiazione corporea totale, il ricovero ospedaliero prolungato, lo stato di immunocompromissione, l'età avanzata e l'irritazione della mucosa intestinale dovuta a farmaci chemioterapici (Gu et al. 2015). La gestione di questi batteri richiede particolare attenzione, l'indicazione è riportata nel paragrafo "Gestione del controllo delle infezioni" Il trattamento di prima linea è metronidazolo orale e/o vancomicina (Kamboj e Shah 2019)

8.7 Gestione del controllo delle infezioni

Adattato da Weston (2013).

8.7.1 Isolamento

- In caso di conferma di *Clostridium difficile* (CD) positivo alla tossina e MDRO, in un paziente con diarrea che non è già stato isolato, deve essere trasferito in una stanza singola con bagno in camera o con un wc portatile (es. comoda) dedicato.
- Sulla porta deve essere disposto un avviso di isolamento.
- L'infermiere che assiste il paziente deve informare il team di controllo della prevenzione delle infezioni.
- L'isolamento può essere interrotto una volta che il paziente è rimasto asintomatico per 48 ore ed evacua feci "solide".

8.7.2 Apparecchiature e pulizia

- Devono essere utilizzate attrezzature dedicate per il paziente, inclusi manicotti per la misurazione della pressione sanguigna e laccio emostatico monouso.
- Pavimenti, comode, bagni e le strutture dei letti sono soggetti alla più pesante contaminazione fecale; è importante che l'ambiente del reparto non sia ingombro per facilitare una pulizia accurata ed efficace del reparto.
- Alla dimissione o al trasferimento del paziente, è importante effettuare una pulizia accurata della stanza utilizzando un detergente con 1.000 ppm di cloro e/o un agente sporicida.

8.7.3 Igiene delle mani

- Il paziente deve essere assistito durante l'igiene delle mani dopo aver usato il gabinetto o la comoda e prima di mangiare, se non è in grado di lavarsi le mani autonomamente.
- Gli operatori sanitari devono lavarsi le mani con acqua e sapone dopo il contatto con il paziente o l'ambiente in cui soggiorna. I gel per

le mani a base alcolica non sono efficaci contro le spore di *Clostridium difficile* e MDRO.

8.7.4 Dispositivi di Protezione Individuale (DPI)

- Indossare guanti e camice monouso prima di entrare nella stanza del paziente.
- Togliere il camice monouso e i guanti prima di lasciare la stanza del paziente.
- Le mani devono essere decontaminate prima di indossare i guanti e dopo averli rimossi.
- Assicurarsi che tutti gli operatori sanitari e i visitatori indossino e smaltiscano i DPI in modo appropriato.

8.7.5 Rifiuti e biancheria

- Qualsiasi rifiuto clinico e la biancheria, comprese le lenzuola e, se presenti, le tende, deve essere considerato contaminato e gestito correttamente.

8.7.6 Spostamento dei pazienti

- I pazienti con CD e MDRO non devono essere trasferiti in altri reparti dell'ospedale, tranne che per scopi di isolamento o se richiedono cure specialistiche in un altro reparto.
- Quando i pazienti hanno bisogno di recarsi in altri reparti per esami essenziali, l'infermiere che assiste il paziente è responsabile di informare in anticipo della positività del paziente; se possibile, i pazienti sintomatici devono essere visitati al termine della sessione di lavoro e devono essere inviati solo quando il reparto è pronto a visitarli; deve essere evitata la sosta in un'area di attesa comune con altri pazienti.
- È noto che le spore di CD contaminano l'ambiente, sono resistenti ai disinfettanti standard e sono in grado di sopravvivere per lunghi periodi su superfici asciutte. Le soluzioni di candeggina al 10% sono sporicide e devono essere utilizzate per la decontaminazione ambientale durante le epidemie.

La combinazione di rigorosa igiene delle mani e precauzioni di contatto (guanti e camice monouso) riduce significativamente l'incidenza di CD (Dubberke e Riddle 2009).

Ulteriori trattamenti della CDI ricorrente sono fidaxomicina, probiotici, immunoglobuline per via endovenosa e trapianti fecali.

8.8 Trapianto di microbiota fecale

Il microbiota intestinale è una comunità complessa di microrganismi che vivono nel tratto digerente; nell'ultimo decennio, il trapianto di microbiota fecale ha cominciato a prendere piede (Gomaa 2020).

Il trattamento con microbiota fecale viene eseguito mediante una tecnica che prevede il trasferimento di feci fresche da un donatore sano al tratto gastrointestinale del ricevente.

In particolare, il trapianto di microbiota fecale (*Faecal Microbiota Transplantation*, FMT) è emerso come un trattamento notevolmente efficace per l'infezione ricorrente da *Clostridioides difficile* che non può essere curato solo con gli antibiotici (Khoruts et al. 2021).

8.9 Infezioni fungine

Le malattie fungine invasive rappresentano un ostacolo importante per i pazienti post-trapianto e sono una delle principali cause di mortalità per cause polmonare (Ji et al. 2011). I pazienti sono a rischio in diversi momenti; nel periodo neutropenico pre-atteccimento, in particolare quando soffrono di mucosite orale e la barriera mucosale è compromessa. Durante l'atteccimento, quando l'immunità dei linfociti T non è stata ripristinata, e in seguito se vi è concomitante GvHD cronica che porta a un ritardo nella ricostituzione immunitaria. *L'Aspergillus* è la causa fungina più comune e più virulenta di polmonite dopo un TCSE (Blaes et al. 2009; Wilson et al. 2009). Altre infezioni micotiche respiratorie nei pazienti post-TCSE, in particolare quelli sottoposti a condizionamento mieloablativo, includono *Malassezia*, *Zigomiceti* e *Candida* (Wilson et al. 2009). I segni e sintomi possono includere febbre, disagio toracico a livello pleurico e dispnea.

8.9.1 Diagnosi

- L'imaging mostra noduli o infiltrati cavitanti.
- Il classico "segno dell'alone" può essere osservato alla TC del torace, ma a volte l'imaging potrebbe non essere necessaria.
- Il BAL può invece essere utile.
- Il test del galattomannano e del betaglucano può essere utile, ma non sempre è informativo.

8.10 Micobatteri

Il test con un derivato proteico purificato (Purified Protein Derivative, PPD) spesso non è utile post-TCSE allogeneiche a causa di reazioni depressive di ipersensibilità di tipo tardivo. Pertanto, è probabile che non si verifichi una reazione cutanea con il PPD.

8.10.1 Diagnosi

Sono utili campioni di espettorato in coltura/BAL per la raccolta di vari campioni indiretti come il Quantiferon.

8.11 Pneumocystis jirovecii

8.11.1 Introduzione

Pneumocystis Jirovecii (PJP) è un fungo atipico che causa una polmonite grave nei pazienti immunocompromessi. Riconosciuto inizialmente come protozoo e riclassificato nel 1988 come fungo, lo *Pneumocystis* non può essere propagato in coltura e sono disponibili poche opzioni di trattamento per i soggetti con polmonite da PJP. È ubiquitario con sieropositività quasi universale entro i 2 anni di età (Thomas e Limper 2004).

8.11.2 Fattori di rischio

Si raccomanda che tutti i pazienti sottoposti ad allotrapianto siano adeguatamente coperti dalla profilassi per il PJP per almeno 6 mesi e fino a 1 anno o più se sottoposti a immunosoppressione con combinazione trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) in quanto riduce l'incidenza di infezione a circa il 5% (Castro et al. 2005). La profilassi in genere inizia nel periodo di atteccimento o alla dimissione, poiché TMP-SMX può causare un ritardo dell'atteccimento.

Se il paziente sviluppa una qualsiasi sensibilità a TMP-SMX, le alternative terapeutiche sono la nebulizzazione con pentamidina, atovaquone e dapsone orale. (Gea-Banacloch et al. 2009).

8.11.3 Presentazione

I soggetti che contraggono il PJP presentano sintomi di dispnea a esordio subdolo, febbre di lieve entità e tosse non produttiva e, quando esaminati, il torace risulta libero all'auscultazione. Tuttavia, il quadro può cambiare rapidamente con l'insorgenza di ipossia, che richiede il ricovero in un'unità di terapia intensiva. L'imaging del torace mediante radiografia rivela infiltrati interstiziali peri-ilari bilaterali che diventano sempre più omogenei e diffusi man mano che la malattia progredisce. Le scansioni di tomografia computerizzata (TC) mostrano un'estesa attenuazione a vetro smerigliato o lesioni cistiche (Thomas e Limper 2004).

8.11.4 Diagnosi

La diagnosi e il trattamento tempestivi sono consigliati così come l'aderenza alla copertura profilattica. La diagnosi non deve basarsi solo su criteri clinici o di imaging. A causa delle difficoltà nella coltura dei campioni, la diagnosi di PJP viene formulata mediante esame microscopico dell'espettorato o del liquido broncoalveolare o mediante PCR (Alanio et al. 2016).

8.11.5 Trattamento

Il trattamento prevede trimetoprim-sulfametoxazolo e l'aggiunta di steroidi sistemici per ridurre i processi polmonari infiammatori. Per i pazienti intolleranti a trimetoprim-sulfametoxazolo, è autorizzata la prescrizione di atovaquone o una combinazione di clindamicina e primachina (Chen et al. 2003; Alanio et al. 2016).

8.12 Contesto del TMO, infezioni e controllo delle infezioni

8.12.1 Introduzione

Il TCSE che prevede un condizionamento con chemioterapia e radioterapia comporta uno stato immunitario ridotto e compromesso. Anche la somministrazione di immunosoppressori per prevenire il rigetto dell'innesto contribuisce

all'alto rischio di infezioni in questo gruppo di pazienti (Brown 2010).

Negli ultimi anni, il miglioramento della terapia di supporto nel TCSE ha ridotto la morbilità e la mortalità infettive. Tuttavia, vi è ancora spazio di miglioramento, in quanto l'infezione rimane la causa principale di morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a TCSE (Gratwohl et al. 2005).

8.12.2 Assistenza infermieristica a barriera inversa e isolamento protettivo

È fondamentale disporre di un team infermieristico specializzato per valutare, prevenire, rilevare e trattare le infezioni. I ritardi nella diagnosi di un'infezione dovuta a una risposta infiammatoria depressa possono portare a un aumento della suscettibilità a un'ampia gamma di organismi potenzialmente letali. Per questo motivo, oltre alla profilassi antimicrobica, esistono altre importanti strategie per prevenire le infezioni, ad esempio, la creazione di un team multiprofessionale specializzato nelle misure di controllo delle infezioni (Masszi e Mank 2012).

8.12.2.1 Isolamento protettivo e pulizia

L'elevato numero di pazienti considerati a rischio richiede la valutazione di tutte le proposte di sistemi di protezione, in relazione all'efficacia, all'applicabilità e al rapporto costo-beneficio (Pizzo 1981).

I CDC nel 2009 hanno fornito raccomandazioni molto specifiche in merito alle precauzioni da adottare nel TCSE. Queste includevano misure come l'isolamento protettivo, l'uso di una stanza singola e aria filtrata attraverso un filtro antiparticolato ad alta efficienza a pressione positiva (High-Efficiency Particulate Absorbing, HEPA) centrale o portatile, in grado di rimuovere il 99,97% di particelle di diametro $\geq 0,3$ μm .

Per il TCSE autologo, non vi è alcuna indicazione specifica oltre al riferimento alle precauzioni "standard" (come mostrato nella Tabella 8.5) per ciascuna interazione con il paziente. La protezione con camice monouso, guanti e mascherina non è indicata in assenza di infezione sospetta o confermata dei pazienti (Tomblyn et al. 2009). L'efficacia delle precauzioni specifiche nella prevenzione delle infezioni nei pazienti sottoposti a TCSE autologo non è stata valutata, ma è necessario seguire le precauzioni standard per ogni contatto con il paziente.

Tabella 8.5 Precauzioni standard per il controllo delle infezioni (<https://www.dhs.wisconsin.gov/ic/precautions.htm>)

Precauzioni standard	Le precauzioni standard sono un insieme di pratiche di controllo delle infezioni impiegate per prevenire la trasmissione di malattie che possono essere contratte attraverso il contatto con sangue, fluidi corporei, cute non intatta (incluse eruzioni cutanee) e mucose. Queste misure devono essere applicate quando si presta assistenza a tutti gli individui, potenzialmente infetti o sintomatici
Igiene delle mani	Per igiene delle mani si intende il lavaggio con acqua e sapone semplice o antibatterico e l'uso di gel a base alcolica per decontaminare le mani. Se le mani non sono visibilmente sporche, il gel a base alcolica è il metodo preferibile per l'igiene delle mani, quando si presta assistenza sanitaria ai pazienti
Dispositivi di protezione individuale (DPI)	I DPI includono articoli come guanti, camici, mascherine, respiratori e protezioni per gli occhi utilizzati per creare barriere che proteggono pelle, indumenti, mucose e tratto respiratorio dagli agenti infettivi I DPI sono utilizzati come ultima risorsa quando le pratiche di lavoro e i controlli tecnici da soli non possono eliminare l'esposizione del lavoratore I dispositivi da utilizzare dipendono dal tipo di interazione che l'operatore sanitario avrà con il paziente e dalle modalità di trasmissione della potenziale malattia Indossare guanti quando si viene a contatto con sangue, liquidi corporei, cute non intatta, mucose e oggetti contaminati. I guanti devono sempre essere indossati durante le attività che coinvolgono l'accesso vascolare, come l'infusione endovenosa Indossare mascherina chirurgica e occhiali protettivi o una protezione per il viso se vi è una ragionevole possibilità che si verifichino schizzi o spruzzi di sangue o fluidi corporei sugli occhi, sulla bocca o sul naso Indossare un camice se è probabile che la pelle o gli indumenti siano esposti al sangue o ai fluidi corporei Rimuovere i DPI subito dopo l'uso e lavarsi le mani. È importante rimuovere i DPI nel giusto ordine per prevenire la contaminazione della pelle o degli indumenti
Prevenzione delle lesioni da puntura di aghi e oggetti taglienti	La manipolazione sicura degli aghi e di altri dispositivi taglienti è un'azione delle precauzioni standard adottate per prevenire l'esposizione degli operatori sanitari ai patogeni ematici. Il Needlestick Safety and Prevention Act (link esterno) regola l'uso degli oggetti affilati con dispositivi di sicurezza idonei progettati allo smaltimento dei dispositivi
Pulizia e disinfezione	Le aree di assistenza ai pazienti, le aree di attesa comuni e altre aree dove risiedono i pazienti, luoghi in cui potrebbero esserci superfici od oggetti potenzialmente contaminati che vengono spesso toccati dal personale e dai pazienti (maniglie, lavandini, servizi igienici, altre superfici e oggetti in prossimità dei pazienti) devono essere pulite regolarmente con disinfettanti registrati presso l'EPA, seguendo le istruzioni del produttore per quantità, diluizione e tempo di contatto
Igiene respiratoria (corretto comportamento in caso di tosse)	I pazienti nelle sale d'attesa o in altre aree comuni possono diffondere le infezioni ad altre persone nella stessa area o al personale ospedaliero. Devono essere promosse misure per evitare la diffusione delle secrezioni in modo da aiutare a prevenire la trasmissione delle malattie respiratorie. Gli elementi di igiene e del corretto comportamento in caso di tosse includono: Coprire il naso/la bocca con un fazzoletto quando si tossisce o si starnutisce o usare la piega del gomito per contenere le goccioline Utilizzare fazzoletti per contenere le secrezioni respiratorie e gettarli nel contenitore per rifiuti più vicino dopo l'uso Eseguire l'igiene delle mani (lavarsi le mani con acqua e sapone non antimicrobico, gel per mani a base alcolica o antisettico) subito dopo il contatto con secrezioni respiratorie e oggetti/materiali contaminati Chiedere ai pazienti con segni e sintomi di malattia respiratoria di indossare una mascherina chirurgica mentre attendono nelle aree comuni o farli entrare immediatamente nelle sale visita o in aree lontane da altre persone. Fornire fazzoletti e recipienti in modalità no-touch per lo smaltimento dei fazzoletti usati Il distanziamento nelle aree di attesa deve essere di almeno un metro di distanza per ridurre al minimo il contatto diretto tra le persone in tali aree Materiali come fazzoletti, cestini portarifiuti, gel a base alcolica e mascherine chirurgiche devono essere disponibili nell'area di attesa e in altre aree comuni in ambiente ospedaliero. Posizionare la segnaletica per il corretto comportamento per la tosse (il link è esterno) dove il pubblico può vederli
Smaltimento dei rifiuti	
Procedure per iniezione sicure	Le epidemie di infezioni da epatite B ed epatite C nelle strutture assistenziali ambulatoriali statunitensi hanno evidenziato la necessità di ribadire nuovamente le procedure per le iniezioni sicure. Tutto il personale sanitario che somministra le iniezioni deve attenersi rigorosamente alle raccomandazioni del CDC

Alcuni centri utilizzano una protezione aggiuntiva nel tentativo di ridurre il rischio di infezione, ma non vi sono dati sufficienti per raccomandare tali comportamenti (Tomblyn et al. 2009). Coerentemente con l'organizzazione del reparto, sarebbe consigliabile ricoverare il paziente in una stanza singola con bagno annesso. Il sistema di ventilazione deve garantire almeno 12 cambi d'aria all'ora; preferibilmente con filtri HEPA per la prevenzione delle infezioni micotiche trasmesse per via aerea, in particolare *Aspergillus* (Ifversen et al. 2021). Le stanze che ospitano pazienti altamente immunocompromessi devono essere poste sotto pressione positiva per impedire l'ingresso di patogeni trasportati dall'aria nel corridoio o negli spazi adiacenti. Nelle stanze non è consentito tenere fiori freschi e/o piante essiccate e in vaso (Tomblyn et al. 2009). Sebbene sia improbabile che l'esposizione alle piante causi infezioni fungine invasive nei pazienti sottoposti a TCSE, si raccomanda che le piante e i fiori secchi o freschi non entrino nella stanza durante il ricovero (inclusa la fase di condizionamento) a causa delle specie di *Aspergillus*, isolate dal terreno di piante ornamentali e fiori. Inoltre, è stata riscontrata un'elevata percentuale di batteri gram-negativi nell'acqua dei vasi con fiori recisi (*Pseudomonas*) (Tomblyn et al. 2009).

Per il paziente ricoverato in ambiente protetto, le uscite dalla stanza devono essere limitate solo per l'esecuzione di esami diagnostici e per un breve periodo. Se nelle vicinanze dell'ospedale è presente un cantiere edile, è indicato utilizzare una mascherina filtrante (N95) per prevenire l'inalazione di spore. Non vi sono raccomandazioni relative all'uso della mascherina con filtro in assenza di lavori di edilizia (Tomblyn et al. 2009).

8.12.2.2 Lavaggio delle mani

Il punto più importante nella prevenzione delle infezioni nei pazienti ricoverati, quando sono in isolamento protettivo, rimane il lavaggio delle mani. L'igiene delle mani è un elemento fondamentale delle precauzioni standard per tutti i tipi di pazienti (Tomblyn et al. 2009).

Tutto il personale e i visitatori devono lavarsi le mani prima di entrare nella stanza del paziente per ridurre il rischio di infezione crociata.

Seguire le linee guida del proprio istituto per l'igiene delle mani. I cinque momenti dell'igiene delle mani definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (2020) sono:

1. prima di toccare il paziente
2. prima di una procedura pulita/asettica
3. dopo il rischio di esposizione ai liquidi corporei (sangue, liquidi corporei o escrezioni, mucose, cute non intatta o medicazioni)
4. dopo aver toccato un paziente
5. dopo aver toccato l'ambiente attorno al paziente

Si consiglia inoltre di non avere unghie finte o ricostruite durante il contatto diretto con il paziente e di mantenere le unghie corte, curate e naturali. Inoltre, l'igiene delle mani non può essere eseguita in modo perfetto se si indossano anelli voluminosi. La raccomandazione degli esperti è scoraggiare fortemente l'uso di anelli durante l'assistenza (Organizzazione Mondiale della Sanità 2020).

Gli infermieri hanno un ruolo importante nell'educare la famiglia, il paziente e i visitatori a lavarsi le mani in modo efficace e fornire tutte le informazioni pertinenti per ridurre il rischio di contrarre infezioni.

8.12.2.3 Pulizia ambientale

La pulizia ambientale svolge un ruolo importante nella prevenzione delle infezioni nosocomiali, in particolare nei pazienti con tumori e malattie ematologici sottoposti a TCSE. Il personale addetto alle pulizie deve essere ben preparato e deve essere informato e formato, con particolare attenzione ai problemi dei pazienti immunosoppressi. È preferibile assegnare personale stabile al reparto, al fine di garantire una continuità del servizio. La stanza di degenza deve essere pulita più di una volta al giorno, con una speciale ispezione della presenza di polvere, che deve essere rimossa con panni umidi.

Gli impianti di illuminazione e le griglie di ventilazione esterne, le prese d'aria e tutte le superfici orizzontali devono essere puliti con panni monouso precedentemente inumiditi con un disinfettante approvato dalla FDA e dall'Agenzia per la protezione ambientale. Il design e la selezione dell'arredo di un programma di trapianto devono essere incentrati sulla creazione e mantenimento di un certo tipo di ambiente: senza polvere e con i pavimenti e finiture che devono essere spolverabili, impermeabili, facili da disinfettare e antistatici (Tomblyn et al. 2009).

Per verificare che le stanze di degenza abbiano un effettivo carico ambientale ridotto, è necessario garantire il monitoraggio periodico degli ambienti.

8.12.2.4 Gestione della biancheria

Tutta la biancheria deve essere cambiata ogni giorno, e cuscini e materassi devono essere dotati di rivestimenti protettivi lavabili. Durante la degenza ospedaliera per il paziente sottoposto a TCSE, è sufficiente far lavare indumenti e biancheria a temperature elevate in lavatrice (Tomblin et al. 2009).

8.12.2.5 Accesso al Reparto a bassa carica microbica

Ogni centro dispone di un proprio protocollo sul numero di visitatori ammessi e sulla frequenza delle visite. Tuttavia, tutti i centri concordano sul fatto che non possono venire a contatto con il paziente i visitatori che presentino infezioni, eruzioni cutanee, nausea e/o vomito o recente esposizione a malattie esantematiche come la varicella o il morbillo (Tomblin et al. 2009).

8.12.2.6 Igiene personale

L'igiene personale è un aspetto fondamentale per il paziente sottoposto a TCSE. Rappresenta il modo più efficace per ridurre le infezioni causate da organismi endogeni. È importante spiegare l'importanza dell'igiene personale e il suo ruolo nella prevenzione delle infezioni, come illustrato nella Tabella 8.6.

8.12.2.7 Mucosite orale e gastrointestinale

La mucosite orale e gastrointestinale causata da chemioterapia e/o radioterapia ad alto dosaggio continua a essere un problema clinico importante.

L'igiene orale è un aspetto importante nel controllo delle infezioni nei pazienti trapiantati (Quinn et al. 2008) (vedere Cap. 10).

8.12.2.8 Dispositivi venosi centrali

L'uso di cateteri venosi centrali (CVC) è legato alla necessità di infondere terapie complesse per un lungo periodo di tempo, attraverso un accesso valido e sicuro. Gli obiettivi di cura, per la gestione dei CVC, devono mirare a garantire la prevenzione delle infezioni e il mantenimento della pervietà (vedi cap. 4).

8.12.2.9 Dieta a bassa carica microbica

La dieta a basso contenuto batterico (Low Bacterial Diet, LBD), nota anche come dieta neutropenica o dieta a bassa carica microbica, è una dieta mirata a ridurre l'ingestione di

Tabella 8.6 Raccomandazioni per l'igiene personale (Centers for Disease Control and Prevention 2020)

Quando	Come	Cosa
Fare la doccia ogni giorno utilizzando un sapone liquido delicato in dispenser. Dopo ogni evacuazione è necessario eseguire un'igiene intima accurata, specialmente in caso di diarrea.	Si consiglia ai pazienti di strofinare delicatamente la pelle e asciugarla accuratamente, soprattutto a livello delle ascelle e dell'inguine, dove i microrganismi corporei possono proliferare se trovano un ambiente umido.	Non utilizzare spugne o "lavette" (solo se monouso). Per la pulizia dei denti, si consiglia di utilizzare spazzolini sintetici con setole morbide.
Gli asciugamani devono essere sostituiti ogni giorno.	Il materiale per il bagno deve essere nuovo e in confezioni chiuse. Per la pelle secca e desquamata, può essere utile applicare una crema idratante sul corpo.	Durante il periodo di ricovero, non devono essere utilizzati i seguenti prodotti: saponi, profumi, deodoranti e dopobarba contenenti alcol, bastoncini di cotone per la pulizia delle orecchie (il paziente deve pulire il padiglione auricolare esterno solo con acqua e sapone), rossetti.
I pazienti devono essere avvisati di tagliarsi le unghie delle mani e dei piedi prima del ricovero, poiché, durante l'aplasia, sono più suscettibili a infezioni e sanguinamento. Inoltre, mantenere le unghie corte facilita una buona igiene delle mani. Smalto e unghie finte vanno rimossi.	Un'igiene personale accurata consentirà al paziente di valutare quotidianamente lo stato della sua pelle, di informare tempestivamente il medico e il personale infermieristico di eventuali cambiamenti quali eritema, desquamazione, ematomi.	Per gli uomini è consigliato un rasoio elettrico; sono vietati rasoio e forbici a causa dell'aumento del rischio di sanguinamento che il loro uso comporta.

contaminanti batterici e fungini, escludendo alimenti quali frutta e verdura cruda, uova crude, carne e pesce crudi, prodotti caseari non pastorizzati, ghiaccio e yogurt o cibo crudo contenente probiotici. che devono essere eliminati dalla dieta. La frutta con buccia spessa, se sbucciata e lavata, in conformità alle buone

Tabella 8.7 Gestione degli alimenti durante il trapianto di cellule ematopoietiche allogenico

Fasi	Manipolazione e preparazione degli alimenti	Selezionare l'opzione a rischio inferiore degli alimenti	
		Basso rischio	Alto rischio
Pulire	Lavare mani e superfici spesso Sciacquare frutta e verdura e sfregare frutta e verdura con buccia dura sotto acqua corrente del rubinetto	Verdure fresche lavate, comprese lattuga/insalata; verdure cotte	Verdure fresche non lavate, comprese lattuga/insalata
Separare	Separare carne cruda, pollame, frutti di mare e uova dagli altri alimenti per evitare la contaminazione crociata (ad es. in frigorifero, utilizzando diversi taglieri per alimenti crudi e cibi pronti)		
Cucinare	Cucinare a temperature sicure, prendere in considerazione l'uso di un termometro per alimenti per misurare la temperatura interna (ad es., manzo, agnello, maiale, vitello e pesce ad almeno 63°C, la carne macinata ad almeno 70°C, le uova fino a quando i tuorli e gli albumi non sono solidi) Riscaldare wurstel e affettati fino a quando non sono bollenti o almeno a 75°C	Carne, pollame, frutti di mare e uova sufficientemente cotti; pesce e in scatola; latte pastorizzato, latticini, uova e prodotti a base di uova	Carne cruda o poco cotta, pollame, frutti di mare; latte non pastorizzato (crudo) e prodotti caseari Wurstel e affettati che non sono stati preriscaldati
Refrigerare	Refrigerare tempestivamente e seguire le tabelle di conservazione a freddo per il frigorifero (al di sotto dei 4°C) e congelatore (<-16°C) Non scongelare mai il cibo a temperatura ambiente		

pratiche igieniche ha una bassa probabilità di essere contaminata (Todd et al. 1999).

Per decenni, la LBD ha implicato una rigorosa limitazione degli alimenti consentiti per il consumo. Il razionale era quello di limitare l'introduzione di batteri potenzialmente dannosi nel tratto gastrointestinale mediante la limitazione di alcuni alimenti che potrebbero ospitare tali organismi (Fox e Freifeld 2012).

Tuttavia, non vi è alcuna evidenza chiara che ciò di fatto riduca il numero di infezioni. Molti studi presentano limitazioni e concludono che non vi sono differenze in termini di episodi infettivi e sopravvivenza quando si confronta una dieta normale con una neutropenica (Van Tiel et al. 2007; Gardner et al. 2008; Trifilio et al. 2012).

Una dieta più equilibrata potrebbe apportare benefici in termini di appetibilità, riduzione del colesterolo, utilizzo della nutrizione parenterale e un miglioramento della qualità della vita. Sempre più spesso, i centri stanno sostituendo la rigorosa LBD con le linee guida per la manipolazione sicura degli alimenti (<https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>). Vengono evidenziati quattro passaggi essenziali: "pulire, separare, cucinare e refrigerare" e vengono date raccomandazioni dettagliate su come lavare mani e superfici ("pulire"), prevenire la contaminazione crociata da un prodotto alimentare a un altro ("separare"), cucinare diversi alimenti a temperature sicure ("cuocere") e refrigerare correttamente ("refrigerare"). Un recente articolo pubblicato dal Pediatric Diseases Working Party (Gruppo di lavoro sulle malattie pediatriche)

dell'EBMT ha concluso che la sostituzione della dieta neutropenica rigorosa nei riceventi TCSE con una dieta più appetibile non dovrebbe comportare un aumento del rischio di infezione, anzi, potrebbe anche migliorare la qualità della vita e determinare un ulteriore aumento dell'assunzione orale di calorie e proteine, contribuendo a prevenire una perdita di peso indesiderata (Ifversen et al. 2021). Un esempio di manipolazione di alimenti nel TCSE è riportato nella Tabella 8.7.

8.13 Supporto psicologico

L'isolamento protettivo può avere effetti psicologici significativi sul paziente. I pazienti vengono incoraggiati a personalizzare le loro stanze con fotografie della famiglia. Alcuni possono avere accesso al computer e sono in grado di mantenere la comunicazione con familiari e amici in questo modo. Tuttavia, la durata del tempo trascorso in isolamento fa sì che molti pazienti provino sensazioni di ansia, timori per il futuro, apprensione per la famiglia e preoccupazioni circa l'eventuale attecchimento (Brown 2010). Gli infermieri devono essere consapevoli del potenziale effetto che il trapianto e l'isolamento possono avere sui pazienti. Per ulteriori informazioni, vedere il Cap. 11

La maggiore implementazione del trattamento in regime ambulatoriale ha il potenziale di ridurre l'esposizione dei pazienti a organismi MDRO in ospedale, di fornire ai pazienti la possibilità di superare la fase neutropenica a casa e di facilitare

un maggior numero di ricoveri in reparto di ematologia (Mank et al. 2015).

8.14 Educazione sanitaria alla dimissione

Il rientro al domicilio Il rientro al domicilio è il “momento più difficile” nel percorso di trattamento. Il paziente e la famiglia dovranno affrontare la vita quotidiana lontano da un ambiente ospedaliero sicuro. Infatti, in ospedale, il supporto continuo del team multidisciplinare li fa sentire protetti: in ospedale, medici, infermieri e altri operatori sono sempre disponibili a chiarire dubbi, dare consigli e cercare di ridurre ansia e paure. Essere consapevoli dei rischi infettivi comporta che il ritorno al domicilio sia stressante (Brown 2010).

Gli infermieri devono trascorrere del tempo con il paziente, identificare e valutare eventuali dubbi prima della dimissione. In alcuni casi, il paziente può diventare iper-dipendente dal personale infermieristico e questo aspetto dovrebbe essere affrontato. I pazienti sottoposti a trapianto allogenico presentano un alto rischio di nuovi ricoveri in seguito a infezione ed è fondamentale che la pianificazione della dimissione fornisca ai pazienti informazioni comprensibili su come minimizzare al meglio il rischio di infezione (Grant et al. 2005).

Il paziente avrà bisogno di molte informazioni prima e al momento della dimissione, comprese le informazioni sul trattamento di follow-up. Vedere anche il Cap. 11.

8.15 Implicazioni per l'assistenza infermieristica

Tutti i pazienti sottoposti a TCSE sono a rischio di complicanze polmonari. Gli infermieri di reparto hanno maggiori probabilità di osservare minimi cambiamenti nella condizione del paziente, per questo motivo è fondamentale che il personale infermieristico che lavora a contatto con pazienti trapiantati sia altamente formato negli interventi oncologici e di terapia intensiva. La segnalazione tempestiva dei sintomi può garantire un intervento medico adeguato e rapido e facilitare il miglioramento degli outcome dei pazienti. Ciò è stato riscontrato in particolare nell'identificazione della GvHD, quando gli infermieri clinici sono

gli operatori di prima linea nell'identificazione e nella segnalazione dei sintomi sospetti (Mattson 2007). Gli infermieri svolgono un ruolo centrale nell'educazione dei pazienti e della famiglia in merito al decorso del trattamento, alle complicanze e ad altri elementi fondamentali del processo di TCSE, compresa la cura del catetere venoso centrale (Stephens 2013). Informando i pazienti su cosa aspettarsi nel post-trapianto in relazione ai sintomi campanello, gli infermieri rendono partecipe il paziente nell'identificazione tempestiva dello sviluppo di complicanze e nel miglioramento degli outcome del TCSE. Una valutazione approfondita può aiutare il personale infermieristico a rilevare cambiamenti indicativi dell'insorgenza di complicanze. I parametri vitali, compresi la frequenza e la qualità della respirazione, nonché la saturazione devono essere rilevati secondo i protocolli del programma trapianti, solitamente ogni 4 ore e più frequentemente per i pazienti a rischio di insufficienza polmonare. La misurazione della temperatura del paziente ogni 4 ore o secondo necessità è un altro intervento fondamentale, in quanto la maggior parte delle complicanze post-TCSE sono di natura infettiva (Stephens 2013). Gli infermieri sono fondamentali nella valutazione dei pazienti che sviluppano sintomi di infezione batterica; a questo proposito, devono eseguire esami di laboratorio di routine secondo necessità.

Per quanto riguarda le infezioni polmonari, gli infermieri devono monitorare attentamente i pazienti per rilevare eventuali sintomi progressiva di malattia respiratoria, come rumori respiratori ridotti all'auscultazione, febbre ingravescente e comparsa di tosse produttiva con espettorato di colore non fisiologico. Gli antibiotici devono essere avviati il prima possibile in questi pazienti. Uno studio infermieristico su pazienti neutropenici nella fase iniziale del TCSE ha dimostrato che l'avvio di antibiotici entro 1 ora dall'insorgenza dei sintomi infettivi può ridurre significativamente le complicanze infettive, compresa la sepsi (Hyman 2005).

È importante che i pazienti nel periodo post trapianto siano incoraggiati a regolare l'attività fisica con le proprie possibilità. La tosse efficace e gli esercizi di respirazione profonda che accompagnano l'uso regolare dello spirometro incentivante costituiscono una modalità importante per dilatare il tessuto alveolare profondo e stimolare la pulizia polmonare in pazienti soggetti con fatigue e malessere generale, le cui conte ematiche sono molto basse (Stephens 2013).

8.16 Setting del TMO, infezioni e controllo delle infezioni per i pazienti pediatrici - Essere consapevoli

8.16.1 Errori congeniti immunologici dei pazienti

L'immunizzazione attraverso vaccini virali o batterici vivi è un pericolo noto per i pazienti con gravi immunodeficienze (Shearer et al. 2014). I trapiantati non presentano una risposta immunitaria protettiva e pertanto sono a rischio di sviluppare la malattia stessa (Marciano et al. 2014).

Evitare l'immunizzazione con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), il vaccino anti-rotavirus o il poliovirus vivo in quanto possono causare infezioni persistenti e disseminate (Shearer et al. 2014; Rivers e Gaspar 2015; Lankester et al. 2021). I pazienti con SCID (Severe Combined Immunodeficiency [Immunodeficienza combinata grave]) che hanno ricevuto il vaccino BCG prima della diagnosi dovranno iniziare il trattamento profilattico con due farmaci antimicrobatterici in assenza di sintomi (Rivers e Gaspar 2015; Lankester et al. 2021).

L'allattamento da una madre positiva al CMV deve essere evitato (Lankester et al. 2021).

8.16.2 BCGite

Se il vaccino BCG viene somministrato a neonati con gravi immunodeficienze primarie, svilupperanno BCGite. È caratterizzato da eritema locale e ingrossamento dei linfonodi regionali purulenti.

BCG-osi. La forma più grave è l'infezione disseminata, che potrebbe essere fatale. Coinvolge linfonodi distanti, ossa, fegato e milza (Shrot et al. 2016). In caso di BCGite, è raccomandata la somministrazione di quattro farmaci antimicrobatterici (Lankester et al. 2021).

Bibliografia

- Aiken L. Effects of nurse staffing and nurse education on patient deaths in hospitals with different nurse work. *Environ Crit Med.* 2011;49(2):1047–53.
- Aiken L. Nursing skill mix in european hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *BMJ Qual Saf.* 2017;26:559–68.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, WJG M, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S, 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2386–96.
- Alsharif M. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132: 746–55.
- Antin JH, Raley DY. Manual of stem cell and bone marrow transplantation. New York: Cambridge University Press; 2009.
- ASHM. Nurses and hepatitis C. Darlington: ASHM; 2012. <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4799afa2-cddb-46cd-a393-f23719622ef8&ubId=303939>.
- Ayanian JZ. Mental health needs of health care workers providing frontline COVID 19 care. NAMA Network. 2020. Available at <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764228>. Accessed 25 April 2020.
- Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(6):1585–93.
- Blaes A, Cavert W, Morrison V. Malassezia: is it a pulmonary pathogen in the stem cell transplant population? *Transpl Infect Dis.* 2009;11:313–7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers MF, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006;107(5):1800–5.
- Brown M. Nursing care of patients undergoing allo-geneic stem cell transplantation. *Nurs Stand.* 2010;25(11):47–56.
- BSBMT. 2021. <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/05/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-27-5-21-FINAL.pdf>. Accessed 18 October 2021.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:458–81.
- Castro ND, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, Socié G, Molina JM. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:879–83.

- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed 24 April 2020.
- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PAH, Milligan D. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100(5):1619–27.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED, Sullivan KM. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:515–22.
- Chou J, Nancy MS, Kernan A, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, Knowles MA, Papadopoulos EB, Copeland C, TorokCastanza J, Zakak N, Ruggiero J, Small TN. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1708–13.
- Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):23–32.
- Coomes SM, Hubbard LL, Moore BB. Impaired pulmonary immunity post-bone marrow transplant. *Immunologic Research*. Advance online publication. 2010.
- Dalton HR, Saunders M, Woolson KL. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad*. 2015;1(1):23–9.
- De Keukeleire S, Reynders M. Hepatitis E: an underdiagnosed, emerging infection in nonendemic regions. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:288–91.
- Deeg J, Socie G. Malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood*. 1998;91(6):1833–44.
- Dubberke ER, Riddle DJ. *Clostridium difficile* in solid organ transplantation recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S35–40.
- EBMT. COVID-19 task force guidance. 2021. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>. Accessed 22 November 2021.
- Enrico Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Benedetto BB. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Escuissato D, Emerson G, Marchiori E, de Melo RG, Inoue C, Pasquini R, Muller N. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185:608–15.
- Fei Zhou MD, Ting Yu MD, Ronghui Du MD, Guohui Fan MS, Ying Liu MD, Zhibo Liu MD, Jie Xiang MS, Bin Song MS, Xiaoying Gu PD, Lulu Guan MD, Yuan Wei MS, Hui Li MD, Xudong Wu MS, Jiuyang Xu MD, Shengjin Tu MD, Yi Zhang MD, Hua Chen MD, Cao PB, MD. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Forslöw UU, Remberger M, Nordlander AA, Mattsson JJ. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945–50.
- Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology*. 2012;26(572–575):580–2.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5684–8.
- Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S41–9.
- Gea-Banacloch J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchoff L, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:489–94.
- Girmeria C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, Aversa F, Citterio F, Cillo U, Cozzi E, Gringeri E, Baldanti F, Cavallo R, Clerici P, Barosi G, Grossi P. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transpl*. 2019;33(10):e13666.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113:2019–40.
- Grant M, Cooke L, Bhatia S, Forman S. Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing interventions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(1):E1–8.
- Gratwohl A, Brand R, Frassonni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:757–69.
- Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P, Li LJ. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol*. 2015;64:209–216.

- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARSCoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941–50.
- Hamad R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:25–39.
- Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114:4002–8.
- Hill J. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnosis and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):584–90.
- Ho V, Weller E, Lee S. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:223–9.
- Hyman J. Neutropenic patients-Are they receiving their antibiotics on time? *Nurs Monogr*. 2005;2005:15–8.
- Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol*. 2012;2012:230173.
- Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Pediatr*. 2021;9:705179.
- International Council of Nurses. The ICN Code of Ethics. Geneva, Switzerland. 2012.
- Paterson C, Gobel B, Gosselin T, Haylock PJ, Papadopoulou C, Slusser K, Rodriguez A, Pituskin E. Oncology nursing during a pandemic: Critical reflections in the context of COVID-19. *Semin Oncol Nurs*. 2020;36(3):151028–S0749208120300437 151028. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151028>.
- Ihendyane N, Sparrelid E, Wretling B, Remberger M, Andersson J, Ljungman P, Ringden O, Henriques Normark B, Allen U, Low DE, Norrby-Teglund A. Viridans streptococcal septicemia in neutropaenic patients: role of proinflammatory cytokines. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):79–95.
- Ji Y, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Han W, Zhang XH, Huang XJ. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:759–64.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;1(27):116–38.
- Kamboj M, Shah M. Vaccination of the stem cell transplant (SCT) recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am*. 2019;33(2):593–609.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:689–92.
- Kaplan R, Bashoura L, Shannon VR, Dickey BF, Stover DE. Noninfectious lung infiltrates that may be confused with pneumonia in the cancer patient. In: Safdar A, editor. *Principles and practice of cancer infectious diseases*. London: Churchill Livingstone; 2011. p. 153–65.
- Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:67–80. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0350-4>.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care*. 2004;170:22–48.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungör T, Höngör M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62.
- Lau GKK, Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis virus infections in patients with cancer. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 322–3.
- Lin M, Weinstein R, Hayden MK. Multidrug-resistant organisms: epidemiology and control. In: Jarvis WR, editor. *Bennett & Brachman's hospital infections*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 198–9.
- Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Belen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell (HSC) recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:428–31.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett*. 2019;593(24):3571–82.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infectious diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:481–6.
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour P, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:2071–6.

- Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in hematopoietic stem cell transplant. *Med J Hemat Infect Dis.* 2009;1:3.
- Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):585–96.
- Mank APM, Schoonenberg C, Bleeker K, Heijmenberg S, de Heer K, Marinus H, van Oers J, Kersten MJ. Early discharge after high dose chemotherapy is safe and feasible: a prospective evaluation of 6 years of home care. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(7):2098–104.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liunbruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus.* 2015;13:6–20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134–41.
- Marty F. A phase 3 randomized study of maribavir (MBV) versus investigator-assigned antiviral therapy (IAT) for the treatment (Tx) of refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic cell transplant (HCT) or solid organ transplant (SOT) recipients. In: The 2021 TCT meetings digital experience. 2021. Abstract LBA2.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Cetermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433–44.
- Masszi T, Mank AP. Chapter 10. Haematopoietic stem cell transplantation. In: *Handbook EBMT supportive care page.* Cham: Springer; 2012. p. 157–9.
- Mattson M. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:325–8.
- Meijer E, Bolland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:647–57.
- Merck A and Ridgeback A. Biotherapeutics provide update on results from MOVE-OUT study of molnupiravir, an investigational oral antiviral medicine, in at risk adults with mild-to-moderate COVID-19. *Business Wire.* 2021. Accessed 24 December 2021.
- Morley G, Grady C, McCarthy J, Ulrich CM. *Hastings Cent Rep.* 2020. <https://doi.org/10.1002/hast.1110>.
- Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol.* 2010;59:829–33.
- Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2013;88:477–84.
- NHS England Green Book. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf. Accessed 18 October 2021.
- Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, Patkin A, Shearn P, Snowden JA. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. *Br J Haematol.* 2021;192:467–73.
- Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22:219–37.
- Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med.* 1981;70(3):631–7.
- Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice.* 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
- Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Fliedner M, Marquiles A, Sharp L. Guidance for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):61–72.
- Rasch L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:163–7.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, Pefault de Latour R, Ferry C, Rocha V, Molina J, Bergeron A, Devergie A, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica.* 2007;92:1254–7.
- Roychowdhury M, Pambuccian S, Aslan D, Jessurun J, Rose A, Manivel J. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:366–71.

- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Sharma S, Nadrous H, Peters S, Tefferi A, Litzow M, Aubry M, Afessa B. Complications in adult blood and marrow transplant recipients. *Chest*. 2005;128:1385–92.
- Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blease M, Bonilla F, Comley M, Cunningham C, Filipovich A, Fuleihan R, Gelfand E, Hernandez-Trujillo V, Holland S, Hong R, Lederman H, Malech MS, Notarangelo L, Ochs H, Orange J, Puck J, Routes J, Stiehm E, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts medical advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961–6.
- Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, Soudack M. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency—imaging characteristics. *Pediatr Radiol*. 2016;46:237. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3464-z>.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3:143–57.
- Specter S. *Clinical virology manual*. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2009.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grig A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:657–64.
- Stephens JML. *Hematopoietic stem cell transplantation. A manual for nursing practice*. 2nd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2013.
- Storch GA. *Essentials of diagnostic virology*. 1st ed. New York: Academic; 2000.
- Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in haematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:383–92.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL- 6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803–11.
- Swerdlow AJ, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: World Health Organisation Press; 2008.
- Thomas CFJ, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350:2487–98.
- Thomson KJ, Har DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1065–9.
- Todd J, Schmidt M, Christian J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients: reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract*. 1999;7(4):205–7.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh M. Guidelines for preventing infectious complications among Haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143–238.
- Torres HA, Chong PP, Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwen M. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1870–82.
- Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Greenberg D, Mehta J. Questioning the role of a neutropenic diet following Hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–90.
- Tripathi N, Sapra A. Gram staining. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;79(2):195–207.
- Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin N Am*. 2010;48:141–55.
- Turale S, Meechamnan C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev*. 2020;67:164–7.
- Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol*. 2012;25(4):682–707.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95:1435–55.
- Van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, van Boxtel RT, Kessels AG, Voss GB, Schouten HC. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1080–4.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11):2155–63.

- Weston D. Clostridium difficile. In: Fundamentals of infection prevention and control. Theory and practice. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 332–9.
- WHO Director General. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Accessed 27 October 2021.
- Wilson D, Drew R, Perfect J. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. Mycopathologia. 2009;168:313–27.
- World Health Organisation. Health workforce nursing and midwifery. 2020. Available at https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/. Accessed 23 April 2020
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009;44:471–82.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2005;40(7):932–40.
- Zuccotti G, Strasfeld L, Weinstock DM. New agents for the prevention of opportunistic infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:1669–79.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purché si fornisca una citazione appropriata degli autori originali e della fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti in questo capitolo sono incluse nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di credito sul materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o supera l'uso consentito, è necessaria l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Il trapianto nelle diverse età

9

Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink e Sarah Jayne Liptrott

Abstract

Sebbene i principi base del TCSE rimangano gli stessi, a prescindere dall'età del paziente, è opportuno tenere conto di una serie di ulteriori, importanti considerazioni relative al trapianto dei pazienti più giovani, più anziani e in età adolescenziale. I principi delineati in questo capitolo servono da valido promemoria a supporto dell'erogazione di cure incentrate sul paziente e adeguate all'età. Questo capitolo si concentra inizialmente sul trapianto nel bambino e sui relativi aspetti fisiologici e psicosociali. In un secondo momento, saranno trattate le sfide infermieristiche nella popolazione AYA (Adolescent And Young Adult). Il capitolo termina con una serie di considerazioni relative a trattamento e assistenza dell'adulto più anziano.

Parole chiave

TCSE · Pediatrico · AYA · TYA · Pazienti anziani · Fragile · Problemi geriatrici · Valutazione geriatrica · Informazione del paziente · Processo decisionale

9.1 Il trapianto nel bambino

Il TCSE offre la possibilità di curare pazienti pediatrici affetti da malattie delle cellule del sangue. In Europa, vengono eseguiti trapianti in circa 5000 bambini ogni anno. Nell'arco dell'infanzia, è possibile identificare diverse fasi di crescita e sviluppo. Sottoporsi a TCSE ha un impatto significativo sui bambini, nonché sui loro genitori e fratelli/sorelle, soprattutto se svolgono un duplice ruolo, di familiare e donatore familiare. Negli ultimi decenni, si è assistito a un radicale miglioramento nella capacità di curare bambini affetti da patologie acquisite o ereditarie del sistema ematopoietico. Attualmente, oltre l'80% dei bambini con tumore guarisce dalla

A. Castagna

Unità di Oncoematologia Pediatrica e TCSE,
Ospedale Donna e Bambino – Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata (AOUI) Verona, Verona, Italia
e-mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

H. Mekelenkamp (✉)

Willem-Alexander Children's Hospital, Department
of Pediatrics, Leiden University Medical Centre,
Leiden, Paesi Bassi
e-mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

L. Mcmonagle

Children and Young Peoples Cancer Service,
University College London Hospital, Londra,
Regno Unito
e-mail: lisa-marie.mcmonagle@nhs.net

M. Kenyon

Department of Haematological Medicine, King's College
Hospital NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito
e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

C. Eeltink

Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis, Hoorn,
Paesi Bassi
e-mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott

Ospedale Regionale Bellinzona e Valli e Istituto
Oncologico della Svizzera Italiana. Ente Ospedaliero
Cantonale, Bellinzona, Svizzera
e-mail: SarahJayne.Liptrott@coc.ch

©Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_9

malattia (Gatta et al. 2014). Questo incredibile risultato è uno dei più grandi trionfi nella storia della medicina ed è il risultato di numerosi fattori, compresi gli sviluppi conseguiti nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) del paziente pediatrico. I progressi delle terapie dedicate al bambino malato sono stati compiuti nell'ambito di vari trattamenti, tra cui la chemioterapia, la chirurgia, la radioterapia, il TCSE e la terapia cellulare CAR-T. Sebbene queste terapie abbiano prodotto un miglioramento significativo negli esiti delle malattie infantili, rimane spazio per ulteriori avanzamenti.

9.1.1 Ruolo dell'EBMT nel TCSE pediatrico

I progressi ottenuti in questo particolare settore sono legati ai cambiamenti intervenuti negli approcci al TCSE. Il ruolo e lo stato del trapianto si sono evoluti. Non è più considerato una terapia di salvataggio per pazienti in condizioni disperate, rappresenta semmai l'attuale trattamento di elezione per molte malattie. A livello europeo, la storia del TCSE pediatrico è iniziata in Polonia nel 1949 (Raszek-Rosenbusch), con la trasfusione terapeutica di midollo osseo in bambini affetti da leucemia e altre malattie del sangue. Gli sviluppi successivi nel TCSE pediatrico sono stati favoriti dalla creazione nel 1974 della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). L'obiettivo della società rimane quello di promuovere tutti gli aspetti associati al TCSE. Dalla nascita della EBMT Society nel 1974, sono stati istituiti vari gruppi di lavoro e nel 1995 il Consiglio dell'EBMT ha fondato il Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Poco dopo, il registro dell'EBMT ha iniziato ad analizzare gli esiti del trapianto nei bambini e negli adolescenti, favorendo un approfondimento delle conoscenze che ha a sua volta guidato i cambiamenti e gli sviluppi conseguiti nel settore. Il continuo progresso e la costante evoluzione del TCSE pediatrico in Europa hanno portato all'affermarsi del TCSE come procedura terapeutica standard nell'oncoematologia e immunologia pediatrica.

Il numero di bambini e adolescenti sottoposti a TCSE è in costante aumento dagli anni '80. È chiaro che una stretta collaborazione tra le unità TCSE, a livello nazionale e internazionale, facilita la risoluzione delle difficoltà comunemente incontrate

con questo complesso trattamento. La portata della collaborazione tra i membri dell'EBMT è confermata dalle indagini condotte annualmente dall'EBMT sull'attività trapiantologica.

Negli ultimi 30 anni, sono stati riportati più di 800.000 TCSE in 715.000 pazienti (Passweg et al. 2021). Tra il 2016 e il 2020, il numero di TCSE pediatriche eseguiti annualmente è oscillato tra 4690 e 5368; di questi, il 25% era di tipo autologo (Passweg et al. 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

Le indicazioni principali per i TCSE pediatriche sono le malattie maligne mieloidi e linfoidi e una serie di disturbi non maligni (Passweg et al. 2021, 2022). L'elevata percentuale di trapianti allogenici eseguiti in ambito pediatrico è in gran parte legata alle caratteristiche delle malattie pediatriche suscettibili di trapianto, come emoglobinopatie, immunodeficienze, forme di disregolazione immunitaria e malattie metaboliche.

9.1.2 Crescita e sviluppo del bambino

È importante conoscere e comprendere le fasi di sviluppo di neonati e bambini, in quanto il riconoscimento delle età, delle fasi, delle tappe fondamentali comuni e delle capacità consente all'infermiere di rapportarsi con i bambini e i loro familiari in modo adeguato. La conoscenza dei normali processi di crescita e sviluppo fornisce all'infermiere le risorse necessarie per identificare eventuali ritardi nello sviluppo. Crescita e sviluppo sono un unico processo, che inizia durante la gravidanza e continua per tutta l'infanzia e fino all'adolescenza. Mentre la crescita è un cambiamento nelle dimensioni e nella struttura del corpo, lo sviluppo è un cambiamento nella sua funzione.

Con il termine di crescita infantile si indicano i progressivi cambiamenti strutturali e fisiologici nelle dimensioni del corpo di un bambino. Con la crescita fisica, il bambino raggiunge l'altezza definitiva e un peso adeguato e tutti i suoi organi aumentano di dimensioni. Le misurazioni di peso, lunghezza, circonferenza cranica, composizione corporea ed eruzione dentale aiutano nella valutazione della crescita fisica normale e standard (Mona 2015).

Lo sviluppo infantile riguarda la capacità di un bambino di intraprendere processi più complessi

via via che matura. Lo sviluppo del bambino è suddiviso in specifiche aree, per esempio motoria, linguistica, cognitiva, comportamentale ed emotiva.

9.1.3 Il bambino e l'esperienza della malattia

Il bambino è consapevole della condizione della propria malattia e, spesso, della sua gravità, a prescindere dall'età (Badon and Cesaro 2015). Tale consapevolezza deriva principalmente dalla percezione dei cambiamenti che avvengono nel suo corpo e nel suo stato di benessere. Inoltre, la consapevolezza della malattia di un bambino è determinata dal suo livello di funzione cognitiva, dalle esperienze precedenti, dalla struttura psicoemotiva e dalla qualità delle relazioni stabilite con le figure di riferimento. Questi fattori influiscono sulla capacità di un bambino di comprendere il senso e il significato di quanto gli sta accadendo, nonché sulla sua risposta all'evento.

9.1.3.1 Ricovero

Il bambino è sensibile all'esperienza di disconnessione imposta dalla malattia. La malattia agisce come un evento di rottura nella vita del bambino e altera il modo in cui il suo corpo viene considerato e trattato. Il ricovero modifica l'ambiente fisico e relazionale, il contesto emotivo e lo stile educativo abituale.

Durante il ricovero, il mondo del bambino si trasforma; per esempio, vengono meno le responsabilità e molte regole scompaiono o vengono sostituite. Il bambino diventa oggetto di misure terapeutiche, talvolta con scarsa considerazione per la privacy o la riservatezza, e viene separato dal proprio mondo. Se questa disconnessione rimane entro i limiti di tolleranza del bambino, viene assorbita nel suo normale processo di sviluppo. D'altra parte, se tali limiti vengono superati, la disconnessione si traduce in un'esperienza traumatica e diventa essa stessa una fonte di ansia e stress (Badon and Cesaro 2015).

Il bambino spesso non ha la capacità di comprendere le cause e la logica degli eventi che lo portano improvvisamente a essere escluso dal proprio ambiente familiare, separato da figure significative e affidato alle cure di estranei. Il bambino tenderà a vivere il ricovero con un senso di pericolo che deriva principalmente

dall'incapacità di comprendere e controllare il genitore assente (Badon and Cesaro 2015).

9.1.4 L'esperienza del TCSE

Il TCSE è generalmente un trattamento elettivo programmato. I bambini affetti da una malattia maligna e sottoposti a trapianto hanno spesso ricevuto trattamenti precedenti, sono già stati ricoverati per il trattamento di complicanze quali febbre, dolore, mucosite, nausea e vomito e hanno già vissuto periodi di isolamento. Questa esperienza di malattia è diversa per i pazienti con patologie non maligne. I bambini con patologie non maligne e i loro assistenti si trovano talvolta di fronte a una malattia grave poco prima del TCSE, senza avere alcuna esperienza di trattamento. D'altra parte, molte patologie non maligne sono associate a condizioni ereditarie, il che significa che i pazienti hanno dovuto affrontare la malattia (il suo carico) fin dalla prima infanzia. Il bambino ricoverato riceve un supporto importante dalla sua famiglia. Gli assistenti vengono invitati a partecipare attivamente alle cure del bambino e, durante il periodo del trapianto, un assistente di solito rimane con il bambino per tutta la durata del ricovero. L'esperienza del TCSE non deve ostacolare la crescita psicosociale del bambino e può persino contribuire a favorirne lo sviluppo e l'autostima. Gli infermieri giocano un ruolo fondamentale nel fornire supporto emotivo al bambino e all'assistente familiare e possono aiutare il bambino a comprendere la sua condizione e a superare le emozioni negative.

9.1.4.1 L'esperienza del TCSE per il paziente pediatrico

Il TCSE è una procedura terapeutica intensiva e offre una possibilità di guarigione, ma allo stesso tempo può generare una gamma di sensazioni quali ansia, depressione, problemi comportamentali, problemi psicosociali e reazioni post-traumatiche da stress (Packman et al. 2010).

Molti di questi problemi derivano dai lunghi ricoveri, con la lontananza da casa, da scuola e dagli amici che essi comportano, dall'isolamento e dalle incertezze riguardo al futuro. Questi fattori contribuiscono a generare alti livelli di emotività al momento del ricovero e, secondo i dati pubblicati, si intensificano fino a 1 settimana dopo

il TCSE (Phipps et al. 2002). Il paziente pediatrico sottoposto a TCSE può essere ricoverato più volte e i ricoveri possono talvolta durare fino a 1 anno o più, a seconda della gravità delle complicanze. Il TCSE e le sue conseguenze immediate e tardive incidono significativamente sul benessere fisico, emotivo, cognitivo e sociale del bambino e, di conseguenza, ne compromettono gravemente la qualità della vita (QoL).

QoL

Tutte le fasi del TCSE possono incidere sulla QoL, inclusi il pre-trapianto, il periodo acuto post-TCSE e durante l'isolamento e il reinserimento nella vita dopo la dimissione dall'ospedale. I fattori pre-trapianto predittivi della QoL includono il funzionamento familiare e le risorse individuali. È stato segnalato che, durante il ricovero, i bambini sottoposti a TCSE presentano bassi livelli basali di QoL. Tuttavia, la QoL migliora già a distanza di alcuni mesi dal TCSE, ritornando ai livelli basali nell'arco di alcuni anni (Tremolada et al. 2009) e risultando paragonabile a quella dei coetanei sani nella maggior parte dei bambini (Di Giuseppe et al. 2020).

Impatto cognitivo

L'effetto del TCSE sulle capacità cognitive può differire a seconda dell'età al momento del TCSE e dei regimi di condizionamento, ovvero regimi con irradiazione corporea totale (TBI) rispetto a regimi non-TBI. Più piccolo è il bambino al momento del TCSE, maggiore è il rischio di deficit nel quoziente intellettivo, nei risultati scolastici, nelle abilità motorie fini e nella memoria. Nel bambino con buon livello di sviluppo cognitivo al momento del TCSE, il rischio di deterioramento cognitivo può essere minore (Barrera et al. 2007).

Salute mentale e problemi emotivi

Molti pazienti pediatrici sottoposti a TCSE mostrano un adattamento psicosociale stabile o ritornano al funzionamento basale 1-2 anni dopo il TCSE. Tuttavia, alcuni studi descrivono una morbilità psichiatrica nei sopravvissuti al TCSE superiore rispetto alla popolazione generale; tale morbilità sembra essere correlata a un livello di istruzione inferiore e a un periodo post-TCSE più breve. Inoltre, un periodo post-TCSE più breve, un numero maggiore di infezioni gravi, un punteggio sintomatologico elevato e un basso livello di

istruzione sono fattori predittivi di maggiore sofferenza psicosociale (Tremolada et al. 2009).

Tale sofferenza psicosociale non è limitata all'immediato periodo post-trapianto, possono esservi problemi anche in una fase più tardiva. A 1 anno dal TCSE, quando molti sopravvissuti tornano a scuola, il loro livello di funzionamento scolastico risulta inferiore rispetto a quello atteso per l'età. Possono essere descritti dai coetanei come bambini più assenti da scuola, con minori probabilità di essere scelti come migliori amici, meno atletici e meno attraenti; nel caso abbiano vissuto lunghi periodi di isolamento, possono mostrare un deficit di sviluppo in termini di capacità di socializzazione e comunicazione (Packman et al. 2010). Esiste anche la possibilità di problemi a lungo termine nel comportamento emotivo e sociale.

Depressione e ansia

I bambini sottoposti a TCSE costituiscono un gruppo ad alto rischio di sviluppo di depressione e ansia (Chang et al. 2012; Manookian et al. 2014). I fattori che vi contribuiscono includono:

- Trattamenti medici intensivi
- Isolamento in camera singola (Packman et al. 2010)
- Preoccupazioni genitoriali (Asadi et al. 2011)
- Incertezza e perdita di controllo (Manookian et al. 2014)

Sostegno e promozione di strategie di adattamento sane

Il trapianto deve essere visto come un'opportunità di speranza verso un futuro sano e una felicità duratura per il bambino. Se il bambino mantiene questo atteggiamento positivo, confidando nella guarigione, può avere una risposta positiva al trattamento e superare le complicanze (Manookian et al. 2014).

Come prevedibile, la maggior parte dei bambini avverte un sentimento di paura durante il processo TCSE. Tale sentimento può essere correlato a una mancanza di informazioni o di comprensione della condizione del bambino e della procedura di trapianto. Fornire risposte chiare e comprensibili alle domande del bambino circa la malattia, il trattamento e la prognosi può aiutarlo a sentirsi rassicurato e più tranquillo. La ricerca di informazioni è un'importante strategia di adattamento per i bambini sottoposti a TCSE.

Per poter comunicare e fornire informazioni in modo corretto, è necessario tenere conto dello stato di sviluppo e della condizione psicologica del bambino.

Le strategie di adattamento utilizzate per gestire un fattore di stress medico o psicosociale percepito possono cambiare nel tempo in base a fattori personali e al contesto. Il bambino può utilizzare diverse strategie di adattamento, spesso classificate come segue:

- Approccio (ovvero, ricerca di informazioni)
- Evitamento (ovvero, distrazione o distanziamento)
- Focalizzazione sul problema (ovvero, orientamento alla risoluzione del problema)
- Focalizzazione sulle emozioni (ovvero, ricerca di supporto emotivo)

Inoltre, Bingen et al. (2012) hanno osservato che il pensiero illusorio, la distrazione, la ristrutturazione cognitiva e il sostegno sociale vengono utilizzati sia prima che dopo il TCSE. La musicoterapia può essere di supporto ai bambini durante la degenza ospedaliera e può avere un effetto positivo sulla QoL (Ugglia et al. 2018, 2019; Yates et al. 2018).

Supporto sociale

Il supporto sociale include la percezione individuale di una considerazione positiva nelle relazioni con gli altri, la sensazione di essere amato, di far parte di un gruppo, la rassicurazione circa il proprio valore e la possibilità di contare su alleanze affidabili (Barrera et al. 2007). Il supporto sociale risulta essere la forma di supporto più efficace per un bambino sottoposto a TCSE, a prescindere che provenga da familiari, amici, insegnanti, compagni di classe e operatori medici, infermieristici e psicosociali. È sia strumentale che emotivo e può essere fornito al bambino direttamente, sotto forma di visite ospedaliere, o con strumenti di telecomunicazione (per es., videochiamate, conversazioni telefoniche o messaggi di testo, siti di social network online ed e-mail). Un supporto sociale maggiore o percepito più positivamente è risultato associato a un adattamento vantaggioso, a un livello minore di stress e a una maggiore autostima nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE (Barrera et al. 2007).

È importante che il bambino possa beneficiare del sostegno dei propri fratelli/sorelle. Esso può

umentare la tolleranza alle difficoltà incontrate durante il TCSE e favorire il miglioramento e la guarigione. Durante questo periodo, possono svilupparsi profonde amicizie tra fratelli, alimentate dal desiderio di essere maggiormente d'aiuto, specialmente quando il familiare malato si sente solo. Se le cellule staminali vengono donate da un fratello/sorella, il bambino malato prova sentimenti più positivi nei suoi confronti (Manookian et al. 2014).

9.1.4.2 L'esperienza genitoriale del TCSE

Quella del TCSE è un'esperienza sconosciuta, terribile, angosciata e stressante per i genitori del bambino che si sottopone a questo trattamento (Asadi et al. 2011).

Se ne conoscono diverse ragioni centrate sul paziente, tra cui:

- Pressioni familiari e finanziarie
- Sentimenti di colpa
- Solitudine
- Disperazione
- Paura della recidiva di malattia
- Trasferimento nella sede del centro trapianti
- Necessità di dividersi tra due nuclei familiari separati
- Pendolarismo tra casa e centro trapianti
- Altre responsabilità familiari e di assistenza
- Cambiamenti relativi al lavoro
- Lunghe degenze ospedaliere
- Consenso informato genitoriale alla procedura di TCSE
- Aderenza alla terapia
- Complicanze correlate al TCSE

Durante il TCSE, i genitori sviluppano elevate aspettative di esito positivo e temono un possibile insuccesso. La condizione del bambino può causare stress, ansia e depressione genitoriali. L'esaurimento fisico, emotivo e cognitivo, o burnout, dei genitori può influire negativamente sulla loro capacità di soddisfare le esigenze del bambino. Potrebbero trovarsi in grave crisi e non essere in grado di assistere il proprio figlio o di svolgere i ruoli genitoriali tradizionali e, di conseguenza, provare sentimenti di disperazione, angoscia e colpa. Le reazioni psicologiche genitoriali possono a loro volta influire negativamente sul bambino. Il carico psicologico sui genitori non viene meno nel momento in cui il bambino viene dimesso dal reparto. Il burnout

nelle madri e nei padri è associato a numero e gravità degli effetti tardivi nel bambino fino a 5 anni dopo il TCSE (Norberg et al. 2014). Si raccomanda che i genitori di un bambino sottoposto a TCSE siano seguiti e ricevano un sostegno psicologico specialistico, in particolare nel caso in cui il bambino soffra di effetti tardivi.

La strategia di adattamento più comune tra le famiglie è il ricorso al supporto sociale. Le interazioni dei genitori con la propria rete di supporto possono alleviare lo stress e consentire ai genitori di adattarsi. Alcuni genitori trovano che la comunicazione con i familiari di altri pazienti aiuti ad acquisire informazioni, condividere esperienze e assumere il controllo delle proprie emozioni per ridurre la paura e facilitare l'adattamento (Badon and Cesaro 2015). I caregivers cercano di far fronte alla situazione anche attraverso una partecipazione attiva, impegnandosi e ponendo domande relative alla malattia medica del bambino e alle procedure necessarie per aiutarlo. I genitori che hanno ricevuto un training cognitivo-comportamentale di gruppo per "l'inoculazione dello stress" sono risultati presentare punteggi di ansia inferiori e punteggi più alti in termini di autoaffermazione positiva (Packman et al. 2010).

Sempre più spesso, i genitori fungono da donatori aploidentici per il figlio malato. Essere genitore e donatore crea un duplice ruolo, il che può essere vissuto in modo diverso a seconda degli esiti del TCSE. I genitori che si trovano a svolgere tale duplice ruolo necessitano di una guida e di un follow-up specifici (van Walraven et al. 2012; Aguilera et al. 2022; Schaefer et al. 2022).

Creazione di un'alleanza terapeutica

I genitori e il team sanitario devono unirsi per stringere un'alleanza terapeutica. Se del caso, i genitori vanno integrati nel team sanitario multidisciplinare. Le spiegazioni del team sanitario riguardo alla procedura trapiantologica possono aiutare i genitori a comprendere meglio le proprie condizioni e, di conseguenza, alleviare la loro ansia e la paura dell'incertezza e contribuire a ridurre ulteriormente il loro carico emotivo. I genitori possono essere aiutati dai professionisti a discutere le proprie convinzioni sul concetto di "buon genitore". Tali convinzioni includono le definizioni personali dei genitori su come essere un "buon genitore" durante il

percorso di trattamento, come per esempio nel prendere decisioni (Neumann et al. 2021).

9.1.4.3 L'esperienza del TCSE per il donatore fratello/sorella

I donatori fratelli/sorelle compatibili vengono spesso preferiti rispetto ai donatori non correlati in virtù del minor rischio di complicanze. La maggior parte dei familiari trova gratificante l'esperienza della donazione, malgrado alcune preoccupazioni riguardo al processo di donazione in sé (Pentz et al. 2014). I donatori fratelli/sorelle partecipano attivamente agli sforzi verso il raggiungimento della guarigione del familiare malato. Essi svolgono un duplice ruolo: come familiari, vivono le difficoltà di una malattia potenzialmente letale di un fratello/sorella; come donatori, sono esposti a una procedura medica invasiva, che aggiunge ansia, stress e incertezza e li pone in una situazione complessa (Munzenberger et al. 1999; Williams et al. 2003). In presenza di un forte legame tra fratelli, si può ipotizzare con maggiore sicurezza che la donazione sarà di beneficio psicologico per il donatore (Vogel 2011). Tuttavia, i donatori fratelli/sorelle sono a rischio di manifestare disturbi emotivi, come reazioni post-traumatiche da stress, ansia e bassa autostima, che potenzialmente possono portare allo sviluppo di risposte di stress a lungo termine (Packman et al. 2010). Occorre prestare attenzione alla possibile insorgenza di tali problematiche. Nell'iter pre-trapianto, i potenziali donatori possono provare ansia e paura riguardo alle procedure utilizzate per l'accertamento della loro idoneità e durante il processo di donazione vero e proprio (Bauk and Andrews 2013). Mentre i fratelli/sorelle compatibili possano sentirsi contenti e orgogliosi di poter donare, quelli non compatibili possono provare sentimenti di inadeguatezza o rifiuto e sentirsi esclusi dal processo trapiantologico. Una volta che la tipizzazione HLA ha confermato la compatibilità di un fratello/sorella, l'iter per la maggior parte dei donatori di cellule staminali ematopoietiche prevede la determinazione dei rischi sia per il ricevente che per il donatore. È anche importante considerare che i vari test a cui viene sottoposto possono risultare stressanti per il donatore pediatrico e l'importanza di spiegarne la necessità non può essere sottovalutata. Il processo di valutazione può avere un impatto significativo sulla famiglia. Nel 2010, l'American Academy of Pediatrics (Accademia americana di pediatria) ha

pubblicato una dichiarazione di intenti in merito ai bambini che svolgono il ruolo di donatori di cellule staminali ematopoietiche. In termini etici, i bambini possono fungere da donatori se vengono soddisfatti cinque criteri:

1. Non vi è alcun familiare adulto istocompatibile che sia equivalente dal punto di vista medico e sia disposto a, e in grado di donare.
2. Donatore e ricevente sono legati da un rapporto personale stretto ed emotivamente positivo.
3. Esiste una ragionevole probabilità che il ricevente trarrà beneficio dalla procedura.
4. I rischi clinici, emotivi e psicosociali per il donatore sono ridotti al minimo e sono ragionevoli in rapporto ai benefici attesi per il donatore e per il ricevente.
5. Si è ottenuta l'autorizzazione dei genitori e, se pertinente, l'assenso del bambino. Si raccomanda inoltre che per tutti i donatori che non hanno raggiunto la maggiore età venga nominato un "donor advocate" (sostenitore del donatore) o altra figura simile, dotata di esperienza nello sviluppo pediatrico (Committee on Bioethics 2010).

Il processo del TCSE può rafforzare l'affiatamento familiare, migliorare i rapporti con il fratello/sorella malato e generare un senso di orgoglio e felicità riguardo alla donazione (Vogel 2011; Hutt et al. 2015). Wiener et al. (2007) hanno riscontrato che i donatori più giovani si concentrano maggiormente sul dolore della donazione e tendono a manifestare bassa autostima, ansia e depressione. Al contrario, i donatori fratelli/sorelle più grandi riferiscono livelli inferiori di ansia, probabilmente perché in grado di pensare al processo di donazione da una prospettiva più globale.

Studi sugli aspetti fisici e sulla sicurezza della raccolta di cellule staminali in fratelli/sorelle pediatriche hanno concluso che si tratta di una procedura sicura, anche nei bambini piccoli (Pulsipher et al. 2005; Styczynski et al. 2012). Esistono potenziali rischi fisiologici ed effetti collaterali associati alla donazione; i più comuni sono dolore, affaticamento e alterazioni transitorie della conta leucocitaria, dell'emoglobina e dei valori piastrinici. Nei giorni immediatamente successivi alla donazione, il personale deve valutare attentamente il donatore per individuare eventuali segni di sanguinamento, infezione e

altre complicanze acute della procedura. Sentirsi responsabili dell'esito del trapianto è fonte di notevole preoccupazione per i donatori fratelli/sorelle. Il mancato adattamento e la scarsa capacità di far fronte alla situazione nei donatori fratelli/sorelle possono essere attribuiti in parte alla mancanza di informazioni sul processo di trapianto (Wiener et al. 2007).

L'infermiere può avere un ruolo significativo nel ridurre lo stress e l'ansia del donatore fratello/sorella riguardo all'imminente donazione. Fornendo informazioni sulla procedura in maniera accurata e adeguata all'età, l'infermiere può inoltre aiutare il bambino a prepararsi all'esperienza e ad adattarvisi più rapidamente. Queste informazioni rendono più prevedibili procedure mediche che possono spaventare il bambino, aumentando così la probabilità di un'esperienza meno stressante e di un recupero più rapido. L'infermiere può anche creare occasioni in cui esprimere emozioni, preoccupazioni e domande al fine di gestire l'ansia e il senso di colpa, coinvolgere i genitori nella preparazione e nel follow-up del donatore per garantire la comunicazione tra familiari durante il TCSE e organizzare un tour dell'ospedale e una presentazione del personale.

9.1.5 Assistenza infermieristica centrata sui pazienti sottoposti a TCSE e sugli assistenti

Gli aspetti psicologici ed emotivi dell'esperienza pediatrica sono complessi e articolati. Gli operatori sanitari che si prendono cura del bambino malato devono essere i suoi ascoltatori privilegiati e mostrarsi ricettivi al suo punto di vista, creando occasioni di confronto.

9.1.5.1 Il rapporto tra infermiere, assistente e bambino

L'approccio del team pediatrico è fortemente caratterizzato da metodi interpersonali e comunicativi incentrati sulla comprensione empatica, sul sorriso, sulla pazienza e sulla gentilezza. La relazione tra infermieri e bambini, ma soprattutto tra infermieri e genitori, è difficile da sintetizzare. Tuttavia, questa triangolazione coinvolge molti meccanismi, ruoli e funzioni e influisce su diversi aspetti della personalità e del carattere.

9.1.5.2 Coinvolgimento dell'infermiere nell'assistenza ai bambini sottoposti a TCSE

Per adottare una comunicazione efficace, i professionisti devono affinare le proprie abilità di ascolto e osservazione, esercitando la capacità di trasmettere idee e sentimenti agli altri.

Informazione e rassicurazione

È attraverso un dialogo adeguato all'età che i professionisti sanitari possono spiegare al bambino malato il senso di ciò che sta accadendo, la necessità di interventi che incutono spavento, il riconoscimento e il significato delle paure. Il bambino deve sapere che non sarà mai lasciato da solo e che ogni aspetto delle sue cure sarà controllato o deciso da persone di cui si fida (Manookian et al. 2014).

Dare al bambino l'opportunità di ricevere informazioni adeguate gli permette di prendere coscienza di quanto sta avvenendo nella sua vita, acquisire maggiore familiarità con un ambiente ospedaliero che può essere percepito come ostile e collaborare al percorso di trattamento. La comunicazione relativa al processo di trapianto tra il personale assistenziale, il bambino e la famiglia può essere ulteriormente complicata dalla presenza di pareri diversi in merito a ciò che va spiegato al bambino malato. In generale, si preferisce adottare un atteggiamento che rispetti la volontà dei genitori, ma ciò può creare difficoltà nel momento in cui è il bambino stesso a chiedere o cercare altre informazioni. L'informazione, tuttavia, riduce la percezione del dolore, aumenta l'aderenza del bambino e determina un generale miglioramento della qualità della vita in ospedale (Badon and Cesaro 2015). Il bambino che riferisce una più libera espressione delle emozioni all'interno del proprio nucleo familiare mostra livelli inferiori di stress durante tutto il periodo del trapianto. Una comunicazione aperta e franca nell'ambiente familiare può favorire il benessere emotivo del bambino e aumentare ulteriormente la sua resilienza dopo il completamento della procedura TCSE (Packman et al. 2010).

Ascolto

La capacità di ascoltare ci consente di stabilire relazioni costruttive. Un'autentica attitudine all'ascolto implica attenzione, interesse, tolleranza, comprensione e accettazione dell'altro. Queste sono tutte precondizioni

necessarie per instaurare una relazione trasparente, in cui sia più facile per il bambino esprimersi e fornire informazioni su di sé. È utile incoraggiare il paziente a esprimersi liberamente perché ciò può contenerne lo stress e, inoltre, consente all'infermiere di comprendere meglio come è strutturata la sua personalità e quali difese ha messo in atto per far fronte alla situazione (Badon and Cesaro 2015).

Servizi di sostegno psicologico

I servizi di sostegno psicologico sono ben sviluppati e vengono considerati lo standard di cura nel contesto del TCSE pediatrico. Il sostegno psicologico si configura pertanto come relazione di accompagnamento di un intero sistema familiare in tutte le fasi del percorso trapiantologico. La presenza di uno psicologo accanto al bambino sottoposto a TCSE:

- Consente lo sviluppo di relazioni significative
- Facilita la comprensione della malattia del bambino in tutta la sua complessità
- Consente di formulare richieste di aiuto, esplicite o implicite, in vista delle difficoltà pratiche, organizzative, relazionali ed emotive che possono insorgere.

L'intervento va pensato in funzione dell'età, e anche se il genitore è sempre presente nella stanza di isolamento, è possibile cercare di individuare dei momenti privati tra paziente e psicologo. L'attenzione agli aspetti psicologici e psicopatologici non si realizza solo attraverso interventi specialistici, ma deve essere esercitata quotidianamente da tutti i membri del personale. Anche il personale infermieristico, se opportunamente formato, può operare nel ruolo di consulente o coach (Barrera et al. 2007).

9.1.5.3 Processo decisionale

Una parte essenziale del trattamento e delle cure prestate ai bambini sottoposti a TCSE e ai loro assistenti è il processo decisionale. Saranno prese numerose decisioni in merito al trattamento e alle cure, a partire dalla decisione riguardante il TCSE. I genitori possono vivere il processo decisionale relativo al TCSE come un piano guidato dal medico, e limitarsi a seguirlo (Pentz et al. 2012; Mekelenkamp et al. 2020). Per altri, la decisione viene affrontata o vissuta in modo più partecipativo, come nella malattia a cellule

falciformi (Bakshi et al. 2017; Khemani et al. 2018; Mekelenkamp et al. 2021). Poiché il TCSE è un trattamento intensivo che comporta possibili rischi gravi, è importante parlare con i bambini e i loro assistenti delle preferenze personali riguardo alle cure attuali e future. È necessario dedicare un tempo adeguato alla discussione di tutte le opzioni, compresi i relativi pro e contro, seguita da una conversazione su preferenze e valori, in modo da includerli nella decisione.

9.2 Il trapianto nell'adolescente e nel giovane adulto

9.2.1 Introduzione

Negli anni successivi all'inizio della pubertà, si verificano i cambiamenti forse più rapidi e formativi della vita di un giovane. Il percorso di transizione dall'età infantile all'età adulta può essere gravemente compromesso dal trattamento ospedaliero per un TCSE. I pazienti adolescenti o giovani adulti comportano un insieme unico di sfide per i professionisti sanitari ed è importante che i contesti di cura siano concepiti per far fronte e dare risposta alle particolari esigenze dei soggetti giovani e dei loro familiari. La definizione di adolescente o giovane adulto in ambito sanitario varia a livello globale. Nel Regno Unito, si ritengono adolescenti e giovani adulti (AYA) o teenager e giovani adulti (TYA) soggetti di età compresa tra 13 e 24 anni o 16 e 24 anni; tuttavia, in alcuni Paesi, anche soggetti trentenni possono essere compresi nella definizione. Nelle persone giovani è rara una diagnosi di tumore, che rappresenta meno dell'1% di tutte le nuove diagnosi di tumore nel Regno Unito, ma costituisce la seconda causa principale di decesso in questa fascia di età (TCT 2016). I numeri sono cresciuti del 10% dal 1990, rimanendo però stabili nell'ultimo decennio (Cancer Research 2022). I tumori in questa fascia di età si presentano in modo diverso rispetto a quanto accade nei bambini e negli adulti più anziani e possono essere più difficili da trattare. La rarità di un AYA con tumore che si presenta ai servizi locali causa ritardi nella diagnosi: i professionisti sanitari non riconoscono le "red flags" (indicatori di pericolo) (NHS England 2013). Gli AYA richiedono un supporto su misura per questa fascia di età; trattarli nell'ambito di

servizi pediatrici o per adulti non risponde alle loro esigenze in maniera olistica. A fronte di queste considerazioni, linee guida come quelle pubblicate dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza delle cure) mirano a modellare i servizi e l'assistenza in base alle esigenze del paziente TYA, ovvero tra i 13 e i 24 anni di età (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014). I pazienti sottoposti a TCSE necessitano di assistenza clinica a lungo termine oltre la fase acuta del trapianto e resteranno regolarmente in contatto con i medici trapiantologi e il team multidisciplinare (TMD) per un periodo di tempo significativo dopo il recupero del midollo osseo e la dimissione dall'ospedale. Le cure devono essere erogate in un ambiente adeguato all'età da professionisti sanitari esperti nell'assistenza al paziente AYA.

9.2.2 Indicazioni speciali per il TCSE nell'AYA

L'indicazione più comune per il TCSE è il trattamento del linfoma e della leucemia acuta, due malattie maligne di natura ematologica (Sureda et al. 2015). Per i pazienti con linfoma non-Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta o leucemia mieloide acuta, il TCSE viene preso in considerazione in caso di malattia ad alto rischio, refrattaria o recidivante. Nel caso del linfoma di Hodgkin, le linee guida per gli adolescenti raccomandano di evitare il TCSE se il paziente riesce a raggiungere la remissione completa (CR) dopo la prima linea di chemioterapia, in quanto questa, da sola o in combinazione con radioterapia, produce generalmente esiti a lungo termine positivi. Tuttavia, se un paziente richiede un trattamento di seconda o terza linea, la necessità di ricorrere al TCSE aumenta (Sureda et al. 2015). Le raccomandazioni standard prevedono un trapianto autologo in caso di raggiungimento della CR dopo il trattamento di seconda linea. La mancata remissione in questa fase apre la possibilità di un allotrapianto, previa però discussione ulteriore del caso durante le riunioni del TMD locale. Gli allotrapianti a piena intensità sono più utilizzati di routine nei pazienti giovani adulti rispetto alla popolazione più anziana, in quanto tali pazienti tendono a non presentare comorbilità associate

all'invecchiamento, per es. malattie cardiache, e sono pertanto in grado di tollerare regimi di condizionamento più aggressivi.

Ogni anno, un piccolo numero di TCSE viene eseguito per il trattamento di tumori solidi. Secondo i dati della British Society for Bone Marrow Transplant (BSBMT) (Società britannica per il trapianto di midollo osseo), nel 2020 sono stati eseguiti 117 trapianti su pazienti con tumori solidi di qualsiasi età residenti nel Regno Unito e in Irlanda, tutti di tipo autologo (BSBMT 2020). I tumori solidi più comuni in cui il TCSE trova indicazione includono il neuroblastoma, i tumori a cellule germinali e il sarcoma di Ewing; in questo caso, i medici ricorrono al trapianto per poter aumentare l'intensità di dose, sebbene l'uso di tale approccio si stia riducendo via via che si aprono altre linee di trattamento per queste malattie (Gratwohl et al. 2004).

9.2.3 Considerazioni sull'assistenza

9.2.3.1 Comportamenti a rischio e mancata aderenza

L'adolescenza può essere foriera di comportamenti a rischio, poiché gli adolescenti esplorano i limiti della propria crescente indipendenza. In un momento in cui ai coetanei vengono attribuite maggiori libertà, una diagnosi di tumore spesso ristabilisce un rapporto di dipendenza tra il giovane e la sua famiglia. Fumare, consumare alcol e sostanze ricreative e adottare pratiche sessuali non sicure, così come decidere il proprio grado di aderenza al trattamento, può consentire al giovane di riacquistare un certo controllo. Nel contesto del TCSE, l'adozione di comportamenti non sicuri può aumentare il rischio di tossicità d'organo e infezioni. La mancata aderenza ai farmaci di supporto, come antinfettivi e immunosoppressori, aumenta il tasso di morbilità e mortalità del TCSE. Gli adolescenti spesso si concentrano sui risultati a breve termine ed è possibile che gli effetti della mancata aderenza non siano immediatamente evidenti; questi fattori possono rafforzare il comportamento. Analogamente, se la terapia ha causato effetti collaterali immediati, per es. nausea e aumento di peso, è possibile che il paziente sia meno incline a rispettare le raccomandazioni dei medici. Ciò avrà effetti sul successo del trattamento,

considerato che l'aderenza aumenta di quasi tre volte la probabilità di ottenere un esito migliore (Taddeo et al. 2008).

Genere, stato socioeconomico ed etnia non hanno alcun impatto sull'aderenza alle cure (Kondryn et al. 2011), sebbene le difficoltà finanziarie possano influire nel caso di pazienti costretti a percorrere lunghe distanze per sottoporsi al trattamento. La depressione e un minor livello di autostima possono aumentare il tasso di non aderenza, così come la percezione della gravità della malattia. Il rapporto con la famiglia può influire sull'aderenza di un paziente giovane, con un aumento del rischio di mancata aderenza in presenza di conflitti familiari. I pazienti giovani che vengono trattati in un reparto specializzato nell'assistenza a giovani adulti hanno maggiori probabilità di aderire alle cure rispetto a quelli ricoverati in unità oncologiche per adulti, a supportare ulteriormente lo sviluppo di aree cliniche dedicate alla cura dell'adolescente e del giovane adulto. Questo argomento sarà trattato ulteriormente nell'ambito del capitolo.

I professionisti sanitari devono saper riconoscere i segnali di mancata aderenza e promuovere una conversazione aperta e franca con il paziente. La riservatezza va rispettata; tuttavia, nel caso in cui venga riferito un comportamento a rischio, i pazienti devono essere informati laddove sia necessario darne comunicazione ad altri membri del team o ad agenzie esterne. Occorre promuovere scelte di stile di vita sane, ma in un ambiente non giudicante. È importante che i pazienti giovani siano consapevoli dei confini da rispettare durante la degenza ospedaliera e delle norme di comportamento locali e le politiche operative devono supportare il personale nel contrastare eventuali comportamenti a rischio all'interno dell'ambiente di cura (TCT 2012). I professionisti sanitari che faticano a far rispettare le indicazioni ai propri pazienti devono presentare il caso ai TMD psicosociali per una discussione approfondita.

9.2.3.2 Fertilità

La fertilità è stata trattata in altre sezioni del manuale, ma questa fascia di età presenta alcune sfide del tutto peculiari, che saranno affrontate in questa sezione. La TBI e la chemioterapia di condizionamento ad alte dosi sono associate a un alto rischio di infertilità. Poiché spesso il tipo di trapianto utilizzato nel paziente TYA prevede un

approccio a piena intensità, il rischio di infertilità diventa un effetto collaterale probabile del trapianto. Se del caso, i pazienti devono essere informati in merito alle opzioni di preservazione della fertilità nell'ambito dell'iter trapiantologico e devono avere la possibilità di esplorare tali opzioni, sebbene l'urgenza di eseguire il trapianto possa renderlo difficile.

Johson e Kroon (2013) hanno riscontrato che fino al 54% degli oncologi non discuteva di fertilità con i pazienti AYA. Gli ostacoli alla comunicazione includono un imbarazzo reciproco tra il paziente TYA e il professionista sanitario quando si parla di fertilità. I medici possono adottare un approccio scherzoso con i pazienti giovani e trovare difficile affrontare argomenti sensibili (Quinn et al. 2009). I pazienti possono sentirsi confusi e spaventati riguardo ai possibili effetti del trattamento antitumorale, oppure non sono in grado di prevedere l'impatto sulla loro vita futura di eventuali problemi di fertilità (TCT 2012).

Per i maschi in età post-puberale, la preservazione della fertilità può essere ottenuta attraverso la raccolta di un campione di sperma. Prima che partecipi alle sedute per la fertilità, è necessario spiegare chiaramente al paziente che il campione viene ottenuto tramite masturbazione, in modo che sia preparato al processo. La raccolta del campione di sperma per la conservazione in banca può essere un processo imbarazzante. Non riuscire a conservare un campione può ingenerare nel soggetto giovane una sensazione di delusione e sconcerto ed è necessario ribadire che non tutti i tentativi di conservazione dello sperma hanno successo, in particolare in presenza di un elevato carico di malattia.

La preservazione della fertilità femminile è un processo più complesso. Possono essere presi in considerazione la stimolazione ovarica e il prelievo di ovociti, ma attualmente tali metodi hanno ottenuto un successo limitato. La raccolta degli embrioni può essere difficile in pazienti di questa fascia di età, poiché è improbabile che siano pronti a considerare i loro partner attuali come potenziali compagni per tutta la vita (Levine and Stern 2010). Inoltre, c'è l'ulteriore questione del tempo, considerato che la raccolta di materiale riproduttivo dalla donna può richiedere 2-4 settimane. Un'opzione per altri trattamenti antitumorali è l'uso di un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, la triptorelina,

per sopprimere il ciclo mestruale, ridurre la tossicità sulla fertilità e minimizzare il rischio di emorragia. Questa opzione si è dimostrata in grado di ridurre l'insufficienza ovarica nel caso di altri trattamenti antitumorali, ma è meno efficace nella popolazione sottoposta a TCSE. Le pazienti di sesso femminile devono essere coinvolte in una discussione approfondita sulla preservazione della fertilità e avere l'opportunità di essere indirizzate a esperti di fertilità nell'ambito dell'iter del TCSE.

Le discussioni sulla preservazione della fertilità devono avere luogo il prima possibile e i genitori devono essere coinvolti affinché possano supportare l'adolescente nel processo decisionale. Il sostegno psicologico è fondamentale, poiché l'infertilità può essere uno degli aspetti più influenti della sopravvivenza a lungo termine ed esistono molti stigmi culturali, religiosi e sociali legati all'incapacità di avere figli.

9.2.3.3 Impatto del trattamento sul nucleo familiare

I professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza alla popolazione TYA devono prendersi cura anche del nucleo familiare e affrontare l'assistenza in modo olistico. Nella fascia di età 13-24 anni, i giovani attraversano molti cambiamenti per quanto riguarda il proprio nucleo familiare. Possono continuare a dipendere dai genitori, oppure avere a loro volta figli e responsabilità. L'assistenza deve essere adattata di conseguenza.

Con i pazienti TYA che sono genitori, i figli sono spesso neonati e bambini in età prescolare. Moore e Rauch (2006) hanno descritto ciò che i genitori possono aspettarsi da questa fascia di età nel contesto di una diagnosi di tumore; anche con una spiegazione adeguata all'età, i bambini sotto i 5 anni avranno scarsa consapevolezza della diagnosi e degli obiettivi associati al TCSE. Ciò di cui saranno consapevoli è l'assenza di un genitore, lo stress in famiglia e i cambiamenti nella loro routine. Anziché capire che la causa della situazione è una malattia, il bambino può credere di essere in qualche modo responsabile dell'assenza. I genitori possono anche apprezzare un'involuzione nel comportamento del bambino, come l'enuresi notturna nei bambini precedentemente educati all'uso del bagno.

I genitori dei pazienti TCSE possono trovarsi a fronteggiare una notevole tensione nella propria relazione di coppia. Nello studio di Long

e Marsland (2011), gli autori hanno osservato che le esigenze dei genitori venivano messe da parte per dare priorità ai bisogni del paziente TYA. In caso di ricovero, la separazione mette ancora più a dura prova i genitori, in quanto si riducono le possibilità di comunicazione e interazione con il coniuge e la reciproca vicinanza. La reazione al processo di trattamento può essere diversa per i due partner. Un partner può cercare di sopprimere le proprie emozioni per mantenersi forte per la famiglia, creando un senso di isolamento nell'altro. Le differenze di approccio possono causare distanza emotiva e sentimenti di solitudine. D'altro canto, in alcune relazioni, l'esperienza di avere un figlio affetto da tumore può rafforzare l'unione e il coniuge può essere percepito come la principale fonte di supporto.

I fratelli/sorelle di pazienti oncologici giovani vivono una situazione di caos all'interno della vita familiare, il che influisce sulle dinamiche familiari e sulla loro autostima (Yang et al. 2013). I fratelli/sorelle devono essere presi in considerazione nella discussione relativa al TCSE. Possono aver bisogno del sostegno di psicologi o di operatori di supporto giovanile che li aiutino ad adattarsi ai cambiamenti delle dinamiche familiari. Trascorrere del tempo con un fratello/sorella malato può aumentare l'empatia del bambino sano e migliorare le relazioni familiari. I centri che si occupano di pazienti TYA devono incoraggiare la costruzione di un ambiente familiare e includere fratelli/sorelle nelle attività, ove possibile.

A differenza di altre aree della medicina, i familiari possono essere direttamente coinvolti nel trattamento dei pazienti sottoposti a TCSE, diventando donatori di cellule staminali e dunque a loro volta pazienti. I fratelli/sorelle sono solitamente la prima opzione come fonte di cellule staminali. Ciò può creare un dilemma etico per i genitori e il personale sanitario, soprattutto se il potenziale donatore è un minore. Cosa succede se il bambino si rifiuta? Quali sono i limiti del potere decisionale dei genitori? Quali sono le conseguenze per il bambino che dona? Nelle proprie linee guida 2017, la Human Tissue Authority (Autorità in materia di tessuti umani) fornisce indicazioni circa il consenso di un minore alla raccolta di cellule staminali (Human Tissue Authority 2015).

Sottoporsi alla tipizzazione tissutale HLA può avere un impatto psicologico significativo

sui fratelli/sorelle, a prescindere dal fatto che risultino effettivamente compatibili o meno. Nello studio di Macleod et al. (2003), i fratelli/sorelle riferivano di sentirsi come se non avessero "nessuna scelta" in merito al fatto di essere testati e di donare laddove compatibili. La riluttanza spesso non era dovuta al non voler essere d'aiuto, ma piuttosto alla paura della procedura. I fratelli/sorelle non compatibili descrivevano dal canto loro sentimenti di sollievo, ma anche di colpa. Se erano risultati compatibili ma il familiare era deceduto durante o dopo il trattamento, i donatori riferivano rabbia e biasimo verso sé stessi, soprattutto in caso di mancato attecchimento o malattia del trapianto contro l'ospite. Nello studio di Pentz et al. (2014), i fratelli/sorelle sentivano di non avere altra scelta se non donare laddove compatibili, manifestando preoccupazioni inizialmente concentrate più che altro sulle procedure associate alla donazione. In più della metà dei casi, gli intervistati ritenevano di aver tratto beneficio dalla donazione delle proprie cellule, anche se avrebbero potuto ricevere maggiori informazioni.

Un'ulteriore fonte familiare di cellule staminali è il genitore. Nel caso non si riesca a individuare un donatore idoneo tra i fratelli/sorelle o tramite il registro, spesso i genitori diventano donatori motivati di cellule staminali. Tuttavia, come nel caso dei fratelli/sorelle, anche i genitori possono sperimentare un profondo senso di colpa se il trapianto fallisce (Barfield and Kodish 2006).

I professionisti sanitari hanno il dovere di prendersi cura della famiglia come unità. Devono guidare i pazienti e i loro familiari verso una comunicazione aperta e adeguata, sebbene le esigenze possano variare a seconda della famiglia. I donatori, siano essi fratelli/sorelle o genitori, devono essere coinvolti nel processo del TCSE sin dall'inizio e le complesse variabili associate al successo del trapianto devono essere attentamente esplorate. Con il consenso del paziente, i membri del TMD, come psicologi, operatori di supporto giovanile, insegnanti scolastici, assistenti sociali, ecc., devono essere coinvolti precocemente nel percorso. La creazione di uno spazio adatto alla famiglia nell'ambiente clinico incoraggerà le visite di bambini e fratelli/sorelle. Gli operatori principali devono conoscere le reti di supporto e le risorse disponibili a livello locale, in modo da poterle consigliare o segnalare come opportuno.

Caso pratico

Una ragazza di 14 anni è stata trattata in un'unità TYA per una leucemia linfoblastica acuta. Sin dalle prime fasi del trattamento, era chiaro che la malattia era ad alto rischio a causa di una citogenetica sfavorevole e della scarsa risposta osservata al momento della rivalutazione della malattia. La paziente è stata sottoposta a chemioterapia, ma ha manifestato complicanze, tra cui encefalopatia da metotrexato e reazioni da farmaco all'asparaginasi e al medicinale alternativo, Erwinase. Il trattamento è stato subottimale. Quando, dopo 6 mesi di trattamento, la rivalutazione del midollo osseo ha mostrato la presenza di una quantità significativa di malattia minima residua, il team clinico ha deciso di testare il fratello e la sorella per pianificare un trapianto allogenico da fratello/sorella. La sorella è risultata essere 10/10 HLA compatibile. Tuttavia, la madre era molto combattuta all'idea che la figlia "sana" fosse sottoposta a una serie di procedure, soprattutto perché aveva solo 10 anni. La bambina più piccola ha espresso chiaramente l'intenzione di aiutare la sorella, ma ha vissuto con disagio gli esami del sangue. Ciò ha aggravato il turbamento interiore della madre, che era preoccupata per la successiva procedura di raccolta del midollo osseo e ha discusso apertamente della possibilità di rifiutare il consenso alla procedura di fronte alla figlia di 14 anni, nonostante fosse consapevole della scarsa probabilità di trovare una fonte alternativa di cellule staminali, considerata l'origine etnica mista della paziente. Con l'aiuto del team psicologico e degli operatori di supporto giovanile a disposizione presso il centro pediatrico e TYA, la paziente, la sorella, la madre e la famiglia hanno ricevuto consulenze individuali e l'accesso a specialisti del gioco e operatori di supporto giovanile e la successiva procedura di raccolta è avvenuta con successo.

9.2.3.4 Immagine corporea

Gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati nel processo TCSE possono causare cambiamenti fisici significativi nell'aspetto di un paziente. Non è qualcosa che riguarda esclusivamente il paziente TYA; tuttavia, può essere psicologicamente più dannoso in quanto questi pazienti sono in un'età in cui sentirsi diverso dai coetanei può avere un impatto negativo sull'autostima (Smith et al. 2012). Problemi come l'aumento di peso e l'alopecia possono avere un impatto psicologico,

che è maggiore rispetto a quanto si osservi negli adulti più anziani. Le preoccupazioni relative all'aspetto nei pazienti oncologici TYA sono state associate a depressione, ansia, sentimenti di solitudine, suicidio e diminuita aderenza al trattamento (Fan and Eiser 2009).

La perdita di peso fa spesso parte della fase acuta e di recupero del TCSE, poiché i pazienti combattono contro gli effetti collaterali gastrointestinali del trattamento. Tradizionalmente, la letteratura relativa all'immagine corporea si è concentrata sul punto di vista femminile, ma per un maschio giovane, la perdita di massa muscolare associata a un trattamento ospedaliero prolungato, insieme all'affaticamento, all'inappetenza e alla ridotta tolleranza all'esercizio fisico, può far sentire il paziente decondizionato. Nello studio di Rodgers et al. (2010), i partecipanti hanno descritto una diminuzione dell'appetito fino al Giorno 50 post-TCSE, con un successivo miglioramento e infine un aumento significativo entro il Giorno +100. I partecipanti sono stati in grado di mettere in relazione il miglioramento delle abitudini alimentari e dell'appetito con il ritorno alla "normalità", consigliando ai futuri pazienti di esercitare un certo grado di controllo sui propri pasti e sulle dimensioni delle porzioni, anziché essere costretti a mangiare da genitori e professionisti sanitari.

Per i pazienti che ricevono steroidi ad alte dosi, per esempio nel trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite, un effetto collaterale tipico include lo sviluppo di gonfiore facciale, noto come "facies lunare", e la crescita di peluria indesiderata sul viso. Ciò può alterare drasticamente l'aspetto e risultare devastante per un giovane. Può inoltre causare mancata aderenza al trattamento, con conseguenze negative per il successo terapeutico.

L'alopecia è un effetto collaterale comune e ben noto della chemioterapia. I capelli sono spesso fortemente legati all'identità e l'idea di perderli può essere estremamente angosciante a qualsiasi età. Gli operatori di supporto giovanile e il personale infermieristico specializzato possono aiutare a organizzare una sostituzione prima che la perdita di capelli abbia inizio (in genere 2 settimane dopo l'avvio della chemioterapia). Le parrucche naturali possono risultare molto più realistiche rispetto alle versioni sintetiche. Tuttavia, la maggior parte delle sostituzioni di capelli si concentra sulle donne,

mentre per i pazienti maschi le opzioni disponibili sono limitate.

I regimi di condizionamento con TBI possono influire sulla crescita dei pazienti trattati in giovane età (Jackson et al. 2018). Questo a causa dell'irradiazione dell'asse ipotalamo-ipofisi e della riduzione dei livelli di ormone della crescita a riposo. La scarsa crescita è ulteriormente aggravata dalla GvHD cronica, dall'uso di corticosteroidi e dalla malnutrizione (Chow et al. 2016). La terapia sostitutiva può aiutare a minimizzare l'ulteriore perdita di altezza, ma non può invertirla. I medici devono monitorare attentamente la crescita dei pazienti, così da poter intervenire precocemente.

9.2.3.5 Impatto sulla vita

Circa il 60% dei bambini e degli adolescenti sopravvissuti a lungo termine al TCSE manifesta effetti tardivi, di natura sia fisica che psicologica (Forinder and Posse 2008). I problemi di fertilità e crescita sono stati già trattati in questo capitolo, mentre la tossicità d'organo associata al TCSE è descritta in altre sezioni del manuale. Il TCSE può influire sulla vita in altri modi, che rappresentano sfide peculiari del paziente AYA.

Per l'adolescente e il giovane adulto, i coetanei sono un elemento importante della vita. Tuttavia, i pazienti di questa età sottoposti a TCSE vivono una condizione di isolamento sociale dagli amici e dalla propria comunità. Ciò non è dovuto solo all'assenza fisica da scuola, università e lavoro, ma anche a una difficoltà da parte del giovane sano a comprendere ed empatizzare con le esperienze dell'amico malato (TCT 2012). Dal punto di vista del sopravvissuto a un TCSE, può essere difficile relazionarsi con i coetanei dopo l'esperienza vissuta. I giovani possono credere che sottoporsi a trattamenti medici così seri cambi il loro punto di vista sulla vita e renda più difficile rapportarsi con i coetanei (Forinder and Posse 2008). Inoltre, diventano consapevoli del cambiamento intervenuto nel loro aspetto e si sentono a disagio per il fatto di apparire diversi dai componenti della loro rete sociale, il che può causare ulteriore alienazione.

Il rapporto tra i genitori e l'adolescente malato è difficile da gestire. L'aumentata dipendenza stride con il bisogno di autonomia tipico di questa età. Ciò può portare a un conflitto diretto tra le due parti, soprattutto dopo che il paziente AYA ha completato la fase acuta del trapianto.

Tra genitore e paziente può esistere una netta differenza di priorità (Grinyer 2009). I pazienti AYA possono non aver sviluppato pienamente la funzione esecutiva a causa dell'involutione e del ritardo nello sviluppo cognitivo, con conseguente aggravamento della tensione nel rapporto tra genitore e paziente (Kaufman 2006).

La sopravvivenza è un'area oggetto di crescenti ricerche, via via che gli esiti del trattamento antitumorale migliorano. I professionisti sanitari e i ricercatori riconoscono che il completamento del trattamento antitumorale è l'inizio di un difficile percorso di adattamento e transizione. Il personale clinico deve tenere conto delle conseguenze negative del trattamento e i pazienti devono sapere di poter continuare ad accedere a servizi di supporto. Il trattamento nell'ambito di aree cliniche dedicate al soggetto TYA può aiutare i pazienti ad avere accesso al sostegno di coetanei, più adatto alle loro esigenze di sviluppo.

9.2.4 Adolescente minorenni rispetto a maggiorenne

I pazienti di età inferiore ai 18 anni pongono i professionisti sanitari di fronte a una serie di problematiche legali; è infatti necessario valutare su base individuale la capacità del soggetto giovane di prendere decisioni appropriate in merito alle proprie cure. Nella seguente sezione, vengono discusse le problematiche relative al consenso, alla riservatezza e al ruolo dei tutori. Gran parte della sezione tratterà della legislazione vigente nel Regno Unito. I professionisti sanitari devono fare riferimento alla legislazione nazionale per ulteriori chiarimenti.

9.2.4.1 Consenso al trattamento

Il consenso informato è un elemento fondamentale della pratica medica. La violazione di questo principio ha implicazioni legali per i medici, ma soprattutto mette a rischio i diritti etici del paziente (Bayer et al. 2011). Per soddisfarne i principi, il consenso informato deve essere fornito liberamente e con piena consapevolezza. I pazienti hanno il diritto di ricevere informazioni adeguate fornite in termini comprensibili. Devono essere esaminate le opzioni di trattamento ed è necessario condurre e documentare una discussione circa i rischi, i benefici e le alternative al trattamento proposto. La firma di un modulo di consenso è

simbolica, rappresentando il completamento della procedura di consenso.

L'acquisizione del consenso informato è una procedura relativamente semplice quando riguarda un soggetto maggiorenne, purché capace. Nel Regno Unito, i pazienti di età compresa tra 16 e 18 anni possono acconsentire al trattamento; tuttavia, è possibile che non possano rifiutarlo, nel caso si tratti di un trattamento salvavita o teso a evitare gravi danni. I soggetti di età inferiore a 16 anni possono fornire un consenso legalmente valido laddove soddisfino determinati criteri di competenza Gillick. Questo principio si basa su un caso risalente agli anni '80 in cui Victoria Gillick citò in tribunale la propria autorità locale per impedirle di fornire metodi contraccettivi ai figli a sua insaputa (Wheeler 2006). L'alta corte stabilì che i minori sotto i 16 anni sono potenzialmente in grado di acconsentire in maniera autonoma al trattamento se ritenuti competenti in tal senso. Tuttavia, è buona pratica coinvolgere la famiglia del giovane nel processo. Nel caso di soggetti sotto i 18 anni ritenuti competenti secondo Gillick ma che rifiutano il trattamento, è possibile che la decisione venga capovolta qualora possa portare al decesso o essere causa di gravi danni (Department of Health 2009).

Nel caso in cui un minore non sia in grado di fornire autonomamente il consenso e sia dunque necessario il coinvolgimento dei genitori, la Convenzione di Oviedo raccomanda l'uso del termine "autorizzazione" al posto di "consenso per conto di un minore", in quanto il primo riporta al concetto di un'autorità terza, ovvero il genitore, ed è leggermente diverso dal consenso informato. Essendo l'espressione di una scelta personale, il consenso informato può riguardare esclusivamente la persona trattata. Autorizzare un trattamento significa riconoscere che è nel migliore interesse del giovane. Inoltre, la Convenzione di Oviedo esige che si tenga comunque in considerazione il parere del minore. Pertanto, il processo decisionale coinvolge tre parti: i medici, la persona con responsabilità genitoriale e il bambino sottoposto al trattamento (Nicolussi 2015). Secondo il Children Act del 2004, la responsabilità genitoriale si estende a entrambi i genitori se sposati al momento del concepimento o della nascita, al padre del bambino se non sposato con la madre ma indicato nel certificato di nascita oppure al tutore del bambino legalmente nominato o a un'autorità

locale cui sia stato conferito un ordine di affidamento per il bambino.

Per quanto rare, possono verificarsi controversie tra le parti coinvolte nelle decisioni di trattamento. Il disaccordo può crearsi tra pazienti e genitori, tra professionisti sanitari e familiari oppure tra genitori. Un esempio è quello di genitori testimoni di Geova che rifiutano le trasfusioni di sangue per conto del bambino. Le credenze culturali vanno rispettate, ma l'insufficienza del midollo osseo può essere una complicanza potenzialmente letale del TCSE. In casi come questo, che possono essere prevenuti, è necessario pianificare le modalità di gestione della complicanza, ovvero il ricorso all'eritropoietina come alternativa, prima della sua insorgenza. Sfortunatamente, non è possibile considerare ogni eventualità e potrebbe essere necessario richiedere una consulenza legale; questo approccio proteggerà il paziente, la famiglia e i professionisti sanitari coinvolti.

9.2.4.2 Comunicazione

A prescindere dalla sua capacità di fornire il consenso, il minore deve essere presente per partecipare alle discussioni relative alle sue cure ed è a lui che devono essere rivolte le informazioni. I professionisti sanitari devono dedicare al paziente giovane lo stesso tempo e rispetto che riserverebbero a un paziente adulto. Le informazioni devono essere fornite in un linguaggio comprensibile, offrendo a tutte le parti coinvolte l'opportunità di porre domande. Le discussioni devono essere oneste e franche, tenendo in considerazione l'aspetto della riservatezza. Le informazioni fornite devono essere adeguate all'età del giovane e includere una discussione su:

- La malattia e il trattamento proposto
- Lo scopo delle indagini e dei trattamenti e le loro implicazioni
- I benefici e i rischi, incluso il mancato trattamento
- Chi sarà responsabile delle sue cure
- Il suo diritto di chiedere un secondo parere o revocare il consenso se ritenuto capace (GMC 2007)

È giustificabile tenere nascoste al giovane le informazioni di cui sopra se si ritiene che possano causargli grave danno (esclusa la preoccupazione

di poterlo turbare) o se è il paziente a chiedere di non essere informato, preferendo lasciare a qualcun altro la responsabilità della decisione. Il team di trattamento deve continuare a ritornare su questa decisione del giovane, in quanto la partecipazione alle cure gli consentirà di elaborare meglio il percorso di trattamento.

Accade di frequente che tutori e giovani abbiano difficoltà a confrontarsi onestamente, temendo di turbarsi a vicenda, soprattutto nel contesto di argomenti delicati. Sebbene il giovane abbia il diritto di partecipare alle visite da solo, è preferibile che possa essere supportato da qualcuno, date le difficoltà e la solitudine del percorso TCSE. Il TMD può abbattere le barriere comunicative e aiutare il giovane e la sua rete di supporto ad affrontare questo periodo difficile.

9.2.4.3 Riservatezza

Rispettare la riservatezza è importante per costruire un buon rapporto con il giovane, facendo in modo che si senta al sicuro nel chiedere assistenza e consiglio. L'eventuale necessità di condividere le informazioni con i genitori o altri professionisti sanitari va comunicata al giovane, che deve essere d'accordo. Se si oppone, vi sono comunque circostanze in cui è necessario condividere le informazioni, incluso quando tale condivisione sia nel migliore interesse del pubblico o del giovane, quando il giovane sia incapace o quando essa sia richiesta per legge. Per esempio, se le informazioni possono aiutare a prevenire o perseguire un reato grave (di solito contro il giovane) e se il paziente è impegnato in attività che potrebbero metterlo a rischio, come una grave dipendenza o un comportamento autolesionista.

9.2.5 Assistenza oncologica al TYA in Europa: Quadro generale

In Europa, i tumori rappresentano la seconda causa di decesso nella fascia di età 15-24 anni (Gatta et al. 2009). A dispetto di tali dati, i servizi dedicati a questa popolazione sono ancora in fase di sviluppo rispetto a quelli per i bambini o gli adulti più anziani. Questa è una spinta verso il cambiamento. Ne è un esempio il programma della European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA) (Rete europea per la ricerca sul cancro nei bambini e negli adolescenti), che mira a condividere conoscenze e servizi in tutto il continente. Stark

et al. (2016) hanno riassunto il lavoro svolto nei singoli Paesi, definendo delle linee guida con i seguenti obiettivi collaborativi:

- Non concordare necessariamente dei limiti di età validi in tutta Europa, piuttosto trattare in base alle esigenze della propria popolazione
- Offrire ai pazienti TYA un ambiente adeguato all'età per completare le cure, con servizi personalizzati in base alle esigenze del paziente e della famiglia
- Costruire una relazione attiva tra oncologi pediatrici e oncologi degli adulti oppure avvalersi di un team TYA dedicato comprendente professionisti sanitari specializzati, come infermieri, assistenti sociali, psicologi, insegnanti e coordinatori di attività
- Disporre di un programma per la preservazione della fertilità
- Disporre di un programma di transizione per i pazienti che passano dai servizi per i bambini a quelli per TYA e dall'assistenza TYA a quella per adulti più anziani
- Avere a disposizione studi clinici rivolti alla popolazione TYA nell'ambito di vari tipi di tumore

Stark et al. (2016) hanno inoltre riassunto i progressi dei singoli Paesi in relazione all'assistenza per TYA.

Il Regno Unito è stato pioniere del modello TYA negli anni '90 grazie alla collaborazione tra il Teenage Cancer Trust (TCT) (Fondazione per il sostegno agli adolescenti con tumore) e il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, il percorso è ben definito. Tutti i pazienti TYA con diagnosi di tumore devono essere discussi nel contesto di un TMD TYA e quelli tra 13 e 18 anni devono essere trattati in un centro TYA dedicato. Il servizio viene sottoposto annualmente a revisione tra pari e le reti specialistiche sono dirette da clinici leader. È stato istituito un gruppo separato per gli studi clinici dedicati ai TYA che si propone di estendere la disponibilità di studi rivolti a questo gruppo di pazienti. I professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza a pazienti TYA hanno la propria organizzazione professionale di categoria nel Regno Unito, che fornisce supporto tra pari e garantisce la condivisione di informazioni tra i servizi. Nella contea sono presenti 25 centri TYA e lo sviluppo di tali servizi viene discusso in dettaglio nella prossima sezione.

In Germania, esiste un'infrastruttura separata per i pazienti oncologici pediatrici e adulti, con una rigida barriera di età tra i due gruppi fissata a 18 anni. Per lo più, gli adolescenti vengono assistiti in unità di oncologia pediatrica. Tuttavia, la pratica sta cambiando, e si comincia ad adottare un approccio collaborativo, con la creazione presso alcuni centri di programmi TMD specifici per TYA.

In Italia, l'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica ha istituito nel 2010 il Comitato adolescenti per garantire che i pazienti oncologici TYA possano godere di un accesso tempestivo, adeguato ed equo alle migliori cure. Da allora, sono state aperte due unità TYA. Nel 2013 è stata istituita una task force nazionale dedicata agli adolescenti e ai giovani adulti affetti da tumore, con l'obiettivo di promuovere ulteriormente l'agenda per l'assistenza TYA.

In Francia, la ricerca di Desandes et al. (2012) ha dimostrato che l'82% dei pazienti oncologici di età compresa tra 15 e 18 anni veniva trattato in un ambiente adulto e per lo più al di fuori di studi clinici. Ciò ha stimolato l'avvio di un piano di miglioramento. Da allora, sono stati aperti otto unità TYA e tre centri specialistici con team dedicati; è stata migliorata l'inclusione di pazienti TYA in studi clinici ed è stato avviato uno specifico programma psicosociale. L'Institut de France (Istituto di Francia) ha pianificato la creazione di percorsi assistenziali locali e ha istituito un'associazione nazionale incentrata sul tema dell'assistenza oncologica per pazienti di età compresa tra 15 e 25 anni.

In Spagna, nel 2011, la Spanish Society of Paediatric Haematology (Società spagnola di ematologia pediatrica) ha fondato l'Adolescents with Cancer Committee (Comitato per gli adolescenti con tumore); tuttavia, un'indagine condotta nel 2014 ha dimostrato che i pazienti di età superiore a 14 anni venivano ancora generalmente trattati in contesti assistenziali per adulti (Lassaletta et al. 2013). Oncologi TYA e pazienti hanno fondato l'ente benefico Spanish Association of Adolescents and Young Adults with Cancer (Associazione spagnola degli adolescenti e giovani adulti con tumore) per supportare i pazienti oncologici giovani e promuovere l'agenda TYA.

In Danimarca, un progetto TYA avviato da infermieri è nato nel 2000 presso l'Università di Aarhus. È stata inoltre pianificata un'iniziativa nazionale per riunire la visione collettiva dei

pazienti giovani, creare un'unità incentrata sui TYA e specializzare il trattamento.

Nel 2013, nei Paesi Bassi, professionisti sanitari hanno avviato un progetto nazionale TYA dedicato alla cura dei pazienti di età compresa tra 18 e 35 anni e focalizzato su qualità della vita, effetti tardivi e fertilità.

In Portogallo non esiste ancora alcun progetto nazionale; a Lisbona è stato tuttavia avviato un progetto mirato alla creazione di un'unità TYA per pazienti tra i 16 e i 25 anni.

9.2.6 Sviluppo di unità oncologiche TYA: L'esperienza del Regno Unito

Nel Regno Unito, il primo riconoscimento delle specifiche esigenze dei pazienti giovani risale agli anni '50, quando fu pubblicato il rapporto Platt (Ministry of Health 1959). Il rapporto Calman-Hine, pubblicato nel 1995, ha riconosciuto in particolare le problematiche affrontate dai pazienti oncologici giovani. Trattare pazienti di età tra i 13 e i 18 anni nelle stesse unità dei bambini piccoli oppure pazienti di età superiore a 18 anni insieme ad adulti più anziani non consente di fornire un'assistenza che possa rispondere ai loro bisogni. Il Regno Unito è stato in prima linea nello sviluppo di aree di trattamento dedicate specificamente ai TYA; tuttavia, l'assistenza adeguata all'età non è ancora disponibile per tutti.

L'ente benefico Teenage Cancer Trust è stato istituito oltre 10 anni fa per sostenere e difendere i giovani che affrontano una diagnosi di tumore. Insieme ad altre organizzazioni benefiche a livello internazionale, tra cui CanTeen Australia, CanTeen Nuova Zelanda, LIVESTRONG e SeventyK, l'ente ha redatto lo Statuto internazionale dei diritti per i giovani con tumore, secondo cui i pazienti oncologici giovani devono:

- Ricevere informazioni sui tumori e sulla loro prevenzione
- Essere presi seriamente quando richiedono assistenza medica per garantire che ricevano la diagnosi il più precocemente possibile e vengano indirizzati a uno specialista qualora si sospetti un tumore
- Avere accesso a professionisti sanitari qualificati e idonei, dotati di un'esperienza

significativa nel trattamento di pazienti oncologici appartenenti a questa fascia di età

- Avere accesso a studi clinici appropriati
- Ricevere un supporto adeguato all'età
- Avere potere decisionale
- Potersi avvalere di misure per la preservazione della fertilità
- Avere accesso a trattamenti e servizi specializzati nel contesto di strutture adeguate all'età
- Ricevere un sostegno finanziario
- Ricevere un supporto pensato per i sopravvissuti a lungo termine

Il Teenage Cancer Trust è stato istituito oltre dieci anni fa e opera in collaborazione con il Servizio Sanitario Nazionale per aprire unità oncologiche ospedaliere e ambulatoriali, fornendo formazione, personale specializzato e incontri annuali per accrescere la consapevolezza riguardo alle problematiche associate all'assistenza in questa fascia di età. Nel 1990, l'ente ha inaugurato la prima unità dedicata presso il Middlesex Hospital (Ospedale Middlesex) di Londra e attualmente conta 28 unità che operano in tutto il Regno Unito. Lo sviluppo di unità dedicate ai TYA è dovuto principalmente a iniziative avviate in risposta a esigenze locali piuttosto che a una politica sanitaria generale e coordinata.

Durante la fase di sviluppo di una nuova unità, spesso i pazienti vengono invitati a esprimere la propria opinione e fornire il proprio contributo alle strutture e alla progettazione. L'uso di Internet è importante in questa fascia di età come mezzo per rimanere in contatto con la normalità durante la degenza in ospedale, quindi è necessario prevedere delle strutture adeguate. I pazienti hanno accesso ad apparecchiature quali console per videogiochi, tavoli da biliardo, computer, ecc. Le aree ricreative designate possono fornire ai pazienti uno spazio per socializzare e rilassarsi lontano dal letto ospedaliero. Offrendo ai pazienti la possibilità di interagire in spazi comuni, questo tipo di organizzazione può anche incoraggiare il supporto tra coetanei. Le aree cliniche devono essere in grado di ospitare un accompagnatore che possa restare accanto al giovane, fornendogli supporto. Questo è spesso possibile in ambito pediatrico e adolescenziale, ma può essere difficile da garantire nelle unità per adulti.

L'etica dell'assistenza agli AYA prevede un approccio olistico, che viene attuato attraverso

la presentazione di ogni nuovo paziente alle riunioni settimanali dei TMD AYA. Durante tali riunioni, i professionisti sanitari in forze presso il servizio partecipano a discussioni sui nuovi pazienti e sui relativi programmi di trattamento. Tutti i pazienti AYA, a prescindere dalla sede di trattamento, devono essere discussi nel contesto di un TMD AYA per garantire che abbiano l'opportunità di ricevere il giusto supporto. Le barriere all'istituzione di TMD TYA includono vincoli di tempo, la percezione di una possibile sovrapposizione di servizi e la limitata disponibilità di risorse (TCT 2012). Tuttavia, si ritiene che il ricorso a TMD migliori l'arruolamento negli studi clinici, gli esiti e la collaborazione tra enti diversi.

Data la durata del follow-up post-TCSE, i pazienti possono dover passare da un tipo di servizio a un altro quando superano determinate soglie di età. Tale transizione deve essere un processo pianificato, che risponda alle esigenze dei pazienti TYA con problemi di salute cronici mentre passano dall'assistenza pediatrica al contesto TYA oppure dall'assistenza TYA al sistema sanitario per adulti. Questo può essere un momento difficile per i pazienti e le loro famiglie, costretti a lasciarsi alle spalle il team che li ha accompagnati nella fase acuta del processo di TCSE e con cui hanno creato un forte legame. La pianificazione può richiedere diversi mesi e va gestita con delicatezza. Far visitare ai pazienti le nuove unità e promuovere una comunicazione efficace fra tutte le parti può facilitare il processo.

9.2.7 Assistenza AYA: Un approccio TMD

Nel Regno Unito, l'assistenza AYA si realizza all'interno di reti. Ogni rete prevede almeno un centro di trattamento principale (PTC), che collabora con altri ospedali (detti ospedali designati) per garantire che i giovani possano accedere alle cure sia nei centri specialistici (PTC) sia negli ospedali più vicini al loro luogo di residenza, con conseguente risparmio del tempo e dei costi associati alle trasferte per gli appuntamenti. In precedenza, le relazioni all'interno della rete erano regolate da principi non vincolanti, difficili da controllare e gestire, ma nel 2022 NHS England ha collaborato con team AYA al fine di definire specifiche di servizio



Disponibile alla pagina <https://iamportal.co.uk>. (Riprodotta con il permesso di Teenage Cancer Trust, 2022)

per l'assistenza oncologica AYA all'interno di PTC e ospedali designati. Questo processo di formalizzazione delle reti mira a garantire che tutti i pazienti AYA nel Regno Unito che ricevono una diagnosi di tumore siano avviati a terapie di supporto standard.

Le specifiche del servizio includono raccomandazioni su (in modo non limitativo):

- Banche dei tumori
- Disponibilità di servizi di sequenziamento dell'intero genoma
- Miglioramento dell'accesso agli studi clinici
- Cure appropriate in base all'età e alla diagnosi
- Assistenza olistica degli AYA
- Fertilità
- Sopravvivenza
- Transizione attraverso i servizi pediatrici e per adulti

Una raccomandazione è che tutti gli AYA trattati per tumore all'interno della rete debbano essere discussi nel contesto di un TMD psicosociale, ospitato presso il PTC e a cui partecipino medici

specialisti nei tumori tipici degli AYA, infermieri specializzati, psicologi, assistenti sociali, operatori di supporto giovanile, ricercatori o infermieri di ricerca. Le barriere all'istituzione di TMD TYA includono vincoli di tempo, la percezione di una possibile sovrapposizione di servizi e la limitata disponibilità di risorse (Smith et al. 2012). Tuttavia, si ritiene che il ricorso a TMD migliori l'arruolamento negli studi clinici, gli esiti e la collaborazione tra enti diversi. Ogni paziente viene discusso utilizzando lo strumento noto come Mappatura di valutazione integrata (IAM). Oltre a presentare la diagnosi, il trattamento e gli studi, l'infermiere specializzato discute anche l'esito della valutazione dei bisogni di salute completata insieme al paziente. Tale valutazione si concentra su aree specifiche della vita del giovane e prevede l'assegnazione di un punteggio in base al grado di disagio osservato nel dominio e l'aggiunta di commenti supplementari. Questa strategia consente di evidenziare le aree particolarmente problematiche per il giovane e di orientare la discussione del TMD. Si tratta di un'attività separata rispetto al TMD diagnostico,

incentrata esclusivamente sui bisogni olistici del giovane e dei suoi familiari.

9.2.8 Riepilogo

- I pazienti oncologici TYA hanno un'età compresa tra 13 e 24 anni.
- Le indicazioni del TCSE in questa fascia di età riguardano spesso malattie maligne, tra cui forme refrattarie o recidivanti di leucemia e linfoma.
- Diagnosi e trattamento pongono i pazienti in questa fascia di età di fronte a sfide del tutto peculiari.
- Una sfida significativa è l'impatto che una diagnosi di tumore ha sul nucleo familiare, soprattutto nel caso di una donazione di cellule staminali da parte di fratelli/sorelle più piccoli.
- Anche quando considerati minori, i pazienti devono comunque essere valutati per la competenza e hanno diritto a essere trattati con lo stesso rispetto riservato ai pazienti adulti.
- La collaborazione tra SSN ed enti benefici come il Teenage Cancer Trust può garantire la creazione di un ambiente adeguato all'età per i pazienti e le loro famiglie.
- C'è ancora molto lavoro da fare in tutta Europa per far sì che ogni paziente riceva un'assistenza adeguata ai suoi bisogni.

9.3 Il trapianto nell'adulto e nell'anziano: Considerazioni infermieristiche

Gli anziani vengono solitamente identificati in base alla loro età cronologica e le persone di età pari o superiore a 65 anni sono spesso indicate come "anziane" (WHO 2010). L'età mediana alla diagnosi di pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA), sindromi mielodisplastiche (SMD), leucemia linfatica cronica (LLC), mieloma multiplo (MM) e linfoma non-Hodgkin (LNH) è superiore a 65 anni (Eichhorst et al. 2011; NCI 2003; Palumbo and Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith et al. 2011; Siegel et al. 2015). La maggior parte di queste malattie ematologiche non è curabile a meno che non si possa eseguire un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche o autologhe.

Attualmente, le indicazioni al trapianto di cellule ematopoietiche (e il suo successivo

utilizzo) come opzione di trattamento negli anziani con malattie maligne ematologiche sono in aumento; tuttavia, la maggior parte della nostra esperienza riguarda pazienti di età inferiore a 65 anni.

D'altra parte, i pazienti anziani rappresentano un gruppo molto eterogeneo per quanto riguarda lo stato di salute generale; alcuni individui si mantengono "fit", ovvero in buone condizioni generali, mentre altri sono fragili o lo diventano all'improvviso.

La valutazione geriatrica (VG) (Extermann et al. 2005) può identificare problemi medici, funzionali, cognitivi e sociali non noti, aiutando i professionisti sanitari a decidere la migliore opzione di trattamento per i loro pazienti anziani e consentendo la pianificazione di interventi precoci. I problemi legati all'invecchiamento, come la polifarmacoterapia, la malnutrizione e la compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana, sono comuni nei pazienti ematologici anziani (Scheepers et al. 2020). Sebbene la VA richieda ancora una validazione prospettica in coorti più ampie, gli studi condotti su popolazioni oncologiche hanno dimostrato che, a seguito di una valutazione geriatrica completa (VGC), i piani di trattamento venivano adattati nel 28% dei casi, spesso con la selezione di opzioni di trattamento meno intensive. Una percentuale significativa di anziani presenta maggiori difficoltà nell'elaborare e ricordare le informazioni rispetto a soggetti più giovani. È importante fare in modo che anche gli anziani comprendano la loro malattia, la prognosi e il piano di trattamento, così da poter prendere decisioni consapevoli. Pertanto, è essenziale valutare il funzionamento cognitivo e, in caso di lieve compromissione cognitiva, personalizzare le informazioni in base alle esigenze dell'individuo. Alcuni studi suggeriscono che la fisioterapia e la consulenza nutrizionale potrebbero migliorare la qualità della vita e i tassi di completamento del trattamento. Sarebbe quindi di particolare interesse poter attuare interventi volti a migliorare le disabilità o i deficit geriatrici. Sfortunatamente, la maggior parte dei professionisti sanitari che operano in contesti ematologici non ha ricevuto una formazione in ambito geriatrico.

Lo scopo di questa sezione è descrivere la VG, fornire informazioni sulla crescente prevalenza di alcuni fattori di rischio (compromissione della funzione cognitiva, mancata aderenza alle

terapie) e su come le informazioni rivolte al paziente possano essere adattate alle esigenze dei pazienti anziani.

9.3.1 Differenze tra pazienti anziani e pazienti giovani

L'incidenza di leucemia mieloide acuta (LMA), sindromi mielodisplastiche (SMD), leucemia linfatica cronica (LLC), mieloma multiplo (MM) e linfoma non-Hodgkin (NHL) aumenta con l'età e i pazienti affetti hanno per lo più un'età superiore a 65 anni (Eichhorst et al. 2011; National Cancer Institute 2003; Palumbo and Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith et al. 2011; Siegel et al. 2015). La maggior parte di queste malattie ematologiche non è curabile a meno che non venga eseguito un adeguato trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche e/o autologhe.

L'età cronologica sta diventando sempre meno un ostacolo al condizionamento ad intensità ridotta nel TCSE allogenico e, di conseguenza, il ricorso al trapianto nella popolazione anziana è in aumento. Tuttavia, la maggior parte dell'esperienza con il trapianto di cellule staminali riguarda i giovani adulti.

L'età anziana è ancora associata a

- Alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche
- Aumento del rischio di tossicità e complicanze infettive degli agenti chemioterapici
- Compromissione del sistema immunitario
- Elevata prevalenza di condizioni di comorbidità e performance status complessivamente peggiore

Questi fattori possono comportare un aumento del rischio di decesso non dovuto a recidiva dopo trapianto sia autologo che allogenico (Artz and Chow 2016; Mamdani et al. 2016).

I pazienti anziani rappresentano un gruppo molto eterogeneo in termini di salute e funzionamento; infatti, mentre alcuni individui si mantengono fit, altri sono fragili o lo diventano all'improvviso.

Più della metà degli adulti di età superiore a 65 anni presenta tre o più problemi medici (Boyd et al. 2012) e può essere in terapia con più farmaci, fattori che contribuiscono a rendere l'assistenza più complessa.

Nei pazienti anziani, le decisioni terapeutiche si basano in larga misura sull'età del paziente, sulla sua salute generale e sulle caratteristiche della malattia, come pure sui desideri personali del paziente e sul giudizio clinico. Tuttavia, anche nei pazienti anziani con performance status favorevole, sono segnalati deficit geriatrici (Scheepers et al. 2020; Extermann et al. 2005). Al fine di aiutare i professionisti sanitari che non hanno ricevuto una formazione in ambito geriatrico a collaborare con i pazienti anziani e i loro assistenti per decidere l'opzione di trattamento più adeguata, è possibile ricorrere allo strumento della VG, che consente di valutare i pazienti in modo oggettivo, identificando i problemi medici, funzionali, cognitivi e sociali e rendendo possibile l'identificazione di potenziali aree problematiche e la pianificazione di interventi precoci. Pur richiedendo ancora una validazione prospettica in coorti più ampie e nel contesto trapiantologico (Elsawy and Sorror 2016), la VG è in grado di predire la sopravvivenza e le tossicità (Artz et al. 2006; Palumbo et al. 2015) e di rilevare eventuali problemi geriatrici non noti, consentendo di pianificare interventi precoci e influenzare le decisioni di trattamento (Kenis et al. 2013). Tuttavia, l'esecuzione di una VG è rilevante e studi recenti in popolazioni oncologiche hanno dimostrato che, a seguito di una CGA, i piani di trattamento venivano adattati nel 28% dei casi, spesso con la selezione di opzioni di trattamento meno intensive (Hamaker et al. 2018). Nei pazienti ematologici anziani (anche con buon performance status), il riscontro di deficit geriatrici è comune (la frequenza varia tra il 17% e il 68%) e polifarmacoterapia, deterioramento dello stato nutrizionale e compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) sono le problematiche più diffuse (Scheepers et al. 2020).

9.3.2 Valutazione geriatrica

Le strategie VG devono essere attuate precocemente nel percorso del paziente al fine di facilitare il processo decisionale relativo all'approccio ottimale al trattamento. La VG può aiutare a identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dalle terapie standard di induzione e post-remissione, nonché a valutare l'opportunità di eseguire un TCSE. È necessaria per accertare sistematicamente

Tabella 9.1 Domini e strumenti comunemente utilizzati nella valutazione geriatrica completa e strumenti di screening

Dominio	Strumenti	Riferimento bibliografico
Stato funzionale	Performance status (PS)	Karnofsky and Burchenal (1949), Mor et al. (1984)
	Attività della vita quotidiana (ADL)	Mahoney and Barthel (1965)
	Attività strumentali della vita quotidiana (IADL)	Graf (2008)
	Numero di cadute autoriferito	Peeters et al. (2010)
Comorbilità	Indice di comorbilità del trapianto di cellule ematopoietiche (TCSE-CI)	Sorrer et al. (2005)
Polifarmacoterapia	Verifica completa dei farmaci	
Sindromi geriatriche	Mini esame dello stato mentale (MMSE)	Folstein et al. (1975)
	Scala geriatrica della depressione (GDS-15)	Almeida and Almeida (1999)
Stato nutrizionale	Strumento di screening universale della malnutrizione (MUST)	Stratton et al. (2004)
	Questionario semplificato di valutazione nutrizionale (SNAQ)	Kruizenga et al. (2005)
	Mini valutazione nutrizionale (MNA) - Modulo breve	Guigoz (2006)
Strumento di screening		
Vulnerable elders survey	Età	Saliba et al. (2001)
	Salute autovalutata	
	Sei limitazioni della funzione fisica	
	Cinque voci IADL/ADL	
Strumento di screening G8	Appetito, perdita di peso, IMC	Soubeyran et al. (2011)
	Mobilità	
	Umore e stato cognitivo	
	Numero di farmaci	
	Salute correlata al paziente	
	Categorie di età	

la presenza di problemi medici, funzionali, cognitivi e sociali, che possono compromettere il trattamento, e individuare così il trattamento

migliore per il paziente. La Tabella 9.1 fornisce una panoramica dei domini e degli strumenti comunemente utilizzati. I domini vengono valutati mediante strumenti comunemente utilizzati per misurare lo stato funzionale, la funzione cognitiva, lo stato nutrizionale, le comorbilità, la polifarmacoterapia e lo stato socio-economico. Alcuni utilizzano questa valutazione in combinazione con uno strumento di screening breve per il rilevamento della vulnerabilità. La valutazione può essere eseguita da un professionista sanitario adeguatamente formato; in alcuni casi, può trattarsi di un infermiere. Gli strumenti VG aiutano a identificare eventuali problemi; tuttavia, se il problema viene considerato grave, è necessaria una valutazione approfondita per comprenderne la causa. Al fine di ottimizzare gli esiti del paziente anziano, può essere necessario attuare un intervento geriatrico o indirizzare il paziente a uno specialista, per esempio al geriatra, al dietista, al fisioterapista, all'assistente sociale o allo psicologo. Diversi studi segnalano che la compromissione della funzione fisica, della cognizione e della salute mentale, la malnutrizione e la polifarmacoterapia sono associate a un peggioramento della sopravvivenza complessiva (Kennedy and Olin 2021), ma per i professionisti sanitari che non hanno ricevuto una formazione in ambito geriatrico sarebbe molto interessante sapere se migliorare le disabilità o i deficit potrebbe migliorare la qualità della vita e i tassi di completamento del trattamento. Tuttavia, è troppo presto per trarre conclusioni e, soprattutto, la qualità della vita è poco trattata nella maggior parte degli studi.

Eseguire una VG completa può richiedere molto tempo ed essere gravoso per gli operatori sanitari che non hanno ricevuto una formazione nella valutazione degli anziani. Per una valutazione iniziale, si può ricorrere a strumenti di screening semplificati come il Vulnerable Elders Survey (VES) (Saliba et al. 2001) e lo strumento di screening G8 (Soubeyran et al. 2011); questi strumenti consentono di identificare i pazienti che beneficerebbero maggiormente di una VG più dettagliata e completa. In una delle raccomandazioni più recenti della Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) (Società internazionale di oncologia geriatrica), viene segnalato come il 68-82% dei pazienti oncologici di età >70 anni abbia ottenuto un

punteggio G8 anormale (≤ 14). Inoltre, in base a una VG, il 74-94% di questi pazienti risultava fragile (Decoster et al. 2015).

9.3.2.1 Stato funzionale

Un determinante importante della fragilità è lo stato funzionale, che include il performance status (PS) secondo Karnofsky (Karnofsky and Burchenal 1949; Mor et al. 1984), le attività della vita quotidiana (ADL) (Mahoney and Barthel 1965) e le attività strumentali della vita quotidiana (IADL) (Graf 2008). Il PS viene utilizzato di routine nel TCSE e fornisce una stima globale dello stato di salute generale del paziente secondo il medico. Le ADL misurano il livello di autonomia o dipendenza del paziente in termini di limitazioni nella cura di sé, mobilità, capacità di camminare e stato di continenza.

Le IADL descrivono le ADL più complesse necessarie per vivere nella comunità e valutano la competenza in abilità quali fare la spesa, cucinare e gestire le finanze, indispensabili per una vita indipendente.

Anche la valutazione delle difficoltà di deambulazione e del numero autoriferito di cadute può essere utile nell'esame dello stato funzionale. I problemi possono essere causati da affaticamento, debolezza muscolare, capogiri o neuropatie indotte dal tumore o dal suo trattamento ed essere associati a mortalità e morbilità significative.

9.3.2.2 Problemi visivi e uditivi

Molti anziani presentano una compromissione della vista, dell'udito o di entrambi. Vi sono evidenze di un'associazione tra compromissione dell'udito e declino cognitivo negli anziani (Valentijn et al. 2005). Durante l'esame fisico, tutti i pazienti devono essere valutati in relazione all'acuità visiva e uditiva. Ove possibile, eventuali problemi uditivi e visivi vanno corretti per far sì che gli anziani possano funzionare meglio e favorire una loro maggiore autonomia.

9.3.2.3 Comorbilità e polifarmacoterapia

Tipicamente, gli anziani presentano molteplici comorbilità. Per il TCSE, la comorbilità può essere valutata utilizzando l'Indice di comorbilità del trapianto di cellule ematopoietiche (TCSE-CI), introdotto da Sorrow et al. nel 2005, come valutazione della disfunzione d'organo per potenziali riceventi il TCSE. Il TCSE-CI è stato

sviluppato a partire dall'Indice di comorbilità di Charlson storicamente utilizzato (Charlson et al. 1987).

A causa delle comorbilità esistenti, il paziente anziano assume spesso più farmaci, ognuno con i propri effetti collaterali e le proprie interazioni e controindicazioni. In alcuni casi, la polifarmacoterapia (definita come assunzione di un numero eccessivo di farmaci [≥ 5]) viene ulteriormente aggravata dal consumo di farmaci da banco acquistabili senza prescrizione. Alcuni di questi farmaci possono interagire con i trattamenti antitumorali prescritti o persino con farmaci di supporto come gli agenti immunosoppressori utilizzati dopo TCSE. Si consiglia vivamente di effettuare una verifica completa dei farmaci assunti dal paziente prima di iniziare la terapia e poi regolarmente durante tutto il percorso di trattamento, così da tenere un'accurata documentazione dei farmaci concomitanti e garantire che venga evitato l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati.

9.3.2.4 Funzionamento cognitivo

Sebbene sia riconosciuto che il declino cognitivo aumenta con l'età, si osserva una variabilità significativa nella popolazione anziana (Greene and Adelman 2003). Gli autori definiscono la compromissione cognitiva lieve come "deficit di memoria che non influiscono sul funzionamento quotidiano".

Tuttavia, le conseguenze di una compromissione cognitiva anche lieve sono significative, in quanto questi pazienti possono avere maggiori difficoltà a comprendere i rischi e i benefici del trattamento, nonché ad aderire a regimi di trattamento antitumorale complessi. Occorre ricordare che una diagnosi di compromissione cognitiva non indica necessariamente che il paziente sia incapace di prendere decisioni e fornire il consenso. La maggior parte dei pazienti è ancora in grado di comprendere i rischi e i benefici del trattamento e della partecipazione a ricerche. È importante che i ricercatori non escludano automaticamente dal trattamento i pazienti con compromissione cognitiva, ma compiano invece ogni sforzo per garantire che i pazienti siano pienamente informati e possano così fornire il consenso.

La valutazione della funzione cognitiva è inclusa tra i domini della GA. Inoltre, il Mini esame dello stato mentale (MMSE) è ampiamente

utilizzato come strumento per lo screening della compromissione cognitiva e della demenza negli anziani (Folstein et al. 1975).

9.3.2.5 Sindromi geriatriche

Le sindromi geriatriche includono demenza, depressione, delirio, osteoporosi, cadute e affaticamento. Le specifiche sindromi geriatriche possono essere valutate con strumenti come l'MMSE e la Scala geriatrica della depressione (GDS-15) (Almeida and Almeida 1999). L'MMSE valuta in che misura il soggetto è vigile, orientato e in grado di concentrarsi e svolgere compiti mentali e funzioni affettive complessi e rileva eventuali segni di demenza (Folstein et al. 1975; Sattar et al. 2014). La Scala geriatrica della depressione (GDS-15) ricerca la presenza di segni di depressione (Sheikh and Yesavage 1986; Almeida and Almeida 1999). La presenza di demenza e/o depressione è associata a un impatto negativo sulla sopravvivenza (Pallis et al. 2010).

9.3.2.6 Aderenza alla terapia

Durante il TCSE, è fondamentale che i pazienti aderiscano al trattamento prescritto. La mancata aderenza porta a esiti sanitari peggiori, come una maggiore incidenza di morbilità e mortalità correlate al trapianto, tassi più elevati di recidiva tumorale e una sopravvivenza più breve (Puts et al. 2014).

L'età anziana non è stata identificata come fattore di rischio per la mancata aderenza, a meno che da parte dell'anziano non vi sia la percezione di un supporto sociale insufficiente. È noto che alcuni fattori influiscono sulla mancata aderenza alla terapia nell'anziano. Tra questi vi sono fattori correlati al sistema sanitario e al team di trattamento:

- Costo elevato dei farmaci, a fronte di un basso reddito del paziente
- Copertura assicurativa incompleta
- Mancanza di coordinamento nelle cure
- Fattori individuali come la mancata comprensione delle istruzioni, la scelta intenzionale del farmaco e la mancata aderenza a scopo di adattamento allo stile di vita e alle attività quotidiane della persona (Van Cleave et al. 2016)

Sebbene al momento non si disponga di uno strumento di screening per la mancata aderenza

nei pazienti oncologici geriatrici, sono disponibili diverse scale per valutare l'aderenza dei pazienti alla terapia (Lam and Fresco 2015).

9.3.2.7 Stato nutrizionale

Carenze nutrizionali e malnutrizione sono comuni negli anziani. La presenza di perdita di peso e/o anoressia suggerisce uno stato di malnutrizione, che aumenta la vulnerabilità alla malattia. Per determinare lo stato nutrizionale, sono disponibili strumenti di screening come lo Strumento di screening universale della malnutrizione (MUST) (Stratton et al. 2004) o il Questionario semplificato di valutazione nutrizionale (SNAQ) (Kruizenga et al. 2005). In tutti questi strumenti di screening, la perdita di peso non intenzionale in breve tempo è un parametro fisso per la valutazione della malnutrizione. La malnutrizione può essere diagnosticata utilizzando la Mini valutazione nutrizionale (MNA) (Guigoz 2006). La MNA valuta i seguenti aspetti:

- Diminuzione dell'assunzione di cibo
- Perdita di peso e mobilità
- Problemi neuropsicologici
- Indice di massa corporea
- Numero di farmaci assunti al giorno
- Valutazione del paziente del proprio stato di salute rispetto ai coetanei

Ove possibile, i pazienti TCSE vanno gestiti con un approccio multidisciplinare alla valutazione nutrizionale, alla pianificazione delle cure, all'intervento e alla valutazione, che preveda il coinvolgimento di professionisti sanitari come dietisti e team di specialisti della nutrizione in collaborazione con il team medico e infermieristico.

9.3.2.8 Stato socioeconomico

Il supporto sociale, le condizioni di vita generali della persona, la disponibilità di assistenti e la loro adeguatezza devono essere parte integrante della GA. Esistono diversi tipi di supporto, come:

- Supporto emotivo di tutti i giorni
- Supporto emotivo in caso di problemi
- Supporto di apprezzamento
- Supporto pratico
- Accompagnamento sociale
- Supporto informativo

In qualche misura, ogni persona ha bisogno di un supporto quotidiano. Il tipo e la quantità di supporto necessari dipenderanno dall'individuo e anche dalla fase della malattia e del trattamento. Occorre inoltre considerare il benessere dell'assistente, poiché anche la qualità della vita e la qualità dell'assistenza del paziente dipendono da tale fattore.

9.3.2.9 Processo decisionale

Gli anziani possono essere cresciuti in una cultura sanitaria in cui il processo decisionale era di tipo più paternalistico. Ciò può portare a una minore richiesta di informazioni da parte del paziente o al rischio di una comunicazione complessivamente scadente. Per la maggior parte dei pazienti giovani, la decisione e il desiderio di sottoporsi a trapianto sono spesso chiari. Per i pazienti anziani, d'altro canto, la decisione è spesso molto meno ovvia e la scelta di procedere al TCSE è complessa (Randall et al. 2016). I pazienti potrebbero pensare di essere "troppo vecchi" per il TCSE o essere preoccupati circa la disponibilità di un assistente e di risorse economiche sufficienti per coprire eventuali costi extra sostenuti oppure temere una possibile compromissione della qualità della vita (Randall et al. 2016). Le informazioni mediche circa il processo generale e gli esiti del trapianto, le fonti di donatori, i farmaci, le tempistiche e i rischi e benefici della procedura vengono generalmente fornite dopo il successo della terapia di induzione. Tuttavia, gli anziani hanno più difficoltà nell'elaborare e ricordare le informazioni rispetto alle persone più giovani (Posma et al. 2009) e lo stato cognitivo potrebbe essere stato ulteriormente compromesso dalla chemioterapia somministrata (Williams et al. 2016). È quindi importante fornire informazioni sul TCSE che siano gradualmente e ripetute durante l'induzione e che vengano successivamente presentate in un linguaggio semplice, consentendo così al paziente anziano di decidere in merito al trapianto (Randall et al. 2016). Per migliorare la capacità del paziente di partecipare attivamente al processo decisionale e aumentare l'aderenza al trattamento, è opportuno prendere in considerazione un approccio graduale (Posma et al. 2009) e restringere il campo agli aspetti significativi ai fini della decisione (D'Souza et al. 2015; Posma et al. 2009). Per quanto riguarda i rischi e la conoscenza generale delle procedure

mediche, il ricorso a informazioni scritte, interventi multimediali, discussioni prolungate e tecniche di test/feedback può migliorare la comprensione del paziente (Schenker et al. 2011). Va prestata particolare attenzione alla realizzazione di interventi che siano accessibili al paziente con limitata alfabetizzazione e/o deficit visivi. Questi gruppi sono a maggior rischio di scarsa comprensione.

Bibliografia

Il trapianto nel bambino

- Aguilera V, Schaefer MR, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. Psychosocial outcomes of parents in pediatric haploidentical transplant: parental hematopoietic cell donation as a double-edged sword. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):377–83.
- Asadi M, Manookian A, Nasrabadi AN. Parent' experiences of their children bone marrow transplantation: a qualitative study. *Int J Hema Oncol Stem Cell Res.* 2011;5:264.
- Bakshi N, Sinha CB, Ross D, Khemani K, Loewenstein G, Krishnamurti L. Proponent or collaborative: physician perspectives and approaches to disease modifying therapies in sickle cell disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0178413.
- Badon P, Cesaro S. Assistenza infermieristica in pediatria. 2nd ed. New Delhi: CEA; 2015.
- Barrera M, Andrews GS, Burners D, Atenafu E. Age differences in perceived social support by paediatric haematopoietic progenitor cell transplant patients: a longitudinal study. *Child Care Health Dev.* 2007;34(1):19–24.
- Bauk K, Andrews A. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs.* 2013;28:235–42.
- Bingen K, Kent MW, Rodday AM, Ratichek SJ, Kupst MJ, Parsons SK. Children's coping with hematopoietic stem cell transplant stressors: results from the journeys to recovery study. *J Child Health Care.* 2012;41(2):145–61.
- Chang G, Recklitis SJ, Recklitis C, Syrjala K, Patel SK, Harris L, Rodday AM, Tighiouart H, Parsons SK. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:289–96.
- Committee on Bioethics. Children as hematopoietic stem cell donors. *Pediatrics.* 2010;125:392.
- Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1240–54.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5).

- Hutt D, Nehari M, Munitz-Shenkar D, Alkalay Y, Toren A, Bielgorai B. Hematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of pediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(10):1337–42.
- Khemani K, Ross D, Sinha C, Haight A, Bakshi N, Krishnamurti L. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease: ‘patient and caregiver’ perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):1041–8.
- Manookian A, Nikbakht Nasrabadi A, Asadi M. Children’s lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci.* 2014;16:314–20.
- Mekelenkamp H, Lankester AC, Bierings MB, Smiers FJW, de Vries MC, Kars MC. Parental experiences in end-of-life decision-making in allogeneic pediatric stem cell transplantation: “Have I been a good parent?”. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28229.
- Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, Lankester A, Smiers F. How to facilitate decision-making for hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoglobinopathies. The perspectives of healthcare professionals. *Front Pediatr.* 2021;9:690309.
- Munzenberger N, Fortanier C, Macquart-Moulin G, Faucher C, Novakovitch G, Maraninchi D, et al. Psychosocial aspects of haematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psychooncology.* 1999;8(1):55–63.
- Mona M. 2015. <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview>.
- Neumann ML, Weaver MS, Lord B, Wiener L, Hinds PS. Care provider behaviors that shape parent identity as a “Good Paren” to their seriously ill child. *Palliat Med Rep.* 2021;2(1):113–21.
- Norberg L, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014;18:302–9.
- Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1134–46.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation European off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1139–48. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1>.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, de Latour RP, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, Kroger N. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1575–85.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-’s come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1604–13.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651–64.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, Mohty M, Neven B, Peffault de Latour R, Perić Z, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):742–52.
- Peeters G, Pluijm SMF, van Schoor NM, Elders PJM, Bouter LM, Lips P. Validation of the LASA fall risk profile for recurrent falling in older recent fallers. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1242–8.
- Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: what if there is no decision to make. *Oncologist.* 2012;17(6):881–5.
- Pentz RD, Alderfer MA, Pelletier W, Stegenga K, Haight AE, Hendershot KA, et al. Unmet needs of siblings of pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1156–62.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:435–42.
- Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTCC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(4):361–7.
- Schaefer MR, Aguilera V, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. “Giving the gift of life twice”: understanding the lived experiences of parent donors and nondonors in pediatric haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(2):e29480.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Marktel S, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood.* 2012;119(12):2935–42.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant.* 2009;12:955–70.
- Ugla L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B. Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr.* 2018;107(11):1986–94.

- Ugglå L, Mårtensson Blom K, Bonde LO, Gustafsson B, Wrangsjö B. An explorative study of qualities in interactive processes with children and their parents in music therapy during and after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2019;6(1):28.
- van Walraven SM, Ball LM, Koopman HM, Switzer GE, Ropes-de Jong CM, de Jong A, Bredius RG, Egeler RM. Managing a dual role—experiences and coping strategies of parents donating haploidentical G-CSF mobilized peripheral blood stem cells to their children. *Psychooncology*. 2012;21(2):168–75.
- Vogel R. The management of the sibling hematopoietic stem cell transplant donor. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(6):336–43.
- Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne A. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(1):45–66.
- Williams S, Green R, Morrison A, Watson D, Buchanan S. The psychosocial aspects of donating blood stem cells: the sibling donor perspective. *J Clin Apher*. 2003;18(1):1–9.
- Yates GJ, Beckmann NB, Voss ME, Anderson MR, Silverman MJ. Caregiver perceptions of music therapy for children hospitalized for a blood and marrow transplant: an interpretivist investigation. *Glob Adv Health Med*. 2018;7:2164956118788853.
- Il trapianto nell'adolescente e nel giovane adulto (TYA)**
- Barfield R, Kodish E. Ethical considerations in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematopoiet Stem Cell Transpl*. 2006;2006:251–70.
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston Ivf handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. Boca Raton: CRC Press; 2011.
- Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London: Department of Health; 2009.
- Desandes E, Bonnay S, Berger C, Brugieres L, Demeocq F, Laurence V, Sommelet D, Tron I, Clavel J, Lacour B. Pathways of care for adolescent patients with cancer in Europe from 2006 to 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:924–9.
- Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body Image*. 2009;6:247–56.
- Forinder U, Posse E. A life on hold': adolescents' experiences of stem cell transplantation in a long-term perspective. *J Child Health Care*. 2008;12:301–13.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer*. 2009;45:992–1005.
- GMC. 0-18 years: guidance for all doctors. London: GMC; 2007.
- Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol*. 2004;15:653–60.
- Grinyer A. Contrasting parental perspectives with those of teenagers and young adults with cancer: comparing the findings from two qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13:200–6.
- Human Tissue Authority. Guidance to bone marrow and peripheral blood stem cell transplant teams and accredited assessors. London: HTA; 2015.
- Kaufman M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transplant*. 2006;16:286–90.
- Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TOB. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:100–8.
- Lassaletta A, Andiñón M, Garrido-Colino C, Gutierrez-Carrasco I, Echebarria-Barona A, Almazán F, López-Ibor B, Ortega-Acosta MJ. The current situation of adolescents with cancer in pediatric hematology-oncology units in Spain. Results of a national survey. *Anales Pediat*. 2013;78:268.
- Levine J, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4831–41.
- Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14:57–88.
- Macleod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:223–30.
- Ministry of Health. The welfare of children in hospital, Platt report. London: Ministry of Health; 1959.
- Moore C, Rauch P. Addressing parenting concerns of bone marrow transplant patients: opening (and closing) Pandora's box. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:775–82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Children and young people with cancer. London: Nice; 2014.
- Nicolussi A. Informed consent and minors. *Ital J Pediatr*. 2015;41:1.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health*. 2009;44:394–400.
- Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27:65–72.
- Smith S, Vogel CL, Waterhouse K, Pettitt N, Beddard L, Oldham J, Hubber D, Simon S, Siddall J. A blueprint of care for teenagers and young adults with cancer. London: Guidelines for Health Professionals; 2012.
- Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, Erdelyi DJ, Grew T, Hjorth L, Jazbec J, Kabickova E, Konsoulova A, Kowalczyk JR, Lassaletta A, Laurence V, Lewis I, Monrabal A, Morgan S, Mountzios G, Olsen PR, Renard M, Saeter G, Van Der Graaf WT, Ferrari A. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:419–27.
- Taddeo DM, Egedy MM, Frappier JYM. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health*. 2008;13(1):19–24.

Wheeler R. Gillick or fraser? A plea for consistency over competence in children. *BMJ*. 2006;332:807.

Il trapianto nell'adulto e nell'anziano: Considerazioni infermieristiche

- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(10):858–65.
- Artz AS, Chow S. Hematopoietic cell transplantation in older adults: deciding or decision-making? *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):643–4.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(9):954–64.
- Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Epplin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288–300.
- D'Souza A, Pasquini M, Spellecy R. Is 'informed consent' an 'understood consent' in hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):10–4.
- Elsawy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1283–300.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi50–4.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–52.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN*. 2008;108(4):52–62.
- Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient communication about cancer. *Patient Educ Couns*. 2003;50(1):55–60.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10:466–87.
- Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ Press; 1949. p. 191–205.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
- Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853–61.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wiersma NJ, van Bokhorst-Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr*. 2005;24:75–82.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.
- Mamdani H, Santos CD, König H. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients-a therapeutic dilemma. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):581–7.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;146:1–5.
- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. *Cancer*. 1984;2002–7.
- National Cancer Institute. MDS, median age 71 years, Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;24(2):287–94.
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer*. 2010;46:1019–25.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.

- Palumbo A, Brinthen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74.
- Posma ER, van Weert JC, Jansen J, Bensing JM. Older cancer patients' information and support needs surrounding treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nurs*. 2009;8:1.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, Alibhai SM. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(3):564–77.
- Randall J, Keven K, Atli T, Ustun C. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):623–8.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1691–9.
- Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056–68.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, van der Griend R, Stauder R, Hamaker ME. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(6):1484–93.
- Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Mak*. 2011;31(1):151–73.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):287–94.
- Sheikh JA, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press; 1986.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):9001.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" ("MUST") for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(5):799–808.
- Valentijn SA, van Boxtel MP, van Hooren SA, Bosma H, Beckers HJ, Ponds RW, Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):374–80.
- Van Cleave JH, Kenis C, Sattar S, Jabloo VG, Ayala AP, Puts M. A research agenda for gero-oncology nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(1):55–64.
- Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with hematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol*. 2016;174(6):835–46.
- WHO. Definition of an older or elderly person. Geneva: World Health Organisation; 2010. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed 14 April 2017.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Complicanze acute precoci e principi dell'assistenza infermieristica nel TCSE

10

Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon e Barry Quinn

Abstract

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) generalmente prevede la somministrazione di regimi preparatori, o di condizionamento, contenenti combinazioni di chemioterapia e/o radioterapia e, talvolta, immunoterapia. Questi regimi, nonché altri trattamenti pre- e post-TCSE come i farmaci immunosoppressori utilizzati per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) (vedere Cap. 11), possono avere effetti sugli organi e sui tessuti del paziente e causare complicanze sia precoci che a lungo termine. Nel settore in evoluzione delle terapie con cellule staminali, alcune complicanze, tradizionalmente considerate precoci, vengono ora talvolta osservate più tardivamente, nel contesto ambulatoriale post-trapianto. Ciò è dovuto ai cambiamenti intervenuti nei regimi preparatori e nella scelta della fonte di cellule staminali. Le complicanze trattate in questo capitolo si verificano generalmente entro 100 giorni dopo il TCSE e sono pertanto

classificate come complicanze precoci. Complicanze orali/Mucosite e sepsi sono due delle complicanze precoci più comunemente osservate. Vengono trattate in questa sede anche altre complicanze relativamente rare, come la cistite emorragica (HC) e le sindromi da danno endoteliale, che comprendono la sindrome da attecchimento (ES), la polmonite idiopatica (IPS), l'emorragia alveolare diffusa (DAH), la microangiopatia trombotica (TMA) e la sindrome da ostruzione sinusoidale/malattia veno-occlusiva (SOS/VOD). Per tutte le complicanze, vengono presentate le raccomandazioni per la prevenzione e i principi dell'assistenza infermieristica, poiché un attento monitoraggio infermieristico e un intervento e trattamento precoci possono incidere su morbilità e mortalità dei pazienti.

Parole chiave

Complicanze orali · Mucosite · Sepsis · Cistite emorragica · SOS/VOD · Sindromi da danno endoteliale

E. Wallhult
Section of Hematology and Coagulation, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Svezia
e-mail: elisabeth.wallhult@vgregion.se

M. Kenyon (✉)
Department of Haematological Medicine, King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito
e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

B. Quinn
Woking and Sam Beare Hospices, Surrey, Regno Unito
e-mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

10.1 Igiene del cavo orale nel paziente trapiantato

10.1.1 Introduzione

Malgrado i progressivi sviluppi nel campo del trapianto di cellule staminali, volti a migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita degli individui, attuare un approccio corretto e coerente alla gestione dei problemi di igiene orale rappresenta ancora una sfida in molti contesti trapiantologici (Quinn et al. 2021).

Numerose evidenze dimostrano che, anziché adottare un approccio proattivo a questo aspetto dell'assistenza, molti team trapiantologici si limitano semplicemente a reagire alle complicanze orali una volta insorte, con un approccio a volte incoerente e aneddótico (Quinn et al. 2019). I problemi e i danni orali possono essere temporanei o permanenti, comportando un onere significativo per la salute dell'individuo e pesando significativamente sulle limitate risorse sanitarie. Tuttavia, le complicanze orali non sono sempre inevitabili e, adottando un approccio più proattivo a questo aspetto dell'assistenza, si può fare molto per ridurre i sintomi o attenuarne la gravità (Hannen et al. 2017). Lavorare in un team multidisciplinare con il paziente al centro del piano assistenziale e di trattamento e rilevare e trattare precocemente i problemi potenziali ed effettivi può contribuire a ridurre le problematiche orali e a evitare interruzioni del trattamento, massimizzando al tempo stesso la sicurezza e il comfort del paziente (National Cancer Institute 2013).

10.1.2 Mucosite orale (MO)

La mucosite orale (MO) è stata definita da Al-Dasoogi et al. (2013) e da altri autori come un'inflammatione della membrana mucosa caratterizzata da ulcerazione e con possibili conseguenze quali dolore, difficoltà di deglutizione e compromissione della capacità di parlare. Il danno mucosale causato dalla MO crea un ambiente favorevole al proliferare di infezioni, mettendo in particolare il paziente TCSE, gravemente immunocompromesso, a rischio di sepsi e setticemia (Quinn et al. 2020). Tuttavia, la MO non è l'unica complicanza orale osservata nel contesto trapiantologico (Tabella 10.1) e la maggior parte dei pazienti sottoposti a TCSE autologo e allogenico sviluppa alterazioni del cavo orale (Quinn et al. 2016, 2021). Con l'uso crescente di terapie e approcci farmacologici mirati in ambito oncologico ed ematologico, i problemi a carico del cavo orale sono destinati ad aumentare e diventeranno sempre più una sfida (Quinn et al. 2020; ESMO 2017).

Le complicanze orali del TCSE (Tabella 10.1) causano difficoltà nel mangiare, nel dormire e nel parlare e incidono negativamente sulla qualità della vita.

Tabella 10.1 Complicanze orali del TCSE

Mucosite orale	Alitosi
Xerostomia	Sanguinamento
Infezioni orali	Secchezza delle labbra
Graft versus Host Disease orale	Dolore
Ulcerazione	Carie dentali
Trisma	Osteonecrosi
Alterazioni del gusto	Fibrosi

Quinn et al. (2019, 2021)

10.1.3 Principi fondamentali del trattamento

Tutte le strategie di trattamento volte a migliorare l'igiene orale continuano a dipendere da quattro principi fondamentali: valutazione accurata del cavo orale, piano di cura personalizzato, avvio tempestivo di misure preventive e corretto trattamento (Quinn et al. 2020). Il processo di valutazione deve iniziare prima dell'avvio del trattamento con l'identificazione di tutti i fattori di rischio del paziente che hanno maggiori probabilità di aggravare il danno orale (Tabella 10.2). Ogni paziente deve essere valutato in relazione ai fattori di rischio che possono esporlo a un rischio maggiore di complicanze orali durante il trattamento.

I pazienti che stanno per iniziare qualsiasi tipo di trattamento ematologico devono essere sottoposti a valutazione dentale da parte di uno specialista (Elad et al. 2015). Ciò al fine di stabilire lo stato di salute orale generale e di identificare e gestire eventuali fonti esistenti e/o potenziali di infezione, trauma o danno. Ove possibile, eventuali problemi dentali identificati devono essere corretti prima dell'avvio del regime di trattamento. Un'ulteriore valutazione basale della mucosa orale deve essere effettuata il più vicino possibile alla somministrazione della prima dose di trattamento (Tabella 10.3). Il cavo orale deve essere valutato da professionisti sanitari qualificati, utilizzando un sistema di classificazione riconosciuto per garantire un monitoraggio e una documentazione adeguati. Lo strumento scelto deve contenere elementi sia oggettivi che soggettivi. La valutazione deve includere le alterazioni della mucosa orale, la presenza o assenza di dolore e lo stato nutrizionale del paziente (Quinn et al. 2019). Le valutazioni vanno completate su base giornaliera durante il processo di TCSE e a intervalli regolari nel

Tabella 10.2 Fattori di rischio di danno orale

Problemi orali/dentali preesistenti	Anamnesi di consumo di alcol e/o tabacco
Trattamenti precedenti	Scarsa nutrizione e idratazione
Comorbilità	Nutrizione di supporto (sondino nasogastrico, PEG, RIG)
Età anziana e sesso femminile (questi pazienti sono a maggior rischio di danno orale)	Terapie di supporto (oppioidi, diuretici, sedativi, ossigenoterapia) che possono causare secchezza della mucosa

Tabella 10.3 Criteri per la valutazione orale basale

Ispezione del cavo orale
Strumenti clinici: fonte luminosa adeguata, guanti, abbassalingua e garza asciutta
Assicurarsi che il paziente sia in una posizione comoda
Utilizzare uno strumento di valutazione valido e affidabile, che sia facile da interpretare
Siti orali da valutare (guance, labbra, palato molle, pavimento della bocca, lingua)

periodo post-trattamento per monitorare eventuali complicanze. Alcuni pazienti necessiteranno di controlli dentali regolari dopo il trattamento. I pazienti possono essere incoraggiati a valutare la propria bocca utilizzando uno strumento riferito dal paziente e a segnalare al team trapiantologico eventuali cambiamenti osservati o insorti (Gussgard et al. 2014).

10.1.4 Igiene del cavo orale

L'igiene del cavo orale è fondamentale per aiutare a prevenire e/o ridurre le complicanze orali durante e dopo il trattamento (British Dental Health Foundation 2021). Il team di igiene orale nel contesto del TCSE include dentisti, dietisti, infermieri, medici e farmacisti. Il supporto fornito dal team, unito a una comunicazione efficace e alla collocazione del paziente al centro di tutti i piani di cura, è fondamentale per preservare la salute orale del paziente. Tutti i pazienti devono ricevere istruzioni chiare ed essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale. L'educazione deve includere anche una spiegazione delle potenziali complicanze orali, per consentire ai pazienti di identificarle e segnalarle precocemente (British Dental Health Foundation 2021; Quinn et al. 2019). Tutti i pazienti devono ricevere informazioni scritte e istruzioni verbali relative all'igiene orale come

parte delle strategie di prevenzione e trattamento delle alterazioni del cavo orale.

Uno stato nutrizionale adeguato è fondamentale per aiutare a combattere le infezioni, preservare l'integrità della mucosa, favorire la riparazione del tessuto mucosale e ridurre il rischio di esacerbazione di una mucosite esistente. È necessario affrontare i problemi che possono influire sullo stato nutrizionale, come perdita dell'appetito, alterazioni del gusto e disfagia. Alcuni alimenti, per esempio cibi ruvidi, taglienti e duri, possono danneggiare la mucosa orale e vanno pertanto evitati. Gli alimenti piccanti, molto salati e acidi possono causare irritazione della mucosa; tuttavia, alcuni pazienti possono prediligere o tollerarli.

Il lavaggio di denti, gengive e lingua deve essere eseguito da due a quattro volte al giorno, preferibilmente dopo i pasti e prima del riposo notturno (British Dental Health Foundation 2021; Peterson et al. 2015). Si raccomanda di utilizzare uno spazzolino a setole morbide (manuale o elettrico) per evitare lesioni alla mucosa orale, risciacquandolo accuratamente con acqua dopo ogni utilizzo. In caso di dolore al cavo orale, o se il paziente non riesce ad aprire completamente la bocca, si possono utilizzare spugne orali morbide, ma con cautela. Per prevenire l'insorgenza di infezioni, lo spazzolino deve essere conservato con la testina rivolta verso l'alto e non immerso in soluzione disinfettante. È inoltre necessario controllarlo per rilevare eventuali segni di colonizzazione fungina/batterica. Al fine di proteggere lo smalto, deve essere utilizzato un dentifricio non abrasivo ad alto contenuto di fluoro (Quinn et al. 2021).

La pulizia interdentale giornaliera con appositi scovolini può ridurre la formazione di placca tra i denti (Sambunjak et al. 2011). Tuttavia, i detergenti interdentali vanno utilizzati con cautela nei pazienti che presentano trombocitopenia o disturbi della coagulazione. Le protesi dentarie devono essere risciacquate dopo ogni pasto. Almeno due volte al giorno, è necessario eseguire una pulizia accurata mediante spazzolamento con acqua e sapone. Le protesi vanno pulite, asciugate e conservate in un contenitore chiuso durante la notte (Duyck et al. 2013).

L'uso di collutori può servire per l'igiene orale, la prevenzione/il trattamento delle infezioni, l'idratazione del cavo orale o il sollievo dal dolore. Come minimo, per mantenere la bocca pulita, si

raccomandano blandi gargarismi e sciacqui con soluzione fisiologica normale (NaCl allo 0,9%) o acqua salata almeno quattro volte al giorno (Lalla et al. 2014; Quinn et al. 2019). Alcuni pazienti possono aver bisogno di assistenza; i professionisti sanitari potrebbero dover eseguire/supportare l'igiene orale mediante sciacqui con soluzione fisiologica normale (NaCl allo 0,9%) (Elad et al. 2015), con o senza aspirazione.

Per inumidire le labbra possono essere utilizzati lubrificanti, burro cacao o pomate per le labbra. I pazienti devono mantenere un'idratazione adeguata e bere acqua frequentemente per mantenere la bocca umida. Diversi fattori possono contribuire alla secchezza, come l'ossigenoterapia e i farmaci della terapia di supporto (per es., antidepressivi, antistaminici, sedativi e oppioidi). Per mantenere la mucosa orale umida, può essere utile sorseggiare o spruzzare regolarmente dell'acqua. Possono essere utilizzati spray e collutori salini, così come sostituti della saliva. Vi sono evidenze aneddotiche che anche l'ananas fresco a pezzetti possa aiutare a stimolare la produzione di saliva; tuttavia, è necessario ricorrervi con cautela, in quanto la sua acidità potrebbe irritare la mucosa orale e intaccare i denti (Lalla et al. 2014).

10.1.5 Prevenzione del danno orale

La scelta dei regimi di prevenzione deve essere orientata a interventi basati sull'evidenza e fondarsi sull'opinione di esperti, tenendo conto del singolo paziente e del potenziale rischio di danno orale. Gli interventi possono includere (adattato da Quinn et al. 2020):

- Educare il paziente e incoraggiare l'autosegnalazione di eventuali alterazioni orali.
- Igiene orale almeno due volte al giorno, compresi i gargarismi per rimuovere eventuali residui indesiderati.
- Pulizia interdentale.
- Dentifricio/Schiuma/Gel/Vaschetta ad alto contenuto di fluoro.
- Sciacqui con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%/acqua salata.
- Supporto nutrizionale precoce.
- Crioterapia/Usò di cubetti di ghiaccio da succhiare durante l'infusione di melfalan.
- Considerare gli sciacqui orali (Caphosol®, Benzydamine®).
- Considerare il ricorso a protettori della mucosa/sciacqui con soluzioni barriera autorizzati all'uso come misura preventiva/ per ridurre il dolore (Mugard®, Episil®).
- Profilassi antinfettiva.
- Palifermina.
- Terapia laser a bassa intensità.

10.1.6 Profilassi antinfettiva

Sebbene una buona igiene orale sia fondamentale, ai pazienti ematologici e sottoposti a trapianto vengono prescritti trattamenti antifungini e antivirali per ridurre le infezioni. I pazienti devono ricevere un agente antifungino per via orale o endovenosa, nonché una profilassi antivirale. La scelta del farmaco dipenderà dalle politiche/linee guida locali.

10.1.7 Trattamento delle complicanze orali

Tutti i piani di trattamento devono basarsi sulla classificazione del danno orale e su quanto riferito dai pazienti e possono prevedere quanto segue.

10.1.7.1 Mucosite lieve/moderata

Una volta instauratosi un danno orale, i pazienti devono essere supportati affinché proseguano l'igiene orale, aumentando eventualmente la frequenza degli sciacqui orali. Lo scopo è mantenere le superfici orali pulite e umide (Elad et al. 2014). Il team deve prendere in considerazione l'uso di protettori della mucosa per prevenire ulteriori danni e garantire il comfort del cavo orale (Quinn et al. 2019).

Deve inoltre verificare la presenza di eventuali infezioni orali, eseguire un tampone dell'area sospetta e trattare in modo appropriato. Potrebbe essere necessaria una revisione del trattamento antifungino, locale o sistemico (ESMO 2017; Watson et al. 2011).

Vanno valutate le esigenze alimentari ed evitato il consumo di cibi che possono causare disagio. Occorre monitorare i problemi di deglutizione, la malnutrizione e la perdita di peso e fornire supporto/consigli ai pazienti. È

necessario valutare eventuali aggiustamenti alla consistenza degli alimenti, alle modalità di assunzione e alla fortificazione degli alimenti e offrire supporto e formazione ai pazienti. Va preso in considerazione l'uso di bevande a base di integratori e il ricorso a procedure come la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), la gastrostomia inserita sotto guida radiologica (RIG) o l'alimentazione nasogastrica (Quinn et al. 2019). Si deve valutare l'assunzione di liquidi da parte del paziente e monitorare su base continua la via di somministrazione della terapia analgesica.

Ogni paziente richiede una terapia analgesica adeguata, che comprenda analgesici topici e sistemici come paracetamolo, codeina, sciacqui con morfina, collutorio a base di benzidamina, trimecaina e lidocaina. I pazienti devono essere educati sull'uso e sui possibili effetti collaterali, compreso l'intorpidimento della mucosa orale.

10.1.7.2 Mucosite grave

Deve essere preso in considerazione un potenziamento della terapia analgesica e del supporto nutrizionale. Il team che segue il paziente potrebbe valutare l'opportunità di intensificare gli sciacqui orali e l'igiene orale. Lo sviluppo e la progressione di un danno orale richiede un monitoraggio e un supporto al paziente più attenti.

Un aspetto importante dell'assistenza è garantire il comfort orale, aiutando così il paziente a continuare a mangiare e bere e consentendo il sonno e il riposo.

Le complicanze orali possono essere gestite attraverso un'intensificazione dell'uso di analgesici topici. Molti prodotti, malgrado non vi siano evidenze sufficienti della loro capacità di ridurre la gravità del danno orale, possono fornire conforto al paziente. I team clinici possono offrire una varietà di collutori, selezionando il più adatto alla situazione clinica, e i pazienti possono provare quale funzioni meglio per loro. L'uso di sciacqui orali, gel topici o pellicole può essere preso in considerazione su base individuale. Si può utilizzare qualsiasi prodotto dotato di sufficiente sicurezza e suffragato da esperienze positive: Caphosol[®], Mugard[®], Oralife[®], Gelclair[®] e Episil[®] sono solo alcuni dei prodotti disponibili sul mercato. Esiste un consenso generale sul fatto che le sostanze antibatteriche topiche non sono raccomandate.

Per la terapia analgesica sistemica, è utile adottare un approccio di aumento graduale, con l'obiettivo di ottenere l'eliminazione del dolore entro 24 ore. Può essere utile monitorare l'efficacia della terapia analgesica con strumenti di valutazione del dolore (Watson et al. 2011). Gli istituti devono adottare un modello standardizzato di terapia del dolore, rispettando le raccomandazioni (ove applicabili). Nella mucosite grave, va preso in considerazione l'uso di oppioidi, somministrati secondo la via ottimale. La via di somministrazione ottimale dipende dai fattori individuali e di contesto e può essere orale, sottocutanea, endovenosa o transdermica (con cerotti). I pazienti possono richiedere una combinazione di farmaci a lento rilascio e ad azione rapida. Deve essere valutata l'opportunità di un'analgesia controllata dal paziente. Il paziente deve essere attentamente monitorato in relazione al sollievo dal dolore e a qualsiasi potenziale effetto collaterale; coinvolgere i familiari può rivelarsi utile per ottenere una visione più ampia della capacità del paziente di gestire la situazione al di fuori dell'unità di trattamento (Quinn et al. 2021; Watson et al. 2011).

10.1.8 Trattamento di specifiche complicanze orali

10.1.8.1 Sanguinamento secondario a MO

Proseguire con i gargarismi orali. L'acido tranexamico è stato ampiamente utilizzato nella chirurgia orale e può valere la pena considerare il ricorso a gargarismi/sciacqui con acido tranexamico (500 mg) come collutorio (Quinn et al. 2020; Watson et al. 2011).

10.1.8.2 Xerostomia (secchezza della bocca)

Poiché questa complicanza può essere causata o aggravata dalle terapie concomitanti, è necessario effettuare una revisione dei farmaci del paziente e, se possibile, apportare degli aggiustamenti. I pazienti devono essere incoraggiati ad aumentare l'assunzione di liquidi. Va preso in considerazione l'uso di saliva artificiale, soluzioni viscosi e gel per proteggere e inumidire la mucosa, consigliando i pazienti sulla corretta applicazione. Nella xerostomia cronica correlata a radioterapia, può essere utilizzata la pilocarpina.

10.1.8.3 Lesioni aftose

Alcuni dei trattamenti mirati più recenti possono causare lo sviluppo di lesioni aftose. Queste possono inizialmente apparire simili a ulcere, ma sono riconoscibili per il loro aspetto “a cratere”. Queste lesioni non devono essere trattate come ulcerazioni e possono richiedere l’uso topico di un gel a base di desametasone (Hannen et al. 2017).

10.1.8.4 Trisma (spasmo dei muscoli mandibolari)

Si tratta di un effetto collaterale osservato durante e dopo radioterapia ad alte dosi. Ai pazienti devono essere somministrati esercizi utili e il team può prendere in considerazione il ricorso a dispositivi meccanici per cercare di attenuare il problema.

10.1.8.5 Malattia del trapianto contro l’ospite (GvHD)

Il danno orale può essere un segno distintivo della malattia del trapianto contro l’ospite (GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche e la presenza di placche lichenoidi ipercheratosiche (segno diagnostico), gengivite, mucosite, eritema, dolore, xerostomia e ulcere può essere indicativa di GvHD. Shorrer et al. (2014) suggeriscono l’uso di soluzioni di desametasone o altri steroidi come trattamento di prima linea; la seconda linea può prevedere l’uso di soluzioni di steroidi in combinazione con altri farmaci immunosoppressori.

10.1.9 Assistenza e follow-up post-trattamento

La guarigione del danno orale nel paziente ematologico e TCSE richiede diverse settimane/mesi e, in alcuni casi, anni e i pazienti necessitano di supporto e assistenza continui durante questo periodo. La consulenza e il supporto di professionisti sanitari adeguatamente qualificati devono proseguire durante questo periodo. È estremamente importante supportare il paziente nella gestione degli effetti collaterali, compreso il dolore e la riduzione graduale dell’analgesia. Gli effetti collaterali cronici possono includere carie dentali, trisma, fibrosi, linfedema, xerostomia cronica e dolore cronico e richiedono un’attenta gestione e una collaborazione più stretta tra i team di ematologia e odontoiatria (Quinn et al. 2021). Tutti i pazienti devono essere valutati individualmente e ricevere cure e trattamenti

appropriati. La gestione delle complicanze a lungo termine e tardive richiede cure di follow-up pianificate e sorvegliate.

10.1.10 Conclusione

I principi qui illustrati sono da intendersi come supporto e non devono in alcun modo sostituire il processo decisionale clinico relativo al particolare paziente e alla specifica situazione clinica. Il piano di cura dovrà essere rivalutato dal team in base alla gravità delle complicanze orali e all’impatto sul paziente.

10.2 Sepsi e principi di assistenza

10.2.1 Introduzione

L’aumento del rischio di infezioni nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è ben noto e l’infezione è una delle principali cause di morbilità e mortalità. I pazienti TCSE sono particolarmente a rischio, soprattutto durante il periodo neutropenico successivo alla terapia di condizionamento. Nei pazienti TCSE, segni e sintomi della sepsi possono essere lievi e difficili da riconoscere a causa della neutropenia o di altre complicanze della procedura di trapianto. Devono essere attuate misure preventive, ma la vigilanza e l’attento monitoraggio del paziente, la stretta collaborazione tra i membri del team e l’azione immediata consentiranno una gestione tempestiva e appropriata dei pazienti settici.

10.2.2 Definizione di sepsi

Esistono diverse definizioni e criteri clinici per la sepsi. I seguenti sono tutti termini utilizzati per indicare infezioni gravi in cui è possibile o meno identificare la presenza di batteri nelle emocolture.

- Sepsi
- Sepsi grave
- Setticemia
- Sindrome settica
- Shock settico

Secondo il Terzo documento di consenso internazionale per la definizione di sepsi e shock

settico (Sepsis-3) (Singer et al. 2016), la sepsi è definita come:

Disfunzione d'organo potenzialmente letale dovuta a una disregolazione della risposta dell'ospite all'infezione. Lo shock settico è definito come un sottoinsieme della sepsi in cui anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche particolarmente gravi aumentano la mortalità in maniera significativa.

I progressi compiuti nella comprensione della fisiopatologia, della gestione e dell'epidemiologia della sepsi hanno consentito di ampliare la conoscenza del fenomeno.

10.2.3 Criteri clinici per la sepsi

Infezione, sospetta o documentata, associata a un aumento acuto di ≥ 2 punti del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

Il SOFA utilizza otto criteri clinici per descrivere la gravità della disfunzione e dell'insufficienza d'organo. Tuttavia, secondo Singer et al. (2016), anche la positività dei criteri qSOFA (quick SOFA) deve portare a prendere in considerazione una possibile infezione in pazienti non precedentemente riconosciuti come infetti.

Criteri qSOFA:

- Stato mentale alterato (punteggio <15 sulla Scala del coma di Glasgow [GCS])

- Pressione sanguigna sistolica <100 mmHg
- Frequenza respiratoria >22 respiri al minuto

Lo shock settico può essere identificato come un quadro clinico di sepsi con ipotensione persistente, che richiede una terapia vasopressoria per ottenere un aumento della pressione arteriosa media (*mean arterial pressure*, MAP) ≥ 65 mmHg, associato a una concentrazione di lattati sierici >2 mmol/l malgrado adeguato supporto volemico.

La conseguenza della risposta infiammatoria e dell'evoluzione della sepsi è chiamata cascata settica ed è illustrata nella Fig. 10.1. La cascata settica inizia con una risposta infiammatoria che causa danno microvascolare, vasodilatazione e ipossia tissutale. Il danno microvascolare porta a perdita capillare con conseguente edema, diminuzione della produzione di urina, tachicardia, con palpitazioni iniziali e polso che va poi indebolendosi, aumento della frequenza respiratoria. L'ipotensione è un altro sintomo causato sia dal danno microvascolare che dalla vasodilatazione. La vasodilatazione determina inoltre riduzione del flusso sanguigno renale. L'ipovolemia causa in seguito una scarsa perfusione tissutale, innescando l'ipossia tissutale con metabolismo anaerobico. In questo processo vengono rilasciati ossigeno e lattati per il metabolismo, con conseguente acidosi metabolica (E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>)

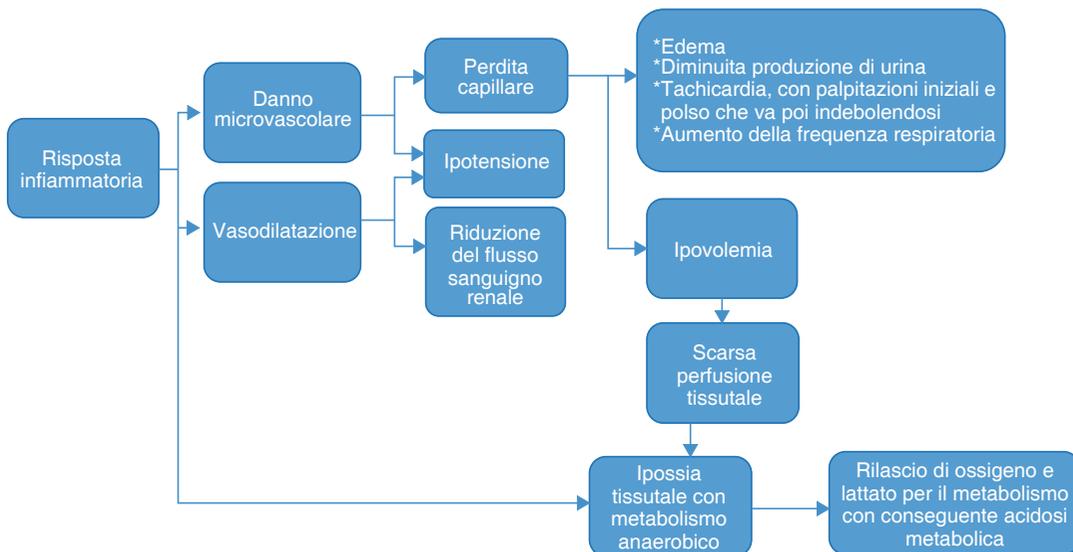


Fig. 10.1 E-learning package Sepsis and Sepsis Six 2017 (<http://www.sonet.nottingham.ac.uk/>)

10.2.4 Fattori di rischio

Nella fase iniziale del TCSE, ovvero i primi 100 giorni, i principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni sono (Rovira et al. 2012):

- Neutropenia
- Rottura delle barriere
- Depressione della funzione delle cellule T e B
- Presenza di malattia del trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD)

10.2.4.1 Neutropenia

Spesso la neutropenia può durare più a lungo dopo trapianto allogenico rispetto a quello autologo. Anche la fonte di cellule staminali influisce sulla durata del periodo neutropenico; la durata prevista della fase neutropenica è di circa 2 settimane con le cellule staminali del sangue periferico (PBSC), 3 settimane con il midollo osseo (BM) e 4 settimane con il sangue cordonale (CB).

Il trattamento di condizionamento mieloablativo (MAC) causa una fase neutropenica più lunga rispetto al condizionamento ad intensità ridotta (RIC).

10.2.4.2 Rottura delle barriere

Qualsiasi rottura della barriera cutanea o mucosa aumenta il rischio di infezione e la mucosite si verifica in quasi tutti i pazienti trapiantati. La rottura della barriera cutanea può essere causata, per esempio, da farmaci e dall'aGvHD. I cateteri a permanenza, come cannule periferiche, linee centrali, cateteri urinari e cateteri pielostomici, rappresentano una potenziale porta di ingresso per i microrganismi nel flusso sanguigno.

10.2.4.3 Immunocompromissione e soppressione della funzione delle cellule T e B

Il trapianto allogenico è seguito da un lungo periodo di immunodeficienza. La terapia di condizionamento può includere agenti per la deplezione delle cellule T e anche i regimi non mieloablativi causano linfodeplezione con periodi prolungati di incompetenza immunitaria. Il tipo di donatore e il grado di istocompatibilità (compatibilità dell'antigene leucocitario umano [HLA]) sono altri fattori che incidono sul tempo di ricostituzione immunitaria. L'immunosoppressione per la profilassi della

GvHD è necessaria nel TCSE allogenico e ritarda la ricostituzione immunitaria (Toubert 2012). Allo stesso modo, i riceventi autologhi possono essere immunocompromessi dalla loro malattia o dal trattamento ricevuto per essa prima del trapianto.

10.2.4.4 Presenza di malattia del trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD)

La necessità di immunosoppressione per la profilassi o il trattamento della GvHD aumenta il rischio di infezioni. La rottura della barriera mucosa o cutanea dovuta alla GvHD può aumentare ulteriormente il rischio.

10.2.4.5 Condizioni generali scadenti

Il paziente non in remissione al momento del TCSE, fisicamente fragile o malnutrito è esposto a un aumento del rischio di infezione e sepsi. Comorbidità come il diabete e l'insufficienza renale sono altri fattori di rischio.

10.2.5 Strategie per la prevenzione delle infezioni e della sepsi

Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel controllo delle infezioni. Tutti i contatti del paziente devono adottare le seguenti misure di base per la prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC):

- Igiene delle mani
- Igiene delle vie respiratorie e della tosse
- Uso di DPI
- Gestione sicura delle apparecchiature di assistenza
- Gestione sicura dell'ambiente
- Gestione della biancheria
- Gestione delle fuoriuscite di sangue e liquidi corporei
- Gestione dei rifiuti
- Gestione dell'esposizione

Sebbene i singoli Paesi redigano linee guida nazionali, i principi di base rimangono gli stessi. L'igiene delle mani è forse la singola azione più importante per prevenire le infezioni acquisite da organismi esogeni (patogeni che entrano nell'organismo provenendo dall'ambiente). L'igiene delle mani è una specifica attività che riduce la presenza di potenziali patogeni su di

esse. Per essere efficace, l'igiene delle mani deve essere eseguita al momento giusto, con il prodotto adeguato e utilizzando la tecnica corretta, che la renda facile da eseguire.

La World Health Organization (WHO) descrive i "momenti" in cui gli operatori devono praticare l'igiene delle mani:

- Prima di toccare una persona
- Prima di una procedura pulita o asettica (ove applicabile)
- Dopo l'esposizione a sangue o liquidi corporei
- Dopo aver toccato una persona o avere avuto un contatto significativo con l'ambiente circostante

L'igiene delle mani va eseguita anche in altre situazioni, tra cui:

- Dopo la rimozione dei DPI
- Dopo l'uso del bagno
- Tra attività assistenziali diverse con la stessa persona (come darle da mangiare, aiutarla a lavarsi)
- Dopo la pulizia o la manipolazione di rifiuti
- Prima e dopo la manipolazione di alimenti

(Fonte consultata il 09/10/2022 <https://www.gov.uk/government/publications/infection-prevention-and-control-in-adult-social-care-settings/infection-prevention-and-control-resource-for-adult-social-care>.)

Il personale clinico deve indossare un'uniforme pulita e a maniche corte. Si raccomanda l'isolamento protettivo durante la fase neutropenica, evitando qualsiasi contatto del paziente con membri del personale, o visitatori, che presentino sintomi di infezione.

Per la prevenzione delle infezioni endogene (legate all'esposizione del paziente alla propria flora microbica), l'igiene orale e la cura della pelle per preservare la barriera mucosa e cutanea, l'uso di antibiotici profilattici, sono le azioni più importanti. La corretta gestione di eventuali cateteri a permanenza è una responsabilità infermieristica fondamentale nel controllo delle infezioni.

Altre aree su cui è possibile agire per prevenire l'insorgenza di infezioni sono la qualità dell'aria e dell'acqua, l'igiene degli alimenti e la pulizia ambientale, comprese le attrezzature mediche. Per indicazioni più dettagliate sul controllo delle

infezioni, vedere il Cap. 7.

Lo screening di routine per la sorveglianza delle infezioni mediante colture batteriche e/o fungine, ovvero sangue, urine, feci, tamponi nasofaringei e del sito di inserimento della linea centrale, test ematici per la determinazione del galattomannano nel siero, può consentire una più precoce identificazione e attuazione della terapia, anche se il beneficio di tali routine può essere discutibile (Nesher et al. 2014; Mikulska 2019). Il monitoraggio regolare degli esami del sangue, per es. emocromo completo, elettroliti, urea e/o creatinina e proteina C reattiva (CRP), può aiutare a rilevare eventuali alterazioni che potrebbero essere indicative di infezione.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a TCSE riceve antibiotici in profilassi, per es. fluorochinoloni, e farmaci antifungini e antivirali, quantomeno durante la fase neutropenica (Martino 2019).

10.2.6 Diagnosi e gestione

Il riconoscimento e il trattamento precoci sono fondamentali per un esito positivo della sepsi. Temperatura, polso, pressione sanguigna, respirazione e saturazione (segni vitali) devono essere monitorati frequentemente. I segni di infezione non sono sempre evidenti, ma se il paziente ha una temperatura $\geq 38,0$ °C, devono essere eseguite colture, avviata o intensificata la somministrazione di antibiotici e liquidi EV e iniziata l'ossigenoterapia. L'obiettivo è sempre quello di *avviare il trattamento antibiotico entro 1 ora* dal rilevamento della febbre (Swedish "Pro Sepsis" Programme Group Sepsis 2015). Questo intervallo di tempo è talvolta definito "l'ora d'oro" (o "door-to-needle time", ovvero il tempo tra l'arrivo in ospedale e la somministrazione della terapia) ed è il periodo più critico nella sopravvivenza del paziente dalla sepsi.

Riconoscere la sepsi può essere difficile nei pazienti TCSE durante il periodo immediatamente post-trapianto, in cui spesso è presente una pleora di sintomi, ma anche dopo la dimissione, nel contesto ambulatoriale, poiché alcuni sintomi sono alquanto aspecifici. Oltre a febbre, brividi o rigidità, anche altre manifestazioni possono suggerire la presenza di sepsi, per es. sensazione di malessere o di diversità (senza una chiara spiegazione), alterazioni comportamentali o mentali, sensazione di svenimento o alterazioni

del colorito cutaneo. Può essere osservato un aumento della frequenza respiratoria, anche in presenza di una saturazione normale, nonché un aumento del polso e un abbassamento della pressione sanguigna. Alcuni pazienti possono non sviluppare febbre e anche l'ipotermia, intesa come temperatura $<36^{\circ}\text{C}$, può essere un segno di sepsi. Se un paziente ambulatoriale, con sintomi potenzialmente correlati a sepsi, riferisce una temperatura corporea normale, è opportuno ricontrollarla con un termometro affidabile e utilizzando un metodo corretto. Diarrea e vomito sono frequentemente osservati nella sepsi, ma possono essere erroneamente attribuiti alla presenza di gastroenterite, mucosite o malattia del trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD). La presenza di dolore diffuso o localizzato, per es. nell'addome, è comune. Sono frequenti le cadute, soprattutto nei pazienti anziani. Tutti questi indicatori richiedono una valutazione tempestiva e approfondita.

Il concetto di “*Sepsis Six*” è stato sviluppato come guida per dare priorità agli interventi e offrire un insieme di misure rianimatorie nei pazienti con sospetto di sepsi (Daniels et al. 2011).

1. Ossigenoterapia
2. Emocolture
3. Antibiotici EV
4. Rianimazione volêmica
5. Dosaggio del lattato nel siero
6. Valutazione della produzione di urina (può richiedere il cateterismo)

Se si sospetta una sepsi, tutte le colture devono essere eseguite prima di avviare il trattamento antimicrobico, ove possibile (Rhodes et al. 2017). Le colture devono essere prelevate da linee centrali, ferite, nasofaringe, urine e feci. È inoltre ragionevole considerare la cannula periferica EV come possibile fonte di infezione. Nonostante la pratica tradizionale di raccogliere le emocolture in corrispondenza di un picco di febbre al fine di aumentare le probabilità di rilevamento della batteriemia, ad oggi non vi sono dati a supporto di tale principio (Kee et al. 2016). A seconda dei sintomi e dell'agente microbico sospettato, gli esami possono includere la virologia con reazione a catena della polimerasi (PCR) (es., per citomegalovirus [CMV] o virus di Epstein-Barr [EBV]) e lo screening per la ricerca di funghi (per es., tampone orale). Per le procedure utilizzate

per la diagnosi di infezioni del flusso sanguigno associate alla linea centrale (CLABSI), consultare il Cap. 4. È necessario eseguire test di laboratorio per monitorare lo stato degli elettroliti, la funzionalità d'organo, le conte ematiche e i segni di infezione.

Non è sempre possibile identificare un sito di infezione. In presenza di una fonte di infezione confermata o fortemente sospetta, devono essere adottate le misure del caso, per es. cura della ferita o rimozione dell'ago periferico EV con segni di tromboflebite (Schorr et al. 2014).

All'avvio del trattamento antimicrobico, in genere viene utilizzato un antibiotico ad ampio spettro. In un secondo momento, in base ai risultati delle colture eseguite, potrebbe essere necessario cambiare il farmaco scelto.

Febbre e infezione influiscono sulle conte ematiche e causano frequentemente consumo di piastrine; pertanto, può essere necessario intensificare le trasfusioni.

10.2.7 Considerazioni e cure infermieristiche

Il riconoscimento e il trattamento precoci si ottengono mediante un monitoraggio frequente dei segni vitali e delle condizioni generali del paziente, prestando attenzione a eventuali sottili cambiamenti, che devono essere tempestivamente segnalati.

Come descritto sopra, è necessario intervenire immediatamente al primo segnale di sepsi. Una volta avviato il trattamento, il paziente deve essere monitorato su base continua per accertare l'effetto del trattamento o l'eventuale peggioramento della condizione. Il monitoraggio include la misurazione dei segni vitali, la valutazione del bilancio idrico, compreso il controllo del peso, e la valutazione dei siti di infezione identificati e/o potenziali (bocca, pelle, qualsiasi catetere a permanenza o tunnelizzato, urine, feci, ecc.), dello stato mentale, di eventuali segni di sanguinamento, del dolore e dell'aspetto generale e benessere del paziente. L'adozione e l'utilizzo di “Warning Scores” offre un approccio standardizzato all'escalation dei pazienti che presentano un deterioramento delle condizioni cliniche, compresi quelli con sepsi (Royal College of Physicians 2019).

Gli antibiotici devono essere somministrati rispettando rigorosamente il calendario prescritto.

Gli antipiretici vanno evitati, perché possono mascherare la febbre; tuttavia, in determinate circostanze, è possibile ricorrervi per alleviare il disagio e il dolore del paziente.

I risultati dei test di laboratorio indicheranno l'eventuale necessità di somministrare una terapia di sostituzione elettrolitica e una trasfusione di emoderivati, prescrivibili a scopo profilattico o in caso di sanguinamento. Potrebbe essere necessario ripetere le colture per confermare l'infezione e/o la risposta al trattamento. L'ossigeno deve essere somministrato secondo necessità per garantire una saturazione adeguata (ovvero $\geq 94\%$, o 88-92% per i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO]) (Royal College of Physicians 2019). Se le condizioni del paziente peggiorano e si rende necessario un supporto d'organo come la ventilazione assistita o l'emodialisi, il paziente potrebbe dover essere preparato per il trasferimento in unità di terapia intensiva (UTI).

Un sostegno psicologico extra è importante sia per il paziente che per i familiari. Educare il paziente e l'assistente in merito alla condizione e alle azioni intraprese o pianificate eviterà inutili preoccupazioni e consentirà loro di avvisare tempestivamente il personale in caso di sintomi o cambiamenti. L'informazione e l'educazione possono inoltre favorire la preparazione mentale nel caso in cui la condizione peggiori e si renda necessario un livello di assistenza superiore, come l'UTI.

È probabile che i pazienti con sepsi necessitano di cure infermieristiche aggiuntive, come l'assistenza all'igiene orale e personale. È importante garantire che le esigenze di informazione, educazione e supporto del paziente e dell'assistente siano soddisfatte. Alla dimissione dall'ospedale, è necessario assicurarsi che il paziente e il suo assistente sappiano quando, perché e come contattare la clinica o l'ospedale, abbiano un termometro per la febbre a casa e sappiano quando misurare la temperatura e come viene definita la febbre.

10.3 Cistite emorragica

10.3.1 Introduzione

La cistite emorragica (*Haemorrhagic Cystitis*, HC) è talvolta osservata nei pazienti sottoposti

Tabella 10.4 Classificazione dell'ematuria

Grado	Reperti relativi all'ematuria
I	Microscopica
II	Macroscopica
III	Macroscopica con coaguli
IV	Necessità di strumentazione per l'evacuazione dei coaguli
	Associata a ritenzione urinaria
	Necessità di intervento chirurgico
	Possibile associazione con livelli elevati di creatinina e insufficienza renale

Droller et al. (1982)

a TCSE e, di per sé o a causa di successive complicanze, può causare una morbilità significativa e persino il decesso.

10.3.2 Definizione

Secondo il Dizionario dei termini oncologici del National Cancer Institute (NCI), è definita come:

Una condizione in cui la mucosa vescicale si infiamma e inizia a sanguinare. Il sangue può essere visibile nelle urine. I sintomi includono dolore e sensazione di bruciore durante la minzione, necessità di urinare spesso e incapacità di controllare il flusso di urina. La cistite emorragica può essere causata da farmaci antitumorali, radioterapia, infezione o esposizione a sostanze chimiche, come coloranti o insetticidi. (NCI Dictionary of Cancer Terms 2022)

L'ematuria può essere sintomatica o asintomatica. Può essere descritta come microscopica (non visibile a occhio nudo, ma rilevata su striscia reattiva e al microscopio) o macroscopica (urine rosse, sangue o coaguli visibili) (Tabella 10.4). Normalmente, circa un milione di eritrociti vengono escreti quotidianamente nelle urine, corrispondenti a uno-tre eritrociti per campo ad alta risoluzione (ingrandimento 400x) al microscopio. L'ematuria è definita come presenza anomala di sangue nelle urine, ovvero più di tre eritrociti per campo ad alta risoluzione al microscopio. La conferma di ematuria microscopica richiede due campioni positivi in giorni consecutivi. L'ematuria può essere rilevata visivamente (macroscopica) sotto forma di urine rosse in quantità a partire da 1 ml di sangue per litro di urina. Tuttavia, il sangue visibile non corrisponde necessariamente al grado di perdita di sangue con le urine. La presenza di urine rosse può avere anche altre cause, che non saranno trattate in questa sede. Originariamente è

stata classificata da Droller (1982); più di recente, sono state sviluppate e validate varie scale visive nel tentativo di migliorare la comunicazione sull'ematuria.

Cistite è il termine utilizzato per descrivere l'infiammazione della vescica. L'infiammazione può essere causata da un'infezione o svilupparsi come reazione ad alcuni farmaci o alla radioterapia.

I seguenti sintomi possono essere osservati in tutti i tipi di cistite:

- Urgenza e frequenza urinaria.
- Bruciore o fitte durante la minzione o subito dopo.
- Dolore, disuria (minzione dolorosa), dolore addominale inferiore o sovrapubico.
- Nicturia, quando il sonno è disturbato due o più volte a notte a causa della necessità di urinare.
- Incontinenza urinaria.
- Sensazione generale di malessere.

10.3.3 Incidenza

L'incidenza segnalata di HC dopo TCSE varia tra il 5% e il 70%, a seconda dei fattori di rischio e dell'uso o meno di misure preventive, ma la maggior parte dei testi descrive un'incidenza tra il 5% e il 30%.

10.3.4 Patogenesi

La patogenesi dell'HC non è del tutto nota, ma si tratta probabilmente di una condizione multifattoriale. L'esordio può essere precoce, entro le 2 prime settimane dopo l'avvio del trattamento di condizionamento, oppure tardivo, oltre 2 settimane dopo il TCSE. Il trattamento di condizionamento con chemioterapia, l'irradiazione, la citopenia, le infezioni virali dovute all'immunosoppressione e le reazioni alloimmuni (immunizzazione dovuta allo sviluppo di anticorpi in risposta a un antigene, ovvero una proteina del donatore, per es. dopo TCSE o trasfusione) sono tutti fattori che possono contribuire all'insorgenza di HC nel periodo post-trapianto. La maggiore incidenza di HC a esordio tardivo nel TCSE con donatori non correlati, nei pazienti anziani e nei pazienti con

malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) e trombocitopenia supporta la conclusione di una patogenesi multifattoriale (de Padua Silva 2010).

10.3.4.1 Cistite Emorragica farmaco-correlata

Di solito, l'HC a esordio precoce è un effetto diretto e immediato del trattamento di condizionamento; si manifesta in genere entro 48 ore dopo la fine del regime di condizionamento ed è il risultato di un effetto tossico diretto dei metaboliti dei farmaci e della radioterapia sulla mucosa vescicale (Cesaro 2019). Ciclofosfamide o ifosfamide sono la causa principale e più frequente di HC farmaco-correlata. Il metabolismo della ciclofosfamide o dell'ifosfamide nell'organismo porta alla produzione di un metabolita chiamato acroleina. L'acroleina esercita una tossicità diretta sul rivestimento interno delle vie urinarie, l'urotelio. Il grado di danno è dose-dipendente e la tossicità può aumentare con la radioterapia, precedente o concomitante, e laddove il regime di condizionamento include il busulfano insieme alla ciclofosfamide. Il periodo di esposizione della vescica all'acroleina è un altro fattore che incide sul grado di danno. Per la ciclofosfamide, la concentrazione massima dei metaboliti attivi viene raggiunta dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale o endovenosa. La maggior parte della ciclofosfamide (35-80% della dose) viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti, mentre una quota fino al 20% viene escreta come farmaco intatto (Hassan and Ljungman 2003). Nei pazienti con ridotta funzionalità renale, in particolare nei casi gravi, la diminuita escrezione renale può causare un aumento dei livelli plasmatici di ciclofosfamide e dei suoi metaboliti, con conseguente ulteriore aumento della tossicità (Cesaro 2019).

10.3.4.2 Cistite Emorragica non farmaco-correlata

Se l'HC si verifica più di 2 settimane dopo il TCSE, una causa comune nell'ospite immunocompromesso può essere l'infezione virale (Cesaro 2019). La presenza di particelle virali viene spesso rilevata nelle urine di riceventi di TCSE. Tra queste, la riattivazione del poliomavirus BK (BKV) è il fattore di rischio più comune e più ricorrente per lo sviluppo di HC dopo TCSE, poiché il virus è quasi invariabilmente presente nelle urine dei pazienti

con HC (Leung et al. 2005). Le cellule uroteliali danneggiate forniscono un ambiente favorevole alla replicazione virale. L'immunosoppressione porta alla riattivazione virale e causa viruria. Tuttavia, l'esatta correlazione patogenetica tra BKV e HC rimane un mistero. Anche altri agenti virali come adenovirus, citomegalovirus (CMV) e altri poliomavirus simili a BKV possono causare HC, ma si tratta di un'evenienza meno frequente.

L'alloimmunità dopo l'attecchimento dovuta all'attacco da parte delle cellule linfoidi del donatore contro le cellule uroteliali infette non è stata confermata come causa di HC, ma potrebbe rappresentare un altro possibile fattore di rischio per lo sviluppo di questa complicanza.

10.3.5 Diagnosi

La diagnosi di HC è confermata dalla presenza di ematuria e di sintomi di cistite. Diversi sono i fattori predisponenti segnalati nel contesto del TCSE (Lunde et al. 2015):

- Tipo di trapianto
- Età al trapianto
- Presenza di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)
- Fonte di donazione
- Componenti e intensità del regime di condizionamento

La conferma di ematuria microscopica richiede due campioni di urine positivi in giorni consecutivi. L'infezione delle vie urinarie (IVU) deve essere confermata mediante urinocoltura per i batteri e test PCR per i virus. Tuttavia, la diagnosi viene occasionalmente raggiunta attraverso l'esclusione di cause alternative.

10.3.6 Prognosi

Nella maggior parte dei casi di HC indotta da chemioterapia a insorgenza pre-attecchimento e nella viruria da poliomavirus, la condizione è autolimitante e la prognosi favorevole. La prognosi è peggiore in caso di viruria da adenovirus, in cui vi è il rischio di progressione a infezione adenovirale sistemica. In questi casi, si raccomanda un intervento farmacologico precoce con farmaci antivirali, per es. cidofovir.

10.3.7 Prevenzione dell'HC indotta da chemioterapia (ciclofosfamide/ ifosfamide)

L'iperidratazione con diuresi forzata, ovvero 3 l/m²/24 h, con l'obiettivo di una diuresi >250 ml/h, durante e fino al giorno successivo alla somministrazione di un agente alchilante è l'azione preventiva più importante. Se la diuresi è insufficiente, è necessario somministrare diuretici. La diuresi forzata non solo diluisce le urine, ma abbrevia anche il periodo di esposizione della vescica all'acroleina, prevenendo così gli effetti tossici. Durante i giorni di iperidratazione, il paziente deve essere attentamente e regolarmente monitorato in relazione al bilancio idrico, compresa la misurazione del peso. Si raccomanda di effettuare un elettrocardiogramma (ECG) e ottenerne l'approvazione prima dell'avvio del trattamento, mentre i segni vitali (pressione sanguigna, polso, saturazione di ossigeno e frequenza respiratoria) vanno monitorati durante l'intera giornata per valutare la stabilità circolatoria. Gli elettroliti e la funzionalità renale devono essere monitorati mediante prelievi di sangue e, ove necessario, deve essere somministrata una terapia di integrazione elettrolitica. Non è raro rilevare la necessità di una gestione dei livelli del potassio. Il paziente deve inoltre essere valutato per la presenza di dolore o disagio a livello urinario o nel basso addome. Tutte le valutazioni sopra menzionate devono essere eseguite almeno ogni 6 ore. Informare il paziente sul trattamento e sui suoi obiettivi, nonché sull'importanza di segnalare eventuali sintomi di HC, aiuterà a garantire l'attuazione tempestiva di azioni appropriate e interventi precoci.

Nei pazienti che ricevono regimi a base di ciclofosfamide o ifosfamide, può essere utilizzata una profilassi farmacologica con il farmaco Mesna (sodio 2-mercaptoetansolfonato), sebbene il beneficio aggiuntivo nel contesto del TCSE non sia stato scientificamente dimostrato rispetto all'iperidratazione con diuresi forzata. Mesna si lega al metabolita tossico acroleina formando un composto non tossico. Con altri meccanismi, riduce anche la formazione di acroleina nelle urine. Il farmaco in sé ha una bassa tossicità (Mesna Summary of Product Characteristics 2017 [SPC] [in svedese]).

Nel condizionamento del TCSE con ciclofosfamide, la dose raccomandata di mesna, secondo il riassunto delle caratteristiche del

prodotto (RCP), è pari al 20% della dose di ciclofosfamide e la prima dose di mesna deve essere somministrata immediatamente prima della ciclofosfamide. Le dosi successive saranno somministrate 3, 6, 9 e 12 ore dopo la somministrazione di ciclofosfamide (per un totale del 120% della dose di ciclofosfamide). È importante rispettare le tempistiche delle dosi di mesna per garantire l'efficacia del trattamento. Il trattamento con mesna deve essere proseguito durante il periodo di trattamento con ciclofosfamide più il tempo previsto per il raggiungimento di livelli non tossici da parte dei metaboliti; ovvero, generalmente tra 8 e 12 ore dopo il completamento della somministrazione di ciclofosfamide. Questo programma di trattamento per mesna può tuttavia variare in base al regime di condizionamento e alle dosi, nonché a fattori individuali del paziente.

L'uso di chinoloni (per es. ciprofloxacina) per l'HC indotta dal virus BK è largamente dibattuto (Dropulic and Jones 2008; Umbro et al. 2013). Tuttavia, al momento non esiste alcun consenso riguardo a questo approccio come trattamento o profilassi e un aumento generale della frequenza di microrganismi multifarmaco-resistenti lo rende una questione da considerare molto attentamente.

10.3.8 Trattamento

Il primo intervento è l'iperidratazione con diuresi forzata per prevenire la formazione di coaguli. L'HC è solitamente dolorosa e richiede la somministrazione di una terapia analgesica. Se il paziente è trombocitopenico, è necessario applicare un livello di soglia più adatto per la trasfusione di piastrine e il supporto piastrinico intensivo, in particolare per ematurie di grado III-IV. Per evitare l'ostruzione da coaguli, può essere necessario ricorrere al cateterismo e all'irrigazione vescicale con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (soluzione fisiologica normale). Il catetere deve essere inserito con modalità tali da ridurre al minimo il rischio di ulteriori danni a carico dell'urotelio. In caso di ostruzione, si può eseguire una cistoscopia. Nei casi gravi, è possibile considerare azioni quali l'embolizzazione selettiva delle arterie vescicali e il cateterismo di entrambi gli ureteri per mettere a riposo la vescica. La cistectomia rimane l'ultima risorsa se tutti gli altri tentativi di trattamento falliscono.

Se la causa dell'HC, confermata o probabile, è un'infezione da adenovirus o virus BK, è

possibile avviare un trattamento con farmaci antivirali sistemici, per es. cidofovir e ribavirina. La riduzione dell'immunosoppressione può essere considerata, in particolare nei casi di cistite virale recidivante. Si noti che anticoagulanti come l'acido tranexamico e l'acido aminocaproico sono controindicati nell'HC a causa del rischio di formazione e ritenzione di coaguli.

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dell'ossigeno iperbarico (HBO) (Savva-Bordalo et al. 2012; Hosokawa et al. 2021), con somministrazione di ossigeno al 100% all'interno di una camera iperbarica, nel trattamento dell'HC post-TCSE. Tuttavia, si tratta di evidenze emerse da studi monocentrici con numeri ridotti di pazienti. Inoltre, la scarsa disponibilità di camere iperbariche e la probabile necessità e impossibilità per il paziente di spostarsi in un'altra unità di trattamento rendono spesso questo intervento un'opzione minore.

10.3.9 Aspetti infermieristici

Il trattamento con iperidratazione richiede lo stesso attento monitoraggio e valutazione già illustrati per la profilassi (vedere sopra). Valutare la necessità di trasfusione piastrinica sia prima che dopo il cateterismo. In caso di perdite ematiche significative, possono rendersi necessarie anche trasfusioni di sangue. È importante attuare un monitoraggio standard per rilevare segni di infezione, lesioni, dolore, formazione di coaguli e altre potenziali complicanze legate al catetere urinario. In caso di irrigazione della vescica, mantenere i liquidi utilizzati per l'irrigazione a temperatura ambiente può alleviare il disagio. Le complicanze dell'irrigazione possono essere prevenute o attenuate monitorando e documentando con attenzione il bilancio idrico. È inoltre importante mantenere il comfort del paziente attraverso un'adeguata gestione del dolore e interventi infermieristici generali, come la ricerca di una posizione confortevole per il paziente e l'assistenza nell'igiene personale. Occorre considerare la necessità di informazioni e di sostegno psicologico sia per il paziente che per i familiari.

Dal momento che l'HC, di origine virale in particolare, può insorgere dopo la dimissione dall'ospedale, l'attenta valutazione di eventuali segni e sintomi relativi alle vie urinarie che possano indicare un'infezione urinaria, batterica o virale, è altrettanto importante in ambito ambulatoriale.

10.4 Sindrome da ostruzione sinusoidale/Malattia veno-occlusiva

10.4.1 Introduzione

La sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS) è nota anche come malattia veno-occlusiva (VOD) e sarà indicata di seguito come SOS/VOD. Tra le complicanze precoci considerate di origine endoteliale vascolare, questa è la più descritta. Sono stati definiti vari criteri diagnostici e di gravità (McDonald et al. 1984, 1993; Jones et al. 1987; deLeve et al. 2009; Mohty et al. 2016) – i più recenti sono stati proposti dall'EBMT, unitamente a criteri per lo sviluppo della malattia a esordio tardivo (Mohty et al. 2016). Un attento monitoraggio dei pazienti sottoposti a TCSE consente il rilevamento precoce della SOS/VOD. Il trattamento può quindi essere iniziato senza indugio, migliorando in ultimo gli esiti del paziente. Dalla valutazione pre-trapianto alla gestione medica e alle cure generali del paziente, gli infermieri hanno un ruolo fondamentale da svolgere nell'ambito di un team multidisciplinare (Wallhult et al. 2017).

Esistono specifiche differenze tra la presentazione clinica della SOS/VOD negli adulti rispetto ai bambini, che non sono riflesse nei criteri diagnostici e di gravità più vecchi. Per questo motivo, l'EBMT ha sviluppato anche una classificazione per i criteri diagnostici e di gravità della SOS/VOD nei pazienti pediatrici (Corbacioglu et al. 2018). Le informazioni presentate di seguito riguardano gli adulti. Per la popolazione pediatrica, consultare l'articolo originale (Corbacioglu et al. 2018); per ulteriori informazioni sulla VOD, visitare il programma di e-learning (2021) (<https://www.ebmt.org/hepatic-veno-occlusive-disease-vod>).

10.4.2 Definizione e patogenesi

Il metabolismo epatico dei farmaci utilizzati nei regimi di condizionamento del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) causa la produzione di metaboliti tossici da parte degli epatociti. I metaboliti innescano l'attivazione, il danno e l'infiammazione delle cellule endoteliali che rivestono i sinusoidi (piccoli vasi sanguigni simili a capillari presenti nel fegato). Questo

meccanismo di attivazione può iniziare non appena viene somministrato il trattamento di condizionamento. Le cellule endoteliali sinusoidali attivate rilasciano citochine infiammatorie, chemochine e l'enzima eparanasi, che partecipa alla degradazione della matrice extracellulare a supporto della struttura dei sinusoidi. Le cellule endoteliali sono quindi costrette ad aggregarsi, il che favorisce la formazione di spazi tra le cellule. Questi spazi nelle pareti dei sinusoidi consentono a globuli rossi, globuli bianchi e altri detriti cellulari di fuoriuscire nello spazio di Disse (lo spazio perisinusoidale posto tra l'endotelio e gli epatociti). L'accumulo di cellule e detriti in questo spazio causa un restringimento dei sinusoidi. A causa del danno sinusoidale, le cellule endoteliali possono staccarsi ed embolizzare ulteriormente a valle, contribuendo così al restringimento del lume. Il danno porta anche a un aumento dell'espressione del fattore tissutale (TF) e dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). Questa coagulopatia causa un aumento della formazione di coaguli e una diminuzione della loro disgregazione. Il deposito di fibrina e la formazione di coaguli contribuiscono al restringimento dei sinusoidi epatici e possono in ultimo portare alla loro ostruzione. Il risultato è un quadro di SOS/VOD, caratterizzata da ostruzione dei sinusoidi, ipotensione della vena porta e riduzione del ritorno venoso epatico. I casi gravi possono progredire a disfunzione multiorgano (MOD)/insufficienza multiorgano (MOF) e decesso.

La SOS/VOD si sviluppa generalmente prima del Giorno +21 post-TCSE, con un picco di incidenza attorno al Giorno 12, ma circa il 15-20% dei casi presenta un'insorgenza tardiva, dopo il Giorno +21.

10.4.3 Incidenza e prognosi

Sebbene relativamente rara, la SOS/VOD è una delle principali cause di mortalità correlata al trapianto non legata allo sviluppo di recidiva. L'incidenza di VOD/SOS dopo il trapianto varia considerevolmente, dal 2 al 60%, sia in diversi contesti di pazienti e procedure trapiantologiche sia a seguito dell'applicazione di criteri diagnostici differenti (Bonifazi et al. 2020).

Dipende inoltre dai fattori di rischio, tra cui l'intensità del regime di condizionamento e il tipo di trapianto. Dopo allo-trapianto

con condizionamento mieloablato (MAC), l'incidenza è pari circa al 10-15%, ma scende a <5% nel caso di un condizionamento a intensità ridotta (RIC), ovvero la stessa incidenza dell'auto-TCSE.

La SOS/VOD lieve può non essere particolarmente facile da riconoscere, in quanto i sintomi sono sfumati, può non richiedere un trattamento e può risolversi spontaneamente nel giro di poche settimane. Una SOS/VOD non

diagnosticata può tuttavia progredire, talvolta molto rapidamente, a una forma moderata o grave. La SOS/VOD grave è associata a disfunzione multiorgano/insufficienza multiorgano (MOD/MOF) e a un tasso di mortalità dell'84%.

10.4.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di SOS/VOD possono essere suddivisi in fattori di rischio

Correlati al fegato

- Transaminasi >2,5 ULN
- Bilirubina sierica >1,5 ULN
- Cirrosi
- Epatite virale acuta
- Irradiazione addominale o epatica
- Uso pregresso di gemtuzumab ozogamicin o inotuzumab ozogamicin
- Farmaci epatotossici
- Sovraccarico di ferro

Correlati al paziente e alla malattia

- Età anziana
- Punteggio di Karnofsky inferiore al 90%
- Sindrome metabolica
- Donne in terapia con noretisterone
- Malattia avanzata (oltre la seconda CR o recidivante/refrattaria)
- Talassemia
- Fattori genetici (polimorfismo GSTM1, allele C282Y, aplotipo 677CC/1298CC di *MTHFR*)

Correlati al trapianto

- Donatore non correlato
- Donatore HLA-mismatched
- Trapianto non T-depleto
- Regime di-condizionamento mieloablato
- Regime a base di busulfano orale o ad alte dosi
- Regime basato su TBI ad alte dosi
- Secondo TCSE

correlati al paziente e alla malattia e fattori di rischio correlati al trapianto (Mohty et al. 2015). Come accennato sopra, i fattori di rischio, nonché la presentazione clinica della SOS/VOD, differiscono tra la popolazione adulta e quella pediatrica; in questa sede, vengono presentati i fattori di rischio relativi agli adulti.

I fattori di rischio sono suddivisi in tre categorie.

10.4.5 Diagnosi

Malgrado lo sviluppo di criteri diagnostici negli anni '80 e il loro utilizzo nella pratica clinica e nell'ambito di studi di ricerca, spesso è difficile identificare i casi precoci o lievi di SOS/VOD prima che progredisca a una forma più grave. Alcuni motivi sono la mancanza di sensibilità e specificità dei criteri, le manifestazioni dinamiche, che rendono difficile la definizione della condizione, e il fatto che i segni e sintomi precoci sono spesso sottili, complicando così la diagnosi

differenziale con altre complicanze del trapianto. Data la prognosi sfavorevole della SOS/VOD grave, è tuttavia fondamentale identificare i casi lievi prima che progrediscono a forme moderate, con segni di danno epatico e necessità di interventi più aggressivi, o a forme gravi con MOD/MOF. I criteri diagnostici più recenti proposti dall'EBMT (Mohty et al. 2016) sono analoghi ai criteri di Baltimore (Jones et al. 1987) per la SOS/VOD classica a esordio entro le prime 3 settimane dopo il TCSE; tuttavia, se la SOS/VOD si sviluppa dopo il Giorno +21, non sempre si osserva un aumento dei livelli sierici di bilirubina, ed ecco perché per la diagnosi di SOS/VOD tardiva può essere utilizzata una versione modificata dei criteri (Mohty et al. 2016) (Tabella 10.5). Inoltre, i criteri EBMT meglio riflettono le manifestazioni dinamiche della malattia e facilitano pertanto la diagnosi precoce, nonché una valutazione più accurata della gravità. Il trattamento può quindi essere avviato in una fase in cui vi sono maggiori probabilità di risposta al trattamento.

Tabella 10.5 Criteri diagnostici della SOS/VOD

Criteri di Seattle originali (1984) ^a	Criteri di Seattle modificati (1993) ^b	Criteri di Baltimora (1987) ^c	Criteri EBMT per gli adulti (2016) ^d	
Presentazione prima del Giorno 30 post-TCSE	Presentazione prima del Giorno 20 post-TCSE	Bilirubina ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$) prima del Giorno 21 post-TCSE	SOS/VOD classica nei primi 21 giorni post-TCSE <i>con</i> bilirubina ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	SOS/VOD a esordio tardivo >21 giorni post-TCSE
				SOS/VOD classica
<i>e</i> almeno due dei seguenti:	<i>di</i> due dei seguenti:	<i>e</i> almeno due dei seguenti:	<i>e</i> due dei seguenti:	OPPURE
Ittero	Bilirubina >2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	Epatomegalia	Epatomegalia dolorosa	SOS/VOD confermata mediante biopsia epatica OPPURE due o piú dei seguenti:
Epatomegalia <i>e</i> dolore nel quadrante superiore destro	Epatomegalia <i>o</i> dolore nel quadrante superiore destro di origine epatica	Ascite	Ascite	Bilirubina ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)
Ascite \pm aumento di peso inspiegabile	Aumento di peso inspiegabile $>2\%$ al basale dovuto ad accumulo di liquidi	Aumento di peso $\geq 5\%$ rispetto al basale	Aumento di peso $>5\%$	Epatomegalia dolorosa Ascite Aumento di peso $>5\%$ E Evidenza emodinamica e/o ecografica di SOS/VOD

^aMcDonald et al. (1984)^bMcDonald et al. (1993)^cJones et al. (1987)^dMohty et al. (2016)

Le diagnosi differenziali dovranno essere escluse valutando i fattori di rischio, i sintomi e i test di laboratorio, poiché un quadro di disfunzione epatica può essere osservato anche nella sepsi, nelle infezioni virali, nella malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) e nel sovraccarico di ferro, nonché come effetto collaterale di molti farmaci utilizzati nel contesto del TCSE. Oltre ai segni e sintomi necessari per la diagnosi di complicanze emorragiche, la trombocitopenia con refrattarietà piastrinica, la disfunzione polmonare, la disfunzione renale e l'encefalopatia sono segni "tardivi" che possono essere osservati nei casi piú gravi di SOS/VOD. Inoltre, vale la pena notare che tutti i sintomi sono osservabili anche in altre condizioni e che molte altre complicanze possono coesistere con la SOS/VOD (Eisenberg 2008). Alcuni esempi di diagnosi differenziale per i sintomi classici della SOS/VOD sono elencati nella Tabella 10.6.

Alla diagnosi di SOS/VOD, è importante classificare il grado di gravità al fine di intensificare il monitoraggio e identificare i pazienti che necessiteranno di un intervento

Tabella 10.6 Sintomi di SOS/VOD

Sintomo	Osservato anche in
Ittero	Infezione biliare
	Colestasi
	GvHD acuta
	Trattamento con ciclosporina
	Danno da farmaci o da NPT
	Emolisi
Epatomegalia e ascite	Insufficienza cardiaca congestizia
	Infezione fungina
	Malattia linfoproliferativa da EBV
	Pancreatite
	Trombosi della vena porta
Rapido aumento di peso	Insufficienza cardiaca congestizia
	Insufficienza renale
	Sindrome settica
	Sindrome da perdita capillare

Eisenberg (2008)

Tabella 10.7 Criteri EBMT per la classificazione della gravità di una sospetta SOS/VOD negli adulti

	Lieve ^a	Moderata ^a	Grave	Molto grave - MOD/MOF ^b
Tempo trascorso dai primi sintomi clinici di SOS/VOD ^c	>7 giorni	5-7 giorni	≤4 giorni	Qualsiasi
Bilirubina (mg/dl)	≥2 e <3	≥3 e <5	≥5 e <8	≥8
Bilirubina (μmol/l)	≥34 e <51	≥51 e <85	≥85 e <136	≥136
Cinetica della bilirubina			Raddoppiamento entro 48 ore	
Transaminasi	≤2× il limite normale	>2 e ≤5× il limite normale	>5 e ≤8× il limite normale	>8× il limite normale
Aumento di peso	<5%	≥5% e <10%	≥5% e <10%	≥10%
Funzione renale	<1,2× il basale al trapianto	≥1,2 e <1,5× il basale al trapianto	≥1,5 e <2× il basale al trapianto	≥2× il basale al trapianto o altri segni di MOD/MOF

Il paziente appartiene alla categoria che soddisfa due o più criteri. Nel caso siano soddisfatti due o più criteri in due diverse categorie, il paziente deve essere classificato nella categoria più grave. Un aumento di peso ≥5% e <10% è considerato per definizione come criterio di SOS/VOD grave; d'altra parte, se il paziente non soddisfa altri criteri di SOS/VOD grave, un aumento di peso ≥5% e <10% è considerato come criterio di SOS/VOD moderata

EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation, MOD disfunzione multiorgano, MOF insufficienza multiorgano, SOS sindrome da ostruzione sinusoidale, VOD malattia veno-occlusiva

^a In presenza di due o più fattori di rischio per SOS/VOD, il paziente deve essere classificato nel grado più alto

^b Il paziente con disfunzione multiorgano deve essere classificato come molto grave

^c Tempo trascorso dalla data di comparsa dei primi segni/sintomi di SOS/VOD (determinata in modo retrospettivo) alla data in cui i sintomi soddisfano i criteri diagnostici di SOS/VOD

terapeutico. I criteri EBMT di classificazione della gravità (Mohty et al. 2016) sottolineano l'importanza di registrare il tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi. Una rapida progressione dei sintomi, e in particolare una cinetica della bilirubina (velocità di aumento) con tempo di raddoppiamento di 48 ore, deve essere classificata come un grado più grave rispetto a quando i sintomi si sviluppano più lentamente, nell'arco di diversi giorni (Tabella 10.7).

10.4.6 Prevenzione

La prima strategia per la prevenzione consiste nel conoscere i fattori di rischio preesistenti e nel cercare per quanto possibile di eliminarli, istituendo eventualmente misure di supporto o trattamento prima del trapianto. Se i fattori di rischio correlati al paziente e alla malattia, inclusi quelli di natura epatica, sono spesso difficili o impossibili da modificare, i fattori di rischio correlati al trapianto vanno attentamente considerati nel contesto pre-trapianto.

Non si dispone di alcuna profilassi medica comprovata, ma sono stati fatti tentativi con eparina sodica, prostaglandina E1, acido ursodesossicolico ed eparina a basso peso molecolare, sebbene i dati sull'efficacia rimangano inconcludenti (Carreras 2012, 2015). Anche defibrotide, approvato per il trattamento

della SOS/VOD grave, è stato utilizzato come profilassi (Dignan et al. 2013) e uno studio randomizzato condotto nei bambini ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di SOS/VOD (Corbacioglu et al. 2012).

10.4.7 Trattamento

Al primo sospetto di SOS/VOD, è necessario avviare una terapia di supporto. Nei casi lievi di SOS/VOD, possono spesso bastare un attento monitoraggio per il rilevamento della progressione e una gestione di supporto.

Il monitoraggio deve prevedere:

- Misurazione giornaliera del peso
- Valutazione dell'assunzione ed eliminazione di liquidi
- Misurazione della circonferenza addominale
- Esami del sangue, compreso il dosaggio di urea ed elettroliti
- Valutazione di tutte le sedi di sanguinamento
- Valutazione della fonte e del livello di dolore

La gestione di supporto comprende:

- Restrizione idrica
- Se possibile, astensione dall'uso di farmaci epatotossici
- Diuretici

- Analgesia
- Emoderivati
- Elettroliti
- Posizionamento confortevole
- Sostegno psicologico

Defibrotide è autorizzato per il trattamento della SOS/VOD epatica grave. Defibrotide protegge le cellule endoteliali, riduce l'infiammazione e ripristina l'equilibrio trombofibrinolitico (Richardson et al. 2013). La dose raccomandata è 6,25 mg/kg di peso corporeo somministrati mediante infusione EV di 2 ore ogni 6 ore (fino a una dose totale di 25 mg/kg/giorno). La durata raccomandata del trattamento è di almeno 21 giorni, ma il trattamento va proseguito fino alla risoluzione dei sintomi e segni di VOD. Defibrotide è generalmente ben tollerato (Keating 2014), ma non deve essere utilizzato con prodotti che influiscono sull'aggregazione piastrinica, per es. farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), terapia anticoagulante o altri prodotti che aumentano il rischio di sanguinamento.

10.4.8 Aspetti infermieristici

È importante eseguire una valutazione di ogni nuovo paziente che tenga conto dei fattori di rischio sopra menzionati e acquisire misurazioni basali, compresa la definizione di una soglia >5% per l'aumento di peso. La maggior parte delle misurazioni basali sarà standard per i pazienti TCSE; tuttavia, nei pazienti ad alto rischio di SOS/VOD, si possono aggiungere valutazioni della circonferenza addominale e della presenza di dolore nel quadrante superiore destro (RUQ) e l'ispezione della sclera.

Il monitoraggio giornaliero standard deve includere temperatura, polso, pressione sanguigna, frequenza respiratoria e saturazione. Uno degli aspetti più importanti del monitoraggio giornaliero consiste nell'eseguire un accurato bilancio idrico, che comprenda la valutazione dell'assunzione ed eliminazione di liquidi e il controllo del peso, in quanto lo squilibrio idrico è uno dei primi segni di SOS/VOD. Una ritenzione di liquidi che non risponde ai diuretici rappresenta un segno precoce di danno endoteliale.

Nella misurazione della circonferenza addominale, si consiglia di utilizzare una linea

tracciata come riferimento per il posizionamento del metro a nastro e di scegliere una posizione (ovvero, seduto/in piedi/sdraiato) per il paziente, da utilizzare per ogni misurazione successiva. L'esame addominale deve sempre comprendere la valutazione di eventuali sintomi di disagio addominale, dolorabilità, dolore (in particolare dolore RUQ) e la ricerca di circoli collaterali e/o spider naevi. Gli infermieri formati nelle tecniche di palpazione e percussione per la valutazione di ascite, ingombro addominale, margini e dimensioni del fegato devono provvedere anche a queste valutazioni.

La sclera e la cute devono essere valutate per rilevare eventuali sanguinamenti/lividi e alterazioni cromatiche (ittero).

Poiché, presumibilmente, è il personale infermieristico a occuparsi del prelievo dei campioni di sangue e a vedere per primo i risultati, potendo così avvisare i colleghi medici, la conoscenza dei pertinenti intervalli di riferimento dei valori di laboratorio giornalieri, in particolare enzimi epatici, bilirubina sierica, emocromo, elettroliti, urea e creatinina sierica, consentirà il rilevamento precoce di eventuali variazioni significative o tendenze nei valori.

Tutti i risultati devono essere documentati con precisione e qualsiasi variazione deve essere tempestivamente segnalata. Ciò è particolarmente importante nei pazienti identificati come ad alto rischio, in quanto il rilevamento precoce della SOS/VOD può influire sull'esito complessivo.

Se si sospetta una SOS/VOD, è necessario intensificare il monitoraggio e predisporre un accesso vascolare adeguato. Oltre ai test di laboratorio standard, devono essere misurati giornalmente i parametri della coagulazione. Se possibile, si devono evitare i farmaci epatotossici e somministrare diuretici e analgesici secondo necessità. Potrebbe essere necessaria una terapia di sostituzione elettrolitica, mentre in caso di trombocitopenia o sanguinamento saranno somministrati emoderivati. Se viene attuata una restrizione idrica, è importante conoscere i volumi minimi che possono essere somministrati in modo sicuro.

Il paziente potrebbe anche aver bisogno di assistenza per trovare una posizione confortevole.

Dopo la diagnosi di SOS/VOD, la terapia di supporto e il monitoraggio saranno ulteriormente intensificati, inclusa la valutazione dell'eventuale insufficienza respiratoria,

cardiaca e renale. Molto probabilmente verrà avviato un trattamento con defibrotide, mentre i pazienti che necessitano di supporto ventilatorio dovranno essere preparati per il trasferimento in unità di terapia intensiva (UTI).

I pazienti devono essere informati ed educati a segnalare al personale eventuali segni e sintomi che potrebbero richiedere un monitoraggio più attento o un intervento. Nell'eventualità di una diagnosi di SOS/VOD, sia il paziente che i familiari avranno bisogno di rassicurazione e supporto.

10.5 Altre complicanze precoci di origine endoteliale

10.5.1 Introduzione

Alcune complicanze precoci del TCSE sembrano essere innescate da un danno all'endotelio vascolare. Di queste complicanze, la più chiaramente definita e meglio descritta è la sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS)/malattia veno-occlusiva (VOD) trattata nella sezione precedente di questo capitolo. Altre sindromi in questo gruppo includono la sindrome da attecchimento (*Engraftment Syndrome*, ES), l'emorragia alveolare diffusa (*Diffuse Alveolar Hemorrhage*, DAH), la polmonite idiopatica (*Idiopathic Pneumonia Syndrome*, IPS) e la microangiopatia associata al trapianto (*Thrombotic Microangiopathy*, TMA). Le somiglianze in termini di manifestazioni cliniche e la mancanza di criteri diagnostici consolidati rendono spesso difficile la determinazione dell'incidenza e la diagnosi differenziale (Soubani and Pandya 2010; Afessa et al. 2012). Anche se molte volte lievi e con recupero spontaneo, queste complicanze condividono anche il rischio di progressione a insufficienza multiorgano (MOF)/danno multiorgano (MOD), con conseguente esito sfavorevole.

Le ricerche e gli sforzi in corso per migliorare la caratterizzazione e il trattamento suggeriscono futuri cambiamenti nella terminologia e nei criteri diagnostici, nonché negli interventi, per le complicanze precoci del TCSE qui menzionate.

10.5.2 Patogenesi

Nel contesto del TCSE, diversi fattori possono attivare le cellule endoteliali che rivestono i

vasi sanguigni. I fattori che vi contribuiscono sono il trattamento di condizionamento e l'uso di altri farmaci come il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e gli inibitori della calcineurina (CNI), per es. ciclosporina A, nonché i prodotti microbici che attraversano le barriere mucose. Il risultato è che liquidi e proteine fuoriescono dai piccoli vasi sanguigni e fluiscono nei tessuti circostanti. Se non riconosciuta, questa situazione può portare a un pericoloso abbassamento della pressione sanguigna e successivamente a MOF e shock. I sintomi compaiono spesso intorno al momento del recupero dei neutrofili, ovvero quando la conta assoluta dei neutrofili (ANC) aumenta a $\geq 0,5 \times 10^9/l$, motivo per cui anche il complesso processo di attecchimento può svolgere un ruolo nell'attivazione del danno delle cellule endoteliali. L'attivazione delle cellule endoteliali porta a ulteriore danno e infiammazione dovuti al rilascio di citochine proinfiammatorie. Poiché l'incidenza delle sindromi endoteliali vascolari è maggiore dopo trapianto allogenico, si ritiene che l'allorreattività (la risposta immunitaria a cellule non self) svolga un ruolo nell'attivazione e nel danno delle cellule endoteliali.

10.6 Sindrome da attecchimento (ES)

10.6.1 Definizione

La ES si manifesta in genere dopo auto-TCSE, sebbene sia descritta anche nell'allo-TCSE, in particolare nel caso in cui siano stati utilizzati il condizionamento ad intensità ridotta (RIC) e il sangue cordonale (CB).

A causa della mancanza di criteri diagnostici, il termine ES è stato utilizzato come sinonimo di sindrome da perdita capillare (*Capillary Leak Syndrome*, CLS), sindrome da autoaggressione, sindrome da distress respiratorio peri-attecchimento (PERDS), sindrome da shock asettico e malattia del trapianto contro l'ospite autologa (AGvHD). Sebbene vi siano differenze, il denominatore comune è che queste sindromi condividono alcuni o tutti i sintomi che sono stati attribuiti alla ES.

Si parla di attecchimento quando il numero di neutrofili nel sangue del paziente aumenta fino al raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Il peri-attecchimento può essere definito come il periodo entro 5 giorni dall'attecchimento dei neutrofili.

10.6.2 Incidenza e prognosi

A causa delle difficoltà di diagnosi, non sono stati pubblicati dati di incidenza affidabili; tuttavia, sono segnalate incidenze comprese tra il 10% e il 70%. Mancano anche dati relativi alla sopravvivenza. La maggior parte dei casi è lieve e risponde bene alla terapia con corticosteroidi, ma la ES può progredire e portare a mortalità correlata al trapianto e a una riduzione della sopravvivenza complessiva. I pazienti che necessitano di ventilazione meccanica hanno una prognosi sfavorevole.

10.6.3 Fattori di rischio

Esiste una serie di potenziali fattori di rischio correlati alle caratteristiche del paziente, alla malattia, al trattamento precedente, al trattamento di condizionamento, alla fonte di cellule staminali e al trattamento farmacologico di supporto, ma vi è una mancanza di consenso, che può essere in parte attribuita alla mancanza di criteri diagnostici. In futuro, i cambiamenti nelle pratiche trapiantologiche, con l'introduzione di nuovi farmaci e l'uso di fonti alternative di cellule staminali, potrebbero influire sui fattori di rischio.

Tra i fattori di rischio descritti vi sono:

- Sesso femminile
- Età avanzata
- Nessuna o poca chemioterapia precedente
- Uso pregresso di bortezomib e lenalidomide nei pazienti con mieloma multiplo
- Trapianto di sangue cordonale
- Numero di cellule CD34+ e tasso di attecchimento
- Trattamento con G-CSF
- Trattamento con amfotericina
- Trattamento con ciclosporina (CsA)
- Auto-TCSE per amiloidosi, mieloma multiplo, sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteina monoclonale e anomalie cutanee) e malattie autoimmuni

Tabella 10.8 Criteri diagnostici della sindrome da attecchimento

Criteri principali	Febbre non infettiva	Febbre (>38 °C) di nuova insorgenza senza infezione documentata o senza risposta al trattamento antinfettivo
	Eruzione cutanea	Esantema maculopapulare che interessa $>25\%$ della superficie corporea
	Edema polmonare	Confermato mediante radiografia o TC Senza segni di infezione, insufficienza cardiaca o embolia polmonare
Criteri secondari	Aumento di peso	$>2,5\%$ rispetto al basale
	Disfunzione epatica	Bilirubina ≥ 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$) o aumento delle transaminasi (ASAT/ALAT) ≥ 2 volte rispetto al basale
	Disfunzione renale	Aumento della creatinina ≥ 2 volte rispetto al basale
	Encefalopatia transitoria	Senza altra causa
	Diarrea	≥ 2 evacuazioni liquide al giorno senza infezione documentata

Tabella 10.9 Criteri di Spitzer e di Maiolino

	Criteri di Spitzer	Criteri di Maiolino
Sintomi	3 principali o 2 principali e 1 secondario	Febbre non infettiva e 1 secondario
Tempistica rispetto all'attecchimento	Entro 96 ore dopo	24 ore prima o in qualsiasi momento dopo

10.6.4 Diagnosi

Esistono due strumenti per aiutare nella diagnosi di ES: i criteri diagnostici di Spitzer (2001) e quelli di Maiolino et al. (2003). Le manifestazioni cliniche sono suddivise in criteri clinici principali e secondari (Tabella 10.8), ma Maiolino prevede un solo criterio principale, la febbre non infettiva. Anche la tempistica dei sintomi rispetto all'attecchimento differisce tra i due, con Maiolino che prevede una tempistica più rigida da 24 ore prima a qualsiasi momento dopo il recupero dei neutrofili rispetto alle 96 ore dopo di Spitzer (Tabella 10.9). Tuttavia, in alcuni pazienti, altri autori hanno descritto l'insorgenza dei sintomi da 7 giorni prima (per i pazienti con POEMS) a 7 giorni dopo l'attecchimento e nei casi con sintomi più gravi, i sintomi iniziali potrebbero essere stati trascurati, motivo per cui

i criteri clinici possono talvolta essere utilizzati a prescindere dalla tempistica di comparsa dei sintomi rispetto al momento dell'attecchimento (Chang et al. 2014). La proteina C-reattiva (CRP) non viene utilizzata per la diagnosi in nessuna delle due serie di criteri; tuttavia, si è riscontrato che un aumento repentino e significativo del livello di CRP può supportare la diagnosi.

10.6.5 Prevenzione

Il riconoscimento precoce dei segni e sintomi è l'aspetto più importante, in quanto non esiste alcuna profilassi standard per la ES, sebbene vi siano evidenze che i corticosteroidi possano prevenire questa complicanza.

10.6.6 Trattamento

Prima di avviare il trattamento, è necessario escludere altre diagnosi come infezione, eruzione cutanea da farmaci, diarrea associata a infezione o farmaci e sovraccarico di liquidi correlato a somministrazione endovenosa (EV). Finché non viene esclusa l'infezione, devono essere somministrati antibiotici ad ampio spettro (Cornell et al. 2015). Se le colture sono negative, i sintomi persistono dopo 48-72 ore di trattamento antibiotico e si possono escludere altre eziologie, può essere avviato un trattamento con corticosteroidi.

Si raccomanda l'uso di metilprednisolone a dosi di 1-3 mg/kg/giorno EV finché i sintomi non iniziano ad attenuarsi. La risposta al trattamento viene generalmente osservata entro 2-3 giorni. A quel punto, è possibile passare alla somministrazione orale, riducendo gradualmente la dose. Il trattamento precoce con steroidi previene la progressione a manifestazioni più gravi e, nella maggior parte (80%) dei pazienti, si osserva una risoluzione completa del quadro in meno di 6 giorni. Nei casi senza risposta al trattamento steroideo dopo 72 ore, può essere necessario effettuare biopsie degli organi interessati. I risultati di eventuali biopsie eseguite per la valutazione della diarrea potrebbero non consentire la diagnosi differenziale con la GvHD. Ciò tuttavia non esclude la diagnosi di ES, poiché esiste la possibilità di forme sovrapposte e coesistenti. Se una biopsia supporta la diagnosi di ES, è necessario avviare un trattamento con ulteriori immunosoppressori, da proseguire fino

alla risposta. Se il risultato della biopsia è una diagnosi alternativa, il paziente dovrà essere trattato di conseguenza.

Oltre al trattamento farmacologico, può rendersi necessaria la somministrazione di

Tabella 10.10 Valutazioni e azioni infermieristiche

Valutazione	Azione
Temperatura	Monitorare frequentemente; in caso di febbre ≥ 38 °C, ottenere colture da sangue, urine, feci o altre sedi sospette di infezione e assicurare il comfort del paziente
Polso e pressione sanguigna	Monitorare frequentemente per rilevare, per es., sintomi circolatori di sovraccarico idrico, infezione e disfunzione polmonare
Respirazione e saturazione	Monitorare frequentemente; se sono presenti sintomi di disfunzione polmonare, per es. dispnea, tachipnea, alterazione del pattern respiratorio, dolore toracico o tosse, può essere eseguita una radiografia del torace o una TC polmonare. Al fine di garantire un'adeguata ossigenazione, può essere necessaria la somministrazione di ossigenoterapia
Peso e bilancio idrico	Valutare giornalmente il peso del paziente ed eseguire il calcolo del bilancio idrico almeno una volta al giorno per individuare eventuali tendenze. In caso di edema, ascite o altri sintomi di ritenzione idrica, somministrare diuretici secondo prescrizione
Cute	Eseguire una valutazione almeno giornaliera, annotando l'eventuale presenza di eruzioni cutanee. Se viene rilevata un'eruzione cutanea, esaminare la cartella clinica del paziente per la ricerca di farmaci che possano causare eruzione cutanea da farmaco Ittero e ingiallimento delle sclere sono segni di disfunzione epatica e richiedono un controllo dei livelli di bilirubina
Feci	Monitorare frequenza e consistenza e richiedere colture e test per <i>Clostridium difficile</i> in caso di diarrea per escludere l'infezione. Le feci pallide sono un segno di disfunzione epatica e richiedono un controllo dei livelli di bilirubina
Test di laboratorio	Prestare attenzione a eventuali tendenze o variazioni nei valori di ANC, bilirubina, transaminasi e creatinina e al risultato delle colture
Stato mentale	Valutare regolarmente per la presenza di confusione, letargia, mal di testa, disturbi visivi e afasia e annotare eventuali cambiamenti
Informazione ed educazione del paziente	Educare il paziente sui segni e sintomi della ES e spiegare l'importanza di una segnalazione tempestiva dei sintomi. Spiegare le azioni intraprese nella diagnosi e nella gestione della ES e fornire supporto emotivo sia al paziente che ai familiari

Thoele (2014)

una terapia di supporto con liquidi EV – con integrazione elettrolitica secondo necessità – e ossigenoterapia, a seconda dei sintomi.

Nei casi di encefalopatia o ES grave con MOF, può essere preso in considerazione lo scambio plasmatico (Yeoung-Hau and Syed 2014).

10.6.7 Aspetti infermieristici

Le valutazioni infermieristiche giornaliere sono fondamentali per il rilevamento e la diagnosi precoce di tutte le complicanze del TCSE. Deve essere valutato il benessere generale del paziente. La Tabella 10.10 elenca le valutazioni infermieristiche che devono essere eseguite frequentemente, i riscontri che potrebbero essere indicativi di ES e le azioni che possono essere intraprese per confermare o escludere la diagnosi di ES. Tutti i riscontri devono essere documentati ed eventuali anomalie vanno tempestivamente segnalate al medico curante.

Se viene avviato un trattamento steroideo, il paziente deve essere valutato per possibili effetti collaterali come iperglicemia e insonnia. La glicemia deve essere monitorata su base giornaliera.

10.7 Polmonite idiopatica (IPS)

10.7.1 Definizione

Le complicanze polmonari (PC) sono la causa principale di ricovero in unità di terapia intensiva (UTI) dopo TCSE. Le PC possono essere distinte in infettive e non infettive. Una delle PC non infettive è la polmonite idiopatica (IPS).

Per gli scopi di questo capitolo, l'IPS sarà definita e descritta secondo la definizione dell'American Thoracic Society (Società toracica americana) (Panoskaltis-Mortari et al. 2011):

Sindrome idiopatica di pneumopatia post-TCSE, con evidenza di danno alveolare diffuso e per la quale siano state escluse un'eziologia infettiva e la presenza di disfunzione cardiaca, insufficienza renale acuta o sovraccarico iatrogeno di liquidi.

Il danno alveolare consegue al rilascio di citochine proinfiammatorie durante l'attecchimento, che aumenta la permeabilità alveolare e causa infiltrati alveolari o interstiziali diffusi.

L'IPS include anche un sottogruppo di diagnosi di lesioni polmonari primarie classificate in base alle sedi anatomiche di infiammazione. Tali lesioni possono riguardare il parenchima polmonare, ad esempio la polmonite interstiziale acuta e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS); l'endotelio delle vie aeree, come la sindrome da bronchiolite obliterante (BO); l'endotelio vascolare, come forme diverse di ES (PERDS, CLS); oppure non essere classificabili. Sono state identificate anche altre PC non infettive meno frequenti. Nessuna di queste entità sarà descritta in questa sede.

10.7.2 Incidenza e prognosi

Le PC sono comuni nei riceventi di TCSE e una delle principali cause di morbilità e mortalità. L'IPS si osserva più spesso nei pazienti sottoposti a TCSE allogenico, con un'incidenza media stimata dell'1-10% (6% nell'auto-TCSE) (Chi et al. 2013). L'esito complessivo è diverso tra i riceventi di auto-TCSE e allo-TCSE e, se l'IPS nei pazienti sottoposti ad auto-TCSE ha generalmente una prognosi favorevole, la mortalità è del 60-80% nel contesto dell'allotraspianto (Carreras 2012). L'IPS ha una natura progressiva e i pazienti con progressione a insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica hanno una prognosi estremamente sfavorevole, con il 95% di mortalità.

10.7.3 Fattori di rischio

Per l'IPS sono stati identificati i seguenti fattori di rischio (Diab et al. 2016):

- Età anziana
- Basso performance status (punteggio di Karnofsky)
- Regime di condizionamento ad alta intensità
- Irradiazione corporea totale (TBI)
- Allo-TCSE
- Malattia del trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD)
- Malattia maligna

Anche la presenza di anomalie pre-trapianto della funzionalità polmonare è stata associata a insufficienza respiratoria e mortalità precoci (Chien et al. 2005).

10.7.4 Diagnosi

I segni e sintomi più comuni sono febbre, tosse non produttiva, rantoli, dispnea, tachipnea e bassi livelli di saturazione, con una crescente necessità di ossigenoterapia di supporto.

La diagnosi si basa sulla conferma clinica, radiologica e/o funzionale di danno alveolare. La radiografia rivelerà la presenza di infiltrati polmonari diffusi. L'infezione deve essere stata esclusa dalla negatività delle colture e dei test eseguiti su campioni di lavaggio broncoalveolare (BAL) o biopsia polmonare (Zhu et al. 2008) e non deve esservi alcuna evidenza di disfunzione cardiaca, insufficienza renale acuta o sovraccarico di liquidi correlato al trattamento. Tuttavia, si ritiene possibile che alcuni casi di IPS possano essere causati da un'infezione sottostante non identificata, dal momento che le infezioni possono non presentare segni e sintomi tipici nel paziente neutropenico. La diagnosi di IPS può quindi essere supportata dalla mancanza di miglioramento malgrado la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro e altri farmaci antimicrobici.

L'IPS esordisce tipicamente intorno al Giorno +20, ma può presentarsi anche più tardivamente nel periodo post-TCSE, motivo per cui è importante mantenersi vigili riguardo a questa complicanza, anche dopo la dimissione dall'ospedale, nel contesto ambulatoriale.

Non esistono linee guida standard per la diagnosi e la valutazione delle PC post-TCSE; tuttavia, quando si devono escludere diagnosi differenziali, è importante valutare il decorso della malattia. Nel momento in cui diventa sintomatica, l'IPS può progredire rapidamente verso una disfunzione polmonare con necessità di ventilazione meccanica.

10.7.5 Prevenzione

Per i pazienti a rischio di IPS, può essere utile un'attenta considerazione delle opzioni di trattamento pre- e post-trapianto, come evitare il condizionamento con TBI o l'uso di regimi ad alta intensità e la scelta della profilassi per la GvHD. Il monitoraggio della funzionalità polmonare e dei sintomi dopo il trapianto consentirà un intervento tempestivo.

Nei pazienti con ridotta funzionalità polmonare prima del TCSE e sospetto danno

polmonare nel contesto post-trapianto, una stretta collaborazione con lo specialista pneumologo o il team di terapia intensiva può prevenire la progressione della disfunzione polmonare (Elbahlawan et al. 2016).

10.7.6 Trattamento

Al di là della terapia di supporto, non esiste un trattamento comprovato per l'IPS. Nei pazienti sottoposti ad auto-TCSE, i corticosteroidi possono essere efficaci, ma questo solitamente non vale per i pazienti sottoposti ad allotrapianto, a prescindere dalla dose di steroidi utilizzata. Studi su etanercept, una proteina legante il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , somministrato in combinazione con corticosteroidi, hanno riportato un miglioramento della funzionalità polmonare in pazienti con IPS dopo TCSE allogenico; il farmaco può dunque essere preso in considerazione (Carreras 2012), sebbene uno studio piccolo ma più recente (Yanik et al. 2014) non sia stato in grado di confermare il beneficio di questo trattamento.

10.7.7 Aspetti infermieristici

Devono essere attuati l'attento monitoraggio e le valutazioni infermieristiche giornaliere valide per tutti i pazienti TCSE. A seconda dei fattori di rischio, può essere necessaria una maggiore attenzione verso la comparsa di sintomi precoci e sottili di disfunzione polmonare, come diminuzione della saturazione, respiro affannoso e tosse. Il monitoraggio giornaliero del peso e del bilancio idrico, con la somministrazione di diuretici al bisogno, consentirà di prevenire ed escludere il sovraccarico idrico. Per confermare o escludere la diagnosi di IPS possono essere eseguiti vari test ed esami. Per escludere l'infezione possono essere necessarie colture dell'espettorato e test di laboratorio, come la reazione a catena della polimerasi (PCR) per micoplasma e il dosaggio del galattomannano nel siero per *Aspergillus*, e una radiografia o una tomografia computerizzata (TC) del torace. Nel caso in cui venga eseguito un BAL, con o senza biopsia transbronchiale, è importante informare il paziente e prepararlo prima della procedura, nonché fornirgli supporto sia prima che dopo

e monitorarlo dopo la procedura. Il BAL può causare un notevole disagio, in particolare nel caso di un paziente già gravemente malato. Possono essere ripetuti anche altri test di funzionalità polmonare, a scopo di confronto con i risultati pre-trapianto.

Se vengono somministrati corticosteroidi, è necessario monitorare giornalmente i livelli glicemici e informare e valutare il paziente in relazione ad altri effetti collaterali, per es. l'insonnia. Può essere necessaria la somministrazione di ossigenoterapia e ventilazione a pressione positiva non invasiva. Le difficoltà respiratorie generano ansia e il paziente deve ricevere un sostegno psicologico, nonché assistenza con le tecniche e gli esercizi di posizionamento e respirazione. Può essere necessario somministrare farmaci ansiolitici. Si consiglia l'indirizzamento del paziente a un fisioterapista, un terapeuta della respirazione o altro personale esperto in malattie polmonari per consigli sugli strumenti ed esercizi che possono favorire il mantenimento della funzionalità polmonare e prevenire il peggioramento della condizione.

Se la condizione non mostra segni di miglioramento, il paziente deve essere preparato per il trasferimento in UTI.

L'identificazione dei pazienti a rischio, l'intervento tempestivo in risposta a segni e sintomi di disfunzione polmonare e la stretta collaborazione all'interno del team aumenteranno le probabilità di un esito positivo.

10.8 Emorragia alveolare diffusa (DAH)

10.8.1 Definizione

L'emorragia alveolare diffusa (DAH) è una complicanza polmonare potenzialmente letale che si verifica dopo TCSE allogenico senza un'etiologia chiara o un trattamento standard (Park 2013; Wu et al. 2021). La diagnosi differenziale con la polmonite idiopatica (IPS) si basa sulla conferma di emorragia polmonare mediante broncoscopia e lavaggio broncoalveolare (BAL). Il sanguinamento può essere insidioso, causando una disfunzione polmonare graduale, oppure più acuto nello spazio alveolare. Il danno alla barriera alveolo-capillare prodotto dal trattamento di

condizionamento e dal processo di attecchimento con recupero dei neutrofili porta all'ingresso di sangue nello spazio alveolare.

10.8.2 Incidenza e prognosi

Nei riceventi di TCSE, è stata riportata un'incidenza approssimativa variabile dal 2% circa fino al 20%, con un tasso di mortalità compreso tra il 50% e il 100% (Afessa et al. 2002; Majhail et al. 2006; Carreras 2012; Wu et al. 2021). L'incidenza è simile tra auto- e allo-TCSE.

L'implicazione dei fattori prognostici non è stata ben studiata, ma la DAH a esordio precoce (entro i primi 30 giorni dopo il trapianto) nei pazienti sottoposti ad auto-TCSE ha una prognosi favorevole.

10.8.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di DAH nei riceventi di TCSE includono:

- Età anziana
- Irradiazione corporea totale (TBI)
- Regimi di condizionamento mieloablativo (MAC)
- Malattia del trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD)

10.8.4 Diagnosi

Tra i sintomi iniziali di DAH, la dispnea (90,2%) compare per prima, seguita da emottisi (45,7%) e febbre nel 29,3% dei pazienti (Wu et al. 2021). Può essere presente ipossiemia ed è possibile il riscontro di infiltrati interstiziali o alveolari diffusi o focali alla radiografia o alla tomografia computerizzata (TC) del torace. In presenza di tali reperti, è indicata la broncoscopia con BAL e biopsia transbronchiale, sebbene l'esecuzione di questi esami invasivi in pazienti con malattia grave e condizioni respiratorie instabili sia problematica.

La diagnosi si basa sui risultati del BAL, che diventa progressivamente più ematico, a indicare la presenza di sangue negli alveoli. Devono essere escluse altre cause, come l'insufficienza cardiaca e il sovraccarico di liquidi. L'infezione va esclusa eseguendo le colture del caso. La presenza di macrofagi carichi di emosiderina nel liquido BAL non è diagnostica di DAH, ma può supportare la diagnosi.

Spesso è molto difficile differenziare la DAH dall'IPS e dalla forma ES di distress respiratorio (PERDS). L'IPS è più comune nell'allograft dysfunction (ALD), dopo l'attecchimento, e non risponde ai corticosteroidi e ha una natura più progressiva. Nella PERDS, la maggior parte dei pazienti non presenta un BAL progressivamente più ematico.

In media, l'esordio della DAH è stato descritto il Giorno 24 dopo il trapianto e 6 giorni dopo il recupero della conta assoluta dei neutrofili (ANC).

10.8.5 Prevenzione

Può essere possibile invertire alcuni fattori di rischio, per es. la scelta del trattamento di condizionamento, ma al di là di questo non esiste alcuna profilassi.

10.8.6 Trattamento

I corticosteroidi, con metilprednisolone a dosi gradualmente decrescenti, sono considerati il trattamento di prima linea, anche se l'efficacia può essere messa in discussione. La diagnosi precoce e il trattamento con terapia steroidea sono spesso in grado di prevenire l'insufficienza respiratoria. La ventilazione non invasiva può ridurre la mortalità, sebbene la maggior parte dei pazienti con DAH necessiti di ventilazione meccanica e lo sviluppo di sepsi e MOF/MOD causi il decesso in un'ampia percentuale di pazienti (Rabe et al. 2010).

Sono state tentate anche altre terapie farmacologiche, come pure lo scambio plasmatico. Il fattore VIIa ricombinante (rFVIIa) ha ottenuto un controllo temporaneo del sanguinamento. L'acido tranexamico o l'inibitore del TNF- α etanercept sono stati utilizzati in aggiunta ai corticosteroidi, senza però risultare efficaci.

Può essere necessaria la trasfusione di piastrine e globuli rossi (RBC).

10.8.7 Aspetti infermieristici

I pazienti richiedono un monitoraggio frequente per il rilevamento precoce di eventuali sintomi polmonari. Insieme alla temperatura e ad altre valutazioni standard, è necessario valutare la frequenza respiratoria e la saturazione. L'eventuale insorgenza di tosse va segnalata al team e al medico curante. L'esecuzione di colture

ed esami del sangue può essere necessaria per escludere una diagnosi di infezione. Le colture devono essere eseguite in base a segni e sintomi; tuttavia, possono essere raccolte colture di screening per consentire il rilevamento di eventuali infezioni occulte. Per tenere sotto controllo le condizioni circolatorie e il bilancio idrico del paziente, è necessario monitorare i valori di polso, pressione sanguigna e peso, nonché l'assunzione ed eliminazione di liquidi.

Il paziente deve essere istruito a segnalare tutti i sintomi; se vengono eseguiti il BAL e la biopsia polmonare, è fondamentale fornire al paziente informazioni e supporto durante tutta la procedura. La somministrazione di trasfusioni, ossigenoterapia e ventilazione non invasiva deve essere eseguita secondo prescrizione e poiché la dispnea e altre difficoltà respiratorie sono associate a livelli notevoli di ansia, è essenziale supportare il paziente, talvolta con trattamenti di natura farmacologica. Il corretto posizionamento, insieme agli esercizi di respirazione eseguiti con tecniche respiratorie appropriate, può alleviare il disagio.

Durante il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi, è necessario monitorare la glicemia ed è importante prestare attenzione a eventuali alterazioni dello stato mentale del paziente correlate agli steroidi.

10.9 Microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA)

10.9.1 Definizione

La microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA) è una complicanza sempre più riconosciuta del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) con elevata morbilità e mortalità (Young et al. 2021). È caratterizzata da una triade di attivazione delle cellule endoteliali, disregolazione del complemento e anemia emolitica microvascolare e può causare disfunzione d'organo, sindrome da disfunzione multiorgano e decesso, ma le caratteristiche cliniche simulano altri disturbi post-TCSE, ritardando la diagnosi.

10.9.2 Incidenza

L'incidenza varia a seconda dei criteri utilizzati per la diagnosi. Sulla base di dati retrospettivi,

l'incidenza è del 4% circa nell'auto-TCSE e del 7% nell'allo-TCSE (Carreras 2012); d'altra parte, uno studio prospettico ha mostrato un'incidenza vicina al 40% (Jodele et al. 2015). Nell'allo-TCSE, non è stata dimostrata alcuna differenza di incidenza in base all'intensità del condizionamento, mieloablattivo (MAC) rispetto ad intensità ridotta (RIC). Lo standard di riferimento per la diagnosi di TA-TMA si basa su reperti istologici caratteristici, sebbene il rischio di sanguinamento spesso precluda la diagnosi tissutale (Young et al. 2021).

10.9.3 Prognosi

Come per molte complicanze precoci del TCSE, il riconoscimento tempestivo dei segni e sintomi iniziali, associato a una diagnosi e un intervento precoci, aumenta le probabilità di un esito positivo. I casi di TMA lieve causati dal trattamento con inibitori della calcineurina (CNI), per es. ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, hanno in genere una prognosi favorevole, se è possibile interrompere il CNI. Se la TMA non è correlata al trattamento con CNI, la prognosi

Tabella 10.11 Criteri diagnostici della TMA

	Definizione di consenso della TMA secondo la commissione tossicità della Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BBMT 2005) ^a	Definizione della TMA secondo l'International Working Group (Gruppo di lavoro internazionale) (Haematologica 2007) ^b	Probabile TMA (Transplantation 2010) ^c	Criteri diagnostici della TA-TMA (Blood Rev. 2015) ^d
				Microangiopatia confermata mediante biopsia tissutale oppure i criteri indicati di seguito
1.	Striscio di sangue periferico con frammentazione degli RBC e ≥ 2 schistociti per campo ad alta risoluzione	$>4\%$ di schistociti nel sangue periferico	$>4\%$ di schistociti nel sangue periferico	LDH al di sopra del limite superiore della norma (ULN)
2.	Aumento concomitante della LD	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o riduzione del 50% rispetto al basale	Aumento concomitante della LD	Proteinuria ≥ 30 mg/dl all'analisi estemporanea
3.	Disfunzione renale concomitante (raddoppiamento della creatinina sierica rispetto al basale) e/o disfunzione neurologica senza altre spiegazioni	Aumento improvviso e persistente della LD	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o riduzione del 50% rispetto al basale	Iperensione
4.	DAT e IAT negativo	Diminuzione della concentrazione di Hb o aumento del fabbisogno trasfusionale di RBC	DAT e IAT negativo	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o riduzione del 50% rispetto al basale
5.		Diminuzione dell'aptoglobina sierica	Diminuzione dell'aptoglobina sierica	Hb al di sotto del limite inferiore della norma (LLN) o anemia con necessità di trasfusioni
6.			Assenza o coagulopatia	Schistociti nel sangue periferico o microangiopatia nel campione di tessuto
7.				sC5b-9 al di sopra dell'ULN
				1 + 2 + 3: Considerare la diagnosi di TMA e monitorare molto attentamente
				2 + 7: Se presenti alla diagnosi, si prevede un esito sfavorevole. Considerare un trattamento attivo.

^a Ho et al. (2005)

^b Ruutu et al. (2007)

^c Cho et al. (2010)

^d Jodele et al. (2015)

è peggiore, data la mancanza di opzioni di trattamento efficaci. È difficile avere dati precisi sul tasso di mortalità, ma nei pazienti con TMA e coinvolgimento multiorgano la mortalità potrebbe essere superiore al 90%.

10.9.4 Fattori di rischio

L'uso dell'irradiazione corporea totale (TBI) nel trattamento di condizionamento, il trattamento con CNI, la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), le infezioni (per es., da citomegalovirus e fungine) e il trapianto da donatore non correlato (soprattutto se non compatibile) sono tutti considerati fattori di rischio o fattori scatenanti della TMA, sebbene i dati pubblicati siano conflittuali (Nadir and Brenner 2012; Rosenthal 2016).

10.9.5 Diagnosi

La TMA esordisce generalmente tra 1 e 2 mesi dopo il TCSE, ma può essere osservata sia più precocemente che più tardivamente.

Esistono svariati criteri, leggermente diversi tra loro, che possono essere utilizzati per la diagnosi di TMA (Sahin et al. 2016). Vedere la Tabella 10.11 adattata. La diagnosi è difficile, ma può essere confermata dall'analisi di un campione di tessuto biptico, anche se questo esame invasivo può non essere sempre un'opzione nel caso di riceventi di TCSE gravemente malati. La TMA presenta alcune somiglianze cliniche con la porpora trombotica trombocitopenica (TTP) idiopatica e, a supporto della diagnosi, possono essere eseguiti test di laboratorio per il regolatore del fattore di von Willebrand ADAMTS13. Mentre nella TTP classica vi è un grave deficit di ADAMTS13, nella TMA non se ne osserva una riduzione significativa (Graf and Stern 2012).

Un quadro di TMA renale deve essere sospettato se il paziente richiede dosi di antipertensivi più elevate di quanto ci si aspetterebbe considerando la situazione e i farmaci concomitanti e/o nefrotossici. Un esempio di diagnosi differenziale è la nefropatia virus-correlata.

Sintomi quali tachicardia, dolore toracico e ipossiemia devono portare al sospetto di coinvolgimento polmonare e ipertensione polmonare. La diagnosi può essere supportata da riscontri di cardiomegalia alla radiografia del torace e versamento pericardico all'ecocardiogramma transtoracico, nonché dagli esami del sangue.

La TMA intestinale si presenta con gli stessi sintomi della GvHD acuta (aGvHD): dolore addominale, diarrea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. I sintomi possono inoltre essere confusi con quelli della colite infettiva, ma nella TMA la causa del sanguinamento è l'ischemia intestinale dovuta alla microangiopatia. In aggiunta ai criteri diagnostici generali, sono stati proposti criteri specifici per la TMA gastrointestinale. Oltre ai sintomi clinici, i criteri diagnostici della TMA gastrointestinale includono risultati radiografici con segni di ileo e ispessimento della parete mucosa e riscontri endoscopici di erosione ed emorragia mucosa, ma l'unico test diagnostico definitivo consiste nell'analisi di un campione di tessuto biptico.

Come conseguenza del danno vascolare generalizzato caratteristico della TMA, può verificarsi polisierosite con versamento pericardico e pleurico e ascite. Il quadro può essere facilmente confuso con quello della GvHD, ma laddove la GvHD è più raramente associata ad anemia microangiopatica, proteinuria e ipertensione, questi sintomi sono comuni nella TMA.

10.9.6 Prevenzione

Non esiste una profilassi specifica, pertanto è necessario un monitoraggio attento dei segni e sintomi clinici. La concentrazione di CNI nel sangue e i livelli di lattato deidrogenasi (LD o LDH) e creatinina sierica devono essere monitorati attentamente, ovvero da due a tre volte/settimana, con test di laboratorio. Ulteriori esami del sangue con striscio di sangue periferico, aptoglobina e test dell'antiglobulina diretto e indiretto (DAT e IAT) devono essere eseguiti se si osserva un aumento dei livelli di CNI, LD e creatinina.

10.9.7 Trattamento

Attualmente non esiste un trattamento stabilito per la TMA, ma è sempre necessario adottare misure di supporto. Tradizionalmente, il primo passo consiste nell'interruzione del CNI, malgrado vi siano poche evidenze a supporto di questa misura. È inoltre importante provvedere al trattamento di infezioni, GvHD e ipertensione. Il passaggio ad altra profilassi per la GvHD e l'uso di farmaci antimicrobici devono essere basati su una valutazione del rapporto rischio-beneficio che prenda per esempio in considerazione la

nefrotossicità. La somministrazione di diuretici può essere necessaria per trattare la ritenzione di liquidi e sodio dovuta al trattamento steroideo. Possono inoltre essere utilizzati vasodilatatori e antagonisti del sistema renina-angiotensina per il trattamento dell'ipertensione.

Sebbene nella malattia microangiopatica sia consigliato di limitare la trasfusione di piastrine, spesso è impossibile applicare tale raccomandazione a causa della necessità di prevenire le complicanze emorragiche.

Un potenziale trattamento per la TMA è eculizumab. Eculizumab arresta la cascata di attivazione del complemento impedendo la formazione di C5b-9 e ostacolando così l'emolisi intravascolare. Eculizumab si è dimostrato efficace quando avviato subito dopo la diagnosi (Jodele et al. 2015). Il monitoraggio dell'effetto mediante sorveglianza dei livelli di concentrazione sierica è importante, perché il raggiungimento e mantenimento dei livelli terapeutici efficaci desiderati può richiedere aggiustamenti della dose.

Un piccolo numero di casi è stato trattato con successo con rituximab e altri anticorpi monoclonali.

Sono stati inoltre effettuati tentativi di trattamento con defibrotide allo stesso dosaggio approvato per il trattamento della sindrome da ostruzione sinusoidale/malattia veno-occlusiva (SOS/VOD) grave, ma con risultati variabili.

Date le somiglianze cliniche tra TMA e TTP, è stato tentato lo scambio plasmatico totale (TPE), ma se la TTP può essere trattata con successo con TPE, questo trattamento non è raccomandato per la TMA a causa dei bassi tassi di risposta.

10.9.8 Aspetti infermieristici

Valutazioni accurate faciliteranno la diagnosi precoce di TMA o consentiranno di escluderla, migliorando così l'esito. La pratica standard prevede un attento monitoraggio dei segni vitali e l'attenzione a qualsiasi cambiamento o tendenza. Altrettanto importante è il monitoraggio del bilancio idrico e del peso. La pressione sanguigna deve essere mantenuta al di sotto di 140/90 nei pazienti adulti (Jodele et al. 2015). Le urine del paziente devono essere monitorate per la comparsa di proteinuria e il paziente deve essere istruito sui segni e sintomi anomali da ricercare,

nonché a comunicare al personale qualsiasi disagio manifestato, compresi eventuali segni di sanguinamento gastrointestinale. Se devono essere eseguiti esami invasivi, per esempio biopsie, è fondamentale preparare e supportare adeguatamente il paziente.

Laddove venga avviato un trattamento farmacologico con eculizumab, è necessario monitorarne la concentrazione sierica. I trattamenti con rituximab e defibrotide devono essere somministrati secondo prescrizione, di conseguenza il paziente deve essere monitorato in relazione all'effetto e all'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Poiché la TMA può insorgere dopo la dimissione dall'unità trapiantologica, è importante prestare attenzione ai sintomi e prendere in considerazione questa diagnosi anche nel contesto ambulatoriale.

Ringraziamenti Nordic Oral Care in Cancer Group, United Kingdom Oral Management in Cancer Group, European Oral Care in Cancer Group.

Bibliografia

- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1364-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-792OC>. Originally Published in Press as on September 25, 2002.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest.* 2012;141(2):442-50. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2889>.
- Al-Dasoogi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV. Emerging evidence of the pathology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21:3233-41.
- Bonifazi F, Barbato F, Ravaoli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavo M, Colecchia A. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00489>. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- British Dental Health Foundation. 2021. <https://www.dentalhealth.org/tell-me-about/topic/caring-for-teeth>. Accessed 22 Apr 2022.
- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168:481-91. <https://doi.org/10.1111/bjh.13215>. First published online 17 November 2014.

- Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Carrera, et al., editors. EBMT hand-book. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.022>.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2013;144(6):1913–22. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>.
- Chien JW, et al. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(5):429–35.
- Cho BS, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):918–26.
- Corbacioglu S, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1301–9.
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:138–45.
- Cornell RF, et al. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2061–8.
- Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2011;28:507–12. E-pub 2011, October 29.
- de Padua SL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010;95:1183–90.
- deLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49:1729–64.
- Diab M, et al. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):259–70.
- Dignan FL, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;163: 444–57.
- Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide- induced hemorrhagic cystitis. *Urology.* 1982;20:256–8.
- Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:11–8.
- Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent.* 2013;41(12):1281–9.
- Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35:385–97.
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Support Care.* 2014;23(1):223–36.
- Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015;23:223–36.
- Elbahlawan L, et al. A critical care and transplantation-based approach to acute respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:617–26.
- E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>. Accessed online 11 Sep 2017.
- European Society for Medical Oncology. Immunotherapy-related side effects and their management: an ESMO guide for patients. esmo.org; 2017.
- Graf L, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation - bleeding and thrombotic complications 2012. *Hamostaseologie.* 2012;32(1):56–62.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One.* 2014;9:e91733.
- Hannen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO guidelines committee. *Ann Oncol.* 2017;1(28):119–42.
- Hassan M, Ljungman P. *Cytostatika*. Stockholm: Liber; 2003.
- Ho VT, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:571–5.
- Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2021;114:109–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03120-y>.
- Jodele S, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29(3):191–204.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44:778–83.

- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig.* 2014;34:895–904.
- Kee PPL, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Inf Dis J.* 2016;35(8):846–50.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.
- Leung AYH, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:929–37.
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trotter B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(11):1432–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168069; PMCID: PMC5343753.
- Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:393–7.
- Majhail NS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038–46.
- Martino R. Other life-threatening infections. In: Carrera, et al., editors. *EBMT handbook*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4:116–22.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver and multi organ failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:255–67.
- Mesna Summary of Product Characteristics (SPC) [in Swedish]. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19900208000063&type=product>. Accessed online 11 Sep 2017.
- Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Mohty M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;(50):781–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>. Published online 23 March 2015.
- Mohty M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT.* 2016;51:906–12. Published online 2016, May 16.
- Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev.* 2012;26:183–7.
- National Cancer Institute (US). Oral mucositis chemotherapy and hematopoiesis stem cell transplantation patients management of mucositis. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>. Accessed online 3 Apr 2016.
- NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=695987>. Accessed 10 Oct 2022.
- Nesher L, et al. Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control.* 2014;42:1084–8.
- Panoskaltis-Mortari A, et al. American Thoracic Society Committee on idiopathic pneumonia syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262–79.
- Park MS. Diffuse alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis.* 2013;74:151–62.
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v139–51.
- Quinn B, Botti S, Kurstjens M, et al. *European oral care in cancer group: oral care guidance and support: first edition*; 2016.
- Quinn B, Kelly C, Harding J (2019) Oral care in the cancer setting. *Dentistry.* <https://dentistry.co.uk/2019/07/24/oral-care-cancer-setting/>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Campbell F, Fulmann L, et al. Oral care of patients in the cancer setting. *Cancer Nurs Pract.* 2020;19(5):35–42. <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/cpd/oral-care-of-patients-in-the-cancer-setting-cnp.2020.e1706/print/abs>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Berthelsen A, Brandt L, Wallhult E. Oral care support and guidance in cancer (Nordic countries). 1st ed. 2021. <http://www.eocc.co.uk/wp-content/uploads/2022/03/Nordic-Oral-Care-Guidance-November-2021-English-V.pdf>. Accessed 22 Apr 2022.
- Rabe C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care.* 2010;25: 230–5.
- Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
- Richardson PG, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):123–36.

- Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* 2016;7:181–6.
- Rovira M, et al. Chapter 12: Infections after HSCT. In: EBMT-ESH handbook. Berlin: Springer Open; 2012. p. 196–215.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2019. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Ruutu T, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica.* 2007;92:95–100.
- Sahin U, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:149–55.
- Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD008829.
- Savva-Bordalo J, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1095–8.
- Schorr CA, et al. Severe sepsis and septic shock management and performance improvement. *Virulence.* 2014;5(1):226–35.
- Shorrer MC, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin N Am.* 2014;58(2):351–68.
- Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of non-infectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(3):143–57.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893–8.
- Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis. Care Program Severe Sepsis and Septic Shock – Early identification and initial intervention [För Svenska Infektionsläkarföreningen “Pro Sepsis” Programgrupp Sepsis. Vårdprogram svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015] 2015 edition; 2015.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18(3):349–54.
- Toubert A. Chapter 14. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. In: EBMT-ESH handbook on haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed. Genova: Forum Service Editore; 2012. p. 235–47.
- Umbro I, et al. Possible antiviral effect of ciprofloxacin treatment on polyomavirus BK replication and analysis of non-coding control region sequences. *Virology.* 2013;10:274.
- Wallhult E, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol.* 2017;98:322–9.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. London: Tricord; 2011.
- Wu J, Fu HX, He Y, et al. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2097–107. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01293-y>.
- Yanik GA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (Etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:858–64.
- Yeoung-Hau HL, Syed AA. Brain teaser: encephalopathy after stem cell transplantation. *Am J Med.* 2014;127(4):281–3.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1805–17. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01283-0>.
- Zhu K-E, et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2008;81:461–6.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza Internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l’uso, la condivisione, l’adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell’autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l’uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l’uso consentito, è necessario ottenere l’autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Terapia di supporto

11

S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen e W. J. A. Quak

Abstract

L'assistenza al paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è estremamente complessa. Questo capitolo si concentra sugli aspetti della terapia di supporto richiesta nella fase post-TCSE.

Gli strumenti di valutazione sono una componente fondamentale nella pratica infermieristica e sono necessari per la pianificazione e l'erogazione di cure incentrate sul paziente. L'assistenza al paziente sottoposto a trapianto deve essere pianificata, realizzata, valutata e sostenuta con la collaborazione dell'intero team sanitario multidisciplinare.

L'obiettivo ultimo della terapia di supporto post-TCSE è quello di migliorare la qualità

della vita dei pazienti nel periodo successivo al trapianto.

La terapia di supporto va oltre la gestione dei sintomi e include l'attenzione all'ambito sociale, psicologico e spirituale. I bisogni del paziente sono multifattoriali e possono essere complessi. Vi sono molteplici problematiche da considerare nello stesso momento e vengono coinvolte più discipline.

Durante tutto il processo di supporto assistenziale infermieristico, la nostra competenza clinica è fondamentale e deve essere integrata da esperienza, conoscenza e consapevolezza.

Parole chiave

Terapia di supporto · Valutazione · Punteggi di allarme precoce · Igiene orale · Nutrizione · Professionisti sanitari affini · Trasfusione · Fisioterapia · Assistenza spirituale · Terapie complementari · Musica · Tocco · Massaggio · Pediatrico

S. J. van der Linden (✉) · M. E. G. Harinck · I. Schlösser · V. Verkerk · M. van Bohemen · A. M. Rusman-Vergunst · J. C. Veldhuijzen · W. J. A. Quak
Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
e-mail: s.vanderlinden@erasmusmc.nl;
m.harinck@erasmusmc.nl; h.schlösser@erasmusmc.nl;
v.verkerk@erasmusmc.nl;
m.vanbohem@erasmusmc.nl;
a.vergunst@erasmusmc.nl;
j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl;
w.quak@erasmusmc.nl

H. T. Speksnijder
Rotterdam University of Applied Sciences,
Rotterdam, The Netherlands
e-mail: h.t.speksnijder@erasmusmc.nl

T. Schröder
Helsinki University Hospital for Children and
Adolescents, Helsinki, Finlandia
e-mail: Teija.Schroder@hus.fi

11.1 Valutazione infermieristica

Un'assistenza infermieristica altamente specializzata e complessa è essenziale per gestire i problemi di salute correlati alla malattia e al trattamento dei pazienti con diagnosi ematologiche (Kluin-Nelemans and Tanasale- Huisman 2013). Le diagnosi ematologiche, pur nella loro eterogeneità, sono generalmente associate a una serie precisa di sintomi. Le malattie ematologiche possono essere suddivise in senso ampio in malattie ematologiche maligne e non maligne. La malattia ematologica sottostante e gli effetti cumulativi di una terapia precedentemente ricevuta possono influenzare il grado e la gamma degli effetti collaterali e sintomi

manifestati dopo la terapia di condizionamento al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Questi effetti possono manifestarsi sotto forma di disturbi fisici come affaticamento, febbre, infezione, sanguinamento e possono portare a un quadro patologico complesso che richiede cure e trattamenti specialistici. I problemi psicologici sono comuni e possono spesso manifestarsi con ansia e depressione di basso grado, mentre meno frequente è il riscontro di caratteristiche di trauma significativo. Come elemento chiave del team multidisciplinare, gli infermieri si trovano in una posizione strategica per identificare e valutare i sintomi dovuti alla malattia o al trattamento in una fase precoce. Gli infermieri di Unità di Trapianto di cellule staminali possiedono competenze avanzate, che contribuiscono all'ottimizzazione del trattamento. La valutazione frequentemente effettuata riflette la natura dinamica e il quadro clinico in rapida evoluzione, e deve tenere conto dei segni vitali, dei risultati degli esami ematici e dei sintomi del paziente, nonché delle informazioni della funzione fisica al basale. Considerare l'anamnesi medica e sociale del paziente consente di accrescere la nostra consapevolezza dei problemi assistenziali che potrebbero insorgere. La comprensione e l'assimilazione delle informazioni derivate da queste fonti, coniugate all'uso di strumenti e metodi di valutazione standardizzati, consente di erogare un'assistenza misurabile e oggettiva.

11.2 Valutazione del dolore

In alcune malattie ematologiche come il linfoma o il mieloma multiplo, i pazienti manifestano dolore dovuto alla compressione dei linfonodi o al danno di distruzione dell'osso. In alcuni casi, i pazienti sono riluttanti a segnalare i sintomi di dolore ai loro medici curanti, nel timore che ciò possa essere interpretato come una scarsa risposta al trattamento. Per attuare una valutazione completa, è indispensabile considerare i segni e sintomi di dolore sia verbali che non verbali.

L'infermiere di unità clinica si trova in una posizione ottimale per valutare il paziente e spiegare l'importanza di una gestione adeguata del dolore mediante misure farmacologiche e di supporto. Favorire il comfort del paziente lo aiuterà a tollerare meglio il trattamento e migliorerà la sua esperienza.

Nel contesto del trapianto, il dolore è più comunemente una conseguenza della mucosite, ma i pazienti segnalano anche altre forme di dolore, per esempio dolore osseo associato alla

somministrazione dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF), dolore addominale dovuto a diarrea o malessere generale dovuto all'accumulo di liquidi.

Non tutti i sintomi di dolore o disagio segnalati vengono trattati allo stesso modo. Spiegando al paziente la possibile causa del dolore e il relativo trattamento, possiamo anche contribuire a gestirne le aspettative riguardo all'analgesia e ad altri interventi di supporto. Il paziente deve essere informato degli effetti collaterali comuni dell'analgesia come sonnolenza e stipsi e dei modi con cui è possibile ridurre tali effetti.

La valutazione del dolore deve prevedere l'uso di uno strumento standardizzato per garantire coerenza tra i pazienti e tra le valutazioni. È necessario includere una valutazione completa del dolore, che tenga conto di sede, caratteristiche, modalità di insorgenza, durata, frequenza, gravità e fattori esacerbanti e attenuanti. Questa valutazione deve essere supportata dalle reazioni non verbali del paziente, per esempio espressione facciale, pallore, velocità di eloquio, posizione del corpo, ecc., nonché dai segni vitali.

Secondo Kluin-Nelemans e Tanasale-Huisman (2013), l'infermiere può fornire al paziente informazioni, suggerimenti e consigli per quanto riguarda il sollievo dal dolore:

- Verificare in che misura il dolore è presente nello svolgimento della routine quotidiana del paziente (alzarsi, fare la doccia o vestirsi). L'uso di una scala del dolore può fornire informazioni sull'entità del dolore sofferto dal paziente. Chiedere al paziente come valuta il dolore su una scala da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore massimo). Se viene somministrato un trattamento analgesico, è possibile monitorarne l'effetto rivalutando il punteggio del dolore.
- Prendere in considerazione un pretrattamento analgesico prima dell'inizio della routine quotidiana può consentire al paziente di muoversi autonomamente o con maggiore comfort.
- I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) *non devono* essere prescritti al paziente sottoposto a trapianto. In quanto possono causare una riduzione della funzionalità piastrinica e danno renale e complicare il monitoraggio delle infezioni.
- Se il paziente rimane immobile per lunghi periodi, il dolore può aumentare. L'infermiere deve valutare il rischio di lesioni da pressione e considerare l'opportunità di proporre un materasso antidecubito e/o un cuscino in

- gel per aumentare il comfort e ridurre il deterioramento delle zone di pressione.
- Oltre al sollievo farmacologico dal dolore, possono essere offerte anche misure assistenziali complementari per la riduzione del dolore: impacchi caldo-freddo, rilassamento mediante musicoterapia, tecniche di distrazione o forme di massaggio delicato (se possibile in caso di bassi livelli di piastrine).

11.3 Il ruolo dei punteggi di allarme precoce

11.3.1 Punteggi di allarme precoce nel paziente adulto

L'osservazione dei segni vitali è un compito fondamentale nell'assistenza al paziente sottoposto a trapianto. Le condizioni del paziente possono cambiare drasticamente in un breve lasso di tempo a causa del trattamento e della malattia. Le funzioni vitali possono essere monitorate mediante vari strumenti di misurazione. I punteggi di allarme precoce sono utilizzati come modello predittivo dello sviluppo di eventi avversi. Il punteggio di allarme precoce è concepito per identificare la comparsa di segni di peggioramento e allertare l'infermiere (Morgan et al. 1997). Il punteggio di allarme precoce modificato (MEWS), uno dei modelli più citati (Subbe et al. 2001), segnala eventuali deviazioni nei valori delle funzioni vitali e indica quando è necessario un intervento.

Il MEWS (Subbe et al. 2001) assegna un punteggio a varie voci (Tabella 11.1):

- Frequenza cardiaca
- Pressione sanguigna (sistolica)
- Frequenza respiratoria
- Temperatura

- Stato di coscienza (punteggio AVPU)

Inoltre, una ridotta produzione di urina, un valore di $SaO_2 < 90\%$ con adeguata O_2 -terapia e la sensibilità o "sensazione di pancia" dell'infermiere aggiungono valore ai punteggi esistenti (Ludikhuizen et al. 2012). In presenza di un moderato rialzo del punteggio, è consigliabile monitorare i segni vitali più frequentemente e informare il medico curante. Un eventuale aumento del punteggio richiede un monitoraggio continuo e la valutazione da parte di un team di pronto intervento o di un team di emergenza medica. Questi team sono presenti nella maggior parte dei centri TCSE e di solito sono formati da un medico e da un infermiere di unità di terapia intensiva (UTI)/infermiere di emergenza. Rispetto al MEWS tradizionale, è stato studiato un punteggio MEWS-SF volto a migliorare ulteriormente l'identificazione dei pazienti con malattie maligne ematologiche in fase di peggioramento. Nel MEWS-SF, è stato aggiunto il rapporto SpO_2/FiO_2 (SF) per stabilire l'indice di ossigenazione come indicatore della funzionalità polmonare (Lee et al. 2020).

L'uso di tecniche di comunicazione strutturate e standardizzate può aiutare gli infermieri a fornire una panoramica chiara e adeguata dello stato attuale di un paziente (Dayton and Henriksen 2007). La tecnica mnemonica SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendation [Situazione, Contesto, Valutazione, Raccomandazioni]) è la più nota tra quelle utilizzate in ambito sanitario (Riesenberg et al. 2009). Tuttavia, in una recente revisione sistematica (Lo et al. 2021), l'uso della SBAR in contesti clinici ha dimostrato di produrre un miglioramento della comunicazione da lieve a moderato. Quando la SBAR è stata utilizzata in combinazione con interventi molteplici, per esempio punteggi di allarme precoce o sistemi di risposta rapida, sono stati misurati miglioramenti negli esiti dei pazienti.

Tabella 11.1 Punteggio di allarme precoce modificato

Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Frequenza cardiaca (bpm)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Frequenza respiratoria (rpm)		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Temperatura (°C)		<35		35-38,4		≥38,5	
Punteggio AVPU				Vigile	Risponde allo stimolo verbale	Risponde allo stimolo doloroso	Non risponde ad alcuno stimolo

Subbe (2001)

11.3.2 TCSE e terapia intensiva

Gli esiti dei pazienti trapiantati sono significativamente migliorati nel corso degli ultimi decenni grazie all'introduzione di nuove terapie e all'affinamento della terapia di supporto (Saillard et al. 2016). Talvolta si rende necessario un ricovero in Terapia Intensiva (UTI) per gestire situazioni potenzialmente letali che possono insorgere nella fase post-trapianto.

I motivi del ricovero possono includere:

- Insufficienza respiratoria secondaria a infezione
- Sepsis con necessità di supporto intensivo
- Insufficienza multiorgano
- Disfunzione renale
- Complicanze quali la malattia del trapianto contro l'ospite dopo trapianto di cellule staminali allogeniche

Il trattamento in UTI prevede:

- Ventilazione meccanica
- Supporto delle funzioni vitali
- Trattamento di sepsi/shock settico
- Prosecuzione della chemioterapia

La sopravvivenza sia a breve che a lungo termine dei pazienti trapiantati in condizioni critiche è migliorata significativamente negli ultimi anni (Lueck et al. 2018; Netters et al. 2010; Ven van der et al. 2009). La probabilità di sopravvivenza è maggiore se un paziente ematologico viene ricoverato in UTI nelle prime fasi del suo decorso (Peigne et al. 2009). Il ricovero precoce, consentendo l'erogazione di un supporto d'organo tempestivo e appropriato, riduce la progressione della disfunzione d'organo e aumenta la probabilità di invertire l'insufficienza d'organo esistente. Il punteggio di allarme precoce modificato (MEWS) può contribuire a garantire tale riconoscimento precoce e un indirizzamento tempestivo all'UTI.

Il paziente che sta abbastanza bene da poter rientrare nell'unità di Trapianto può sentirsi spaventato all'idea del trasferimento: Questo avviene perché le funzioni vitali non saranno più sotto costante monitoraggio e dovrà abbandonare l'ambiente della terapia intensiva, molto diverso da quello del reparto. Il paziente può manifestare stress e ansia e deve essere preparato presso l'UTI per il trasferimento all'unità di Trapianto, tenendo conto dell'effetto psicologico del trasferimento sia sul paziente che sulla famiglia (Coyle 2001).

11.3.3 Punteggi di allarme precoce nel paziente pediatrico

Come osservato da Agulnik et al. (2016), i pazienti oncologici e sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche ricoverati costituiscono una popolazione ad alto rischio, con frequenti casi di declino clinico che richiedono un trasferimento non programmato in un'unità di terapia intensiva pediatrica (PICU) e alti tassi di mortalità. È noto che le complicanze sviluppate da questi pazienti, come sepsi e insufficienza respiratoria, hanno esiti migliori qualora siano identificate e gestite precocemente.

È importante conoscere i valori normali dei segni vitali in bambini di età diverse. Si tratta di una nozione basilare per poter riconoscere i segnali di allarme precoce nei bambini. L'uso dei punteggi pediatrici (PEWS) come strumento di valutazione può consentire di quantificare la gravità della malattia nei bambini (Murray et al. 2015).

In riferimento a Agulnik et al. (2016), il PEWS è stato adottato in molti istituti pediatrici. Lo studio ha dimostrato la validità dello strumento PEWS nell'identificare i pazienti pediatrici oncologici e sottoposti a trapianto che necessitano di un trasferimento non programmato in Terapia Intensiva Pediatrica. In un recente studio, gli stessi autori hanno concluso che i pazienti pediatrici oncoematologici e sottoposti a trapianto ricoverati manifestano spesso un peggioramento delle condizioni, con conseguente elevata mortalità (Agulnik et al. 2022). Il peggioramento critico è preceduto da un lungo periodo in cui i segni vitali risultano anormali. Ciò implica l'uso del PEWS per predire precocemente il peggioramento critico.

L'uso dei punteggi PEWS come strumento di valutazione può consentire di quantificare la gravità della malattia nei bambini. Ci si augura che questo strumento faciliti l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di peggioramento clinico e la conseguente attuazione di un intervento tempestivo che eviti la necessità di trasferimento a un livello di assistenza superiore (Murray et al. 2015).

11.4 Valutazione nutrizionale

Lo Strumento di screening universale della malnutrizione (MUST) è uno strumento di screening validato per il riconoscimento e il trattamento della malnutrizione (Elia 2003). Il modulo MUST deve essere compilato



Fig. 11.1 Dinamometro manuale

accuratamente al momento del ricovero, inserendo i dati di lunghezza/altezza, peso e perdita di peso e verificando se il paziente non mangi da diversi giorni.

Accade di frequente che il paziente trapiantato presenti un apporto alimentare ridotto durante e dopo la terapia di condizionamento, ma spesso questo aspetto non viene preso in considerazione al momento del ricovero.

L'accumulo di liquidi rende talvolta difficile valutare la perdita di peso. Utilizzando metodi convenzionali non è sempre possibile determinare quale percentuale di massa muscolare o grassa sia responsabile della perdita di peso.

Gli strumenti di misurazione utilizzati per ottenere informazioni sulla funzione muscolare e sulla massa muscolare sono la pinza manuale e l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA).

Il misuratore manuale della forza di serraggio (vedere Fig. 11.1) può essere utilizzato per misurare la forza di presa massima. La forza di presa massima della mano fornisce una buona stima della funzione muscolare periferica ed è correlata alla quantità totale di massa muscolare nel corpo. La forza della mano dipende dall'età e dal sesso. Può essere influenzata anche da altri fattori, come la malattia. Ottenendo diverse misurazioni della presa della mano nel corso del trattamento, è possibile stabilire se la funzione muscolare del paziente aumenti o diminuisca (Norman et al. 2011).



Fig. 11.2 Analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA)



Fig. 11.3 Resistenza BIA. (Credito fotografico <http://www.nutritionalassessment.azm.nl/algorithm+na/onderzoek/lichaamssamenstelling/bia.htm>)

L'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) (vedere Fig. 11.2 e 11.3) è uno strumento che misura la resistenza offerta dal corpo a una corrente alternata di 50 kHz (Ursula 2004). La massa magra viene calcolata utilizzando una formula che incorpora resistenza, lunghezza, peso, sesso ed età. Con questa misurazione, è possibile valutare se un paziente con perdita di peso abbia perso massa muscolare e/o massa grassa. La BIA non è un metodo affidabile per la determinazione della massa magra laddove vi siano anomalie dello stato di idratazione (Kylea et al. 2004).

11.5 Il ruolo dei professionisti sanitari alleati

Nell'assistenza al paziente sottoposto a trapianto, la collaborazione tra le diverse discipline di

supporto riveste un'estrema importanza. Non è solo l'assistenza medica e infermieristica a essere fondamentale; anche la cura di corpo e mente e l'assistenza psicosociale sono necessarie per facilitare il recupero del paziente. I professionisti sanitari alleati (AHP) sono membri essenziali del team multidisciplinare (TMD) e includono:

- Dietista
- Fisioterapista
- Terapista occupazionale
- Infermiere esperto in cura delle lesioni o vitalità dei tessuti
- Infermiere o specialista del dolore
- Operatore spirituale
- Assistente sociale
- Consulente/Psicologo
- Infermiere psichiatrico (CPN)
- Psichiatra

11.6 Principi di supporto nutrizionale

I pazienti sottoposti a trapianto ricevono un trattamento chemioterapico intensivo, talvolta in combinazione con irradiazione corporea totale (TBI), che aumenta il loro rischio di perdita di peso e malnutrizione. Inoltre, alcuni riceventi possono essere malnutriti già prima del trapianto, come conseguenza della terapia di induzione o di un'infezione, e sono a rischio di ulteriore compromissione significativa dello stato nutrizionale durante e dopo il trapianto.

11.6.1 Problemi nutrizionali nel trattamento chemioterapico intensivo

11.6.1.1 Ridotta resistenza alle infezioni

Dopo la chemioterapia intensiva, il paziente presenta una ridotta tolleranza dovuta alla neutropenia e/o all'aumentata permeabilità intestinale. Nella neutropenia, il numero di globuli bianchi diminuisce significativamente, determinando la cosiddetta aplasia, con un aumento del rischio di infezione. Il paziente viene definito neutropenico se i granulociti neutrofili (un sottogruppo dei leucociti) sono inferiori a $0,5 \times 10^9/l$. L'aumentata permeabilità

della parete intestinale è dovuta al danno che la chemioterapia produce sulla mucosa gastrointestinale. permette l'ingresso di batteri patogeni (batteri presenti nel corpo o batteri introdotti con la dieta) nel flusso sanguigno (sepsi o contaminazione del sangue). A causa della ridotta resistenza, il paziente è esposto a un aumento del rischio di infezione. Se si prevede una durata della neutropenia post-chemioterapia superiore a 7-10 giorni, e dunque un alto rischio di infezione, è possibile somministrare una profilassi antimicrobica. In alcuni centri, il paziente può iniziare questa profilassi (decontaminazione digestiva selettiva, SDD) al momento della terapia di condizionamento. Questi antibiotici specifici selezionano la flora intestinale aerobica, potenzialmente patogena del paziente e la eliminano (Bouakline et al. 2014).

Per prevenire le infezioni di origine alimentare, vengono adottate la Direttiva sull'igiene alimentare o le linee guida relative alla cosiddetta "dieta neutropenica" o "dieta pulita" (Sonbol et al. 2019). La direttiva viene generalmente seguita dall'inizio della terapia di condizionamento fino all'interruzione della SDD o al recupero dei neutrofili. La National Consultation Dietitian Hematology and Stem Cell Transplantation (Consulta nazionale dei dietisti - Ematologia e trapianto di cellule staminali) nei Paesi Bassi ha redatto la Direttiva sull'igiene alimentare, che funge da indirizzo di base per tutti gli ospedali del Paese. Esistono piccole differenze tra i diversi ospedali (LODHS 2020).

11.6.1.2 Avversione alimentare, alterazioni del gusto e dell'olfatto e disgeusia

La chemioterapia intensiva, così come altri farmaci come antibiotici e agenti antifungini, incide negativamente sul senso del gusto e dell'olfatto. Anche la malattia in sé può avere effetti sul senso del gusto; si può verificare una riduzione del gusto e/o un aumento della sensibilità a tutti i sapori e gli odori. I pazienti segnalano spesso avversione nei confronti di specifici alimenti, intensificazione dei sapori o delle sensazioni gustative oppure cattivo sapore in bocca (di metallo, cartone o sabbia). Talvolta, la percezione gustativa non corrisponde alla memoria del gusto. I pazienti possono anche essere più sensibili agli odori e trovare sgradevole l'odore di molti alimenti o prodotti come profumi o detersivi.

11.6.1.3 Nausea e vomito

Il trattamento citotossico è spesso associato a disturbi di nausea e vomito. Vengono somministrati farmaci per la riduzione di nausea e vomito (antiemetici) e infusioni a scopo di idratazione, il cui dosaggio spesso deve essere adattato. La nausea e il vomito post-chemioterapia possono manifestarsi in modo acuto (4-24 ore) e sono spesso gravi. I sintomi possono insorgere anche più tardivamente (da 2 o più giorni, talvolta, alcune settimane dopo la chemioterapia) (Hesketh et al. 2018). In genere non vi è alcuna associazione tra vomito e tipo di dieta adottata. Poiché il paziente riceve multipli cicli di chemioterapia, può presentare vomito anticipatorio. In questo caso, il vomito si verifica prima del trattamento in risposta a precedenti chemioterapie ed è scatenato da segnali mnemonici, esperienziali, olfattivi, gustativi e talvolta visivi.

11.6.1.4 Diminuzione dell'appetito e sazietà precoce (sensazione di pienezza)

La chemioterapia intensiva, così come altri farmaci, le infezioni e la febbre possono causare diminuzione dell'appetito e sensazione di sazietà precoce o pienezza. Ne può conseguire una riduzione dell'apporto alimentare, che può incidere negativamente sullo stato nutrizionale.

11.6.1.5 Mucosite (per ulteriori informazioni, vedere la sezione Complicanze orali)

La terapia di condizionamento è spesso associata allo sviluppo di mucosite (orale e gastrointestinale). Il grado dipende dal tipo di chemioterapia e dalla sua intensità. I chemioterapici associati all'insorgenza di mucosite sono busulfano, etoposide, melfalan e metotrexato (van Seville et al. 2015). La mucosite può interessare la bocca e la gola (mucosite orale), nonché la parte restante del tratto gastrointestinale (mucosite gastrointestinale).

Le manifestazioni della mucosite orale possono variare ampiamente, da un quadro di sensibilità gengivale (mucosite di grado 1), in cui il paziente è spesso in grado di mangiare di tutto, alla comparsa di vesciche e ulcerazioni del cavo orale, fino a una situazione in cui il paziente ha difficoltà persino a bere un sorso d'acqua (mucosite di grado 4 secondo la scala WHO) (Özlem and Sümeyye 2021). Una buona igiene orale è molto importante per limitare le

complicanze associate alla mucosite orale. La mucosite si manifesta in genere 4-10 giorni dopo il condizionamento e dura circa 2-3 settimane. Non appena i leucociti iniziano a risalire ai valori normali, la mucosite guarisce rapidamente.

Nella mucosite grave, l'apporto nutrizionale orale è generalmente inadeguato e si raccomanda l'attuazione di un intervento nutrizionale. L'alimentazione gastrica con sondino inserito attraverso il naso (alimentazione con sondino o nasogastrica) è preferibile rispetto alla nutrizione parenterale, perché è fisiologicamente più naturale e riduce il rischio di atrofia intestinale (Lieshout et al. 2020). La principale controindicazione dell'alimentazione con sondino è il rischio di sanguinamento dovuto a ulcerazioni del tratto gastrointestinale.

L'inserimento del sondino nasogastrico è una procedura sicura in presenza di mucosite di grado 1 o 2 e di un numero sufficiente di piastrine (almeno $40 \times 10^9/l$). In caso contrario, il paziente deve ricevere una trasfusione piastrinica prima del posizionamento del sondino. Se la gravità della mucosite non consente di inserire un sondino, l'opzione rimanente è la nutrizione parenterale.

La diarrea, dovuta alla mucosite gastrointestinale, è un disturbo comune dopo la terapia di condizionamento. È importante prestare attenzione all'apporto di fibre con la dieta, ai livelli degli elettroliti e all'idratazione. Nei pazienti con grave diarrea acquosa si ha una riduzione dell'assorbimento intestinale degli alimenti e può essere indicata la nutrizione parenterale.

Quando il paziente viene dimesso dall'ospedale dopo il trapianto, l'apporto alimentare è spesso ancora subottimale, soprattutto dopo trapianto di cellule staminali allogeniche con condizionamento mieloablativo (MAC). Il paziente riferisce spesso secchezza della bocca, nausea, vomito e sazietà precoce. Questi pazienti traggono beneficio da un monitoraggio e supporto nutrizionale continuo, da erogare per un certo periodo di tempo in regime ambulatoriale. Il trattamento può inoltre causare un aumento del fabbisogno energetico e possono dover essere valutati altri interventi, come l'alimentazione con sondino a domicilio per limitare l'ulteriore perdita di peso e ripristinare l'alimentazione.

In generale, dopo trapianto autologo, vi sono meno complicanze e problemi di natura infettivologica. D'altro canto, dopo trapianto allogenico, sono necessari diversi mesi perché il sistema immunitario si riprenda; pertanto, questi pazienti sono suscettibili allo sviluppo

di infezioni per un certo periodo di tempo. Inoltre, il sistema immunitario viene soppresso farmacologicamente per prevenire il rigetto del trapianto e per prevenire o trattare la GvHD.

11.7 Trasfusione

11.7.1 Introduzione

La trasfusione di sangue è un elemento essenziale della terapia di supporto per molti disturbi ematologici e i riceventi un trapianto richiedono quasi sempre un supporto trasfusionale durante la fase aplastica. È importante sottolineare che i riceventi un trapianto di solito necessitano di irradiazione degli emoderivati per prevenire l'insorgenza di GvHD associata a trasfusione (tGvHD). Questa sezione tratta informazioni generali sulla trasfusione di sangue. Per ulteriori dettagli, fare riferimento alle direttive o politiche trasfusionali locali e nazionali.

11.7.2 Emoderivati e indicazioni

Possono essere trasfusi diversi tipi di emoderivati: concentrati eritrocitari, concentrati piastrinici e plasma. I concentrati eritrocitari sono l'emoderivato di più comune impiego (Sanquin 2016). Le emazie concentrate vengono somministrate in presenza di anemia grave, ove l'insufficienza dei livelli di emoglobina riduce la capacità di trasporto dell'ossigeno. L'anemia può essere acuta, dovuta per esempio a sanguinamento, o cronica, legata per esempio alla presenza di una malattia cronica.

I concentrati piastrinici vengono somministrati per correggere la trombocitopenia e, in questo modo, prevenire o trattare il sanguinamento. L'indicazione alla somministrazione profilattica di piastrine dipende dalla condizione del paziente e dall'eventuale necessità di ottenere una conta piastrinica circolante più alta per trattare, limitare o prevenire il sanguinamento. Per informazioni sulla corretta soglia trasfusionale, consultare le linee guida trasfusionali locali. A livello internazionale vengono utilizzate soglie trasfusionali diverse.

Il plasma viene somministrato per aiutare a correggere i fattori della coagulazione. L'indicazione alla trasfusione di plasma si basa solitamente sui valori di tempo di protrombina/ tempo di tromboplastina parziale attivata (PT/ APTT) e sul contenuto di fibrinogeno nel sangue.

In sintesi, le indicazioni alla trasfusione si basano sulla situazione clinica del paziente e sulla diagnostica di laboratorio.

11.7.3 Gruppi sanguigni ed esami pre-trasfusionali

Al fine di selezionare l'emoderivato corretto per un paziente, è necessario determinare il gruppo sanguigno ABO e Rhesus (Rh). Per la trasfusione di concentrati piastrinici e plasma, tale valutazione è sufficiente. Oltre ai sistemi di gruppo sanguigno ABO e Rh, esistono molti altri sistemi, come i sistemi *Duffy*, *Kidd* e *MNS*. Per la somministrazione di eritrociti, oltre alla determinazione dei gruppi sanguigni ABO e Rhesus, è importante sottoporre il paziente a screening prima della trasfusione per la ricerca di anticorpi irregolari. Di solito questi anticorpi non sono naturalmente presenti nel sangue, ma possono essere acquisiti a ogni gravidanza e possono aumentare in presenza di un fabbisogno trasfusionale cronico. A seconda del numero e del tipo di anticorpi, può essere difficile trovare il concentrato eritrocitario appropriato. Dopo trapianto di cellule staminali allogeniche o di sangue cordonale, è necessario tenere conto anche del/i gruppo/i sanguigno/i del donatore di cellule staminali, nonché di quello del ricevente. Per esempio, in caso di doppio trapianto di sangue cordonale, potrebbe essere necessario considerare fino a tre diversi gruppi sanguigni ABO. Nell'eventualità di un'emergenza, e laddove non vi sia tempo per la determinazione del gruppo sanguigno, devono essere somministrati eritrociti con gruppo sanguigno "O negativo". Il gruppo sanguigno O negativo è il donatore universale per gli eritrociti (Tabella 11.2).

Può dover essere valutata anche la presenza di anticorpi piastrinici come gli anticorpi anti-HLA (antigene leucocitario umano). Questi anticorpi possono svilupparsi dopo precedenti trasfusioni

Tabella 11.2 Compatibilità dei gruppi sanguigni per gli eritrociti

Paziente	Donatore di gruppo sanguigno O	Donatore di gruppo sanguigno A	Donatore di gruppo sanguigno B	Donatore di gruppo sanguigno AB
O	Sì	No	No	No
A	Sì	Sì	No	No
B	Sì	No	Sì	No
AB	Sì	Sì	Sì	Sì

Tabella 11.3 Compatibilità dei gruppi sanguigni per il plasma

Paziente	Donatore di gruppo sanguigno O	Donatore di gruppo sanguigno A	Donatore di gruppo sanguigno B	Donatore di gruppo sanguigno AB
O	Sì	Sì	Sì	Sì
A	No	Sì	No	Sì
B	No	No	Sì	Sì
AB	No	No	No	Sì

e/o gravidanza. Talvolta, la presenza di anticorpi anti-HLA fa sì che le piastrine aumentino poco o per nulla dopo la trasfusione. Per questi pazienti, vengono selezionati donatori di piastrine con la migliore compatibilità possibile in termini di HLA. Si tratta di un processo impegnativo e, talvolta, si riesce a individuare solo un numero molto esiguo di donatori di piastrine per un particolare paziente. In questi casi, può essere necessario più tempo del solito per ottenere le piastrine per il paziente; pertanto, se si presenta un'emergenza, possono essere prescritte piastrine da "donatore random" in attesa che si rendano disponibili le piastrine compatibili. Per la trasfusione di plasma, è importante solo il gruppo sanguigno ABO (Tabella 11.3). Nota bene: il gruppo sanguigno AB è il donatore universale. Per quanto riguarda il plasma, non è necessario considerare il gruppo sanguigno Rhesus, in quanto questo è espresso sulla membrana dell'eritrocita.

È noto che alcuni farmaci possono interferire con l'accuratezza degli esami di laboratorio pre-trasfusionali. Ne è un esempio il daratumumab (Ab monoclonale anti-CD38). È quindi importante, nel momento in cui si richiede un test sierologico, fornire al laboratorio tutte le informazioni mediche pertinenti e l'anamnesi trasfusionale, compresi trapianto, gravidanza, precedenti reazioni trasfusionali gravi e uso di farmaci rilevanti come la fludarabina (analogo della purina).

11.7.4 Emoderivati trattati

Talvolta, gli emoderivati devono essere trattati. Inoltre, eritrociti e concentrati piastrinici devono essere irradiati e, in alcuni casi, possono essere sottoposti a lavaggio. Il lavaggio viene eseguito nel caso di una precedente reazione trasfusionale anafilattica grave o se il paziente presenta un deficit di IgA. Durante il lavaggio degli emoderivati, le proteine plasmatiche vengono rimosse quanto più possibile. Nel plasma, tale operazione non è possibile. Eritrociti e piastrine vengono irradiati al fine di danneggiare le cellule T presenti nell'emoderivato e impedire loro di causare la malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione in pazienti con fattori di rischio quali il trapianto, l'immunosoppressione con globulina antitimocitaria (ATG), il trattamento con alemtuzumab e il trattamento con fludarabina. Solo gli emoderivati piastrinici ed eritrocitari possono essere irradiati.

11.7.5 Reazioni trasfusionali

Sebbene gli emoderivati odierni siano molto sicuri, sono talvolta possibili effetti collaterali dovuti alla trasfusione. La Tabella 11.4 elenca i sintomi di una possibile reazione trasfusionale; l'insorgenza può avvenire durante e fino a diverse ore dopo la trasfusione.

Le reazioni trasfusionali acute possono essere causate dalla somministrazione di un emoderivato errato, dal sovraccarico di volume o dalla contaminazione batterica o virale del prodotto trasfuso. Inoltre, può verificarsi una reazione imprevista da parte del paziente. Se si osservano i sintomi di una reazione trasfusionale, è necessario interrompere immediatamente la trasfusione e avvisare il medico. Lasciare sempre l'accesso endovenoso in loco e seguire

Tabella 11.4 Sintomi indicativi di una possibile reazione trasfusionale

Lieve	Moderata	Grave
Aumento della temperatura da >1 a <2 °C	Modesto declino del quadro clinico durante la trasfusione	Grave declino del quadro clinico durante la trasfusione
Orticaria	Brividi di freddo	Dispnea
Prurito	Aumento della temperatura >2 °C	Insufficienza respiratoria
Esantema/Eritema		Ipotensione/Shock
		Dolore nella parte inferiore della schiena

le istruzioni del medico. È molto importante che il laboratorio venga informato della possibile reazione trasfusionale, così da poterne indagare la causa. In questo modo, è possibile prevenire l'insorgenza di reazioni trasfusionali in occasione di trasfusioni successive (Federatie Medisch Specialisten 2022).

Oltre alle reazioni acute, le trasfusioni di sangue possono causare effetti a lungo termine. Per esempio, se un paziente riceve molti concentrati eritrocitari per un periodo di tempo prolungato, lo sviluppo di sovraccarico di ferro può portare a un aumento delle riserve di ferro in organi come cuore, fegato e reni, causando gravi danni. Questo processo si verifica perché il concentrato eritrocitario contiene ferro e l'organismo non dispone di un sistema per degradare e rimuovere il ferro in eccesso. Tuttavia, il sovraccarico può essere trattato mediante flebotomia mensile, da avviare una volta ottenuta la normalizzazione delle conte ematiche dopo il trapianto e, laddove il livello di emoglobina non sia sufficiente, con farmaci come Exjade o Desferal.

11.7.6 Emovigilanza

L'emovigilanza consiste nel monitoraggio sistematico degli effetti collaterali e degli incidenti avversi lungo tutta la catena trasfusionale dal donatore al paziente, nonché di tutto ciò che possa contribuire a un uso più sicuro ed efficace degli emoderivati (Tripnet 2017). In questo contesto, gli ospedali segnalano le reazioni e gli incidenti trasfusionali alla propria Organizzazione nazionale per l'emovigilanza. Annualmente, tale organizzazione segnala all'UE le reazioni trasfusionali gravi registrate.

11.7.7 Conclusione

Per una trasfusione di sangue sicura, è importante che venga fornita l'indicazione corretta. Il laboratorio deve disporre di tutte le informazioni mediche pertinenti per selezionare l'emoderivato corretto. L'infermiere deve verificare:

1. Prescrizione: prescrizione della trasfusione
2. Prodotto: identificazione dell'emoderivato
3. Paziente: identificazione del paziente, da eseguire sempre a cura di due infermieri

Inoltre, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione durante la trasfusione e il

medico deve essere immediatamente informato circa l'insorgenza di sintomi di una possibile reazione trasfusionale. Il sangue è un organo e la trasfusione di sangue è un trapianto d'organo, che richiede la massima attenzione.

11.8 Fisioterapia ed esercizio fisico

Negli ultimi anni, svariati studi clinici hanno contribuito a costruire un crescente corpus di evidenze a sostegno degli effetti benefici dell'esercizio fisico nei pazienti oncologici e anche nel campo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La proposta di interventi di esercizio fisico in diversi momenti durante e dopo il trapianto può migliorare le prestazioni fisiche, la qualità della vita, il controllo dei sintomi e l'affaticamento. Tuttavia, non è ancora possibile formulare raccomandazioni chiare in merito al tipo, all'intensità, all'inizio e alla durata ottimali di un programma di esercizio fisico (Steinberg et al. 2015; Wiskemann et al. 2015; Wiskemann and Huber 2008; Cramp and Byron-Daniel 2012; Knols et al. 2005; Spence et al. 2010; Speck et al. 2010).

Nel periodo precedente e successivo al trapianto, può essere utile ricorrere a un fisioterapista specializzato in ambito oncologico che fornisca consigli, coaching e supporto per gli esercizi (sotto supervisione). Il mantenimento della mobilità consente di prevenire le complicanze e ottimizzare gli effetti del trattamento. A seconda della fase in cui si trova il paziente, il fisioterapista stabilirà degli obiettivi (utilizzando il "modello decisionale condiviso" con il paziente). L'obiettivo può essere quello di rimanere allo stesso livello durante il trattamento o di migliorare la condizione prima, durante o dopo il trattamento.

A causa del lungo ricovero in isolamento e degli effetti collaterali del trattamento, l'esercizio fisico può essere una sfida per il paziente. Alla maggior parte dei pazienti non è consentito lasciare la propria stanza; pertanto, può essere utile fornire attrezzi come pesi leggeri, fasce elastiche da allenamento o cyclette statiche. Le condizioni del paziente cambiano di giorno in giorno, quindi il fisioterapista dovrà adeguare le aspettative per far sì che rimangano realistiche. Per mantenere la sicurezza ed evitare sforzi o lesioni, è importante non forzare l'esercizio fisico.

11.9 Assistenza psicologica/ spirituale

11.9.1 Introduzione

I problemi psicosociali possono portare a una tale perdita di energia che i pazienti diventano dipendenti dai propri partner o assistenti. Tale situazione è ulteriormente aggravata dall'affaticamento. Inoltre, i sintomi fisici come il dolore possono aumentare il senso di dipendenza. La diminuzione dell'appetito, l'insonnia e gli effetti collaterali dei farmaci possono causare sentimenti di depressione, mentre ansia e paura possono causare irrequietezza, smemoratezza, nausea e tensione. È importante valutare regolarmente le esigenze di cura di questi pazienti ed eventuali altre necessità di assistenza o follow-up.

- I pazienti provano spesso paura e impotenza, avvertendo una perdita di controllo sulla malattia e sulle sue conseguenze. È importante fornire informazioni concrete sulla diagnosi, sulle procedure di trattamento e sui possibili effetti collaterali, nonché indicazioni pratiche per migliorare la comprensione.
- I pazienti spesso manifestano le fasi del lutto (negazione, rabbia, negoziazione e accettazione) e reagiscono a modo loro alla diagnosi. Possono provare queste emozioni anche durante il trapianto. Ansia, tristezza, senso di impotenza e/o un'immagine del corpo disturbata possono causare disfunzione ed è essenziale supportare il paziente per ridurne la paura e/o consentirgli di esprimere i suoi sentimenti. La creazione di una rete sociale attorno al paziente fornirà una fonte vitale di supporto sia durante che dopo il ricovero. Per i pazienti con anamnesi di problemi psicologici, che sembrano emotivamente incapaci di affrontare la situazione o il cui benessere psicologico desta preoccupazione, può essere necessario l'indirizzamento tempestivo a uno psicologo o eventualmente a un infermiere psichiatrico (CPN) o uno psichiatra.
- I pazienti con figli o nipoti piccoli vengono incoraggiati a discutere con loro la diagnosi e il trattamento. Esistono diversi materiali informativi rivolti a bambini di età diverse.
- All'interno del nucleo familiare, può verificarsi un cambiamento nel ruolo del paziente o dei familiari. La disponibilità di un assistente sociale può garantire il supporto necessario per gestire questi cambiamenti.

- Durante il percorso diagnostico e terapeutico, i pazienti possono sviluppare una bassa autostima. Il trattamento può influire sul loro aspetto fisico in modo tale da farli sentire a disagio. È opportuno discutere alcuni suggerimenti per la cura personale. Esistono diverse organizzazioni che possono fornire consulenza. Consigliare il paziente e fornirgli risorse e indicazioni, ove possibile.
- Trovare una persona fidata o parlare con altri pazienti può aiutare il paziente trapiantato a esprimere i propri sentimenti o paure. I pazienti devono essere indirizzati ad associazioni di pazienti pertinenti prima dell'avvio del trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

11.9.2 Informazioni di base sull'assistenza psicologica al ricevente il trapianto di cellule staminali emopoietiche

Oltre all'aspetto fisico, il trapianto esercita anche un grosso impatto sull'intero benessere psicosociale del paziente (e dei suoi familiari). I problemi fisici interagiscono costantemente con lo stato psicologico. La natura durevole di molti problemi fisici richiede una grande quantità di resilienza. Questa sezione descrive l'impatto emotivo della terapia trapiantologica e l'importanza dell'assistenza integrata, con particolare attenzione al ruolo dello psicologo o dell'infermiere psichiatrico (CPN) e a quello dell'infermiere dell'unità clinica.

Possono verificarsi problemi emotivi, quali depressione e paura della recidiva, che incidono negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti (Syrjala et al. 2012). I problemi emotivi sono spesso indicati con il termine di disagio psicologico, che è stato definito nelle Linee guida di pratica clinica in oncologia per la gestione del disagio - Versione I (*National Comprehensive Cancer Network [NCCN] 2002*) come “un'esperienza emotiva sgradevole a eziologia multifattoriale e di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emotiva), sociale e/o spirituale che può interferire con la capacità di affrontare in modo efficace il tumore, i suoi sintomi fisici e il suo trattamento”.

Il disagio si estende lungo un continuum, variando da comuni sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura a problemi che possono diventare invalidanti

come depressione, ansia, panico, isolamento sociale e crisi spirituale (NCCN 2002).

Questa descrizione fornisce un motivo sufficiente per organizzare un team interdisciplinare di caregiver per questo speciale gruppo di pazienti. “Il soddisfacimento delle esigenze di un paziente richiede la condivisione di multiple competenze da parte di assistenti provenienti da molte aree professionali diverse al fine di garantire la migliore qualità di comfort e cura. Si tratta di una pratica comune, in cui ogni membro del team apporta le proprie competenze. Questa è l’essenza dell’interdisciplinarietà” (Porchet 2006). Braamse, psicologa presso la Vrije Universiteit (Università di Vrije), Amsterdam (VUmc), ha dedicato la sua tesi di dottorato agli aspetti psicologici del TCSE in pazienti con malattie maligne ematologiche (2015). Le malattie maligne ematologiche e le relative procedure di trattamento sono associate a compromissione della QoL dei pazienti. Secondo la World Health Organization (WHO), la QoL riflette un concetto soggettivo, definito come “percezione da parte di un individuo della propria posizione nella vita nel contesto dei sistemi culturali e valoriali in cui è inserito e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni” (WHO 2017). La compromissione è causata dalla malattia originale, dal trattamento precedente e dalla terapia di condizionamento intensiva. Alcuni sottogruppi di pazienti hanno maggiori difficoltà ad adattarsi alla propria malattia e al trattamento e, di conseguenza, presentano una compromissione più spiccata della QoL correlata alla salute nella fase post-trapianto rispetto ad altri sottogruppi di pazienti. Lo sviluppo di GvHD (cronica) comporta problemi in termini di QoL complessiva e benessere fisico. Braamse afferma (2015): “Altri sottogruppi a rischio di peggioramento del funzionamento psicologico e sociale sono le pazienti di sesso femminile, i pazienti che ricevono un basso supporto sociale e i pazienti con disagio psicologico pre-trapianto”. Questa affermazione è coerente con quanto emerso da altre ricerche (Hill et al. 2011; Nordin et al. 2001) sul funzionamento psicologico e sociale nei pazienti oncologici. È stato dimostrato che ricevere un basso supporto sociale aumenta il rischio di depressione e ansia. Nel lavoro di Braamse (2015), la maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto non necessitava di interventi attivi per migliorare

il disagio psicologico e ha scelto di adottare un atteggiamento di attesa vigile anziché partecipare a uno specifico programma online di intervento o ricevere un’assistenza psicologica supplementare. Braamse (2015) ha concluso che pare esservi una discrepanza tra i sintomi riferiti dai pazienti nell’anno successivo al trapianto e la loro necessità di assistenza supplementare: sembra che un numero significativo di pazienti che segnalano problemi emotivi dopo auto-TCSE non adotti comportamenti di ricerca di aiuto. Queste conclusioni mettono in risalto la grande resilienza dei pazienti che affrontano tutti i diversi aspetti relativi al trattamento trapiantologico e la loro capacità di adattarsi senza un ulteriore aiuto professionale.

11.9.3 Ruolo dell’infermiere psichiatrico per il paziente trapiantato

L’infermiere psichiatrico (CPN) visita ambulatorialmente i pazienti candidati a trapianto, durante la “fase di attesa” che precede il ricovero. I pazienti vengono sottoposti a screening secondo un protocollo che prevede l’acquisizione di informazioni sulle loro esperienze in termini di:

- Ascolto della diagnosi
- Trattamento
- Impatto sui diversi aspetti della vita
- Condizione fisica
- Schema di sonno
- Influenza sulle relazioni e sul lavoro
- Comunicazione con gli assistenti

Il CPN fornisce educazione psicologica su vari argomenti, per esempio adattamento, perdita del controllo e perdita dei ruoli sociali. Lo screening include alcune domande che consentono di stabilire se vi sia un rischio di scompenso psichiatrico o aggravamento di altri problemi. La CPN discute con il paziente l’esito della valutazione, i possibili bisogni e le risorse utili. Può essere suggerito anche un supporto supplementare da parte dei professionisti sanitari alleati o di professionisti di altre discipline.

Se esiste una psicopatologia preesistente, verrà descritto un piano di assistenza speciale da attuare in collaborazione con il medico, lo psichiatra e gli infermieri del reparto. Il CPN riporta le conclusioni e i consigli nella cartella del paziente.

Durante il ricovero di questi pazienti, il CPN li visita per un breve consulto e osserva in che modo stiano affrontando la situazione. Si tratta di un metodo informale di consulenza. I CPN partecipano alla riunione interdisciplinare settimanale per discutere i casi complessi con gli infermieri e i professionisti di altre discipline. L'obiettivo principale della riunione è dare consigli pratici sulla comunicazione e sulla strutturazione dell'assistenza infermieristica quotidiana. La riunione funge anche da meccanismo di supporto reciproco tra gli operatori che lavorano con questo gruppo di pazienti; ciò ha un impatto significativo su tutti gli assistenti.

L'esperienza del CPN è che molti pazienti affetti da patologia ematologica, dopo aver appreso la notizia della diagnosi, vivono un'esperienza tipo "montagne russe". In quel momento, a causa della pressione per iniziare la terapia, c'è spesso meno tempo per riflettere sull'impatto delle opzioni terapeutiche. Nelle settimane che intercorrono tra la chemioterapia, con i suoi effetti (collaterali), e l'attesa del trapianto, i pazienti iniziano spesso a considerare il loro dilemma e a riflettere sulla loro situazione. Nel frattempo, le loro condizioni fisiche stanno migliorando e i pazienti temono di perdere quanto ottenuto mentre iniziano il percorso di trapianto. La maggior parte dei pazienti condivide la propria esperienza (durante le visite ambulatoriali con il CPN) dei due percorsi emotivi che si trova di fronte: rendersi conto che esiste la possibilità di morire e cercare di rimanere forti e positivi nei confronti del trattamento. Messa di fronte alla prospettiva di rimanere in isolamento e dover affrontare numerosi problemi fisici, perdono la loro innocenza. Infine, ma non meno importante, si confrontano con la difficoltà di gestire la perdita del loro ruolo sociale o il suo cambiamento.

I pazienti riportano molti esempi di quando si sono sentiti compresi dai rispettivi medici e infermieri. Tuttavia, molti pazienti riferiscono anche esperienze di incomprensione e di difficoltà e problemi di comunicazione con i caregiver.

Deweirdt e Vincke (2008) hanno evidenziato come i pazienti segnalino l'importanza di poter contare sulla presenza di un familiare accanto a loro nei momenti di ansia. Per il paziente, è importante che i loro caregiver dedichino un'attenzione di base e personale, inserendosi nelle sue esperienze, preoccupazioni e irritazioni.

La fase di recupero varia da paziente a paziente. Alcuni si sentono anziani o comunque invecchiati. Altri sfruttano l'energia iniziale per

trascorrere del tempo al lavoro o con gli amici, un atteggiamento che può influire sulle relazioni domestiche e sull'interazione con i partner.

I pazienti trapiantati vengono spesso ricoverati nuovamente a causa di infezioni, GvHD o altre complicanze. Dopo una lunga degenza in ospedale, ogni nuovo ricovero può comportare un enorme carico psicologico. È comprensibile che i pazienti a volte perdano coraggio. In alcuni casi, i pazienti raccontano di come i loro confini vengano ulteriormente minacciati dal trattamento. Trovano difficile parlarne, perché il medico ha fatto un così buon lavoro. Ciò può significare che non intendono rifiutare un ulteriore trattamento. Il ruolo del CPN può essere quello di aiutare i pazienti a comunicare i propri desideri.

La collaborazione tra CPN e infermieri di ematologia nei reparti TCSE

Esempi di casi relativi a questa popolazione

Caso 1

Paziente A, maschio, 21 anni, linfoma non-Hodgkin (LNH).

LNH recidivato (diagnosi iniziale a 16 anni). È uno studente e vive in modo indipendente vicino al campus. Ha una relazione stabile da un anno, ma a causa del trattamento e del declino funzionale, è tornato a casa per vivere con la madre. I genitori sono divorziati e non hanno un buon rapporto. Ama giocare online fino a tarda notte e poi si sveglia tardi al mattino.

Durante il ricovero, ha avuto qualche difficoltà ad adattarsi alla routine di reparto, come svegliarsi presto al mattino, e si è mostrato ostile nei confronti del personale infermieristico. La madre era molto preoccupata, per cui ha smesso di lavorare. Si recava dal figlio ogni giorno e rimaneva accanto a lui per tutta la visita, anche dopo l'arrivo della fidanzata.

Il paziente ha avuto febbre per diversi giorni, con una mucosite che ha richiesto la somministrazione di oppioidi; l'analgesia gli ha causato incubi notturni. I suoi pensieri e le sue reazioni erano più lenti e, di notte, diventava più ansioso. Non riusciva a mangiare adeguatamente.

In un caso come questo, il CPN può aiutare gli infermieri a coordinare la comunicazione e la routine quotidiana e a monitorare i segni di confusione o allucinazione che potrebbero manifestarsi malgrado la giovane età del paziente.

Caso 2

Paziente B, donna, 44 anni, leucemia mieloide acuta (LMA).

Ha una diagnosi nota di personalità bipolare per la quale è in terapia con litio. Il litio ha uno specifico intervallo terapeutico e i suoi livelli nel sangue devono essere attentamente monitorati. Gli infermieri di reparti non specialistici hanno spesso delle insicurezze circa l'assistenza da offrire a pazienti con diagnosi psichiatriche e gli strumenti e le competenze (di comunicazione) in loro possesso. È comprensibile che non siano sicuri delle loro osservazioni, in quanto i cambiamenti comportamentali possono essere dovuti al trapianto e alla psicopatologia esistente. Il CPN può aiutare il paziente a elaborare tali cambiamenti e supportare il team di reparto nell'assistenza a questi pazienti.

In questi casi, i modelli di risposta al mutamento delle situazioni psicosociali sono facilmente comprensibili. I pazienti stanno seguendo le procedure, ma a volte le loro reazioni o il loro comportamento possono non avere un effetto positivo sulla guarigione. Per ogni caso, è importante che gli infermieri di una unità di trapianto utilizzino le proprie osservazioni per contribuire all'assistenza del paziente.

Nella pratica infermieristica, può essere utile considerare quanto segue:

- Il paziente comprende realmente la necessità di rispettare rigorosamente un regime farmacologico prestabilito dopo l'infusione di cellule staminali ematopoietiche?
- Quali sono le condizioni igieniche domestiche in relazione al rischio di infezione?
- Nella vita normale, il piacere di mangiare influisce sulla qualità della vita: in che modo l'infermiere può aiutare il paziente a gestire le difficoltà relative all'alimentazione?
- La diarrea causata dalla GvHD ha vari effetti sul benessere psicologico del paziente. In che modo l'infermiere può supportarlo in relazione a questo aspetto?
- Lo schema delle attività cambia in maniera significativa rispetto alla vita normale e la stanza e l'ambiente ospedalieri possono inibire la mobilità.
- Lo schema e la routine del sonno vengono alterati dalle terapie endovenose, che possono stimolare la necessità di usare il bagno. Altri fattori che contribuiscono a tali alterazioni sono le preoccupazioni relative alla diagnosi e all'impatto sociale della malattia sulla vita.
- Alcuni pazienti non comprendono il loro regime di trattamento, a causa di condizioni preesistenti di perdita del funzionamento

cognitivo, demenza, basso QI o semplicemente a causa della natura complessa della terapia. Ciò può aggravare l'ansia e portare a una perdita di controllo.

- L'immagine di sé è spesso un problema: i ruoli e le relazioni si trasformano rapidamente e spesso il paziente si sente "in attesa", ai margini della scena.
- In che modo l'infermiere può promuovere l'intimità e dare risposta alle preoccupazioni relative al funzionamento sessuale?

Gli infermieri sono consapevoli della costante interazione tra corpo e mente e devono sviluppare competenze per strutturare e interpretare le loro osservazioni. Devono affrontare questo argomento durante le riunioni multidisciplinari e valutare gli interventi appropriati. È necessario che gli infermieri vengano educati all'uso di strumenti basati sull'evidenza che consentano di valutare e gestire questo aspetto dell'assistenza.

Il paziente è la migliore fonte di informazioni riguardo all'impatto dei suoi problemi, alle sue strategie di adattamento in una vita normale, sana, e a ciò che potrebbe aiutarlo in quel momento. Per promuovere l'autogestione e un processo decisionale condiviso, gli infermieri devono essere consapevoli delle diverse risorse disponibili e di come utilizzarle nel proprio ambiente di lavoro. Anche quando nelle cure di un paziente sono coinvolti molti professionisti, non è detto che lavorino in modo multidisciplinare. Il lavoro interdisciplinare richiede tempo: tempo per incontrarsi, per dialogare e per valutare criticamente la reciproca collaborazione (Porchet 2006).

Coolbrandt (2005) ha scritto una tesi su mantenimento e perdita del coraggio, una ricerca qualitativa condotta in pazienti trapiantati presso il Gent University Hospital (Ospedale universitario di Gent). Coolbrandt (2005) ha descritto il ruolo attivo svolto dagli infermieri nella storia di guarigione del paziente trapiantato. Come i colleghi medici, gli infermieri contribuiscono a una narrazione positiva e sostengono il paziente durante la terapia. Gli infermieri tutelano tale narrazione positiva informando il paziente su ciò che può aspettarsi. Quando le cose vanno male, intervengono spiegando la situazione. A volte, è opportuno normalizzare una situazione per attenuare il senso di panico del paziente. Gli infermieri forniscono un feedback positivo; i pazienti hanno riferito che l'atteggiamento ottimista degli infermieri era loro d'aiuto. Gli infermieri danno conforto rassicurando circa la

risoluzione dei sintomi e identificando soluzioni per il loro miglioramento. Gli infermieri cercano spesso un equilibrio tra “fiducia realistica e realismo speranzoso”. A questo studio di Coolbrandt (2005) ha fatto seguito uno studio, condotto nello stesso reparto, sul modo in cui gli infermieri di ematologia assistono i pazienti trapiantati durante la parte più difficile del trattamento (Deweirdt and Vincke 2008). Lo si sapeva già, ma questo studio conferma la grande importanza di un atteggiamento empatico e del possesso di competenze. Questo atteggiamento empatico è caratterizzato dalla comprensione di ciò che il paziente sta attraversando, dalla disponibilità ad adattare il programma in base alle necessità del paziente e dall’attenzione al paziente come persona in senso più ampio. L’esperienza dimostrata che gli infermieri riescono a normalizzare le preoccupazioni e le complicità crea fiducia nella collaborazione tra pazienti e caregiver.

La psicologa Braamse (2015) afferma che, per alcuni pazienti, spesso non è possibile identificare una soluzione immediata ai problemi. I pazienti devono affrontare la situazione, e lo fanno molto bene. Non si aspettano che infermieri e familiari si facciano carico del loro fardello. I pazienti sono consapevoli che l’isolamento è parte integrante della malattia e del trattamento, ma hanno comunque bisogno della presenza o della vicinanza di assistenti e familiari stretti. In questo modo, possono sentirsi autonomi nella scelta della propria strategia di adattamento alla situazione. Tale autonomia è spesso intaccata dalla malattia e dal trattamento.

Gli infermieri possono sempre riflettere su loro stessi ponendosi le seguenti domande di base (derivate dall’esperienza degli autori):

- Cosa osservo?
- Cosa segnalo?
- Quali interventi posso attuare?
- Cosa devo segnalare in cartella?
- A chi posso chiedere un supporto extra?
- Quale atteggiamento è necessario tenere? Lo possiedo?
- Quali conoscenze servono? Le possiedo?
- Di quali competenze ho bisogno? Le possiedo?
- Di cosa ho bisogno dai miei colleghi?
- A chi posso rivolgermi per consigli e insegnamenti quando ne ho bisogno?

Queste domande possono aiutare l’infermiere a tornare alle basi della propria formazione

quando la problematicità dei casi lo induce a complicare eccessivamente le cose. L’infermiere che si sente impotente di fronte alla molteplicità dei problemi da affrontare non deve dimenticare che la sua presenza è essa stessa un intervento.

11.10 Interventi terapeutici, per es. terapie complementari, musica, tocco e massaggio

In alcuni Paesi, esistono reparti dedicati al benessere e al rilassamento dei pazienti oncologici. L’obiettivo è fornire ai pazienti un’ampia gamma di attività ricreative e massimizzare così il loro benessere durante il trattamento. Nella maggior parte dei casi, i team che operano in questi reparti sono formati da un coordinatore, un arteterapeuta, un musicoterapeuta e un gruppo di volontari. In ospedale, questi operatori possono creare un “salotto” in cui i pazienti e i loro familiari possono rilassarsi e, a scelta, partecipare ad attività creative o laboratori. L’intervento è suddiviso in quattro aree diverse: terapie delle attività, arteterapie, musicoterapie e terapie/cure complementari. Ogni area viene descritta di seguito nel dettaglio.

11.10.1 Terapie delle attività

Le terapie delle attività si articolano in tre diversi filoni: attività creative, attività sociali e un servizio di noleggio.

11.10.1.1 Attività creative

I pazienti possono scegliere tra una vasta gamma di attività creative, che possono svolgere da soli, insieme a un volontario o con altri pazienti (laboratorio). Per questo gruppo di pazienti, la maggior parte delle attività si svolge nella stanza del paziente.

Alcune delle attività creative offerte includono mosaico, realizzazione di gioielli, pittura, disegno, mandala, lavoro a maglia e uncinetto. Particolari volontari creativi forniscono supporto e materiali creativi al paziente. Inoltre, i laboratori possono fornire attività creative particolari come la creazione di composizioni floreali (secche) e workshop stagionali.

Le attività creative offrono al paziente una gradita distrazione per affrontare la giornata. Aiutano anche a tenere la mente lontana dai

pensieri negativi e sono un modo per creare qualcosa di bello per i propri cari.

11.10.1.2 Attività sociali

I pazienti affrontano regolarmente lunghi periodi di degenza durante il trattamento. Alcuni pazienti non dispongono di un'ampia rete sociale e rischiano di sentirsi soli durante la degenza. L'iniziativa "benessere e rilassamento" si fonda su speciali volontari "sociali" che visitano regolarmente i pazienti, girando con un carrello pieno di riviste di tutti i tipi e recandosi da ogni paziente del reparto. Entrano in contatto con i nuovi pazienti, consegnano riviste e illustrano i servizi che possono essere offerti loro durante la degenza. Si prendono del tempo in più per visitare i pazienti soli e parlare con loro. La maggior parte dei pazienti attende con ansia gli incontri settimanali con i volontari.

11.10.1.3 Servizio di noleggio (in alcuni ospedali/organizzazioni)

I pazienti hanno l'opportunità di noleggiare oggetti che possano rendere la degenza più piacevole. Possono avere laptop, console di gioco, e-reader, tablet e lettori di audiolibri e noleggiare DVD direttamente da una pagina web. Giochi da tavola, puzzle e strumenti pratici come i supporti per libri (pratici dispositivi che consentono di appoggiare un libro o un tablet sul letto senza doverlo tenere in mano) sono alcune delle offerte speciali che possono essere dedicate al paziente.

11.10.2 Arteterapie

L'arteterapia si concentra sul potere dell'immagine, dove colore e forma giocano un ruolo importante. Può fornire supporto quando corpo, mente e anima non sono in equilibrio a causa della pressione fisica e mentale generata dalla malattia. Nelle arteterapie, una domanda guida o un tema specifico costituiscono la base della terapia. Alcuni possibili temi sono l'accettazione, l'avvicinamento al proprio sé interiore, l'illuminazione, il rilassamento e la gestione delle emozioni. In questo tipo di terapie, il processo è l'aspetto più importante. Non conta se il paziente è creativo o meno; conta solo che abbia un atteggiamento di disponibilità e apertura nei confronti della terapia.

Esistono molte forme creative diverse tra cui il paziente può scegliere: disegno, pittura, infeltrimento e modellatura. È anche possibile

una combinazione di tali tecniche. Possono inoltre essere offerte attività di creazione di collage o scrittura di poesie. I materiali che si possono utilizzare sono diversi: gesso pastello, matita acquerello e pittura acquerello e acrilica. L'arteterapeuta decide insieme al paziente quale materiale e tecnica utilizzare.

I pazienti ricorrono regolarmente all'arteterapia. Considerata la lunghezza della loro degenza in ospedale, l'arteterapeuta può offrire loro molte sessioni di terapia, che rendono più facile lavorare su un determinato obiettivo prefissato.

11.10.3 Musicoterapie

La musicoterapia è incentrata sul potere della melodia, dell'armonia e del ritmo. La musica può fornire supporto quando corpo, mente e anima non sono in equilibrio a causa della pressione fisica e mentale generata dalla malattia. Nelle musicoterapie, una domanda guida o un tema specifico costituiscono la base della terapia. Alcuni possibili temi sono l'accettazione, l'avvicinamento al proprio sé interiore, l'illuminazione, il rilassamento e la gestione delle emozioni. In questo tipo di terapie, il processo è l'aspetto più importante. Non conta se il paziente è creativo o meno; conta solo che abbia un atteggiamento di disponibilità e apertura nei confronti della terapia.

Esistono molte forme musicali diverse tra cui il paziente può scegliere, sia in forma attiva che come destinatario. Il musicoterapeuta può suonare al letto del paziente; il paziente può scegliere di limitarsi ad ascoltare, ma può anche cantare o suonare uno strumento. Il paziente ha la possibilità di prendere in prestito uno strumento, così da divertirsi a suonare la propria musica durante la degenza in ospedale. Può anche ascoltare musica insieme al musicoterapeuta (che dispone di un altoparlante Bluetooth per queste occasioni), nonché comporre e registrare una sua canzone su CD. Si tratta di un'ottima opportunità, perché la musica non offre solo un beneficio momentaneo, ma crea anche un ricordo positivo che il paziente potrà custodire per un momento successivo.

Gli strumenti musicali tra cui i pazienti possono scegliere sono chitarra, tastiera, xilofono e lira (un tipo di arpa).

I pazienti ricorrono regolarmente alla musicoterapia. Molti pazienti trovano che la musica suonata dall'arteterapeuta sia estremamente rilassante e consenta loro di dare

libero sfogo alle emozioni. Alcuni pazienti chiedono persino che il musicoterapeuta suoni nei loro ultimi momenti di vita o al loro funerale.

11.10.4 Terapie/Cure complementari

Per certi gruppi di pazienti alcune terapie complementari come massaggio, manicure e pedicure sono soggette a limitazioni o non sono possibili a causa degli effetti collaterali della malattia o del trapianto. Di seguito vengono discusse le terapie complementari che possono essere offerte ai pazienti.

11.10.4.1 Aromaterapia

Con l'aromaterapia, il paziente può sperimentare un'ampia gamma di aromi diversi. Ogni aroma ha un suo utilizzo. Alcuni hanno un effetto tranquillizzante o calmante, mentre altri un effetto attivante. L'uso di diffusori elettrici nella stanza del paziente consente di diffondere gli aromi.

11.10.4.2 Tocco terapeutico

Il tocco terapeutico è una tecnica che aiuta il soggetto a rilassarsi, ne allevia il dolore e promuove una guarigione più rapida. Viene talvolta chiamato "applicazione delle mani" e si basa su antiche pratiche di guarigione. Si ritiene che il tocco terapeutico favorisca la guarigione ripristinando l'equilibrio del corpo.

11.10.4.3 Lampada per cromoterapia

La lampada per cromoterapia può cambiare il colore della stanza in base all'umore del paziente. Il paziente può cambiare i colori con un telecomando, in modo da alternarli. Proprio come gli aromi, anche i colori possono influenzare il benessere dei pazienti.

11.11 Cura della pelle (vedere anche Cap. 11 sulla GvHD per informazioni sulla cura della pelle)

11.11.1 Introduzione

La nostra pelle è importante in numerosi modi. Come affermato da Grégoire (1999), la pelle costituisce la prima linea di difesa contro le influenze dannose dell'ambiente. La pelle ci protegge dal surriscaldamento, dall'ipotermia o dalla disidratazione. La pelle è dotata del senso

del tatto; grazie ad essa, possiamo sentire le cose e anche svolgere azioni complesse, per esempio con le mani e il viso. La pelle è unica per ognuno di noi e ci contraddistingue come individui. È riconoscibile da chi ci circonda o attraverso impronte digitali e cicatrici.

È composta da tre strati:

- L'epidermide
- Il derma (corium)
- Il tessuto connettivo sottocutaneo

Grégoire (1999) ha descritto nel suo libro la patologia e la fisiologia degli strati della pelle. L'epidermide è lo strato esterno. È costituita per la maggior parte da cellule cheratinocitarie. Queste cellule si formano costantemente nello strato inferiore dell'epidermide. Le cellule si moltiplicano per divisione. Le cellule cheratinocitarie appena formate si spostano leggermente e costantemente verso la superficie cutanea perché vengono spinte verso l'alto dalla continua produzione di nuove cellule. Una volta raggiunta la parte superiore dell'epidermide, le cellule muoiono. La pelle forma uno strato molto resistente (come una corazza), che la rende difficilmente penetrabile dai patogeni e inoltre ne impedisce la disidratazione. Questo strato morto di cellule cheratinocitarie è particolarmente spesso in alcune aree del corpo, come le piante dei piedi e i palmi delle mani.

Nello strato inferiore dell'epidermide, tra le cellule cheratinocitarie, sono presenti anche altre cellule, i melanociti. Le cellule pigmentate producono piccoli granuli di pigmento che trasferiscono ai cheratinociti, dove il pigmento va a disporsi sul nucleo centrale della cellula, a guisa di ombrello, proteggendo così il vulnerabile materiale ereditario contenuto all'interno del nucleo dall'effetto dannoso delle radiazioni solari ultraviolette.

Grégoire (1999) ha descritto il derma (corium) come una solida costruzione di tessuto connettivo, molto diversa per contenuto dell'epidermide, che è formata solo da pochi tipi di cellule. Il derma è anche la parte più importante del sistema di difesa attiva della pelle, contiene speciali globuli bianchi che giocano un ruolo importante nel riconoscere e allontanare in maniera innocua virus e batteri. Il derma garantisce inoltre l'elasticità e la resistenza della pelle alla trazione. Quando la pelle invecchia o viene danneggiata dalla luce solare, la sua elasticità e resistenza si riduce. A differenza dell'epidermide, il derma non viene

rinnovato costantemente. Un danno a carico di tale strato sarà dunque sempre visibile sotto forma di cicatrice. D'altro canto, se a essere danneggiata è solo l'epidermide, la guarigione sarà completa.

Il tessuto connettivo sottocutaneo è lo strato che separa la pelle dai muscoli e dai tendini del corpo. Contiene vasi sanguigni (per l'apporto di sostanze nutritive e ossigeno), vasi linfatici (per il drenaggio delle scorie) e nervi (per le sensazioni tattili, la conduzione degli impulsi, le sensazioni termiche). L'irrorazione sanguigna è ingegnosa e regola con precisione l'apporto di nutrienti e ossigeno al derma e agli strati inferiori dell'epidermide. I vasi sanguigni della pelle svolgono un ruolo importante anche nel controllo della temperatura corporea. Attraverso la loro dilatazione, il calore in eccesso può essere trasferito all'esterno, mentre la vasocostrizione riduce la dispersione di calore, evitando la perdita di energia.

11.11.2 Pelle e chemioterapia

La chemioterapia causa comunemente problemi a carico della pelle. La pelle contiene molte cellule in rapida crescita, che rappresentano un bersaglio per la chemioterapia.

I disturbi che possono manifestarsi sono:

- Pelle secca e desquamata
- Eruzione cutanea
- Scolorimento più rapido o danno cutaneo causato dal sole
- Macchie brune e scolorimento bruno
- Macchie bianche di depigmentazione
- Acne
- Arrossamento
- Prurito
- Iper-/Ipopigmentazione

In genere, dopo la fine della chemioterapia, la pelle guarisce rapidamente.

Consigli di base per pazienti sottoposti a chemioterapia (Erasmus MC [Care guide] 2009):

- Si sconsiglia l'uso di profumi o deodoranti a rullo, dopobarba e lamette. Il trattamento può aumentare la sensibilità della pelle a questi prodotti; il loro uso può quindi causare irritazione o danno, con conseguente aumento del rischio di infezione. È consentito l'uso di gel doccia, shampoo e lozioni per il corpo.
- Il trucco è ammesso, a condizione che la pelle e il letto ungueale siano ben visibili. Per esempio, ombretto e burro cacao non colorato possono essere utilizzati, dal momento che

coprono una parte di pelle molto piccola e non sono specifici. Non è consentito l'uso di fard, cipria e prodotti simili, perché coprono una superficie di pelle più ampia e possono mascherare eventuali anomalie cutanee.

- Consigliare di indossare ciabattine da bagno e indumenti abbondanti. Gli indumenti devono essere cambiati quando visibilmente sporchi. Tuttavia, in presenza di febbre (traspirazione), pelle secca (squame cutanee) o uso di creme, è auspicabile cambiare l'abbigliamento. Il lavaggio può essere eseguito in una normale lavatrice, insieme agli indumenti di altre persone, ma la temperatura di lavaggio deve essere di almeno 40 °C.

11.11.3 Risposta della pelle al trattamento

I cambiamenti cutanei dipendono dal tipo di chemioterapia che il paziente riceve. Per esempio, la pelle è più secca e più scura (= problema di pigmentazione) o appare bruna o grigia. Inoltre, la struttura delle unghie può cambiare. Si tratta di effetti della chemioterapia. È bene consigliare al paziente di adattare la cura quotidiana della pelle ai cambiamenti intervenuti.

Si può suggerire al paziente di (Erasmus MC [Care guide] 2009):

- Non utilizzare acqua molto calda o molto fredda durante la doccia o il bagno.
- Evitare l'uso di prodotti a base di alcol, che possono asciugare la pelle.
- Non usare saponi profumati durante la doccia o il bagno. L'aggiunta di una piccola quantità di olio (di mandorla) all'acqua del bagno può aiutare a mantenere la pelle liscia.
- Utilizzare lozioni o creme per il corpo delicate, non profumate, ad azione idratante.

11.11.4 Pelle ed eruzione cutanea

Se il paziente soffre di prurito, desquamazione, fissurazione e bruciori cutanei, è possibile consigliare quanto segue:

- Utilizzare creme e unguenti lenitivi e protettivi, che mantengono la pelle liscia ed evitano che si secchi. Esempi di creme per pelli non secche: Lanette e Cetomacrogol. Esempio di crema per pelli molto secche: Vaseline Lanette.

- Non trattare l'eruzione cutanea con agenti anti-acne.

11.11.5 Pelle e acne

La chemioterapia può causare la comparsa di acne. Si tratta di un effetto collaterale che genera insicurezza nei pazienti. È possibile consigliare quanto segue:

- Non trattare la pelle.
- Lavare la pelle con acqua non troppo fredda o troppo calda e non utilizzare sapone, oppure utilizzare un gel doccia a pH neutro.
- Asciugare delicatamente la pelle con l'asciugamano.
- Non strofinare con forza o premere.
- Un dermatologo può essere in grado di raccomandare una terapia topica specifica.

11.11.6 Consigli sul prurito

A causa del trattamento, la pelle può seccarsi, causando prurito o una sensazione di formicolio che può essere fastidiosa. È possibile consigliare quanto segue:

- Evitare di grattarsi. Il paziente deve essere istruito a tagliare le unghie molto corte e a mantenerle pulite.
- Il prurito a volte peggiora con il calore o il contatto con indumenti o biancheria da letto.
- Per alleviare il prurito, utilizzare un unguento fresco o una polvere al mentolo (su aree localizzate), ma solo se la pelle è integra.

11.11.7 Pelle e rischi di sanguinamento e infezioni

La chemioterapia può (temporaneamente) aumentare il rischio di infezione e sanguinamento. Osservare il paziente per escludere la presenza di ferite, vesciche o scolorimenti. In caso di arrossamento improvviso della pelle o comparsa di vesciche, contattare il medico curante. Si consiglia di dedicare un po' di attenzione in più alla pelle.

11.11.8 Pelle ed esposizione solare

Consigliare cautela nell'esposizione al sole e incoraggiare l'applicazione di creme solari ad

alto fattore di protezione solare (SPF) (30-50). Il paziente deve fare attenzione all'esposizione diretta al sole e anche quando si trova all'ombra, a causa della luce riflessa. Durante il trattamento chemioterapico, i pazienti possono fare una passeggiata o lavorare in giardino, ma va sconsigliato loro di prendere il sole. Il sole va evitato nelle ore tra le 12 e le 15. La chemioterapia può causare perdita di capelli e assottigliamento dei capelli sul cuoio capelluto. Il cuoio capelluto è più a rischio di scottature solari. Dopo la chemioterapia, il sole può causare uno scolorimento più spiccato della pelle. I pazienti devono sempre proteggere la pelle. Si consiglia di indossare un cappello o un berretto (da sole) e di coprire le braccia. È estremamente importante utilizzare creme solari con fattore di protezione pari o superiore a 30.

11.12 Dimissione dal ricovero ospedaliero

Il momento della dimissione è spesso vissuto con apprensione dal paziente sottoposto a trapianto. Sta lasciando l'ambiente "sicuro" fornito da medici e infermieri. Alcuni pazienti sentono di non potersi fidare del proprio corpo per sapere quando non stanno bene.

È consigliabile informare il paziente sugli aspetti generali/linee guida di comportamento in modo che possa riprendere la sua routine quotidiana una volta rientrato a casa: lavori domestici o eventi sociali.

11.12.1 Scuola, studio e lavoro

- I pazienti che sono usciti dalla fase di neutropenia e le cui condizioni fisiche lo consentono possono riprendere gradualmente i loro studi o le loro attività.

11.12.2 Lavori domestici

- I pazienti possono riprendere e ampliare i compiti domestici. Per la maggior parte dei pazienti, il lavoro a tempo pieno è troppo pesante. Chiedere loro di iniziare lentamente. Può essere molto stimolante per un paziente sentirsi nuovamente "utile".

- Se il paziente è neutropenico, vanno scoraggiate le pulizie che riguardano gli animali domestici (gabbie per uccelli, cucce per cani, ecc.). Le lettiere dei gatti e le gabbie per uccelli possono facilmente trasmettere germi (toxoplasmosi). Se non c'è nessuno che possa occuparsene, raccomandare al paziente di indossare i guanti (domestici) per provvedere alla pulizia.
- Il paziente può fare del giardinaggio; consigliargli però di evitare il contatto a mani nude con la sabbia e/o il terreno (toxoplasmosi) e di non spostare foglie e detriti, che possono rilasciare spore fungine. Chiedergli di utilizzare gli attrezzi da giardino e di indossare i guanti (domestici).
- I fiori freschi e le piante possono essere lasciati in casa; consigliare però al paziente di cambiare l'acqua ai fiori con regolarità.

11.12.3 Vita sociale

- I pazienti devono essere avvisati, se intendono fare delle escursioni all'aria aperta, come vacanze o campeggi, di discuterne con il proprio medico curante. Questo è particolarmente importante se il paziente desidera andare all'estero dopo il trapianto. Il paziente deve considerare le condizioni igieniche o le vaccinazioni che potrebbero essere necessarie nel Paese di destinazione.
- Il paziente deve evitare le visite di familiari e/o amici di persone malate (contagiose) finché non esce dalla fase leucopenica e per tutta la durata del periodo di immunocompromissione.

11.12.4 Guida di veicoli

- Il paziente deve consultarsi con il proprio medico curante riguardo a quando riprendere a guidare. Alcuni farmaci o l'anemia possono influire sulla capacità di concentrazione, rendendo la guida non sicura.

11.12.5 Attività sportive

- Fornire al paziente informazioni su come recuperare la forza e la condizione fisica. Nella zona in cui vive il paziente potrebbero essere disponibili alcuni programmi di riabilitazione sportiva. Il paziente può anche rivolgersi a

un fisioterapista di zona per informazioni su come migliorare la propria condizione fisica.

11.13 Nuovi ricoveri in ospedale

I pazienti nutrono spesso delle incertezze circa le linee guida di comportamento e le loro condizioni fisiche durante e dopo il trapianto. È importante che i pazienti seguiti in ambulatorio ricevano informazioni chiare su quando poter riprendere determinate attività della loro vita sociale e generale. È importante fornire al paziente informazioni complete sulle linee di guida di comportamento a cui attenersi, affinché possa riconquistare più rapidamente la sua autonomia dopo questo periodo di trattamento intensivo.

A casa, possono verificarsi effetti collaterali o problemi dopo il trapianto. Il paziente deve contattare l'ospedale o il medico curante. In molti centri trapianto, vi sono procedure di chiamata d'emergenza consolidate, che il paziente deve conoscere. Secondo la guida all'assistenza Erasmus MC (2009) Zorrggids, i momenti di contatto devono essere i seguenti.

11.13.1 Disturbi urgenti

Il paziente sottoposto a trapianto deve segnalare immediatamente (anche al di fuori dell'orario di ufficio) i seguenti disturbi:

- Febbre (temperatura superiore a 38,5 °C)
- Brividi di freddo
- Sangue nelle feci o nelle urine
- Epistassi
- Ematomi o lividi in assenza di traumi
- Difficoltà a muovere le braccia e/o le gambe
- Affanno improvviso
- Vomito persistente e costante
- Diarrea persistente
- Eruzione cutanea improvvisa/di nuova insorgenza

11.13.2 Disturbi

Il paziente sottoposto a trapianto deve segnalare (in orario d'ufficio):

- Assenza di evacuazioni da più di 3 giorni
- Sintomi di anemia, come grave stanchezza o capogiri

- Dolore al cavo orale
- Difficoltà e dolore alla deglutizione
- Dolore e bruciore durante la minzione
- Bruciore e/o dolore agli occhi
- Assunzione di liquidi o minzione insufficiente

11.14 Considerazioni pediatriche

I progressi nel trattamento e il miglioramento della prognosi aumentano il numero di bambini e famiglie che vivono l'esperienza del tumore infantile. L'aumento dei tassi di sopravvivenza è reso possibile dall'uso di combinazioni aggressive di chemioterapia, radioterapia e chirurgia, ognuna delle quali può essere associata a effetti avversi e difficoltà psicosociali per le famiglie (Meyler et al. 2010).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) può avere effetti sul bambino e sui suoi familiari, inducendo depressione, ansia, sintomi di burnout e sintomi di stress post-traumatico, nonché la cosiddetta crescita post-traumatica (PTG), che comprende sentimenti di forza interiore, relazioni più strette con familiari e amici e una maggiore capacità di apprezzamento della vita, fattori che possono portare a una sensazione generale di crescita (Riva et al. 2014). Inoltre, questi trattamenti possono causare effetti fisici tardivi, con possibili conseguenze psicosociali per il paziente e la famiglia anche a distanza di molto tempo dalla fine del trattamento (Meyler et al. 2010).

È importante comprendere l'impatto generale di un tumore infantile sulle famiglie, come l'impatto emotivo, l'impatto specifico sui singoli membri della famiglia e sulla parentela allargata e lo stravolgimento della vita familiare. Occorre prendere in considerazione l'impatto della malattia sulle vite e sulle reti sociali dei familiari e le implicazioni sociali per le famiglie (Meyler et al. 2010).

Esistono molti interventi psicologici specificamente concepiti per aiutare i bambini ad affrontare il trattamento antitumorale. Come ricordato da Weinstein e Henrich (2013) nella loro ricerca, gli interventi maggiormente utilizzati per supportare i bambini prima che si sottopongano a una procedura dolorosa o angosciante sono: informare i bambini spiegando loro la procedura; fornire supporto emotivo ai bambini ascoltando e dando risposta alle loro paure e preoccupazioni o tenendo loro le mani; e distrarre i bambini attraverso forme di distrazione passiva, come la

musica, la televisione e i libri, o attiva, come il gioco, il racconto, il canto e le bolle di sapone. Nello studio di Weinstein e Henrich (2013), le strategie meno comunemente descritte utilizzate dagli infermieri erano esercizi di respirazione per far rilassare il bambino e il ricorso a libri, nastri e video per educare il bambino sul suo trattamento e sull'ipnosi. Tutti questi interventi psicologici sono efficaci nel ridurre il dolore e l'ansia, oltre a migliorare l'accettazione dei trattamenti medici (Weinstein and Henrich 2013).

Weinstein e Henrich (2013) hanno inoltre segnalato che uno dei principali benefici di questi interventi psicologici è che i bambini passano da uno stato passivo e vulnerabile di dolore e ansia a uno stato di controllo e responsabilizzazione, imparando ad adottare un atteggiamento adattivo attivo verso la vita. Attraverso questi interventi, i bambini vengono considerati parte attiva delle loro cure. Preparando psicologicamente i bambini alle procedure mediche e insegnando loro strategie di adattamento, gli infermieri possono contribuire a ridurre il rischio che si sviluppino comportamenti e psicopatologie maladattive. Meyler et al. (2010) suggeriscono che i medici e gli infermieri delle oncologie pediatriche si trovano in una posizione privilegiata per identificare e gestire i problemi psicosociali dell'infanzia.

Il documento Diritti dei bambini in ospedale (EACH 2016) sottolinea la necessità di adottare misure volte a mitigare lo stress fisico ed emotivo e prevenire così la comparsa di sentimenti di isolamento e impotenza. Il personale deve evitare o limitare situazioni o azioni descritte dal bambino come stressanti e imparare a riconoscere le paure o le preoccupazioni del bambino e dei familiari, esplicitate o meno, e ad agire di conseguenza. Per mitigare lo stress emotivo, il bambino e la famiglia devono ricevere un supporto emotivo.

È importante collaborare con membri del team multidisciplinare come terapisti del gioco, psicologi e assistenti sociali, ognuno dei quali può fornire sostegno psicologico al bambino e ai suoi familiari (Weinstein and Henrich 2013). Vanno offerti contatti con servizi sociali, psicologi e professionisti sanitari terapeuti, nonché supporto o consulenza di tipo religioso (ove richiesti e tenendo conto del background culturale della famiglia) e contatti con gruppi di auto-aiuto, gruppi di supporto pertinenti e organizzazioni di pazienti o consumatori (EACH 2016).

Quando si parla di bambini, è importante cercare di rendere la vita in ospedale il più possibile simile alla vita normale. La scuola

ne è una parte importante per i bambini in età scolare. La scuola è una parte importante anche della vita degli adolescenti e dei giovani adulti e una diagnosi di tumore ricevuta in età infantile può alterare la percezione della scuola. Il tumore e il suo trattamento hanno un impatto negativo sulla salute mentale e fisica e portano spesso a un aumento delle assenze scolastiche. Inoltre, i trattamenti radioterapici e chemioterapici, soprattutto nei pazienti con diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (SNC), possono influire significativamente sulla funzione neurocognitiva e sui livelli di istruzione (Winterling et al. 2015).

In base ai risultati degli studi di Winterling et al. (2015), sembra che i sopravvissuti raggiungano livelli di istruzione paragonabili a quelli dei gruppi di controllo, sebbene alcuni studi indichino che i sopravvissuti ripetono più frequentemente un anno scolastico e ricevono un supporto accademico supplementare.

Inoltre, la prospettiva di perdere giorni di scuola è motivo di grande preoccupazione per gli adolescenti che iniziano la chemioterapia.

Bibliografia

- Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e146–53.
- Agulnik A, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz R, Hernandez C, Juárez Tobias S, de Jesus Loeza J, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Graetz DE. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. PMID: 35262714; PMCID: PMC8908074.
- Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux J, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology. *Units Laboratoire de Parasitologie-Mycologie 1 and Service de Diététique*, September 2000; 2014.
- Braamse AMJ. Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Amsterdam: Ipskamp Drukkers Enschede; 2015.
- Coolbrandt A. Moed houden en moed verliezen: een kwalitatief onderzoek bij stamceltransplantatiepatiënten. Masterthese; 2005.
- Coyle MA. Transfer anxiety: preparing to leave intensive care. *Intensive Crit Care Nurs*. 2001;17:138–43.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006145.
- Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007;33(1):34–47. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(07\)33005-5](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(07)33005-5). PMID: 17283940.
- Deweirdt N, Vincke J. Patiënten door het ergste heen helpen. *Een onderzoek naar de ondersteuning van hematologische verpleegkundigen aan stamceltransplantatie- en acute myeloïde leukemiepatiënten*. Gent: Universiteit Gent; 2008.
- EACH and The European Association for Children in Hospital. EACH Charter & Annotations 2016. <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>.
- Elia M. THE ‘MUST’ REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility; 2003. must-report.pdf (bapen.org.uk).
- Erasmus MC Zorggids (Care guide). Hematology intended for patients with hematologic disease, including acute and chronic leukemia, (non) Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. 2nd ed. Team Patient Communication; 2009.
- Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Startpagina Bloedtransfusie beleid; 2022.
- Grégoire L. Inleiding anatomie/fysiologie van de mens. *Integraal*. 1999;2:232–45.
- Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3936-9>. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080920; PMCID: PMC5847067.
- Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MRK, Hincks A, Fisher J, Salmon P. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychol Med*. 2011;41(7):1429–36.
- Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. Hematologie. *Bohn Stafleu van Loghum*. 2013;2:156, 158, 245, 248–9, 253–5.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3830–42.
- Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzoc AD, Deurenberg P, Eliae M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchiori J-C, Pirlich M, Scharfetterk H, Schols AMWJ, Pichardm C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
- Lee J, Jung Y, Jung Kim H, Koh Y, Lim C, Hong S, Won HJ. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO₂/FiO₂ score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1477–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.438>.

- Lo L, Rotteau L, Shojania K. Can SBAR be implemented with high fidelity and does it improve communication between healthcare workers? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055247>.
- LODHS National consultation dieticians hematology and stem cell transplantation, hygienic food with a weakened immune system - Nutrition and Cancer Info. 2020 hygienic food directive.
- Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the modified early warning score. *J Crit Care*. 2012;4:424.e7–13.
- Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutler G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>.
- Meyler E, Guerin S, Kiernan G, Breatnach F. Review of family-based psychosocial interventions for childhood cancer. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(10):1116–32. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq032>. Epub 2010 May 5. PMID: 20444851.
- Morgan R, Lloyd-Williams F, Wright M, Morgan-Warren RJ. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. 1997. <https://www.scienceopen.com/document?vid=28251d22-8476-40a6-916d-1a34796816e4>.
- Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs*. 2015;41(4):165–74.
- NCCN. 2002. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf.
- Netters FJS, Huls G, Tichelaar YIGV, Reyners AKL, Kluin-Nelemans JC, Zijlstra JG. Evidente toename in overleving van hematologische patiënten opgenomen op de intensive care. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2010;8:339–44.
- Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjöden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):376–84.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035927.
- Özlem F, Sümeyye A. Development and validation of the oral mucositis risk assessment scale in hematology. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151159.
- Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Ferman JP, Schlemmer B, Azoulay E. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:512–8.
- Porchet F. *Interdisciplinary communication*. Berlin: Springer; 2006.
- Lieshout RV, Tick LW, Laats DD, Custers S, Dekker IM, Douma MD, Kalter D, Kranenburg S, Lee DVD, Rhoon-Bruijnzel P, Schlösser I, Somer M, Tilborg CJV, Visser WK, Schouten HC, Beijer S. Adherence to guidelines on nutrition support during intensive treatment of acute myeloid leukemia patients: A nationwide comparison. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;39:242–50.
- Riesenberg LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual*. 2009;24(3):196–204. <https://doi.org/10.1177/1062860609332512>. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269930.
- Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, Toporski J, Winiarski J, Norberg A. Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*. 2014;23(11):1307–13.
- Saillard C, Bliasi D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1050–61.
- Sanquin. 2016. https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin_jaarverslag_2016.pdf.
- Sonbol M, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, Murad M, Khera N. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):425–33.
- Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):87–100.
- Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):185–94.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2447–60.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM*. 2001;94:521–6.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3746–51.
- Tripnet. Trip, hemo- en biovigilantie. 2017. www.tripnet.nl.
- Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo, Paul Deurenberg, Marinos Elia, José Manuel Gómez, Berit Lilienthal Heitmann, Luisa Kent-Smith, Jean-Claude Melchior, Matthias Pirlich, Hermann Scharfetter, Anemie M.W.J. Schols, Claude Pichard, Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1226–43.
- Vademecum. 2020. <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/transfusiebeleid/transfusiereacties/soorttransfusiereacties>.
- van Sebille Y, Stansborough R, Wardill H, Bateman H, Gibson R, Keefe D. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(11):50.
- Ven van der M, Silderhuis VM, Brouwer RM. Patiënten met een hematologische maligniteit op de Intensive Care. *Ned tijdschrift Geneeskunde*. 2009;153:A582.

- Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(6):726–31.
- Winterling J, Jervaeus A, Sandeberg Af M, Johansson E, Wettergren L. Perceptions of school among childhood cancer survivors: a comparison with peers. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015;32:201–8. <https://doi.org/10.1177/1043454214563405>.
- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):321–9.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, Bohus M. Physical exercise training versus relaxation in allogeneic stem cell transplantation (PETRA study) - rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2015;15:619.
- World Health Organization (WHO). 2017. http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

12

John Murray, Jacqui Stringer e Daphna Hutt

Abstract

La Graft versus Host Disease (GvHD) acuta e cronica è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (TCSE) allogene e colpisce circa il 30-40% dei riceventi. L'obiettivo rimane la prevenzione e, nel contesto del trapianto aploidentico, la recente introduzione della ciclofosfamide post-trapianto sta ridefinendo il panorama. La diagnosi di GvHD è complessa, la classificazione e la stadiazione variano a seconda dello strumento utilizzato e del centro trapianti coinvolto. Per la maggior parte dei pazienti che sviluppano GvHD, i corticosteroidi continuano a rappresentare il trattamento di prima linea per le forme sia acute che croniche della malattia. I riceventi refrattari alla terapia steroidea sistemica hanno a disposizione plurime opzioni di seconda e terza linea. A causa delle scarse evidenze disponibili, derivate da studi randomizzati di piccole dimensioni e limitati, non è stato ancora concordato un approccio di cura "standard" valido a livello globale.

J. Murray (✉) · J. Stringer
The Christie NHS Foundation Trust & The University
of Manchester, School of Medical Sciences,
Manchester, Regno Unito
e-mail: j.murray10@nhs.net; jacqui.stringer3@nhs.net

D. Hutt
Department of Paediatric Haematology-Oncology
and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital,
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israele
e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

Tuttavia, i recenti studi REACH (Zeiser et al. N Engl J Med. 382(19):1800–10, 2020; Zeiser et al. N Engl J Med. 385(3):228–38, 2021) e ROCKstar (Cutler et al. Blood. 38(22):2278–89, 2021) hanno fornito ai medici opzioni terapeutiche nuove ed efficaci. La terapia di supporto è fondamentale e l'infermiere è al centro delle cure del paziente e nella posizione migliore per guidare e consigliare il paziente stesso e i familiari attraverso questa complicanza spesso a lungo termine.

Parole chiave

Graft-versus-host disease acuta · Graft-versus-host disease cronica

12.1 Che cos'è la Graft versus Host Disease (GvHD)?

12.1.1 Definizioni

La *Graft versus Host Disease acuta* (aGvHD) è una reazione delle cellule immunitarie del donatore nei confronti dei tessuti dell'ospite. I tre principali tessuti interessati dalla GvHD acuta sono la pelle, il fegato e il tratto gastrointestinale (Zeiser 2019).

La *malattia del trapianto contro l'ospite cronica* (cGvHD) è una sindrome dalle caratteristiche cliniche variabili che ricorda i disturbi autoimmuni e altri disturbi immunologici. Le manifestazioni della GvHD cronica possono essere limitate a un singolo organo o sito, oppure diffuse ed esercitano un forte impatto sulla qualità della vita (Jagasia et al. 2015).

12.2 Informazioni generali sulla GvHD

Nel 1957, il *New England Journal of Medicine* descrisse l'infusione di midollo osseo ad opera di E. D. Thomas e colleghi in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia o chemioterapia. Studi preclinici sugli animali rivelarono che il trapianto di splenociti da ceppi di donatori non oncogeni facilitava il recupero ematopoietico, ma causava una grave malattia caratterizzata da anoressia, perdita di peso, diarrea, arrossamento del pelo e successivo decesso. All'epoca la malattia fu etichettata come "secondaria" o "malattia di runt"; successivamente, divenne nota come GvHD. Era chiaro che non si trattava di un effetto delle terapie di condizionamento, bensì di una sindrome immuno-mediata (Wolff et al. 2012).

La GvHD, sia acuta che cronica, è la causa principale di mortalità non legata a recidiva ed è associata a un'elevata morbilità che influisce in modo crescente sulla qualità della vita (Goopu and Antin 2021). Tuttavia, il successo del TCSE allogenico dipende dagli effetti simultanei del graft-versus-tumor (GvT). Esiste una linea sottile con la aGvHD. I sintomi e gli effetti collaterali possono essere spiacevoli, talvolta dannosi e, nei casi gravi, potenzialmente letali. Tuttavia, è ben documentato che un certo livello di aGvHD è vantaggioso. I tassi di recidiva dopo allotrapianto sono risultati più bassi nei pazienti con aGvHD rispetto a quelli che non sviluppano la malattia (Baron et al. 2012). Pertanto, le strategie immunosoppressive ad ampio raggio sono meno attraenti, in quanto potrebbero attenuare il beneficio del GvT. La recidiva è responsabile di una percentuale significativa di fallimenti del trattamento dopo TCSE; per questo motivo, le strategie di prevenzione della GvHD con impatto minimo sul GvT sono il sacro graal del trapianto (Magenau and Reddy 2014). L'introduzione della ciclofosfamida post-trapianto può rappresentare un passo avanti verso una migliore profilassi e prevenzione della GvHD in diversi protocolli (Goopu and Antin 2021).

Storicamente, la GvHD veniva definita "acuta" prima del giorno +100 e "cronica" in qualsiasi momento dopo il giorno +100. Tuttavia, è stato successivamente riconosciuto che a volte può esistere una "sovrapposizione" tra i due tipi, quindi per aiutare a stabilire la diagnosi ci si basa su segni e sintomi. La pelle è l'organo più comunemente colpito, seguita

dal tratto gastrointestinale (GI) e poi dal fegato. Tipicamente, la pelle sviluppa un'eruzione cutanea che spesso, anche se non sempre, compare in un primo momento su palmi delle mani e piante dei piedi e può poi diffondersi rapidamente al resto del corpo. I sintomi GI ed epatici della GvHD come nausea, vomito, diarrea, anomalie degli enzimi epatici e ittero sono simili nelle due forme della malattia, acuta e cronica.

Secondo la definizione di consenso del 2014 del National Institute of Health (NHI) (Istituto Nazionale di Sanità), la aGvHD include la aGvHD classica (eruzione cutanea maculopapulare eritematosa, sintomi gastrointestinali o epatite colestatica), che si manifesta entro 100 giorni dopo il TCSE o l'infusione di leucociti da donatore. L'ampia categoria della aGvHD include anche la aGvHD persistente, ricorrente o a esordio tardivo, che insorge a distanza di più di 100 giorni dal trapianto o dall'infusione di leucociti da donatore. La presenza di GvHD senza manifestazioni diagnostiche o distintive di cGvHD definisce l'ampia categoria della aGvHD (Vigorito et al. 2009; Jagasia et al. 2015).

12.3 GvHD acuta

Panoramica: la aGvHD si manifesta in seguito al trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche, rappresentando una reazione delle cellule immunitarie del donatore contro i tessuti dell'ospite, e rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità (Greinix 2008). La chemioterapia ad alte dosi +/- radioterapia causa danno cellulare, con conseguente innesco di un processo infiammatorio; le cellule T attivate del donatore interagiscono con le cellule epiteliali dell'ospite. Circa il 35-50% dei riceventi di TCSE sviluppa aGvHD (Dignan et al. 2012). Lo sviluppo della malattia può essere influenzato da diversi fattori: la fonte di cellule staminali, l'età del paziente, il regime di condizionamento e la profilassi per la GvHD utilizzata. Tutte le aGvHD possono essere associate a febbre con colture negative. Vengono spesso eseguite biopsie della pelle e del tessuto GI (più raramente del fegato), sebbene la diagnosi di aGvHD venga abitualmente formulata sulla base dei segni e sintomi clinici. La biopsia è utile per aiutare nella diagnosi differenziale con altre condizioni che possono simulare la GvHD, come infezioni virali (epatite, colite) o reazioni da farmaci (con

eruzione cutanea associata). I criteri modificati di Glucksberg-Seattle (Przepiorka et al. 1995), i criteri dell'International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) (Registro internazionale dei trapianti di midollo osseo) (Rowlings et al. 1997) e quelli del Mount Sinai aGvHD International Consortium (MAGIC) (Mount Sinai aGVHD International Consortium) (Harris et al. 2016) sono ampiamente utilizzati e forniscono uno stadio e un grado (grado 0-IV) per ciascun organo e il relativo grado di coinvolgimento. La mancanza di standardizzazione della classificazione ha portato a difficoltà nel confrontare gruppi di pazienti seguiti presso centri diversi.

12.4 Fisiopatologia della GvHD

Negli anni '60, Billingham (1966) propose tre principi fondamentali per lo sviluppo della GvHD, ovvero:

1. La presenza di cellule immunocompetenti del donatore.
2. L'incapacità del ricevente di rigettare le cellule del donatore.
3. Le differenze di istocompatibilità tra donatore e ricevente.

Attualmente si riconosce che le cellule T del donatore giocano un ruolo centrale nel mediare lo sviluppo di GvHD a seguito di interazioni con le Cellule Presentanti l'Antigene (APC) attivate dell'ospite e del donatore. Una complessa rete di citochine, chemochine, recettori cellulari e sottopopolazioni di cellule immunitarie modula poi le interazioni cellule T/APC che determinano l'inizio e il mantenimento della GvHD (Magenau and Reddy 2014).

Il processo di sviluppo della aGvHD si articola in tre fasi:

Danno tissutale iniziale dovuto alla terapia di condizionamento



Attivazione delle APC dell'ospite



Attivazione e successiva proliferazione delle cellule T del donatore

Vengono infine rilasciate citochine infiammatorie come l'interleuchina-1 e il fattore di necrosi tissutale alfa che producono necrosi tissutale.

La GvHD acuta è modulata in parte dalla presenza di cellule in grado di inibire le risposte immunitarie, in particolare cellule T regolatorie (Magenau and Reddy 2014) (Fig. 12.1).

Sia la prevenzione che il trattamento della aGvHD si propongono di interrompere il ciclo fisiopatologico in tre fasi. La maggior parte delle attuali opzioni di trattamento della aGvHD agisce su più di un evento di tale ciclo attraverso meccanismi immunosoppressivi e antinfiammatori relativamente aspecifici (Greinix 2008).

Il condizionamento ad intensità ridotta generalmente contiene farmaci ad azione depletiva sulle cellule T, come Campath-1H o ATG. L'uso di questi farmaci riduce il rischio iniziale di aGvHD, ma aumenta il rischio di complicanze infettive, per esempio da CMV, nonché il rischio di aGvHD a esordio tardivo e cGvHD. Fino al 50% dei pazienti sviluppa aGvHD malgrado la profilassi ricevuta (Mohty et al. 2020).

12.4.1 Fattori di rischio

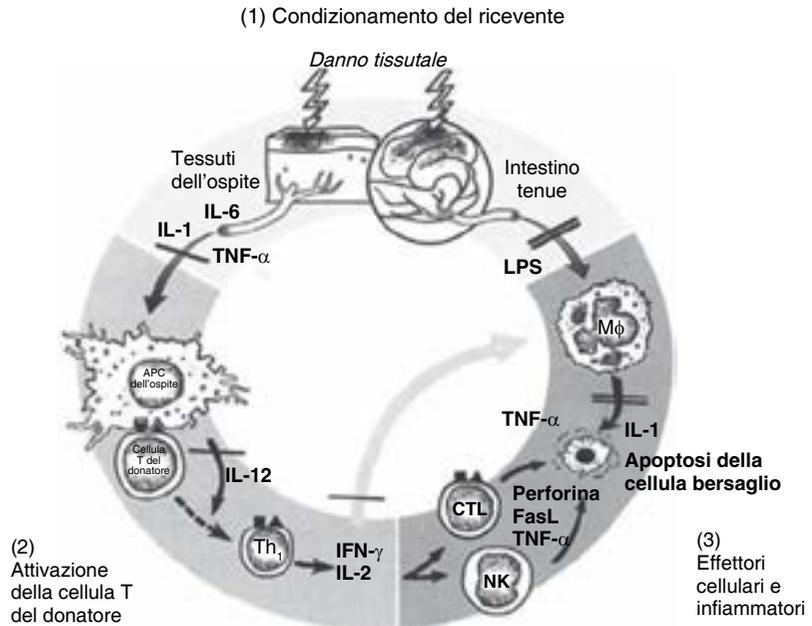
I fattori che possono aumentare la probabilità di aGvHD includono l'età anziana del ricevente/donatore e il mismatch di genere, in particolare nel caso di una donatrice pluripara con ricevente di sesso maschile. Inoltre, l'intensità del regime di condizionamento sembra essere correlata a un aumento dell'incidenza di aGvHD. Tale effetto può essere dovuto al maggiore danno tissutale prodotto dal condizionamento che predispone questi tessuti a una maggiore infiammazione da parte delle cellule alloreattive. Anche dosi più elevate di radiazioni aumentano il rischio di GvHD. Allo stesso modo, alcuni studi hanno dimostrato che l'uso in tempi più recenti di regimi di condizionamento non mieloablativi ha portato a una riduzione dell'incidenza di aGvHD (Jacobssohn and Vogelsang 2007).

12.4.2 Segni e sintomi della aGvHD

12.4.2.1 Pelle

La GvHD acuta può causare un'eruzione cutanea, solitamente piatta e arrossata, che spesso si manifesta inizialmente su mani, piedi e attorno alle

Fig. 12.1 Le tre fasi della GvHD acuta, come descritte da Ferrara e colleghi (da Hill e Ferrara 2000. Riprodotta con autorizzazione)



orecchie e alla parte superiore del torace, potendo poi diffondersi rapidamente fino a interessare tutto il corpo. Spesso, ma non sempre, l'eruzione è pruriginosa e dolente e può ricordare una scottatura solare. Può essere eseguita una biopsia, che però non sempre è diagnostica. All'esame, le caratteristiche possono includere apoptosi alla base delle creste della rete epidermica, discheratosi, esocitosi dei linfociti, linfociti satellite adiacenti a cheratinociti epidermici discheratotici e infiltrazione linfocitaria perivascolare nel derma (Ferrara and Deeg 1991).

12.4.2.2 Tratto gastrointestinale

I segni e sintomi includono perdita di peso, malessere e dolore allo stomaco, nausea, vomito e diarrea. La diarrea può essere profusa, con secrezioni, e può anche causare ulcerazione della mucosa con sanguinamento. Devono essere esclusi gli effetti delle terapie ad alte dosi e di eventuali infezioni. La biopsia in questo gruppo di pazienti è più informativa e può mostrare corpi apoptotici alle basi delle cripte, ulcerazione delle cripte e appiattimento dell'epitelio superficiale (Dignan et al. 2012).

12.4.2.3 Fegato

L'ittero da iperbilirubinemia è il segno distintivo della GvHD epatica avanzata, con un quadro colestatico di aumento dei livelli di bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina e Gamma-Glutamil Transpeptidasi (GGT), e può essere associato a

prurito. Esiste un ampio ventaglio di diagnosi differenziali da valutare ed escludere, come la malattia veno-occlusiva, la tossicità da farmaci e l'infezione. Spesso risulta estremamente difficile eseguire una biopsia a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento; tuttavia, laddove venga eseguita, l'esame istologico mostra endotelite, infiltrazione linfocitaria delle aree portali, pericolangite e distruzione dei dotti biliari (Dignan et al. 2012).

12.4.3 Classificazione della GvHD acuta: Gradi I-IV

La GvHD acuta è associata a una mortalità correlata al trapianto (TRM) significativa, pari al 28% circa per i gradi 0-I (lieve) e al 43%, 68% e 92%, rispettivamente, per i gradi II, III e IV (molto grave) (Greinix 2008).

12.4.4 Prevenzione della GvHD

Profilassi: la profilassi della GvHD per l'allotrapianto a piena intensità si basa sugli Inibitori della Calcineurina (CNI) in associazione a un breve ciclo di Metotrexato (MTX) (Gooptu and Antin 2021). Questo tipo di profilassi agisce interferendo rispettivamente con l'attivazione calcio-dipendente del gene dell'Interleuchina-2 (IL-2) e con il metabolismo de novo delle

Purine. CNI e MTX agiscono in sinergia per inibire in modo non selettivo l'attivazione e la proliferazione dei linfociti. La combinazione di Ciclosporina e MTX o Tacrolimus e MTX si è dimostrata superiore come profilassi per la aGvHD rispetto a qualsiasi trattamento ad agente singolo (Greinix 2008).

12.4.5 Farmaci per la profilassi della GvHD

Di seguito si elencano i farmaci standard utilizzati in tutta la comunità trapiantologica.

La *Ciclosporina (CsA)* viene somministrata come infusione endovenosa a partire generalmente da 1-2 giorni prima dell'infusione TCSE per saturare il flusso sanguigno, con successiva conversione a una preparazione orale quando il paziente è nuovamente in grado di tollerare le compresse. La Ciclosporina si lega alla Ciclofilina e impedisce la generazione del Fattore Nucleare delle cellule T attivate (NF-AT), un fattore nucleare che innesca la trascrizione di geni per le linfocine, tra cui Interleuchina-2 e Interferone gamma. Ciò causa soppressione della produzione di citochine e successiva inibizione dell'attivazione delle cellule T (Greinix 2008).

Il *Metotrexato (MTX)* è un agente antiproliferativo somministrato per via endovenosa i Giorni 1, 3, 6 e 11 dopo il TCSE ai pazienti che ricevono un trapianto a piena intensità. Agisce impedendo la divisione e l'espansione clonale delle cellule T. È importante che il paziente riceva tutte e quattro le dosi; tuttavia, la presenza di mucosite grave (grado IV) spesso impedisce l'infusione della quarta e ultima dose, che viene somministrata a discrezione del medico.

Il *Micofenolato Mofetile (MMF)*, utilizzato principalmente nei regimi di condizionamento pre-trapianto ad intensità ridotta, è un antimetabolita che determina un'inibizione reversibile non competitiva dell'inosina monofosfato deidrogenasi. Ciò causa inibizione selettiva dei linfociti, della sintesi purinica e della proliferazione. I pazienti presentano meno mucosite e un recupero dei neutrofili più rapido rispetto al Metotrexato (Greinix 2008).

Tacrolimus si lega alla proteina 12 legante FK506, una proteina diversa da quella a cui si lega la CsA, sebbene la via finale comune sia la stessa (Greinix 2008).

Sirolimus è un antibiotico macrolide naturale che esercita il suo effetto immunosoppressivo inibendo le vie di segnalazione mediate da citochine delle cellule T e B attraverso il blocco della chinasi bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) e inibendo specificamente la progressione delle cellule dalla fase G1 alla fase S. Il vantaggio è che Sirolimus ha un profilo di tossicità completamente diverso rispetto agli Inibitori della Calcineurina e può essere utilizzato in combinazione con essi (Dignan et al. 2012).

Campath-1H, o Alemtuzumab, viene somministrato a dosi variabili da 30 a 90 mg in base alla fonte di cellule e al grado di incompatibilità tra donatore e ricevente. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato non coniugato IgG1 kappa che agisce sull'antigene CD52 espresso sui linfociti T e B nonché su monociti, macrofagi, eosinofili e cellule dendritiche. Il principale svantaggio di questo farmaco è l'aumento delle infezioni dovuto al periodo prolungato di linfopenia. Le riattivazioni e le infezioni da CMV sono particolarmente problematiche in questa coorte di pazienti, richiedendo una stretta sorveglianza (Dignan et al. 2012).

La *Globulina Antitimocitaria (ATG)* riduce le cellule T ed è a sua volta causa di infezioni virali. Le riattivazioni del Virus di Epstein-Barr (EBV) possono essere problematiche e causare la cosiddetta Malattia Linfoproliferativa post-Trapianto (PTLD).

La *Ciclofosfamide post-trapianto (PT-Cy)* è utilizzata nei trapianti aploidentici e nei trapianti non compatibili, consentendo di gestire sia il rigetto dell'ospite sia la GvHD.

Abatacept è una proteina di fusione che inibisce selettivamente la co-stimolazione delle cellule T ed è efficace come profilassi per la aGvHD (Ngwube et al. 2020).

12.4.5.1 Trattamento iniziale della GvHD acuta

Malgrado tutti i progressi recentemente compiuti nella comprensione e nel trattamento della GvHD, gli steroidi rimangono la terapia più efficace e di prima linea. Il meccanismo d'azione degli steroidi nella aGvHD non è chiaro, ma è molto probabilmente correlato alla soppressione di citochine, come la prevenzione della sintesi dell'interleuchina-1 da parte delle cellule presentanti l'antigene e l'inibizione dell'attività linfocitaria (Greinix 2008).

Grado I: non richiede un trattamento sistemico.

Se i livelli di CsA sono ottimali, si possono introdurre steroidi topici in combinazione con un emolliente e un antistaminico per il prurito cutaneo.

Grado II: qualsiasi manifestazione di grado II o superiore richiede probabilmente un trattamento sistemico. Se il paziente progredisce dal grado I al grado II dopo l'ottimizzazione dei CNI e della terapia topica, è indicata la somministrazione di corticosteroidi sistemici. I pazienti che presentano segni di grado II devono iniziare ad assumere steroidi sistemici per le loro proprietà antinfiammatorie; il dosaggio deve rispettare quanto previsto dalle linee guida locali. Alcuni pazienti con sintomi GI possono trarre beneficio da Budesonide come trattamento risparmiatore di steroidi, in quanto è considerato una terapia non assorbibile.

Gradi III e IV: richiedono un trattamento con steroidi sistemici. Se i sintomi GI sono la caratteristica principale, gli steroidi devono essere somministrati per via endovenosa per prevenire problemi di assorbimento dovuti al vomito, alla diarrea e alle alterazioni del rivestimento mucoso.

Gli steroidi sono un trattamento efficace in circa il 40% dei pazienti, con il 30% che mostra una risposta duratura e una probabilità di sopravvivenza a 1 anno del 53%. La pelle è l'organo più responsivo, con un tasso di risposta del 40%, mentre i pazienti con coinvolgimento epatico e del tratto GI presentano un tasso di risposta pari rispettivamente al 15-35% e 45%. Più basso è il grado di aGvHD e meno organi sono coinvolti, migliore è la risposta agli steroidi (Greinix 2008). Mohty et al. (2020) suggeriscono che la refrattarietà ai corticosteroidi va considerata dopo 3 giorni di trattamento con metilprednisolone 2 mg/kg o in assenza di miglioramento dopo 7 giorni o in caso di progressione a un nuovo organo o recidiva durante o dopo una riduzione graduale.

12.4.6 Terapie di seconda linea per la aGvHD

Una volta fallita la terapia di prima linea, sono disponibili svariate opzioni, che vengono illustrate di seguito:

Ruxolitinib: approvato negli Stati Uniti nel maggio 2019 per la GvHD refrattaria ai corticosteroidi in adulti e bambini di età superiore a 12 anni. Lo studio REACH 1 ha fornito l'evidenza clinica (Jagasia et al. 2020), che è stata rafforzata da REACH 2, uno studio su Ruxolitinib versus la migliore terapia disponibile. Ruxolitinib agisce su diverse vie di segnalazione e può causare neutropenia e aumento del rischio di infezione (Wolff et al. 2021).

Fotoferesi Extracorporea: 8-metossipsoralene (8-MOP) è un farmaco fotoattivato che si lega covalentemente alle basi pirimidiniche del DNA, a molecole della superficie cellulare e a componenti citoplasmatici nei globuli bianchi nucleati esposti al trattamento, causando un difetto letale. Viene aggiunto al sangue prelevato dal paziente mediante separatore cellulare; le cellule vengono quindi esposte alla luce ultravioletta A (UVA) e restituite al paziente. Una volta reinfuse, le cellule vanno incontro ad apoptosi nelle successive 24-48 ore. Il meccanismo d'azione non è al momento del tutto chiaro (Cho et al. 2018). La reinfusione e la successiva fagocitosi da parte di Cellule Presentanti l'Antigene (APC) possono regolare l'omeostasi immunitaria attraverso la modulazione della produzione di citochine e l'induzione di tolleranza delle APC (Bladon and Taylor 2006). La Fotoferesi Extracorporea (ECP) è un trattamento sicuro in quanto presenta effetti collaterali, come ipotensione, febbre, abbassamento dei livelli di emoglobina, fotofobia e stanchezza post-procedura, alquanto ridotti. La procedura viene eseguita nella maggior parte dei centri ad opera di personale infermieristico di aferesi altamente qualificato.

12.4.7 Considerazioni sull'assistenza infermieristica per la aGvHD

Oltre ai trattamenti sistemici, vi sono spesso misure di gestione topica e cure di carattere assistenziale che gli infermieri possono offrire ai pazienti per il sollievo dai sintomi spesso gravi della aGvHD. Di seguito vengono forniti alcuni spunti di riflessione da considerare quando si assistono pazienti con aGvHD a interessamento cutaneo o dell'apparato gastrointestinale.

Ulteriori terapie di seconda e terza linea sono illustrate di seguito.

<i>Terapie di seconda linea</i>				
Necrosi antitumorale	Infliximab	Etanercept		
Inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)	Sirolimus			
<i>Terapie di terza linea</i>				
Cellule staminali mesenchimali (MSC)				
Alemtuzumab				
Pentostatina				
Metotrexato				
Inibitore tirosin-chinasico	Imatinib			

Prima di passare a un trattamento di terza linea, si utilizzano spesso almeno due terapie di seconda linea

12.4.8 Interessamento cutaneo**Cura di base della pelle**

Il problema principale nei pazienti con aGvHD cutanea è mantenere l'integrità della pelle; di seguito vengono forniti suggerimenti chiave per il raggiungimento di questo obiettivo: applicazione regolare di emollienti consigliati. Consigliare l'applicazione di uno strato sottile (sufficiente a far apparire la pelle "lucida"), seguendo la direzione di crescita dei peli. Evitare di "strofinare" per non aumentare il dolore o il prurito. Indicativamente, si suggerisce l'uso di una quantità media pari a 500 g/settimana nell'adulto e 250 g/settimana nel bambino. Uso di preparati per bagno/doccia su base oleosa al posto del sapone, uso di creme solari ad alto SPF (per es., 50+) e uso locale di agenti antiprurito topici, se necessario. Se la pelle appare comunque squamosa, si può consigliare l'applicazione di sostanze grasse (per es., olio di cocco) in aggiunta agli emollienti. L'uso di creme di pari qualità contenenti gel di aloe vera produce spesso un significativo effetto lenitivo (nota: non utilizzare il gel di aloe vera da solo, perché tende a seccare la pelle). L'immunomodulazione topica (per es., crema a base di steroidi/Tacrolimus) deve essere prescritta secondo il protocollo di reparto; tuttavia, esistono alcune regole generali sull'uso di steroidi topici: considerare la potenza/durata del prodotto utilizzato in relazione all'età del paziente e all'area del corpo in cui sarà applicato. Applicare sempre uno strato sottile; un'applicazione al giorno di solito è sufficiente. Valutare se la pelle è irritata, nel qual caso è indicata una crema/lozione, oppure secca/squamosa, per la quale può essere preferibile un unguento. Gli steroidi devono essere applicati

a una certa distanza dagli emollienti (almeno 30 minuti) per garantire un assorbimento efficace e sono controindicati se la pelle non è integra.

Gestione topica di stadi specifici della aGvHD cutanea/eruzione cutanea maculopapulare (pruriginosa/dolorosa).

Gli emollienti sono fondamentali per la gestione in tutti gli stadi. In caso di pelle sensibile e irritata, un emolliente troppo denso semplicemente non verrà utilizzato, mentre uno troppo poco "corposo" verrà percepito come inefficace.

Steroidi topici: ogni ospedale ha un proprio protocollo per la prescrizione degli steroidi topici, che va rispettato.

Crema al mentolo (0,5-1%): può essere utile se la pelle è dolente e pruriginosa, ma occorre cautela, in quanto l'uso su aree ampie può causare un'intensa sensazione di freddo nel paziente ed è dunque preferibile limitare l'applicazione ad aree localizzate con prurito/dolore molto intenso.

Indumenti in seta medicale: è importante avere una visione olistica dell'assistenza al paziente. Molti materiali di abbigliamento possono causare irritazione, persino materiali naturali come il cotone. Se vi sono ampie aree del tronco coinvolte, vale la pena suggerire l'uso di seta medicale, che viene prodotta per ridurre l'irritazione e, in alcuni Paesi, è un prodotto prescrivibile. Laddove non sia disponibile, si può suggerire in alternativa l'uso di indumenti in bambù.

Un ospedale potrebbe disporre di un protocollo specifico per pazienti con desquamazione bollosa, con un trattamento simile a quello riservato alle persone con ustioni gravi. Un esempio potrebbe essere l'irrigazione con acqua sterile, l'applicazione di una crema antibatterica (per

es., Argento-sulfadiazina) e la protezione della zona dall'aria per ridurre al minimo il dolore e il rischio di infezione. La crema può essere applicata direttamente su una garza chirurgica sterile, da avvolgere poi attorno al paziente per evitare traumi.

12.4.9 Interessamento gastrointestinale

I pazienti che sviluppano sintomi a carico del tratto GI superiore, di quello inferiore e del fegato possono avere molteplici problemi: diminuzione dell'appetito, gonfiore e sazietà precoce con nausea e conati frequenti oppure vomito e malessere addominale dovuti al dolore al fegato o all'aumentata attività intestinale. Gli infermieri devono assicurarsi che vengano inviati campioni di feci per escludere una componente infettiva. Una volta esclusa l'infezione e avviato il trattamento, le cure infermieristiche possono contribuire a un recupero più rapido del peso e al suo mantenimento. Garantire un adeguato apporto orale con integratori ad alto contenuto calorico e un rigoroso bilancio idrico è di fondamentale importanza. Se gli interventi di cui sopra non sono sufficienti, occorre tenere a mente la possibilità di ricorrere all'alimentazione enterale o alla nutrizione parenterale totale per via endovenosa a breve termine per mettere a riposo l'intestino, con utilizzo di procedure come una Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG) nel caso di problemi a lungo termine. Ai pazienti che soffrono di disturbi del tratto GI superiore, nausea e vomito va consigliata l'assunzione di pasti piccoli e frequenti, nonché l'uso di integratori. Per il prurito associato a ittero, si possono utilizzare antistaminici topici o orali. I pazienti che sviluppano aGvHD GI di grado IV, in presenza di un'elevata produzione fecale, trarranno beneficio dall'uso di sonde di drenaggio di feci liquide.

12.5 Malattia del trapianto contro l'ospite cronica

La GvHD cronica è una condizione grave e potenzialmente letale ed è una delle cause principali di morbidità e mortalità tardive dopo trapianto di cellule ematopoietiche allogeniche; si verifica nel 30-70% dei pazienti (Miklos et al.

2017). Prevalenza e gravità della GvHD cronica sono aumentate con l'uso crescente del TCSE per il trattamento di pazienti anziani, l'uso diffuso di cellule del sangue mobilizzate al posto del midollo per il trapianto e i miglioramenti della sopravvivenza durante i primi mesi successivi all'allogtrapianto. La prevenzione della cGvHD continua a rappresentare una sfida (Inamoto et al. 2021). Generalmente si manifesta nei primi 12 mesi, potendosi verificare già a 2 mesi dal trapianto e fino a 7 anni dopo, sebbene l'insorgenza a >1 anno dal trapianto si verifichi in <10% dei casi (Flowers and Martin 2015). Il rischio di infezione dovuto al ritardo nella ricostituzione immunitaria e all'uso di terapie immunosoppressive per il trattamento della cGvHD rimane, tuttavia, la causa principale di decesso in questo gruppo di pazienti (Couriel et al. 2006). I progressi compiuti nella terapia di supporto hanno ridotto la morbidità, ma la sopravvivenza non è cambiata in modo significativo dagli anni '80. I pazienti con cGvHD hanno una sopravvivenza a 5 anni del 40-70%. Solo il 50% è in grado di interrompere l'immunosoppressione a 5 anni, mentre il 10% necessita del trattamento oltre questo termine. Il restante 40% decede o sviluppa un'ulteriore malattia maligna prima che la cGvHD si risolva (Martin et al. 2006).

12.6 Classificazione della GvHD cronica

Storicamente, se il paziente sviluppava segni e sintomi di GvHD dopo il Giorno 100, la condizione veniva etichettata come cronica, anche se dal punto di vista clinico il paziente sembrava presentare caratteristiche acute. I criteri per la diagnosi di cGvHD si basano sui cambiamenti patologici che si verificano a livello di pelle, polmoni, mucose, tratto gastrointestinale e sistema muscoloscheletrico (Greinix 2008).

La GvHD cronica include la cGvHD classica, che presenta manifestazioni ascrivibili solo alla cGvHD, ma anche una sindrome da sovrapposizione, con manifestazioni diagnostiche o distintive di cGvHD insieme a caratteristiche tipiche della aGvHD (Vigorito et al. 2009).

Il National Institute of Health (NIH) ha descritto uno schema di punteggio affidabile e riproducibile per valutare la gravità del coinvolgimento dei singoli organi, composto da quattro gradi con punteggi da 0 a 3:

- Nessun coinvolgimento; punteggio 0.
- Coinvolgimento lieve (nessuna compromissione significativa della vita quotidiana); punteggio 1.
- Coinvolgimento moderato (compromissione significativa della vita quotidiana); punteggio 2.
- Compromissione grave (disabilità maggiore); punteggio 3.

Il punteggio clinico descrive il grado di compromissione del paziente in base alla sua incapacità di svolgere le attività della vita quotidiana. Questa valutazione riguarda il coinvolgimento di singoli organi e siti. Per esempio, il paziente non in grado di lavorare a causa della perdita visiva sarà valutato come 3, grave (Carpenter 2011). Il punteggio deve essere ottenuto inizialmente a 3 mesi post-trapianto, quindi a intervalli di 3 mesi o più frequentemente se si riscontrano nuovi segni o sintomi o viene apportata una modifica al trattamento.

Nel 2014, l'NIH ha pubblicato un documento intitolato *Diagnosis and Staging Working Group Report*. È stata effettuata una revisione dei criteri diagnostici relativi al coinvolgimento di cavo orale, occhi, genitali e polmoni. È stato rimosso il test di Schirmer e raccomandata una valutazione oftalmologica. Inoltre, laddove una specifica anomalia possa essere spiegata in maniera inequivocabile come non-GvHD, tale organo dovrà essere considerato non coinvolto dalla GvHD (Jagasia et al. 2015). Il riconoscimento precoce è importante e l'NIH ha pubblicato una serie di articoli nel 2021 (Inamoto et al. 2021) per descrivere le caratteristiche che ancora non soddisfacevano i criteri NIH 2014. Questo al fine di consentire ai medici meno esperti di riconoscere la condizione e indirizzare correttamente i pazienti. Vi era inoltre descritto l'uso di strumenti elettronici come la app eGvHD per facilitare la diagnosi precoce (Kitko et al. 2021).

La GvHD cronica si manifesta comunemente nei pazienti con precedente aGvHD, sebbene non si tratti semplicemente di un'evoluzione da una forma all'altra. La GvHD cronica si manifesta in genere entro 3 anni dall'allotrapianto ed è una malattia da disregolazione immunitaria con manifestazioni proteiche che simulano disturbi autoimmuni come la sindrome di Sjogren, la cirrosi biliare primitiva, la sindrome cachettica, la bronchiolite obliterante, le citopenie immuni e l'immunodeficienza cronica (Jagasia et al. 2015).

È possibile che vengano colpiti solo singoli organi e che la condizione progredisca successivamente ad altri organi; tuttavia, la cGvHD colpisce quasi sempre più siti, con un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente. Esiste un'ampia variabilità in termini di gravità e relazione della stessa con la compromissione della QoL dei pazienti, con alcune manifestazioni che risultano più problematiche da trattare (Flowers and Martin 2015).

12.6.1 Diagnosi di cGvHD

Il documento 2014 del gruppo di lavoro NIH suggerisce che, affinché si possa formulare una diagnosi di cGvHD, deve essere presente almeno una manifestazione diagnostica di cGvHD o almeno una manifestazione distintiva, quest'ultima confermata mediante opportuna biopsia, esami di laboratorio, valutazione da parte di uno specialista o reperti radiologici nello stesso organo o in un altro organo, salvo diversamente indicato. Qualsiasi sia l'organo valutato ai fini della diagnosi di cGvHD, è importante escludere altre cause per i sintomi, come un'infezione o una malattia maligna ricorrente o di nuova insorgenza (Jagasia et al. 2015). Le caratteristiche devono inoltre differire dalle tipiche manifestazioni di dermatite, enterite e colestasi epatica della aGvHD (vedere Appendice 12.A.2 per le tabelle di valutazione complete).

12.6.2 GvHD cronica della pelle

Per una diagnosi clinica di cGvHD cutanea, devono essere presenti caratteristiche di poichiloderma, eruzione tipo lichen planus, sclerosi profonda, sclerosi superficiale tipo morfea o lesioni tipo lichen sclerosus (Jagasia et al. 2015). Viene eseguita una valutazione della pelle per esaminare i quattro livelli anatomici di coinvolgimento e il punteggio si basa sulla percentuale d'area interessata e sulla differenziazione tra caratteristiche non sclerotiche e sclerotiche:

1. Eruzione cutanea eritematosa (coinvolgimento epidermico).
2. Sclerosi mobile (coinvolgimento dermico).
3. Sclerosi fissa, rigidità cutanea o coinvolgimento del tessuto sottocutaneo e della fascia (coinvolgimento sottocutaneo).

4. Ulcerazione (perdita a tutto spessore di tessuto epidermico).

I punti 1-3 sono valutati utilizzando il punteggio dell'area di superficie corporea secondo la "regola del 9". Le forme con coinvolgimento cutaneo locale inferiore al 20% della superficie corporea e assenza di caratteristiche sclerotiche sono classificate come "lievi". Tra il 20% e il 50% il coinvolgimento è considerato "moderato", mentre diventa "grave" se supera il 50% (Greinix 2008). Questo sistema di punteggio è efficace negli adulti, meno nei bambini; tuttavia, viene ancora utilizzato nei bambini di età superiore a 1 anno. L'ulcerazione viene registrata misurando il diametro dell'ulcera più grande (Pavletic et al. 2006). La cute è spesso molto fragile e si danneggia facilmente, con scarsa guarigione delle ferite. Le caratteristiche distintive della cGvHD non osservabili nella aGvHD sono la depigmentazione, che tuttavia si manifesta gradualmente e può essere apprezzata solo nel lungo periodo, e le lesioni papulosquamose. Queste caratteristiche da sole non sono però sufficienti per formulare una diagnosi, devono essere associate ad altri segni o confermate mediante biopsia. Eritema, eruzione cutanea maculopapulare e prurito sono caratteristiche comuni della GvHD sia acuta che cronica (Jagasia et al. 2015). Il prurito è frequente e deve pertanto essere registrato; a tal fine, si utilizza una scala di gravità da 1 a 10, chiedendo al paziente di indicare il punteggio più alto della settimana (Pavletic et al. 2006).

I segni distintivi della cGvHD ungueale sono la presenza di rigature longitudinali, spaccature o fragilità, l'onicolisi e la perdita delle unghie, che è solitamente simmetrica e interessa la maggior parte delle unghie (Jagasia et al. 2015).

La perdita dei peli corporei può essere un effetto devastante della cGvHD per i pazienti e, in questo contesto, è considerata una caratteristica distintiva anche da sola. I peli spesso ricrescono dopo la chemioterapia o la radioterapia e la perdita avviene spesso a chiazze e interessa tutto il corpo. I pazienti possono soffrire di ingrigimento precoce, assottigliamento o fragilità dei capelli (Jagasia et al. 2015).

12.6.3 GvHD cronica del cavo orale

I pazienti con cGvHD orale lamentano un dolore alla bocca non dissimile da quello della mucosite orale post-chemioterapia/radioterapia. I cibi piccanti sono poco tollerati, il bruciore legato all'uso del dentifricio è comune ed è quasi impossibile per il paziente consumare bevande calde come tè e caffè. È importante escludere un'eventuale infezione, in quanto potrebbe causare un peggioramento del dolore. È necessario eseguire tamponi frequenti per verificare la presenza di infezioni virali, batteriche e fungine e intervenire tempestivamente in caso di infezione. Per facilitare la gestione del dolore orale, si può ricorrere a prodotti come soluzioni saline, emollienti, lidocaina, paracetamolo nebulizzato e collutorio a base di benzidamina.

Consigliare ai pazienti di sciacquare frequentemente la bocca dopo aver mangiato per rimuovere eventuali residui, utilizzando acqua semplice. Questa ha un effetto rinfrescante e il pH 7 rende confortevole il risciacquo. Incoraggiare l'uso di prodotti che favoriscano la produzione di saliva, in quanto la mucosa è solitamente molto secca. Si possono utilizzare saliva artificiale o gomme senza zucchero; alcuni centri ricorrono alla pilocarpina.

Molti farmaci causano secchezza della bocca tra gli effetti collaterali. Cercare di individuare alternative che possano essere prescritte al paziente.

L'indirizzamento precoce al dentista è fondamentale, in quanto il rischio di carie dentali e tumori secondari del cavo orale è maggiore nei pazienti con GvHD orale. Consigliare di eseguire regolarmente esercizi orali per ridurre il rischio di contratture.

Per i pazienti che hanno ricevuto cellule staminali derivate dal Midollo Osseo (BM), il cavo orale è l'organo più frequentemente coinvolto dalla cGvHD, il secondo nel caso del trapianto di Cellule Staminali da Sangue Periferico PBSC (Meier et al. 2011). Vi sono tre componenti da considerare nella valutazione della bocca e della mucosa orale:

1. Coinvolgimento della mucosa.
2. Coinvolgimento delle ghiandole salivari.
3. Coinvolgimento sclerotico della bocca e dei tessuti circostanti (Couriel et al. 2006).

Nel cavo orale, le caratteristiche cliniche diagnostiche includono alterazioni tipo lichen planus. Queste sono descritte come linee bianche e lesioni con aspetto merlettato o alterazioni simili a placche e possono manifestarsi su qualsiasi superficie orale, comprese la lingua e le labbra. La bocca è secca (xerostomia) e presenta mucocele, atrofia mucosa, ulcere e pseudomembrane. Gengivite, mucosite, eritema e dolore sono caratteristiche comuni della GvHD sia acuta che cronica (Jagasia et al. 2015). Se compaiono nuove lesioni a distanza di >3 anni dal trapianto, è necessario sottoporre il paziente a biopsia per escludere una malattia maligna secondaria. La lesione esordisce spesso sotto forma di leucoplachia e può essere confusa con la cGvHD, ma potrebbe trattarsi di un Carcinoma a Cellule Squamose (SCC) (Couriel et al. 2006).

La GvHD cronica del cavo orale viene valutata in relazione a 3 aree, utilizzando la scala standard 0-3 con la percentuale d'area interessata:

1. Eritema.
2. Lichenoidi.
3. Ulcere.

La sensibilità orale viene misurata su una scala di auto-valutazione da 1 a 10, registrando il punteggio peggiore e quindi più alto dell'ultima settimana (Pavletic et al. 2006). Le conseguenze della cGvHD orale nei casi di iposalivazione e xerostomia sono correlate alla funzione della saliva e alla sua mancanza. Può esservi inadeguata protezione nei confronti delle infezioni orali e delle lesioni meccaniche e chimiche dell'epitelio. La rimineralizzazione è compromessa, con possibili conseguenti carie dentali; la capacità di parlare può essere alterata e l'alimentazione diventa problematica (Meier et al. 2011; Treister et al. 2013).

12.6.4 GvHD cronica degli occhi

La nuova insorgenza di secchezza, irritazione o dolore oculare con congiuntivite cicatriziale, cheratocongiuntivite secca e aree confluenti di cheratopatia puntata è una caratteristica distintiva e può verificarsi isolatamente, in assenza di altre manifestazioni attive di cGvHD (Couriel et al. 2006). I sintomi di occhio secco sono causati dalla disfunzione o distruzione del film lacrimale (Pavletic et al. 2006). L'infezione deve essere

esclusa e trattata se presente. I pazienti possono descrivere fotofobia, bruciore, irritazione, dolore, sensazione di corpo estraneo, offuscamento della vista e iperlacrimazione paradossa.

Il punteggio assegnato alle manifestazioni oculari si basa sulla frequenza di utilizzo di colliri e sull'insorgenza di cheratocongiuntivite secca. Le manifestazioni oculari sono classificate come "lievi" in presenza di cheratocongiuntivite secca asintomatica o necessità di ricorrere a colliri meno di tre volte al giorno; viceversa, se il paziente è sintomatico e deve ricorrere a colliri più di tre volte al giorno, con o senza tappi lacrimali, il quadro è classificato come "moderato". I pazienti con cGvHD oculare "grave" non sono in grado di lavorare a causa dei sintomi oculari o richiedono occhiali speciali, come quelli scuri, per alleviare il dolore, oppure presentano perdita della vista dovuta alla cheratocongiuntivite secca (Greinix 2008).

12.6.5 GvHD cronica dell'apparato genitale

I pazienti con cGvHD orale o cutanea hanno un'elevata probabilità di sviluppare anche un certo grado di cGvHD genitale. Questa forma di cGvHD colpisce sia gli uomini che le donne ed è significativamente sotto-stimata. Alcuni interventi infermieristici di base possono aiutare il paziente a gestire i sintomi di dolore e disagio. Informarsi circa l'esistenza del problema è il primo passo, in quanto i pazienti sono spesso riluttanti a parlare di problemi genitali al team medico. Nelle donne, si verificano cicatrizzazione vaginale e agglutinazione clitoridea/labiale, mentre negli uomini sono caratteristiche la fimosi e la cicatrizzazione uretrale/meatale. In entrambi i sessi, la presenza di caratteristiche tipo lichen planus e lichen sclerosus è diagnostica. A causa della sotto-stima dei sintomi, è essenziale che i pazienti vengano esaminati per la ricerca di segni precoci, soprattutto se sono presenti manifestazioni orali. Gli studi suggeriscono che il 3-15% delle donne soffre di cGvHD vulvare o vaginale (Couriel et al. 2006). La diagnosi si basa fortemente sulla segnalazione di segni e sintomi. Nelle donne, i sintomi possono includere secchezza, bruciore, prurito, dolore al tatto, disuria e dispareunia. I segni includono eritema a chiazze o generalizzato, erosioni o fissurazioni della mucosa, riassorbimento labiale, aree vaginali circoscritte fibrose, accorciamento vaginale e stenosi vaginale completa. Il

coinvolgimento del tratto genitale femminile viene valutato come “lieve” in presenza di eritema sulle superfici della mucosa vulvare, lichen planus vulvare o lichen sclerosus vulvare. Le manifestazioni sono valutate come “moderate” se si osservano alterazioni infiammatorie erosive della mucosa vulvare o fissurazioni delle pliche vulvari. Il punteggio sarà grave se sono presenti fusione labiale, agglutinazione del cappuccio clitorideo, aderenze vaginali fibrinose, bande vaginali fibrose circonfenziali, accorciamento vaginale, sinechie, alterazioni sclerotiche dense e stenosi vaginale completa (Couriel et al. 2006).

In assenza di manifestazioni diagnostiche di cGvHD in altri organi, si raccomanda fortemente di ottenere conferma istologica e di escludere eventuali carenze estrogeniche o infezioni da lieviti, papilloma virus umano (HPV) o batteri (Couriel et al. 2006). Deve essere attivato un percorso di indirizzamento al ginecologo, se possibile con interesse verso la valutazione di questo tipo di pazienti.

Sono disponibili diversi trattamenti che possono offrire un qualche beneficio sintomatico. Nelle pazienti di sesso femminile, l'applicazione di un emolliente nella regione vulvare e l'uso di dilatatori con un lubrificante come olio d'oliva o olio di cocco possono contribuire a minimizzare il rischio di contratture muscolari. Gli idratanti vaginali possono migliorare il comfort della donna. Il personale infermieristico può provvedere a indirizzare la paziente all'endocrinologia per una discussione sulla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) con estrogeni. Devono essere evitati irritanti meccanici e chimici. Si consiglia igiene intima con acqua calda, utilizzando se necessario prodotti a base oleosa al posto del sapone, procedendo in direzione antero-posteriore e lasciando poi asciugare all'aria. Per aumentare il comfort vaginale, possono essere utilizzati gel batteriostatici, non ormonali, che aderiscono alla parete della vagina e hanno un effetto di lunga durata. La gestione topica dei disturbi vulvari e vaginali può includere l'uso di una crema steroidea/immunosoppressiva. In casi estremi, può rendersi necessario intervenire chirurgicamente per liberare le stenosi e risolvere le aderenze. In tutti i casi, soprattutto se la donna non è sessualmente attiva, i dilatatori lubrificati con, per esempio, una sostanza grassa come l'olio di cocco, hanno lo scopo di mantenere la pervietà e la funzionalità vaginale. Gli uomini

possono avvertire dolore durante i rapporti sessuali e sensazione di bruciore alla minzione. I segni includono balanopostite non infettiva, lichen sclerosus o lichen planus, fimosi oppure cicatrizzazione o stenosi uretrale o meatale (Jagasia et al. 2015). I segni sono classificati come “lievi” in presenza di ni tipo lichen planus, “moderati” se si osservano caratteristiche tipo lichen sclerosus o moderato eritema, “gravi” se sono presenti fimosi o cicatrizzazione uretrale o meatale. Si suggerisce l'applicazione di emollienti e una buona igiene per aiutare a ridurre l'irrigidimento del prepuzio.

L'immagine corporea e la disfunzione sessuale sono problemi significativi del post-trapianto sia per gli uomini che per le donne, diventano particolarmente problematici in caso di cGvHD. La valutazione e il coinvolgimento precoce dei servizi psico-oncologici sono importanti per aiutare a mantenere la normalità in una situazione anormale.

In una prima serie di casi che descrivevano la GvHD vulvovaginale (vvGvHD) in una popolazione pediatrica e giovane adulta, il 42% delle pazienti era asintomatica al momento della diagnosi. Questo dato può essere spiegato da una scarsa comprensione e una sotto-stima dei sintomi genitali nelle pazienti pediatriche. Può indicare che le pazienti pediatriche sono a maggior rischio di ritardo diagnostico o mancata diagnosi rispetto alle donne adulte. Sono necessari studi con disegno prospettico e di dimensioni più ampie per valutare i regimi di trattamento e istituire delle linee guida per l'assistenza clinica delle pazienti con vvGvHD pediatrica (Cizek et al. 2019).

12.6.6 GvHD cronica del tratto gastrointestinale (GI)

La comparsa di sintomi del tratto gastrointestinale è frequente; la presenza di nodi, stenosi o anelli concentrici a livello esofageo dimostrata endoscopicamente o dall'imaging è sufficiente a diagnosticare la cGvHD GI. I pazienti possono presentare disfagia, odinofagia, bruciore di stomaco, anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, crampi, diarrea, perdita di peso e malnutrizione, tutte caratteristiche comuni presenti nella GvHD sia acuta che cronica ma anche in altre patologie. È importante formulare una diagnosi definitiva e certa prima di iniziare il trattamento. La diarrea deve essere indagata

mediante coltura fecale ed esame virologico per escludere in particolare un'infezione da *C. difficile* e CMV (Citomegalovirus) (Couriel et al. 2006). I pazienti possono soffrire anche di atrofia pancreatica e insufficienza esocrina che causa malassorbimento e può essere trattata tramite l'integrazione di enzimi pancreatici (Jagasia et al. 2015). Per il tratto GI superiore, la cGvHD viene valutata come "lieve" in presenza di sintomi occasionali di sazietà precoce, anoressia, nausea e vomito con minima riduzione dell'assunzione orale durante l'ultima settimana; come "moderata" in presenza di sintomi intermittenti associati a una certa riduzione dell'assunzione orale durante l'ultima settimana; e come "grave" se il paziente presenta sintomi persistenti durante il giorno con marcata riduzione dell'assunzione orale in quasi tutti i giorni dell'ultima settimana. Il disturbo GI inferiore con diarrea viene valutato come "lieve" se il paziente presenta sintomi occasionali di feci liquide o molli in alcuni giorni della settimana; come "moderato" in presenza di sintomi intermittenti di feci molli o liquide durante il giorno in quasi tutti i giorni dell'ultima settimana, senza necessità di intervento per prevenire o correggere la deplezione volumica; come malattia "grave" in caso di diarrea voluminosa presente quasi tutti i giorni dell'ultima settimana, con necessità di intervento per prevenire o correggere la deplezione volumica.

12.6.7 GvHD cronica del fegato

Il fegato non presenta caratteristiche diagnostiche peculiare di cGvHD ;è necessario escludere tutte le altre cause, per es. infezioni virali, ostruzione biliare e tossicità da farmaci. La biopsia, se fattibile, può comportare un alto rischio di sanguinamento e non viene pertanto eseguita di frequente; l'imaging può essere utile per escludere la presenza di ascessi epatici, infiltrazione o malattia colecistica (Couriel et al. 2006). I pazienti possono presentarsi: con test di funzionalità epatica che mostrano un rapido aumento dei livelli sierici di ALT, con o senza ittero o transaminite; oppure con un quadro colestatico progressivo caratterizzato da aumento dei livelli sierici di fosfatasi alcalina e GGT seguito da ittero (Jagasia et al. 2015). Si considera "lieve" qualsiasi aumento degli enzimi epatici superiore al doppio del livello normale; "moderato" un aumento di 2,5 volte il limite superiore della norma; e "grave" un aumento di cinque volte.

12.6.8 GvHD cronica del sistema polmonare

Storicamente, per una diagnosi definitiva di cGvHD polmonare, era necessario eseguire una biopsia per dimostrare la presenza di Bronchiolite Obliterante (BO); tuttavia, a causa dell'alto rischio di sanguinamento, è ora accettato che la diagnosi di Sindrome da Bronchiolite Obliterante (BOS) possa essere formulata sulla base dei Test di Funzionalità Polmonare (PFT). Lo screening pre-trapianto è essenziale per ottenere un PFT basale; i PFT vanno ripetuti a 3 mesi e 1 anno post-trapianto o più frequentemente se si sviluppano segni, in quanto i pazienti tendono a rimanere asintomatici e i sintomi insorgono in modo insidioso (Flowers and Martin 2015). Un difetto polmonare ostruttivo di nuova insorgenza è indicativo di BOS. Dal punto di vista clinico, il paziente può manifestare dispnea da sforzo e tosse o sibili, ma questi possono essere effetti successivi. La BOS è definita da criteri rigorosi, ognuno dei quali deve essere soddisfatto perché si possa formulare la diagnosi:

1. Volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1)/capacità vitale (VC) < 0,7 o al quinto percentile del valore teorico.
2. %FEV1 < 75% rispetto al valore teorico con declino >10% in meno di 2 anni. Il FEV1% non deve essere corretto a >75% dalla somministrazione di salbutamolo e il tasso di declino per i valori corretti deve comunque rimanere >10% nell'arco di 2 anni.
3. Assenza di infezione del tratto respiratorio, documentata da indagini guidate dai sintomi clinici, come esami radiologici (radiografie o scansioni tomografiche computerizzate) o colture microbiologiche (aspirato sinusale, screening virale del tratto respiratorio superiore, coltura dell'espettorato, lavaggio broncoalveolare).
4. Una manifestazione distintiva di GvHD cronica o altre caratteristiche per la diagnosi di BOS.

Evidenze a sostegno della diagnosi di BOS sono l'intrappolamento dell'aria in fase espiratoria alla TC toracica ad alta risoluzione o la presenza di ispessimento delle piccole vie aeree o bronchiectasie o intrappolamento dimostrato da un PFT con volume residuo >120% o volume

residuo/capacità polmonare totale >120% (Jagasia et al. 2015).

La GvHD polmonare cronica può essere trattata con broncodilatatori, corticosteroidi per via inalatoria, steroidi sistemici, montelukast e indirizzamento a un programma di riabilitazione fisioterapica (Couriel et al. 2006). La GvHD polmonare è correlata ad outcomes alquanto negativi, in quanto non particolarmente responsiva ad alcuna modalità di trattamento. Infermieri e fisioterapisti possono aiutare i pazienti a gestire il disagio e le possibili situazioni di panico legate al progressivo aumento della dispnea, insegnando abilità complementari di autogestione come tecniche di respirazione, rilassamento mirato e gestione dello stress.

12.6.9 GvHD cronica del sistema muscoloscheletrico

Tra le caratteristiche diagnostiche di GvHD cronica del sistema muscoloscheletrico vi è il coinvolgimento fasciale, solitamente a livello

di avambracci o gambe, ma che spesso interessa l'addome e la parete toracica, con sclerosi della cute sovrastante e del tessuto sottocutaneo e rigidità o contratture articolari, il cui sviluppo può incidere gravemente sulla qualità della vita (Jagasia et al. 2015). Il grado di compromissione funzionale viene valutato come "lieve" se vi è una lieve rigidità di braccia o gambe, un Range di Movimento (ROM) normale o lievemente ridotto e nessuna limitazione nelle Attività della Vita Quotidiana (ADL); come "moderato" in presenza di rigidità delle braccia o delle gambe o contratture articolari o eritema che si ritengono dovuti a fascite, moderata riduzione del ROM e limitazione da lieve a moderata delle ADL; come "grave" se il paziente presenta contratture con riduzione significativa del ROM e significativa limitazione delle ADL, per es. non è in grado di allacciarsi le scarpe, abbottonarsi la camicia o vestirsi da solo.

12.6.10 Punteggio della GvHD cronica

Il sistema di punteggio globale NIH 2014 è stato sviluppato per adattarsi alle valutazioni utilizzate negli studi clinici e riflette l'impatto clinico della cGvHD sullo stato funzionale del paziente e sulla compromissione d'organo; la sua definizione secondo Jagasia et al. (2015) è fornita nella Tabella 12.1.

Jagasia et al. (2015), con autorizzazione.

Tabella 12.1 Gravità globale NIH della GvHD cronica

<i>GvHD cronica lieve</i>
1 o 2 organi coinvolti (diversi dal polmone) <i>più</i>
Punteggio negli organi coinvolti pari a 1 <i>più</i>
Punteggio polmonare pari a 0
<i>GvHD cronica moderata</i>
3 o più organi coinvolti <i>più</i>
Punteggio di 1 in ciascun organo
Oppure
Almeno 1 organo (diverso dal polmone) con punteggio pari a 2
Oppure
Punteggio polmonare pari a 1
<i>GvHD cronica grave</i>
1 organo con punteggio pari a 3
Oppure
Punteggio polmonare di 2 o 3
<i>Punti chiave</i>
1. A livello cutaneo: calcolare la gravità globale utilizzando il più alto dei due punteggi
2. A livello polmonare: calcolare la gravità globale utilizzando il FEV1 al posto del punteggio clinico
3. Se una causa documentata diversa dalla GvHD è in grado di spiegare in maniera inequivocabile l'intera anomalia dell'organo, quest'ultimo non viene considerato nella valutazione della gravità globale. Se si ritiene che l'anomalia sia multifattoriale, il punteggio viene attribuito senza considerare le cause non-GvHD

12.7 Valutazione della risposta

Pavletic et al. (2006) hanno proposto un insieme di misure per valutare la risposta al trattamento dei pazienti con cGvHD. Tali valutazioni devono essere eseguite a intervalli di tre mesi o ogni volta che si verifica un cambiamento importante. Devono essere registrate valutazioni organo-specifiche dei segni e sintomi clinici ed eseguita una valutazione globale del grado lieve/moderato/grave. È raccomandata una valutazione con misure ancillari aspecifiche come la forza di presa, il test del cammino di 2 minuti (o Scala delle Attività per i bambini [ASK]) e il punteggio di Karnofsky con un punteggio sulla Qualità della Vita (QoL). Possono essere utilizzati strumenti di valutazione della qualità della vita come il Short Form Health Survey a 36 voci (SF-36) o la Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone

Marrow Transplant (FACT-BMT) negli adulti o Child Health Ratings Inventories (CHRI) per la valutazione della salute nei pazienti pediatrici.

12.8 Trattamento della GvHD cronica

L'obiettivo a lungo termine della terapia della cGvHD è ottenere lo sviluppo di immunotolleranza nel paziente e ridurre la morbilità. Tale obiettivo si considera raggiunto nel momento in cui è possibile interrompere l'immunosoppressione senza che si osservi una riacutizzazione dei sintomi. La maggior parte delle opzioni terapeutiche si concentra sullo sviluppo di agenti immunosoppressori e sulla rimozione ex vivo della popolazione non frazionata delle cellule T del donatore contenute nel trapianto di cellule staminali (Greinix 2008). L'uso di steroidi sistemici, generalmente a una dose iniziale di 1 mg/kg al giorno con o senza Inibitore della Calcineurina (CNI), rappresenta da oltre 30 anni il cardine del trattamento. Gli steroidi hanno molteplici effetti collaterali come tossicità, diabete, aumento di peso, perdita ossea, miopia, ipertensione, sbalzi d'umore, cataratta, necrosi avascolare e aumentata suscettibilità alle infezioni (Flowers and Martin 2015).

Il trattamento della cGvHD è lungi dall'essere soddisfacente; solo il 50% circa dei pazienti risponde agli steroidi sistemici con o senza inibitori della calcineurina e meno del 20% dei pazienti è vivo senza disabilità a 4 anni. In studi randomizzati, la combinazione di steroidi con Azatioprina, Talidomide, Micofenolato Mofetile o Idrossiclorochina non ha prodotto alcun beneficio rispetto agli steroidi in monoterapia in termini di sopravvivenza o durata della terapia (Flowers and Martin 2015). Tuttavia, i risultati recentemente emersi dallo studio REACH 3 hanno dimostrato che Ruxolitinib era in grado di migliorare significativamente gli outcomes valutati nel contesto di una varietà di misure di efficacia rispetto alla migliore terapia disponibile in pazienti steroide-refrattari/dipendenti (Zeiser et al. 2021). Gli steroidi continuano a rappresentare la scelta migliore per il trattamento di prima linea dei pazienti con cGvHD e devono essere avviati non appena viene formulata la diagnosi.

Lo studio ROCKstar ha valutato Belumosudil nella cGvHD refrattaria agli steroidi, dimostrando

un'efficacia promettente e un profilo di sicurezza favorevole in pazienti con manifestazioni fibrotiche che avevano già ricevuto trattamenti in terza linea. Questo farmaco potrebbe migliorare le prospettive dei pazienti con sintomi polmonari e cutanei di difficile trattamento (Cutler et al. 2021).

12.8.1 Terapie di seconda e terza linea e altre terapie per la GvHD cronica

Di seguito è riportato un breve elenco di terapie di seconda e terza linea per la cGvHD; non è esaustivo di tutte le opzioni disponibili e molti trattamenti vengono utilizzati sulla base di evidenze limitate, emerse da studi non randomizzati di piccole dimensioni. La scelta di ulteriori terapie è in gran parte guidata dalle caratteristiche della cGvHD e dalle possibili tossicità, nonché dalla disponibilità del farmaco a livello locale. La mancanza di un trattamento sistematicamente efficace in questo contesto sottolinea la necessità di studi clinici di alto livello qualitativo. Fare riferimento alle politiche e alle linee guida locali relative alle terapie di seconda linea e successive.

Ruxolitinib è un inibitore orale delle tirosin-chinasi JAK 1 e 2 originariamente utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da policitemia o mielofibrosi. Dalla pubblicazione dello studio REACH 3, è ampiamente utilizzato come terapia di seconda linea (Zeiser et al. 2021).

Ibrutinib, un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton e della chinasi delle cellule T inducibile da interleuchina-2, agisce sulle cellule B e T. Può interferire con la funzione piastrinica, causando problemi di sanguinamento (Wolff et al. 2021). In modelli preclinici, ha ritardato la progressione e migliorato le manifestazioni cliniche (Miklos et al. 2017).

La *fotoferesi extracorporea* (ECP) è ampiamente utilizzata come terapia di seconda linea della cGvHD mucocutanea nei pazienti refrattari agli steroidi e si è dimostrata efficace in fino all'80% dei pazienti (Couriel et al. 2006). Un documento di consenso pubblicato nel Regno Unito ha supportato i risultati e raccomandato l'uso dell'ECP in questo gruppo di pazienti, con sessioni doppie ogni 2 settimane e rivalutazione a 3 mesi (Scarlsbrick et al. 2008).

Imatinib, un inibitore tirosin-chinasico autorizzato per l'uso nella leucemia mieloide

cronica (LMC), ha preso piede negli ultimi anni. I modelli sperimentali hanno dimostrato una riduzione della fibrosi probabilmente legata a un processo di doppia inibizione delle vie del fattore di crescita trasformante beta e del fattore di crescita derivato dalle piastrine (Dignan et al. 2012).

Sirolimus, un inibitore di mTOR, può essere utilizzato in combinazione con altri agenti; tuttavia, occorre cautela nell'uso in combinazione con CNI a causa dell'aumentato rischio di microangiopatia trombotica e iperlipidemia.

Rituximab è comunemente utilizzato in ematologia per le malattie maligne delle cellule B ed è un potente anticorpo monoclonale anti-CD20; sono disponibili alcune limitate evidenze del suo utilizzo nelle manifestazioni muscoloscheletriche e cutanee della cGvHD (Dignan et al. 2012).

Le *Cellule Staminali Mesenchimali* (MSC) (Ringden and Keating 2011) hanno suscitato un notevole interesse come trattamento per la aGvHD a seguito degli studi iniziali del gruppo del Karolinska Institute (Istituto Karolinska). Dai primi modelli sperimentali erano emerse alcune evidenze a sostegno dell'efficacia delle MSC nei disturbi autoimmuni; poiché la cGvHD può per certi versi ricordare tali disturbi, le MSC sono state utilizzate per il trattamento della cGvHD, per lo più però nell'ambito di studi clinici.

Belumosudil (REZUROCK™), un inibitore selettivo di ROCK2 (protein-chinasi associata a Rho contenente strutture superavvolte), è importante nella risposta tissutale al danno. Ha ottenuto la prima approvazione negli Stati Uniti per l'uso in pazienti di età ≥ 12 anni con cGvHD dopo fallimento di almeno due linee precedenti di terapia sistemica, essendosi dimostrato in grado di ripristinare l'omeostasi immunitaria e ridurre la fibrosi (Zanin-Zhorov and Blazar 2021).

12.8.2 Trattamenti topici per la cGvHD oculare

L'obiettivo del trattamento è offrire sollievo sintomatico dalla secchezza oculare e le cure devono essere coordinate con un oftalmologo esperto. Il trattamento si propone di aumentare l'umidità della superficie oculare attraverso la lubrificazione, la riduzione dell'evaporazione lacrimale e del drenaggio lacrimale dall'occhio e di ridurre l'infiammazione della superficie

oculare. I colliri privi di conservanti rivestono la superficie oculare, diminuendo le zone secche sulla superficie corneale, attenuando i sintomi oculari e migliorando la visione. Può essere necessario provare diversi colliri prima di individuarne uno che funzioni, perché i pazienti possono essere più sensibili a una soluzione. L'occlusione temporanea (con tappi lacrimali) o permanente (mediante cauterizzazione) del dotto lacrimale può offrire una soluzione ai pazienti con secchezza oculare grave. In presenza di infiammazione della superficie oculare, l'applicazione diretta di colliri steroidei può essere utile, soprattutto se il paziente è in fase di riduzione graduale dell'immunosoppressione sistemica e presenta sintomi di riacutizzazione oculare (Couriel et al. 2006). Se disponibili, i colliri da siero autologo o allogenic possono ridurre l'infiammazione superficiale.

Gli occhiali scuri proteggono da irritanti come il vento e bloccano eventuali detriti che potrebbero finire negli occhi del paziente. È disponibile una gamma di occhiali scuri graduati acquistabili da un ottico che possono bloccare fino al 90% della luce e ridurre significativamente la fotofobia. Spesso è utile indossare gli occhiali in casa per ridurre il disagio. Alcuni pazienti traggono beneficio dal ricorso a impacchi freddi con ghiaccio e bustine di camomilla.

I colliri a base di ciclosporina sembrano offrire una soluzione, ma causano irritazione nella maggior parte dei pazienti, pertanto l'aderenza è spesso scarsa. Nei casi gravi, le cliniche con una divisione oculistica specialistica potrebbero avere accesso alla procedura di sostituzione della lente sclerale.

12.8.3 Trattamenti topici per la cGvHD orale

La gestione della cGvHD orale mira ad alleviare i sintomi di secchezza della bocca, sensibilità e dolore, mantenendo nel contempo la funzione orale e ripristinando l'integrità della mucosa (Meier et al. 2011). Può sembrare ovvio, ma la principale azione per i pazienti è mantenere una buona igiene orale (cure giornaliere e visite dentistiche regolari). Devono essere utilizzati un dentifricio per bambini, che causa meno irritazione, e uno spazzolino a setole morbide, con l'aggiunta di un balsamo per le labbra, se è il caso. Si consiglia inoltre di evitare fattori che potrebbero scatenare una riacutizzazione della cGvHD, come cibi piccanti o caldi o alimenti

taglienti che possano causare danni. Sorvegliare acqua e masticare gomme senza zucchero per migliorare la xerostomia.

Spesso, dato il coinvolgimento di più siti, il paziente richiede una terapia sistemica. Tuttavia, il cavo orale può essere refrattario alla terapia sistemica; pertanto, è necessario un trattamento topico complementare. Esiste una varietà di collutori topici a base di steroidi utilizzabili come terapia di prima linea, quali prednisolone, budesonide o betametasona. Tacrolimus 0,1% collutorio è ben tollerato e ha dimostrato di essere un'opzione efficace; può essere utilizzato insieme ai collutori steroidei come terapia di seconda linea. È importante spiegare adeguatamente le modalità di utilizzo di questi preparati, dal momento che, in molti casi, sono diverse dalla via di somministrazione abituale.

Per alleviare il dolore orale, si può ricorrere all'applicazione topica di anestetici locali, per esempio lidocaina sotto forma di gel, collutorio o spray. Questi prodotti devono essere utilizzati con cautela, in quanto la possibile compromissione del riflesso del vomito potrebbe causare soffocamento e aspirazione.

12.8.4 Terapia ancillare e di supporto per la cGvHD cutanea

La pelle rimane l'organo più colpito nella GvHD cronica, una condizione spesso debilitante nelle fasi avanzate. I trattamenti topici sono una terapia fondamentale nella gestione delle manifestazioni di prurito, eruzione cutanea, dolore e discromia, mentre il ricorso alla fisioterapia aiuta i pazienti con range di movimento limitato a mantenere un certo grado di funzionalità. Altri operatori sanitari, per esempio team esperti in vitalità dei tessuti e controllo delle infezioni, possono offrire aiuto, indicazioni e supporto quando la pelle diventa delicata e si lede, con conseguenti ulcere, erosioni e infezioni sovrapposte. Dato l'aumento del rischio di tumore della pelle nel paziente con cGvHD cutanea, si consigliano un monitoraggio e una valutazione regolari. Qualsiasi sospetto deve essere approfondito tramite biopsia. Occorre fornire regolarmente consigli in merito all'esposizione ai raggi UV: evitare l'esposizione diretta al sole, utilizzare schermi e creme solari e indossare indumenti ampi, cappello e occhiali.

Una delle sfide principali nella gestione

topica della cGvHD cutanea è rappresentata dalle caratteristiche sclerotiche, spesso gravi, di ispessimento, rigidità e fragilità della pelle. Tali caratteristiche sono frequentemente associate a scarsa guarigione delle ferite, drenaggio linfatico inadeguato e ulcere cutanee dovute a traumi minori o di origine idiopatica. Ecco alcuni punti importanti da illustrare a tutti i pazienti e ribadire con regolarità:

- Prestare attenzione a ridurre al minimo il rischio di colpi/urti.
- Asciugare la pelle senza strofinare.
- Indossare indumenti ampi per ridurre al minimo il rischio di frizione/irritazione.
- Evitare il più possibile l'esposizione al sole.
- Mantenere un buon apporto di liquidi.
- Ridurre al minimo/evitare l'uso di profumi direttamente sulla pelle (consigliare invece di spruzzare sugli indumenti); per l'eventuale trucco, suggerire minime applicazioni cutanee, cercando prodotti di buona qualità e proteggendo la pelle con l'applicazione iniziale di un idratante.
- Ribadire in modo chiaro e coerente l'importanza dell'uso regolare di emollienti.
- Contattare il team clinico il prima possibile se si notano lesioni cutanee per facilitare l'avvio di un piano di cura appropriato e ridurre il rischio di infezione delle ferite.

12.8.5 Coinvolgimento del tessuto connettivo nella cGvHD

I pazienti che presentano cGvHD con interessamento di pelle, articolazioni e tessuto connettivo trarranno beneficio dall'inclusione in un programma di riabilitazione fisica associato a una terapia occupazionale. La perdita funzionale associata alla perdita di massa muscolare, alla debolezza, alle contratture e all'edema degli arti causa affaticamento e una ridotta capacità di svolgere le attività della vita quotidiana e, spesso, preclude il rientro al lavoro. La riabilitazione deve mirare a migliorare la forza e la mobilità di muscoli e articolazioni, idealmente prima che si sia instaurato un danno permanente e duraturo (Couriel et al. 2006). Ove possibile, tali programmi devono includere i familiari, in quanto gli esercizi vanno eseguiti regolarmente per essere efficaci e spesso il paziente ha bisogno

di supporto per rispettare il programma. Quetsa modalità può anche essere psicologicamente utile per tutti i familiari/assistenti coinvolti, consentendo loro di partecipare con fiducia alle cure del proprio caro.

Oltre all'esercizio fisico, il massaggio regolare può aiutare a mantenere la flessibilità e funzionalità degli arti colpiti. In caso di coinvolgimento fasciale, il massaggio dovrà raggiungere gli strati tissutali per essere efficace. È quindi importante che il terapeuta che offre questo trattamento sia stato adeguatamente formato all'uso di tali tecniche. Anche in questo caso, è possibile insegnare ai familiari le tecniche di massaggio appropriate, migliorando così l'efficacia della terapia.

12.8.6 Qualità della vita

La QoL è gravemente compromessa nella cGvHD, con sintomi riferiti di affaticamento, dolore e disturbi GI. Gli studi con il questionario FACT-BMT di valutazione della QoL hanno dimostrato che anche il funzionamento fisico, sessuale e sociale è inferiore, con tassi più elevati di depressione e ansia ed effetti avversi sulle interazioni sociali e familiari. I sintomi depressivi sono più gravi e durano più a lungo e spesso si manifestano sotto forma di perdita di memoria o scarsa concentrazione. L'affaticamento può essere considerato separatamente, ma spesso si mescola con QoL, ansia e depressione. Può essere descritto come uno stato persistente e soggettivo di stanchezza che interferisce con il normale funzionamento e può persistere per diversi anni dopo il trapianto (Couriel et al. 2006). L'uso di questionari per valutare questi problemi nei singoli pazienti è una misura che gli infermieri possono attuare per identificare l'impatto della morbidità psicologica in casi specifici. I questionari possono essere utilizzati come quadro di riferimento per consentire ai pazienti di esprimere le proprie preoccupazioni e permettere la strutturazione di un programma di supporto che aiuti nella gestione di problemi specifici, compreso il successivo indirizzamento ai professionisti del caso. de Vere et al. (2021) hanno condotto un'esplorazione qualitativa dei problemi di qualità della vita nei pazienti con GvHD, riscontrando una variabilità significativa nei sintomi e nel loro impatto su ciascun paziente, un punto chiave che gli infermieri devono

tenere presente per essere in grado di offrire un'assistenza personalizzata.

12.9 Il futuro

Il numero di TCSE continua ad aumentare ogni anno e la morbidità e la mortalità associate alla GvHD rimangono un problema significativo. Vi è una crescente comprensione della fisiopatologia e negli ultimi 2 anni sono emerse diverse nuove terapie che hanno migliorato significativamente le prospettive dei pazienti. Il successo nella profilassi e nel trattamento della GvHD dipenderà dalla possibilità di prevenirla senza rinunciare all'effetto antitumorale. La stratificazione del rischio e l'introduzione di un test proteomico per la GvHD eseguibile al letto del paziente potrebbero essere imminenti e miglioreranno in definitiva le prospettive per questo gruppo di pazienti difficili da trattare (Greinix 2008).

12.10 GvHD nei bambini

Sono disponibili pochi dati e ricerche sulla GvHD nella popolazione pediatrica, con solo pochi studi specificamente dedicati ai bambini. La maggior parte degli studi è di piccole dimensioni e i bambini vengono spesso raggruppati in serie più ampie degli adulti (Baird et al. 2010; Gatz et al. 2020). In questa breve revisione, ci concentreremo sugli aspetti specifici della GvHD pediatrica, in particolare sulla cGvHD.

In una recente pubblicazione, il Paediatric Diseases Working Party dell'EBMT ha condotto un'indagine sui centri che si occupano di TCSE pediatrico, esaminando gli approcci di prevenzione e le strategie di trattamento della aGvHD utilizzati nella pratica reale. I risultati evidenziano la necessità di approcci pediatrici alla profilassi e al trattamento della aGvHD che siano standardizzati e differenziati per le malattie maligne e non maligne (Lawitschka et al. 2020). Gli adolescenti e i giovani adulti presentano tassi più alti di aGvHD rispetto ai bambini e la condizione è multifattoriale, correlata a fattori sia biologici che psicosociali. Ciò contribuisce probabilmente a un aumento significativo del rischio di TRM (Friend and Schiller 2021). MacMillan et al. (2020) descrivono un'ampia serie pediatrica monocentrica di 370 pazienti, esaminando il fenotipo clinico della aGvHD alla

diagnosi e la risposta alla terapia steroidea iniziale. Concludono che la aGvHD è diversa nei bambini, con una maggiore incidenza di coinvolgimento cutaneo isolato, meno coinvolgimento epatico e meno coinvolgimento multiorgano rispetto agli adulti. I bambini rispondono agli steroidi come terapia iniziale per la GvHD in misura simile agli adulti.

La maggior parte della letteratura sulla cGvHD si è concentrata sugli adulti. Sebbene la manifestazione clinica della cGvHD nei bambini sia simile a quella degli adulti, le conseguenze del trattamento e della mancata risposta sono notevolmente diverse in un organismo in fase di crescita (Lawitschka et al. 2012). I bambini con cGvHD sono di particolare interesse, data la loro maggiore aspettativa di vita e i problemi di sviluppo conseguenti alle complicanze della cGvHD e della sua terapia (Jacobsohn 2010; Jacobsohn et al. 2011). Rispetto ai sopravvissuti a tumori pediatrici non trattati con trapianto, i sopravvissuti al TCSE presentano un carico significativamente maggiore di gravi condizioni croniche e disturbi a carico di ogni organo. Una storia clinica di GvHD o la presenza di cGvHD contribuiscono a un aumento del tasso di complicanze a lungo termine nei sopravvissuti a trapianto pediatrico (Chow et al. 2016). La GvHD cronica ha effetti negativi sulla salute fisica e mentale di un individuo e può portare allo sviluppo di deficit funzionali e limitazioni dell'attività nel corso della vita (Baird et al. 2010), nonché a una compromissione della qualità della vita (Inagaki et al. 2015). Tuttavia, la cGvHD pediatrica rimane un'area di ricerca poco studiata (Jacobsohn et al. 2011; Cuvelier et al. 2019); esiste quindi la necessità di studi multicentrici ampi che siano dedicati alla popolazione pediatrica (Watkins et al. 2016).

12.10.1 Incidenza e fattori di rischio

Nel complesso, i tassi di cGvHD sono inferiori nei bambini rispetto agli adulti (Champlin et al. 2000; Rocha et al. 2000). Tuttavia, l'incidenza di cGvHD nella popolazione pediatrica rimane significativa ed è aumentata di recente in associazione all'uso esteso di cellule staminali di sangue periferico e donatori non correlati (Baird et al. 2010). Un ampio studio pediatrico, Zecca et al. (2002) ha riportato una probabilità cumulativa di cGvHD del 27%; dato che è pari

circa alla metà della probabilità stimata del 40-50% descritta negli adulti. Flowers et al. (2011) hanno pubblicato un ampio studio monocentrico sui fattori di rischio per la aGvHD e la cGvHD. Il campione includeva sia pazienti adulti che pediatrici; la cGvHD è stata definita in base ai criteri NIH per la cGvHD (Filipovich et al. 2005). L'incidenza di cGvHD da moderata a grave nel paziente pediatrico è risultata pari al 28% (Watkins et al. 2016).

I fattori di rischio per lo sviluppo cGvHD nell'infanzia sono ancora scarsamente definiti. Zecca et al. (2002) hanno descritto i fattori di rischio associati alla cGvHD nei bambini: i pazienti di sesso maschile con donatore di sesso femminile presentano una più alta incidenza di cGvHD. Nei bambini con disturbi non maligni, il rischio di cGvHD è risultato inferiore. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i bambini affetti da queste malattie non traggono beneficio dalla GvHD, dal momento che non necessitano di alcun effetto del trapianto contro la malattia maligna; pertanto, in questi pazienti sono state utilizzate le strategie farmacologiche più efficaci sia per la prevenzione che per il trattamento della aGvHD. La condizione di chimerismo misto del donatore è associata a una ridotta suscettibilità alla GvHD. Alcuni dei bambini con disturbi non maligni (quelli con anemia aplastica o immunodeficienze congenite) ricevono regimi di condizionamento meno intensivi e si è ipotizzato che la tempesta citochinica, che dipende dall'intensità del regime di condizionamento, inneschi lo sviluppo della GvHD. Le malattie maligne e l'uso di protocolli mieloablativi e TBI come parte del regime preparatorio comportano un aumento del rischio di aGvHD classica (Faraci et al. 2012). L'età più avanzata del ricevente e del donatore è un altro fattore di rischio per lo sviluppo di cGvHD (Watkins et al. 2016).

12.10.2 Trattamento

La maggiore enfasi nella GvHD è stata posta sulla prevenzione, alla luce dei deludenti risultati del trattamento. Attualmente, la maggior parte dei centri utilizza un inibitore della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) in combinazione con un breve ciclo di metotrexato (Jacobsohn 2008), con differenze di trattamento tra malattie maligne e non maligne e condizionamento mieloablativo e ad intensità ridotta (Lawitschka et al. 2020).

Il trattamento della cGvHD nel paziente pediatrico è altamente variabile e per lo più estrapolato dall'esperienza maturata con gli adulti. Sebbene non esista alcuna terapia standard comprovata, prednisolone e ciclosporina sono comunemente utilizzati come terapia di prima linea. Poiché gli steroidi rimangono il cardine della terapia della cGvHD, le conseguenze del loro utilizzo a lungo termine nei bambini sono ben descritte e gli effetti nocivi a lungo termine sulla crescita e sulla densità ossea persistono anche dopo l'interruzione della terapia.

Altre potenziali strategie di trattamento includono la fotoferesi extracorporea (come discusso in precedenza in questo capitolo) e l'infusione di cellule staminali mesenchimali (MSC) umane allogeniche per il trattamento della aGvHD e della cGvHD. L'infusione ripetuta di MSC è sicura ed efficace nei bambini con aGvHD refrattaria agli steroidi, soprattutto se vi si ricorre precocemente nel decorso della malattia. Il trattamento precoce può essere associato a una riduzione della mortalità correlata al trattamento e a un miglioramento della sopravvivenza complessiva (Ball et al. 2013). Le MSC offrono nuove potenziali modalità di trattamento per la cGvHD pediatrica refrattaria ai trattamenti standard (Lawitschka et al. 2012). Il trattamento nei pazienti pediatrici deve tenere conto del potenziale effetto su crescita, nutrizione, funzione d'organo, metabolismo osseo, equilibrio ormonale, aspetti psicosociali e ricostituzione immunitaria (Baird et al. 2010; Lawitschka et al. 2012).

Recentemente, la FDA ha approvato ruxolitinib per la GvHD acuta Refrattaria agli Steroidi (SR-aGvHD) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni (Przepiorcka et al. 2020). Ruxolitinib è un trattamento promettente nella SR-GvHD. Alcuni studi condotti nei bambini hanno dimostrato che si tratta di un'opzione efficace nella SR-GvHD acuta e cronica (Moiseev et al. 2020), con un profilo di tossicità moderata (Mozo et al. 2021) e un alto tasso di risposta complessiva (ORR), pari al 77% e 89% nella GvHD acuta e cronica, rispettivamente (González Vicent et al. 2019).

Ibrutinib è un altro farmaco di nuova introduzione indicato per il trattamento di pazienti adulti con cGvHD dopo fallimento di una o più linee di terapia sistemica. Un piccolo studio su 22 pazienti pediatrici ha concluso che la somministrazione di Ibrutinib mostra risposte promettenti nella cGvHD come terapia di salvataggio e di seconda linea, ma sono necessari ulteriori studi (Teusink-Cross et al. 2020).

La gestione e l'assistenza infermieristica dei bambini con GvHD sono complesse e richiedono competenze e conoscenze specialistiche, nonché l'adeguamento alle esigenze evolutive del bambino/adolescente. I pazienti e le famiglie, dopo l'iniziale, enorme sollievo generato dalla guarigione dalla malattia primaria, si trovano ad affrontare la sfida di una devastante malattia cronica, per la quale sono disponibili strategie di prevenzione e trattamento subottimali (Baird et al. 2010). Il trattamento e il supporto dei bambini e delle loro famiglie richiedono le cure di un team multidisciplinare, capace di fornire una risposta completa a tutte le loro esigenze.

Appendice 1: Classificazione dei pazienti con GvHD acuta

Collegamento ipertestuale al documento MAGIC e alla valutazione della GvHD acuta

[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00602-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00602-3/fulltext)

Glucksberg et al. (1974) modified criteria taken from the EBMT 2008 revised edition of handbook with permission.

Appendice 2: Punteggio della GvHD cronica

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/>

	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1	PUNTEGGIO 2	PUNTEGGIO 3
PUNTEGGIO DI PERFORMANCE: <input type="text"/>	Asintomatico e pienamente autonomo (ECOG 0, KPS o LPS 100%)	Sintomatico, pienamente deambulante, limitato solo nell'attività fisica intensa (ECOG 1, KPS o LPS 80-90%)	Sintomatico, deambulante, in grado di prendersi cura di sé, trascorre a letto >50% delle ore di veglia (ECOG 2, KPS o LPS 60-70%)	Sintomatico, limitato nella cura di sé, trascorre a letto >50% delle ore di veglia (ECOG 3-4, KPS o LPS <60%)

PELLE†

PUNTEGGIO % BSA

Caratteristiche della GvHD da valutare in termini di BSA:

Selezionare tutte le opzioni pertinenti:

- Eruzione cutanea/Eritema maculopapulare
- Caratteristiche tipo lichen planus
- Caratteristiche sclerotiche
- Lesioni papulosquamose o ittiosi
- GvHD tipo cheratosi pilare

Nessuna BSA coinvolta

1-18% della BSA

19-50% della BSA

>50% della BSA

PUNTEGGIO DELLE CARATTERISTICHE CUTANEE:

Assenza di caratteristiche sclerotiche

Caratteristiche sclerotiche superficiali senza rigidità (è possibile pizzicare la pelle interessata)

Selezionare tutte le opzioni pertinenti:

Caratteristiche sclerotiche profonde, Rigidità (impossibilità di pizzicare la pelle), Compromissione della mobilità, Ulcerazione

Altre caratteristiche di GvHD cutanea (NON valutate in termini di BSA)

Selezionare tutte le opzioni pertinenti:

- Iperpigmentazione,
- Ipopigmentazione,
- Poichiloderma,
- Prurito grave o generalizzato,
- Coinvolgimento dell'apparato pilifero,
- Coinvolgimento delle unghie,

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare): _____

BOCCA:

Nessun sintomo

Sintomi lievi **con**

Sintomi moderati

Sintomi gravi con

Caratteristiche tipo

segni di malattia, ma

con segni di

segni di malattia

lichen planus presenti:

senza limitazione

malattia **con**

alla valutazione **con**

Sì

significativa

parziale limitazione

notevole limitazione

No

dell'assunzione orale

dell'assunzione orale

dell'assunzione orale

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare): _____

	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1	PUNTEGGIO 2	PUNTEGGIO 3
OCCHI	Nessun sintomo	Lievi sintomi di secchezza oculare che non influiscono sulle ADL (necessità di collirio lubrificante ≤ 3 volte al giorno)	Sintomi moderati di secchezza oculare che influiscono parzialmente sulle ADL (necessità di collirio lubrificante >3 volte al giorno o tappi lacrimali), SENZA compromissione della vista, di nuova insorgenza, dovuta a KCS	Gravi sintomi di secchezza oculare che influiscono significativamente sulle ADL (necessità di occhiali speciali per alleviare il dolore) OPPURE incapacità di lavorare a causa dei sintomi oculari OPPURE perdita della vista dovuta a KCS
<i>Cheratoconjuntivite sicca (KCS) confermata dall'oftalmologo:</i>				
Si				
No				
Non valutata				

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare):

Tratto GI:	Nessun sintomo	Sintomi senza perdita di peso significativa* ($<5\%$)	Sintomi associati a perdita di peso da lieve a moderata* (5-15%) OPPURE diarrea moderata senza interferenza significativa con la vita quotidiana	Sintomi associati a perdita di peso significativa* ($>15\%$), necessità di integrazione nutrizionale per coprire la maggior parte del fabbisogno calorico OPPURE dilatazione esofagea OPPURE diarrea grave con interferenza significativa con la vita quotidiana
Selezione tutte le opzioni pertinenti:				
Nodo esofageo/Stenosi o anello prossimale, Disfagia, Anoressia, Nausea, Vomito, Diarrea, Perdita di peso $\geq 5\%*$, Crescita insufficiente				

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare):

FEGATO	Bilirubina totale normale e ALT o AP $<3 \times$ ULN	Bilirubina totale normale e ALT da ≥ 3 a $5 \times$ ULN o AP $\geq 3 \times$ ULN	Bilirubina totale aumentata ma ≤ 3 mg/dl o ALT >5 ULN	Bilirubina totale >3 mg/dl
---------------	--	---	--	------------------------------

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare):

POLMONI**				
Punteggio dei sintomi:	Nessun sintomo	Sintomi lievi (affanno dopo aver salito una rampa di scale)	Sintomi moderati (affanno dopo aver camminato su una superficie piana)	Sintomi gravi (affanno a riposo: necessità di O_2)
Punteggio polmonare:	FEV1 $\geq 80\%$	FEV1 60-79%	FEV1 40-59%	FEV1 $\leq 39\%$
FEV1 % <input type="text"/>				

Test di funzionalità polmonare

Non eseguiti

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare):

	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1	PUNTEGGIO 2	PUNTEGGIO 3
ARTICOLAZIONI E FASCIA	Nessun sintomo	Lieve rigidità di braccia o gambe, range di movimento (ROM) normale o lievemente ridotto E nessuna interferenza con le ADL	Rigidità di braccia o gambe OPPURE contratture articolari, eritema che si ritiene dovuto a fascite, moderata riduzione del ROM E limitazione da lieve a moderata delle ADL	Contratture CON riduzione significativa del ROM E limitazione significativa delle ADL (paziente non in grado di allacciarsi le scarpe, abbottonarsi la camicia, vestirsi, ecc.)

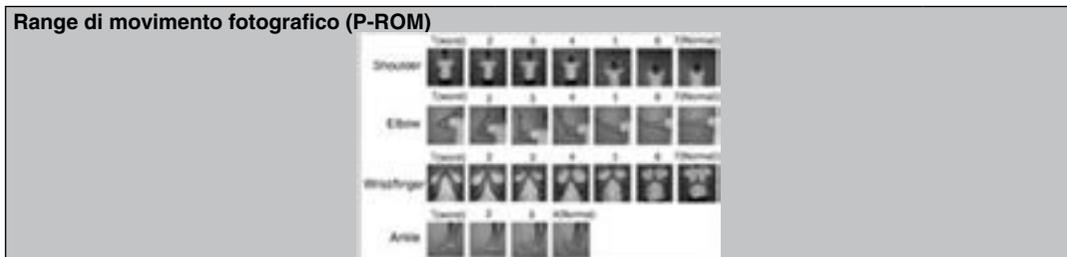
Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare): _____

APPARATO GENITALE <i>(vedere figura supplementare[†])</i> Non esaminato <i>Attualmente sessualmente attivo</i> Sì No	Nessun segno	Segni lievi [‡] e presenza o meno di disagio alla visita nelle donne	Segni moderati [‡] e possibili sintomi con disagio alla visita	Segni gravi [‡] con o senza sintomi
---	--------------	---	---	--

Anomalia presente ma interamente spiegata da causa non-GvHD documentata (specificare): _____

Altri indicatori, caratteristiche cliniche o complicanze correlate a GvHD cronica (spuntare tutte le voci pertinenti e assegnare un punteggio di gravità [0-3] in base all'impatto funzionale, ove applicabile: nessuno-0, lieve-1, moderato-2, grave-3)			
Ascite (sierosite) _____	Miastenia grave _____		
Versamento pericardico _____	Neuropatia periferica _____	Eosinofilia >500/μl _____	
Versamento/i pleurico/i _____	Polimiosite _____	Piastrine <100.000/μl _____	
Sindrome nefrosica _____	Perdita di peso >5%* senza sintomi GI	Altri (specificare): _____	

Gravità complessiva della GvHD <i>(a giudizio del valutatore)</i>	<input type="checkbox"/> Nessuna GvHD	<input type="checkbox"/> Lieve	<input type="checkbox"/> Moderata	<input type="checkbox"/> Grave
---	---------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------



† Il punteggio cutaneo deve comprendere sia la percentuale di BSA coinvolta dai segni della malattia sia le scale delle caratteristiche cutanee. In presenza di discrepanze tra il punteggio della percentuale di area di superficie corporea (BSA) totale e il punteggio delle caratteristiche cutanee, **OPPURE** se sono presenti caratteristiche sclerotiche superficiali (punteggio 2), ma con compromissione della mobilità o ulcerazione (punteggio 3), il punteggio cutaneo definitivo deve essere attribuito utilizzando il livello più alto.

* Perdita di peso in 3 mesi.

** Il punteggio polmonare deve essere valutato utilizzando sia i sintomi che i punteggi FEV1, ove possibile. In presenza di discrepanze tra i sintomi e i punteggi FEV1, il punteggio polmonare definitivo deve essere attribuito utilizzando il FEV1.

Abbreviazioni: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); KPS (Performance Status secondo Karnofsky); LPS (Performance Status secondo Lansky); BSA (Area di Superficie Corporea); ADL (Attività della Vita Quotidiana); LFT (Test di Funzionalità Epatica); AP (Fosfatasi Alcalina); ALT (Alanina Aminotransferasi); ULN (Limite Superiore della Norma).

‡ Da compilare a cura di operatori medici specialisti o qualificati (vedere figura supplementare).

Nome: _____ Data di nascita: _____ Data della valutazione: _____

	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1	PUNTEGGIO 2	PUNTEGGIO 3
APPARATO GENITALE (maschile o femminile)	<input type="checkbox"/> Nessun segno	<input type="checkbox"/> Segni lievi e possibili sintomi* CON disagio alla visita nelle donne	<input type="checkbox"/> Segni moderati e possibili sintomi* con disagio alla visita	<input type="checkbox"/> Segni gravi con o senza sintomi*
Attualmente sessualmente attivo: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No				
Selezionare tutti i segni pertinenti:				
<input type="checkbox"/> Caratteristiche tipo lichen planus				
<input type="checkbox"/> Caratteristiche tipo lichen sclerosus				
<input type="checkbox"/> Cicatrizzazione vaginale (donne)				
<input type="checkbox"/> Agglutinazione clitoridea/labiale (donne)				
<input type="checkbox"/> Riassorbimento labiale (donne)				
<input type="checkbox"/> Erosioni				
<input type="checkbox"/> Fissurazioni				
<input type="checkbox"/> Ulcere				
<input type="checkbox"/> Fimosi (uomini)				
<input type="checkbox"/> Cicatrizzazione/Stenosi del meato uretrale (uomini)				
<input type="checkbox"/> Anomalia presente ma NON ritenuta diagnostica di GvHD (specificare la causa): _____				
<input type="checkbox"/> Anomalia ritenuta diagnostica di GvHD PIÙ altre cause (specificare la causa): _____				

*I sintomi genitali non sono specifici della cGvHD e possono rappresentare un'insufficienza gonadica prematura o un'infezione dell'apparato genitale.

Se non è disponibile un ginecologo, può essere eseguito un esame esterno per determinare la presenza di "disagio alla visita" come indicato di seguito:

- Allargare le grandi labbra per ispezionare la vulva alla ricerca dei segni di cui sopra. Toccare delicatamente gli orifizi delle ghiandole vestibolari (di Bartolino), le piccole labbra e le grandi labbra con un cotton-fioc. Il dolore vulvare provocato dal tocco delicato di un cotton-fioc è classificato come disagio alla visita. Palpare le pareti vaginali con un solo dito per rilevare la presenza di bande, accorciamenti, restringimenti o altri segni di cicatrizzazione vaginale.
- Se la donna è sessualmente attiva, determinare se la palpazione con cotton-fioc o la palpazione delicata delle creste cicatrizzate provochi un dolore simile a quello avvertito dalla donna durante il rapporto sessuale.

Genitali femminili: Gravità dei segni:

- Lieve (qualsiasi dei seguenti); eritema sulle superfici della mucosa vulvare, lichen planus vulvare o lichen sclerosus vulvare
- Moderata (qualsiasi dei seguenti); alterazioni infiammatorie erosive della mucosa vulvare, fissurazioni delle pieghe vulvari
- Grave (qualsiasi dei seguenti); fusione labiale, agglutinazione del cappuccio clitorideo, aderenze vaginali fibrinose, bande vaginali fibrose circolari, accorciamento vaginale, sinechie, alterazioni sclerotiche dense e stenosi vaginale completa

Genitali maschili: le caratteristiche diagnostiche includono caratteristiche tipo lichen planus o lichen sclerosus e fimosi oppure cicatrizzazione o stenosi uretrale. Gravità dei segni: **lieve** - caratteristiche tipo lichen planus; **moderata** - caratteristiche tipo lichen sclerosus o moderato eritema; **grave** - fimosi o cicatrizzazione uretrale/meatale

Biopsia ottenuta: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No Sede della biopsia: _____ GvHD confermata istologicamente: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No Variazione rispetto alla valutazione precedente: <input type="checkbox"/> Nessuna GvHD attuale o progressa <input type="checkbox"/> Quadro migliorato <input type="checkbox"/> Quadro stabile <input type="checkbox"/> Quadro peggiorato <input type="checkbox"/> N/A (basale)

Jagasia et al. (2015), con autorizzazione.

Bibliografia

- Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am*. 2010;57:297-322.
- Ball LM, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children

- with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2013;163:501-9.
- Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a

- report from the acute leukemia working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–8.
- Bladon J, Taylor P. The down regulation of IL1 and IL6, in monocytes exposed to ECP treated lymphocytes, is not dependent on lymphocyte phosphatidylserine externalisation. *Transpl Int*. 2006;19(4): 319–24.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21–78.
- Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood*. 2011;118(10):2679–87.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med*. 2018;5:236.
- Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a children's oncology group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:782–95.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95:3702–9.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giral S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107:3074–80.
- Cizek SM, El-Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, et al. Pediatric and Young adult vulvovaginal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2408–15.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, De Philipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah N, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Ieyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S, on behalf of the ROCKstar Study Investigators. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood*. 2021;38(22):2278–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
- Cuvelier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, Kitko CL, Lewis VA, Schechter T, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood*. 2019;134(3):304–16.
- de Vere HI, Kilgour JM, Danby R, Peniket A and matin RA “is this the GVHD?” A qualitative exploration of quality of life issues in individuals with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplant and their experiences of a specialist multidisciplinary bone marrow transplant service. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:11.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN. On behalf of the Haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30–45.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667–74.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214–9.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft versus host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012;16:887–93.
- Friend BD, Schiller GJ. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev*. 2022;52:100886. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100886>.
- Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and Young adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):e101–12.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295–304.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94(3):319–26.
- Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol*. 2021;12:605726.
- Greinix HT. Graft-versus-host disease. Bremen: UNIMED Verlag AG; 2008.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria SA, Reshef R, Wölf M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:4–10.

- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000;95:2754–9.
- Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1973–80.
- Inamoto WK, Im Y, Hamilton B, Koreth J, Arora M, Pusic I, Mays JW, Carpenter PA, Luznik L, Reddy P, Ritz J, Greinix H, Paczesny S, Blazar BR, Pidala J, Cutler C, Wolff D, Schultz KR, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Socie G, Sarantopoulos S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2020 etiology and prevention working group report transplant and cellular. *Therapy*. 2021;27(6):452–66.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:215–21.
- Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol*. 2010;150:278–92.
- Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(16):4472–9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
- Jagasia M, et al. Reach 1 rux for the treatment of steroid refract aGVHD. *Blood*. 2020;135(20):1737–49. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng S, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers MED. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease consensus for clinical trials: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Mary E, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:545557.
- Lawitschka A, Ball LM, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:S74–81.
- Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, Dalle JH, Balduzzi A, Gibson B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int*. 2020;33(7):762–72.
- MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165–71.
- Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukaemia*. 2014;28:2283–91.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers MED, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. Design of clinical trials working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:491–505.
- Meier JKH, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the international consensus conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest*. 2011;15:127–39.
- Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar B, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130:21.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, Socie G, Zeiser R. Refractory acute graft versus host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903–6.
- Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–87. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
- Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(4):331–45. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1868637>.
- Ngwube A, Shah N, Godder K, Jacobsohn D, Hulbert ML, Shenoy S. Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood Adv*. 2020;4(16):3894–9.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers MED, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang

- GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:252–66.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 consensus conference on AGvHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825–8.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist.* 2020;25(2):328–34.
- Ringden O, Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:163–4.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and international bone marrow transplant registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med.* 2000;342:1846–54.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659–78.
- Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2020;24(3):1–9.
- Treister N, Chai X, Kurland B, Pavletic S, Weisdorf D, Pidala J, Palmer J, Martin P, Inamoto Y, Arora M, Flowers M, Jacobsohn D, Jagasia M, Arai S, Lee SJ, Cutler C. Measurement of oral chronic GVHD: results from the chronic GVHD consortium. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1123–8.
- Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Applebaum FR, Martin PJ, Flowers MED. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD. *Blood.* 2009;114(3):702–8.
- Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers MED. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52(4):625–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.328>. 1–2 advance online publication 19 December 2016
- Wolff D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SEA, Brossart P. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood.* 2012;119(1):16–25.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kroger N, Flowers ME. Steroid refractory chronic graft versus host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2079–87.
- Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192–200.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli M, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228–38.
- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563–72.
- Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol.* 2021;230:108823. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Effetto del trapianto contro il tumore

13

Mairéad NíChonghaile

Abstract

Il trattamento della recidiva di malattia continua a rappresentare una sfida ed è ampiamente accettato che il concetto di TCSE allogenico si basa sia sul regime di condizionamento o preparatorio utilizzato per il ricevente sia sull'effetto del trapianto contro la malattia maligna (GvM) o la leucemia (GvL) fornito dalle cellule T e dalle cellule NK del donatore. Le strategie che prevedono di trarre vantaggio da tale effetto sono fondamentali per il successo della terapia e devono essere sfruttate e perfezionate per migliorare gli esiti. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare nuove strategie e terapie che consentano di migliorare le prospettive dei pazienti con recidiva post-TCSE.

Le sfide che il personale infermieristico è chiamato ad affrontare dopo una recidiva sono enormi; il sostegno psicologico richiesto è complesso ed è in gran parte responsabilità dell'infermiere provvedere a coordinarlo ed erogarlo, a prescindere dall'approccio di trattamento selezionato.

Parole chiave

Trapianto contro la malattia maligna (Graft versus malignancy, GvM) o la leucemia (Graft versus Leukaemia, GvL) · Infusioni di linfociti da donatore (Donor lymphocyte infusions, DLI) · Recidiva · Chimerismo

M. NíChonghaile (✉)
HOPE Directorate, St James's Hospital,
Dublino, Irlanda

13.1 Introduzione

Il concetto di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogeniche si basa sia sul regime di condizionamento o preparatorio utilizzato per il ricevente sia sull'effetto del trapianto contro la malattia maligna (GvM) o la leucemia (GvL) fornito dalle cellule T e dalle cellule NK del donatore. L'attacco autoimmune nei confronti della malattia maligna contribuisce, con l'aiuto del regime di condizionamento, all'eradicazione della malattia nel ricevente. La suscettibilità di una condizione maligna all'eradicazione mediata dall'effetto GvM o GvL varia a seconda della condizione considerata: le più sensibili sono la leucemia mieloide cronica, la leucemia linfocitica cronica, i disturbi linfoproliferativi B a basso grado, il linfoma a cellule mantellari e le condizioni linfoproliferative da EBV. La maggior parte delle altre condizioni mostra una sensibilità intermedia all'effetto GvM o GvL; la risposta meno soddisfacente si ha con le condizioni dotate di caratteristiche proliferative particolari oppure avanzate o chemio-refrattarie.

13.2 Meccanismo dell'effetto GvM/GvL

All'effetto GvL partecipano sia i linfociti T che le cellule NK e si ritiene che le cellule T citotossiche riconoscano diverse classi di antigeni sulle cellule leucemiche. Le cellule NK hanno come bersaglio le proteine self MMag, presenti sui tessuti del ricevente e sovraesprese dalla leucemia, per es. gli antigeni tumore-specifici proteinasi 3 ed elastasi, la proteina del tumore di

Wilms 1 e proteine di fusione come BCR-ABL, e utilizzano la via della perforina-granzima per eliminare i loro bersagli. Tuttavia, si attivano solo se i segnali inibitori delle molecole MHC di classe I self (del ricevente) nei confronti del bersaglio sono assenti o vengono superati da segnali attivanti mediati dal recettore NKG2D. La soppressione del sistema immunitario del ricevente consente alle cellule del donatore di produrre questo effetto.

13.3 Malattia minima residua (MRD)

Lo scopo del monitoraggio della MRD nel contesto post-trapianto è sorvegliare la risposta o la remissione della malattia oppure individuare una sua ricorrenza a bassi livelli quando la quantità di un particolare marcatore inizia ad aumentare. Ciò consente l'attuazione di un intervento terapeutico molto precoce e può ottimizzare le possibilità di successo.

La MRD può essere monitorata mediante metodi molecolari, soprattutto nel caso in cui la condizione sottostante presenti uno specifico marcatore o una particolare proteina che sia possibile monitorare ricorrendo alla citometria a flusso. La Tabella 13.1 mostra le anomalie citogenetiche che possono essere impiegate come target in alcune malattie (adattata da Treleaven e Barrett 2009, pagina 410), mentre nella Tabella 13.2 sono elencati alcuni dei target molecolari utilizzabili (adattata da Apperly et al. 2012) laddove presenti alla diagnosi.

Tabella 13.1 Comuni target citogenetici per lo screening della MRD in varie malattie maligne

Malattia	Target MRD
Sindromi mielodisplastiche	Del(5q); monosomia 7; trisomia 8
Leucemia mieloide cronica	t(9;22)
Leucemia mieloide acuta	t(8;21); inv. (16)
Leucemia linfoblastica acuta	t(9;22)t(4;11); t(8;14)
Linfoma follicolare	t(14;18)
Linfoma a cellule mantellari	t(11;14)
Leucemia linfocitica cronica	del(13q); del(11q); del(17p)
Mieloma multiplo	del(13q); del(11q)

Tabella 13.2 Esempi di target molecolari in varie malattie maligne

Malattia	Target molecolare
LLA-B	TEL-AML1 BCR-ABL1 Riarrangiamenti dei geni per Ig/TCR
LLA-T	Riarrangiamenti dei geni per Ig/TCR Tald1
APML	PML-RARA
LMA	AML1-ETO CBFb-MYH11 WT-1 NPM1 mutato FIT3

13.4 Chimerismo

L'analisi del chimerismo è un altro strumento importante nel follow-up post-TCSE del ricevente. Evidenzia il grado di attecchimento delle cellule del donatore, offre la possibilità di individuare un imminente rigetto e può anche essere un indicatore di recidiva o ricorrenza di malattia. Il chimerismo può fungere inoltre da base per un intervento terapeutico mirato a prevenire il rigetto e mantenere l'attecchimento ed è utilizzato come meccanismo per la somministrazione dell'immunoterapia preventiva e il conseguente innesco dell'effetto GvM o GvL, soprattutto in pazienti ad alto rischio.

Il chimerismo consente il monitoraggio del rapporto tra cellule derivate dal donatore e dal ricevente nel caso di coppie donatore-ricevente non geneticamente identiche, favorendo l'attuazione di un intervento tempestivo nel ricevente. Il termine "chimerismo" deriva dalla mitologia greca, in cui la chimera era un mostro sputafuoco con testa di leone, corpo di capra e coda di serpente, ed è utilizzato per descrivere la co-esistenza di due entità, il DNA di due persone, nel medesimo individuo.

Inizialmente si riteneva che, per poter considerare riuscito un TCSE, fosse necessario ottenere un chimerismo completo del donatore. Questo è sicuramente vero per le condizioni maligne, mentre in quelle non maligne (per es., anemia aplastica o emoglobinopatie) un chimerismo misto può essere sufficiente per ripristinare la normale ematopoiesi.

Sebbene il risultato del chimerismo totale (non frazionato) sia importante, l'analisi del chimerismo specifica per linea differenziativa può

essere maggiormente informativa, consentendo un monitoraggio separato dell'attecchimento linfoide e mieloide, e fornire informazioni molto utili sulla possibile recidiva di malattia. Ove indicato, va utilizzata insieme ad altri strumenti di analisi e diagnosi della MRD.

Le tempistiche e i protocolli per l'analisi del chimerismo sono specifici per il centro, la malattia e il trattamento ed è necessario fare riferimento alla prassi del proprio istituto.

13.5 Gestione della recidiva di malattia

Se un ricevente presenta evidenze di MRD o una diminuzione del chimerismo, si possono attuare una serie di strategie. In caso di chimerismo misto, è possibile seguire lo schema illustrato nella Fig. 13.1.

La recidiva si verifica generalmente nel BM [bone marrow], ma può anche essere

extramidollare, legata—si pensa—all'evasione immunitaria dai linfociti “di pattugliamento”. Si ritiene inoltre che la leucemia possa sfuggire al controllo immunitario esercitato dalle cellule T del donatore mutando o trasformandosi in un clone più resistente della malattia originale. La causa della recidiva può altresì essere diversa in malattie maligne ematologiche differenti. Le recidive possono verificarsi a distanza di molti anni dal TCSE, a suggerire che forse la malattia sottostante non era mai stata eradicata ed era tenuta sotto controllo dal sistema immunitario del donatore. Sono più comuni nel caso della LMC, malattia in cui la somministrazione di DLI può spesso ripristinare la remissione.

Tuttavia, le prospettive per il ricevente con recidiva post-TCSE sono sfavorevoli e richiedono una discussione franca con il ricevente e i suoi familiari per definire i probabili esiti e le possibilità di successo. La terapia del paziente che ha sviluppato recidiva ruota attorno a cinque potenziali strategie:

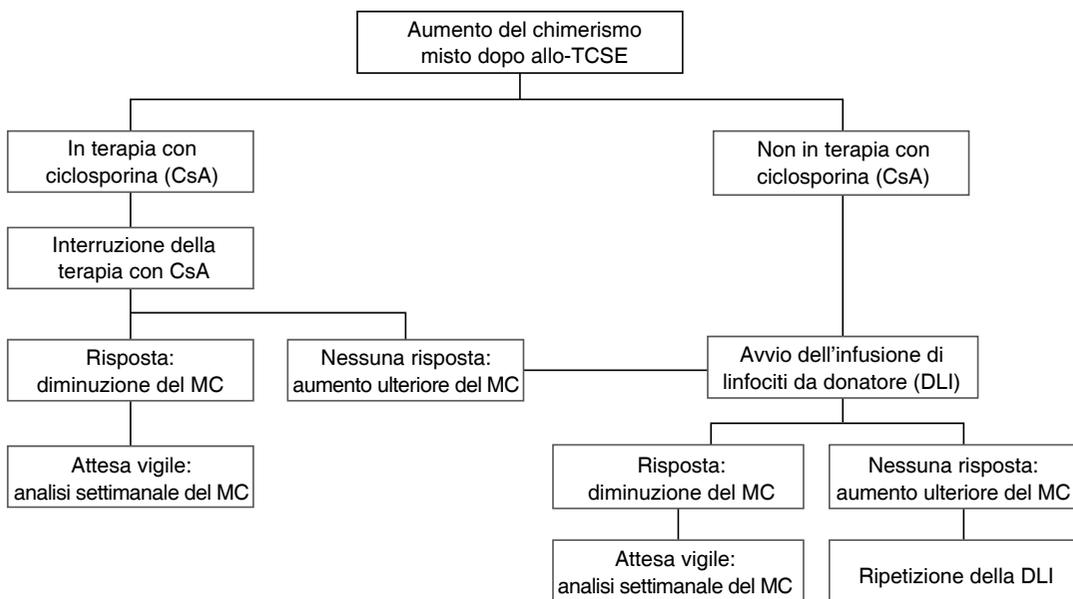


Fig. 13.1 Ai pazienti con chimerismo misto (MC) post-trapianto in aumento (5% o più di cellule autologhe) rispetto al campione precedente viene offerta un'ulteriore terapia. Nei pazienti che stanno ricevendo CsA, l'immunoterapia consiste nell'interruzione immediata dell'agente immunosoppressore. Il chimerismo viene quindi analizzato settimanalmente fino al ripristino dello stato di chimerismo completo (CC). Se il MC continua ad aumentare dopo l'interruzione della CsA, si procede alla somministrazione di una DLI. Nei pazienti che non stanno ricevendo CsA, l'immunoterapia consiste nel ricorso alle

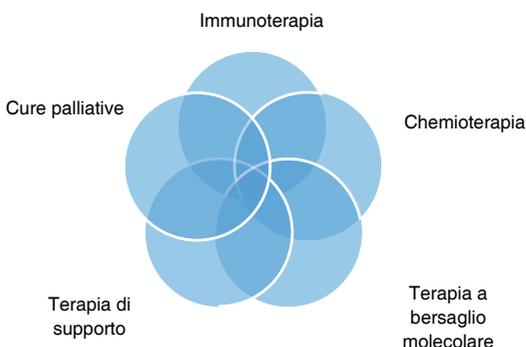
DLI come trattamento di prima linea. La dose cellulare somministrata si basa sul numero e sulla potenziale gravità dei mismatch HLA tra donatore e ricevente, con dosi iniziali variabili da $2,5 \times 10^4$ a 1×10^6 /kg di peso corporeo (BW). Dopo la DLI, lo stato di chimerismo viene analizzato settimanalmente fino al ripristino dello stato CC. I pazienti che mostrano un ulteriore aumento del MC ricevono un'altra DLI a distanza di almeno 3 settimane. In assenza di GvHD, la dose della DLI viene raddoppiata (Bader et al. 2005)

- Immunoterapia.
- Chemioterapia.
- Terapia a bersaglio molecolare.
- Terapia di supporto.
- Cure palliative.

La tempistica della recidiva è estremamente importante. Le recidive precoci sono difficili da trattare e qualsiasi intervento può risultare impegnativo per il paziente o non essere attuabile in ragione della vicinanza all'TCSE e delle complicanze manifestate dal ricevente. I pazienti che recidivano dopo TCSE possono trovare estremamente difficile adattarsi e accettare il fatto che un ulteriore trattamento potrebbe non essere possibile oppure risultare inefficace, in particolare nel caso in cui abbiano già ricevuto un trattamento intensivo prima del trapianto.

In ogni caso, è importante offrire un supporto continuo, così da evitare che i pazienti si sentano abbandonati in questa fase e aiutarli a mantenere livelli realistici di speranza e ottimismo. Le misure di assistenza palliativa e terapia di supporto sono opzioni valide e realistiche per favorire il mantenimento di un buon livello di qualità della vita e la loro importanza non va sottovalutata. L'aiuto e il supporto del team medico, del medico locale del ricevente, dell'ospedale inviante e, spesso, dei servizi di assistenza primaria, per es. medico di base e hospice, sono essenziali nella gestione e nel trattamento del paziente in recidiva. Anche l'indirizzamento a servizi psicologici, assistenti/servizi sociali, operatori di counselling o team psichiatrici può giovare al paziente e ai suoi familiari.

13.6 Approcci di trattamento alla recidiva post-TCSE allogenico



13.7 Gestione della recidiva di malattia

13.7.1 Immunoterapia

Si tratta di uno strumento importante nella gestione del paziente in recidiva e può variare dall'interruzione dell'immunosoppressione (se il paziente è ancora in trattamento) alla somministrazione di infusioni di linfociti da donatore (DLI) a dosi via via crescenti.

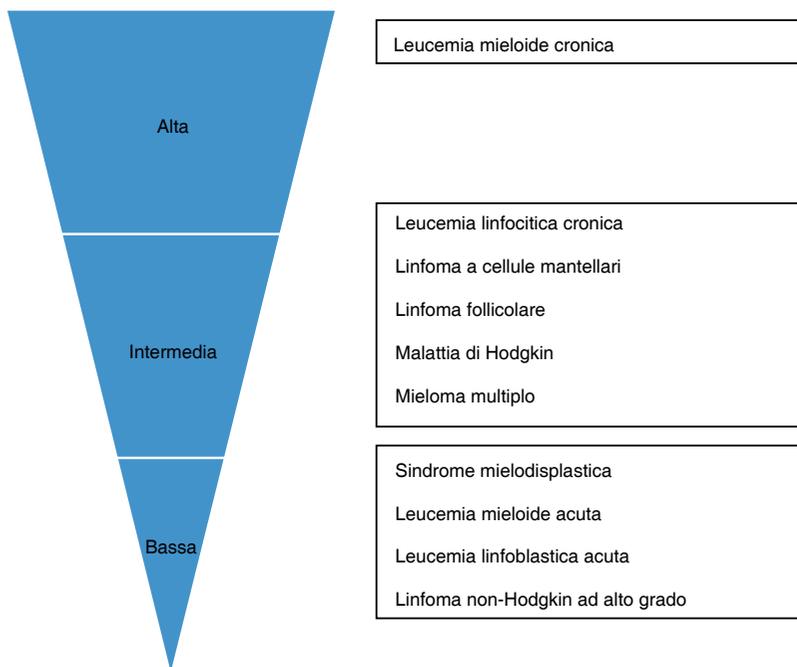
13.8 Interruzione dell'immunosoppressione

L'effetto GvL o GvM del TCSE può essere potenziato riducendo e interrompendo l'agente immunosoppressore (IS) eventualmente assunto dal paziente. L'assistenza e l'educazione infermieristica sono essenziali in questa circostanza, dal momento che, insieme al GvL, il paziente deve essere monitorato per lo sviluppo di GvHD, evenienza che è ampiamente discussa in un altro capitolo.

13.8.1 DLI

Le DLI da sole possono indurre remissione permanente della malattia sottostante, in particolare nel caso della LMC, in cui le recidive si verificano a livello molecolare. In altre malattie, la risposta può variare da efficace a inefficace (Fig. 13.2). Il ricevente deve essere istruito, anche attraverso informazioni scritte di supporto, in merito al razionale e ai benefici del trattamento con DLI, nonché al potenziale rischio di GvHD. Il consenso al trattamento deve essere acquisito secondo la prassi del centro che provvede alla sua somministrazione. La maggior parte dei centri adotta un approccio che prevede la somministrazione di dosi graduali comprese tra 1×10^6 e 1×10^8 cellule CD3 per kg di peso corporeo del ricevente, a seconda del tempo trascorso dal trapianto, del performance status del paziente e del tipo di donatore.

Fig. 13.2 Responsività alle DLI (adattata da Treleaven e Barrett 2009)



	Tempistica	Donatore correlato	Donatore non correlato	Donatore aploidentico
Prevenzione e profilassi ^b	3 mesi 6 mesi	$1-5 \times 10^5/\text{kg}$ $1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^5/\text{kg}$ $1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^4/\text{kg}$
Trattamento della recidiva in combinazione con chemioterapia ^c	Dopo la chemioterapia	$1 \times 10^7/\text{kg}$	$1 \times 10^7/\text{kg}$	

Livello C di evidenza

^aLa somministrazione di DLI può essere ripetuta a dosi 1-log più alte 6-8 settimane dopo la prima DLI se, per es., è ancora presente MRD e non si osserva alcuna GvHD. Nell'epoca del monitoraggio della MRD, non è più raccomandato l'uso della GvHD come endpoint per la somministrazione di DLI ripetute a scopo preventivo

Falkenberg, JHF et al. 2019 p. 445 Manuale EBMT

Le DLI possono essere somministrate anche come terapia adiuvante alla chemioterapia o alle terapie mirate per aumentare l'effetto di tali trattamenti o mantenere la remissione, ove raggiunta.

La somministrazione di DLI non è possibile laddove il ricevente abbia già manifestato GvHD acuta significativa o stia ricevendo un trattamento per GvHD cronica.

Le DLI causano raramente effetti collaterali. I riceventi sono spesso in grado di percepire l'odore o il sapore del conservante DMSO utilizzato per la crioconservazione oppure, raramente, possono manifestare una reazione al DMSO. Il ricevente deve avere accanto un infermiere durante la DLI e rimanere in osservazione per un certo periodo di tempo dopo la dose di DLI; tale periodo deve essere specificato nel protocollo di

somministrazione DLI del centro. Il principale effetto collaterale delle DLI è lo sviluppo di GvHD e l'infermiere deve informare nuovamente il ricevente in merito ai segni e sintomi di tale condizione. Il trattamento della GvHD è già stato descritto nel Capitolo(11).

13.8.2 Chemioterapia

Può essere utilizzata a scopo palliativo, per cercare di ridurre il carico della malattia e facilitare così il trattamento con DLI o terapia mirata oppure per ottenere la remissione. I pazienti che sviluppano recidiva entro 6 mesi dal TCSE spesso richiedono una riduzione o una modifica del dosaggio a causa della tossicità del trattamento precedente o perché hanno raggiunto i limiti di dosaggio di determinati agenti chemioterapici. I regimi utilizzati per il trattamento della recidiva tendono a essere specifici per il paziente e, attualmente,

esistono pochissimi approcci standardizzati. L'assistenza infermieristica a questi pazienti è stata ampiamente documentata nei capitoli precedenti.

13.9 Terapie molecolari o mirate

Nei pazienti che sviluppano recidiva post-TCSE, va presa in considerazione la somministrazione di terapie molecolari o mirate, ove disponibili. Gli anticorpi monoclonali specifici per la malattia, per es. brentuximab in alcuni linfomi, gli agenti anti-CD33, come gemtuzumab, nelle malattie maligne mieloidi e i TKI nelle malattie maligne BCR-ABL-positive, possono ricoprire un ruolo importante in questo contesto e, con l'introduzione di nuove terapie mirate, il numero di trattamenti disponibili sta via via aumentando.

13.10 Secondo TCSE

In caso di recidiva post-TCSE più tardiva, è possibile prendere in considerazione un secondo TCSE, da eseguire utilizzando le cellule staminali del donatore originale o di un donatore alternativo. Nella malattia maligna, una seconda procedura è generalmente fattibile solo in caso di raggiungimento della remissione dopo chemioterapia o terapia molecolare o mirata. La morbilità e la mortalità associate a un secondo TCSE sono spesso significative e il paziente deve essere attentamente consigliato, insieme ai suoi familiari, prima di intraprendere questo percorso.

13.11 Conclusione

Il trattamento della recidiva di malattia continua a rappresentare una sfida ed esiste la necessità di ulteriori ricerche volte all'identificazione di nuove strategie e terapie in grado di migliorare gli esiti di questo gruppo di pazienti.

Le sfide che il personale infermieristico è chiamato ad affrontare sono enormi; il sostegno psicologico richiesto è complesso ed è in gran parte responsabilità dell'infermiere provvedere a coordinarlo ed erogarlo, a prescindere dal successivo approccio di trattamento. Il team infermieristico dovrà continuare a supportare i pazienti e le loro famiglie, aiutandoli ad adattarsi ai cambiamenti che si troveranno ad affrontare. L'impegno richiesto al team può rendere difficile prendersi del tempo per riflettere sui cambiamenti intervenuti nell'assistenza e attenzione al paziente e gestirli. Le necessità di aggiustamento e le difficoltà proprie dell'assistenza al paziente in recidiva richiedono un team che continui a supportarsi reciprocamente.

Bibliografia

- Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. Genoa: Forum Service; 2012.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005;35:107–19.
- Falkenberg JHF, et al. Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT handbook*. Switzerland: Springer; 2019.
- Treleaven J, Barrett AJ. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh; 2009.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Attecchimento, mancato attecchimento e rigetto

14

Daphna Hutt

Abstract

L'attecchimento dopo TCSE è un obiettivo essenziale ai fini del ripristino di un'ematopoiesi efficace e mantenuta a lungo termine. È il criterio più importante per una migliore sopravvivenza complessiva. Tuttavia, l'attecchimento delle cellule staminali può essere accompagnato da una condizione clinica, nota come sindrome da attecchimento (ES), dall'esito potenzialmente devastante. Gli infermieri che si occupano dell'assistenza a pazienti riceventi il TCSE devono conoscere i sintomi di ES, così da poter intervenire rapidamente e nel modo corretto.

Di contro, il mancato attecchimento (GF) è una complicanza importante ed è associato a una prognosi sfavorevole. Viene classicamente suddiviso in mancato attecchimento primario o secondario. I fattori di rischio associati a GF possono riguardare le caratteristiche del trapianto, del paziente, del donatore o della procedura di trapianto. Le condizioni associate a un aumento dell'incidenza di GF e le opzioni di trattamento disponibili saranno discusse in modo approfondito nel capitolo, insieme alle opportune considerazioni infermieristiche.

Parole chiave

Attecchimento · Sindrome da attecchimento · Mancato attecchimento · Rigetto · Pediatrico · Assistenza infermieristica

D. Hutt (✉)

Department of Paediatric Hematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israele
e-mail: daphna.hutt@sheba.health.gov.il

14.1 Attecchimento

L'attecchimento è il processo mediante il quale le cellule staminali ematopoietiche (CSE) migrano (si parla di “homing”) verso nicchie libere del midollo osseo (*bone marrow*, BM) dove possono trovare condizioni ottimali per la propria sopravvivenza e proliferazione. Una volta raggiunto il microambiente del BM, le CSE devono proliferare per generare tutte le sottopopolazioni di cellule ematopoietiche (Servais et al. 2013). Un obiettivo fondamentale ai fini del successo dell'attecchimento è che le CSE trapiantate siano capaci di mantenere un'ematopoiesi efficace nel lungo termine; la produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine; e il loro rilascio nel sangue periferico (Locatelli et al. 2014). L'attecchimento è la variabile più importante per il raggiungimento di una migliore sopravvivenza complessiva dopo trapianto di cellule staminali (Cluzeau et al. 2016).

14.2 Definizione di attecchimento

In letteratura esistono diverse definizioni di attecchimento. Più comunemente, per attecchimento si intende il primo di tre giorni consecutivi con valori sostenuti di conta dei neutrofilii nel sangue periferico $>500 \times 10^6/l$ (Wolff 2002). L'attecchimento piastrinico è generalmente definito come indipendenza dalla trasfusione di piastrine per almeno 7 giorni, con una conta piastrinica $>20 \times 10^9/l$ (Teltschik et al. 2016). In una recente pubblicazione di Kharfan-Dabaja et al. (2021), due gruppi di medici esperti nel trapianto di pazienti rispettivamente adulti e pediatrici hanno approvato le definizioni esistenti, suggerendo però che sia più appropriato utilizzare il termine “recupero” anziché “attecchimento”, in quanto la conferma della fonte del donatore idealmente richiede anche l'evidenza di un chimerismo del donatore che sia

perlomeno misto/parziale, e questo generalmente si manifesta in una fase successiva del trapianto. I due fattori che influenzano maggiormente l'attecchimento sono: la fonte del trapianto e il regime di condizionamento utilizzato per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). In generale, esistono tre fonti comuni di CSE per il trapianto: il midollo osseo (BM), prelevato dalla cresta iliaca; le cellule staminali da sangue periferico (*peripheral blood stem cells*, PBSC), prelevate mediante leucaferesi eseguita dopo mobilizzazione con G-CSF (Granulocyte Stimulating Factor) di CSE nel circolo periferico; e il sangue cordonale (*cord blood*, CB). Champlin et al. (2000) hanno pubblicato un'ampia analisi retrospettiva multivariata che ha confrontato i risultati di 288 trapianti di PBSC da fratello/sorella HLA-identico con i risultati di 536 trapianti di BM da fratello/sorella HLA-identico. I pazienti sottoposti a trapianto di PBSC hanno mostrato un recupero significativamente più rapido di neutrofili e piastrine rispetto ai trapianti di BM. I neutrofili superavano la soglia di $500 \times 10^9/l$ da 2 a 6 giorni prima dopo trapianto di PBSC rispetto a BM. In uno studio EBMT, il tempo all'attecchimento è risultato pari a 12 giorni per le PBSC e 15 giorni per il BM. Anche il recupero delle piastrine è stato di circa 6 giorni più rapido, ovvero, i pazienti hanno raggiunto una conta piastrinica di $20 \times 10^9/l$ al giorno +15 con il trapianto di PBSC e al giorno +20 con il trapianto di BM (Schmitz et al. 2002). Il trapianto di CB è associato a un tempo all'attecchimento più lungo. Un ampio studio su 1268 pazienti (73% in età pediatrica) con leucemia acuta (64% leucemia linfoblastica acuta, 36% leucemia mieloide acuta) in remissione ha analizzato la cinetica dell'attecchimento e gli esiti dopo trapianto di una singola unità di CB con regime di condizionamento mieloablativo. Il tempo mediano all'attecchimento dei neutrofili è stato di 25 giorni (intervallo 11-108) per i bambini e di 23 giorni (intervallo 11-116) per i riceventi adulti ($P = 0,6$) (Ruggeri et al. 2014). Inoltre, confrontando l'intensità dei regimi di condizionamento, Slavin et al. (1998) hanno descritto per la prima volta la maggiore tollerabilità del TCSE allogenico non mieloablativo rispetto a qualsiasi condizionamento mieloablativo standard, con un periodo più breve di neutropenia e un periodo più breve di dipendenza dalla trasfusione piastrinica.

Le metodiche utilizzate per determinare l'attecchimento del donatore si basano sulla

valutazione dei componenti cellulari del donatore e del ricevente nel BM o PB del ricevente, la cosiddetta analisi del chimerismo (vedere Cap. 12).

14.3 Sindrome da attecchimento

La sindrome da attecchimento (*Engraftment Syndrome*, ES) è una condizione clinica caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, edema polmonare, aumento di peso, disfunzione epatica e renale e/o encefalopatia. Si verifica al momento del recupero dei neutrofili dopo trapianto di cellule staminali (Chang et al. 2014; Grant 2020). La maggior parte dei dati disponibili suggerisce che la ES abbia origine da uno stato pro-infiammatorio causato dal rilascio di varie citochine e altri mediatori dell'infiammazione. Le caratteristiche cliniche della ES sono simili nei bambini e negli adulti. I criteri per la diagnosi di ES includono tipicamente la presenza di febbre (ritenuta non di origine infettiva) e il riscontro di caratteristiche di perdita vascolare sistemica (si consideri che la ES era precedentemente indicata come sindrome da perdita capillare). La ES può ricordare la GvHD acuta o iperacuta, tanto che ci si chiede se si tratti di una manifestazione precoce della GvHD (Spitzer 2015).

14.4 Gestione della ES

La ES può essere autolimitante e non richiedere alcuna terapia. Le indicazioni al trattamento includono una temperatura >39 °C senza un'eziologia infettiva identificabile e il riscontro di manifestazioni clinicamente significative di perdita vascolare, in particolare edema polmonare. La ES risponde ai corticosteroidi e il trattamento viene somministrato solo finché persistono i sintomi, ovvero, in genere, 1 settimana (Spitzer 2015).

14.5 Considerazioni infermieristiche

A causa degli esiti potenzialmente devastanti associati alla ES, gli infermieri che assistono i riceventi il TCSE devono conoscere la sindrome e i relativi sintomi, così da poter intervenire rapidamente e nel modo corretto (Thoele 2014). Al fine di individuare eventuali cambiamenti, la valutazione infermieristica deve comprendere la

valutazione delle manifestazioni cliniche di ES, il cui esordio è previsto al Giorno 9-13 post-trapianto:

- Monitoraggio frequente della temperatura
- Valutazione di routine della pelle per verificare la presenza di eruzioni o anomalie cutanee
- Frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno e suoni respiratori (per la ricerca di segni di edema polmonare)
- Bilancio idrico
- Variazioni di peso
- Esecuzione di indagini atte a escludere un'etiologia infettiva, come emocolture, emocromo completo (complete blood count, CBC) e radiografia del torace (Grant et al. 2020).

Nell'ambito dell'assistenza infermieristica, è essenziale provvedere al sollievo dai sintomi attraverso la somministrazione di antipiretici, ossigeno per l'ipossia, diuretici per l'aumento di peso/accumulo di liquidi, l'edema, l'ascite e i versamenti; e una dose renale di dopamina, se necessario. Gli infermieri hanno il compito di informare i pazienti e i loro assistenti in merito ai segni e sintomi di ES, nonché alle modalità di trattamento e gestione.

14.6 Mancato attecchimento

Per quanto l'incidenza sia relativamente bassa, l'eventuale mancato attecchimento (graft failure, GF) rappresenta una grave complicanza e si associa a una prognosi sfavorevole, soprattutto nei riceventi un TCSE da donatore alternativo (Ayas et al. 2015). Continua a essere un fattore importante di morbilità e mortalità dopo TCSE allogenico. Studi recenti indicano che i pazienti con GF hanno una minore probabilità di sopravvivenza rispetto a quelli con attecchimento duraturo delle cellule del donatore (Olsson et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Wobma et al. 2020).

Il GF viene definito come mancanza di attecchimento delle cellule ematopoietiche dopo TCSE autologo o allogenico (Lowsky and Messner 2016). Viene classicamente suddiviso in mancato attecchimento primario o secondario.

Il *mancato attecchimento primario* è definito come nessuna evidenza di attecchimento o recupero ematologico delle cellule del donatore e di ANC >500/ml entro il Giorno +30 nei trapianti di PBSC e BM, con pancitopenia associata, o

entro il Giorno +42 nei trapianti di CB (2), in assenza di segni di recidiva di malattia.

Il *mancato attecchimento secondario* è definito come un declino della funzione ematopoietica (può coinvolgere l'emoglobina e/o le piastrine e/o i neutrofilii) che richiede un supporto con emoderivati o fattore di crescita e si manifesta dopo il soddisfacimento della definizione standard di recupero ematopoietico (neutrofilii e piastrine) (2).

Il mancato attecchimento primario è generalmente associato a un rischio più significativo di morbilità e mortalità rispetto al mancato attecchimento secondario (Olsson et al. 2013; Kato et al. 2013).

14.7 Rigetto

Il termine rigetto (*graft rejection*, GR) indica il rigetto immuno-mediato delle cellule del donatore da parte di cellule residue dell'ospite a causa della disparità genetica tra ricevente e donatore. Pertanto, questo termine si applica esclusivamente ai trapianti allogenici (Lowsky and Messner 2016). Il rigetto immunologico del trapianto di cellule staminali ematopoietiche è una delle cause principali di mancato attecchimento (Olsson et al. 2013), sia primario che secondario (Wobma et al. 2020). Il rigetto del midollo trapiantato è solitamente definito in base all'assenza di cellule del donatore in un paziente con pancitopenia e ridotta cellularità midollare (Martin 2016). L'analisi del chimerismo mediante metodica FISH (in trapianti con mismatch di genere) o studio dei micro-satelliti consente una diagnosi precoce di GF e può essere cruciale per ottimizzare le possibilità di salvezza di pazienti con mancato attecchimento (Locatelli et al. 2014). Deve essere eseguita di routine, soprattutto in pazienti che presentano funzione midollare inadeguata e potrebbero essere candidati all'infusione di linfociti da donatore (*donor lymphocyte infusion*, DLI) o a un secondo trapianto (Martin 2016).

14.8 Incidenza del mancato attecchimento

L'incidenza di GF varia tra le diverse modalità di trapianto, nonché tra studi e pubblicazioni differenti. Nei trapianti autologhi, una stima ragionevole dell'incidenza di GF si situa tra l'1 e il 3%. L'incidenza di GF è maggiore nei riceventi di trapianto allogenico, soprattutto in

caso di trapianto HLA-mismatched o T-depleto o di trapianto di singola unità di CB (Lowsky and Messner 2016). Vari studi riportano un'incidenza di GF variabile dal 3,8% al 6,8% a seconda del contesto trapiantologico considerato. In un ampio studio retrospettivo (Olsson et al. 2013) su 967 trapianti eseguiti tra il 1995 e il 2010, il tasso complessivo di GF è risultato pari al 5,6%, con una maggiore incidenza di GF in pazienti riceventi TCSE per disturbi non maligni. Dall'analisi di 23.272 pazienti della banca dati CIBMTR è emersa un'incidenza simile di GF primario (5,5%) in pazienti con malattie maligne ematologiche sottoposti a condizionamento mieloablativo (Olsson et al. 2015). Uno studio retrospettivo di un'ampia coorte di 4684 TCSE da donatore non correlato eseguiti nel periodo 2006-2012 ha confermato un basso tasso di mancato attecchimento (3,8%) (Cluzeau et al. 2016). In uno studio pediatrico monocentrico che ha incluso 290 pazienti, l'incidenza di GF neutropenico (mancato attecchimento dei neutrofili entro il Giorno +28) e non neutropenico (con recupero dei neutrofili) è risultata pari al 6,6% e 3,8%, rispettivamente (Wobma et al. 2020).

14.9 Fattori di rischio associati a mancato attecchimento

Nel corso degli anni sono stati identificati diversi fattori di rischio associati a GF (Fig. 14.1). Tali fattori possono riguardare le caratteristiche del trapianto, del paziente, del donatore o della procedura di trapianto (Olsson et al. 2015), con un'eziologia che nella maggior parte dei casi è multifattoriale (Valcarcel and Sureda 2018). Le condizioni associate a un aumento dell'incidenza di mancato attecchimento includono:

- Disparità HLA
- Condizionamento ad intensità ridotta
- Diagnosi
- Fonte del trapianto
- Dose cellulare
- Manipolazione del trapianto
- Incompatibilità ABO nella coppia donatore/ricevente
- Altri

Fig. 14.1 Fattori di rischio per il mancato attecchimento

1. Disparità HLA: studi precedenti hanno evidenziato che un aumento del grado di incompatibilità HLA era associato a un rischio maggiore di GF per i trapianti da fratello/sorella e da donatore non correlato (Anasetti et al. 1989). In particolare, i mismatch di HLA di classe I sono fattori importanti nel determinare il mancato attecchimento (Petersdorf et al. 2001). I criteri di selezione del donatore relativi alla compatibilità HLA sono cambiati nel corso degli anni ed è difficile confrontare i risultati di studi precedenti con quelli attuali. L'importanza della disparità HLA non è un riscontro costante in studi più recenti. Passweg et al. (2011) hanno condotto uno studio su 709 partecipanti con malattie maligne ematologiche sottoposti a trapianto da donatore non correlato con condizionamento ad intensità ridotta (*reduced-intensity conditioning*, RIC), riportando un rischio di GF paragonabile tra i donatori HLA-compatibili e HLA-incompatibili. Tuttavia, le risposte immunologiche mediate dalle cellule T nei confronti degli antigeni HLA contribuiscono al GF primario, come evidenziato dal maggior rischio di GF primario in caso di trapianto da donatore non correlato incompatibile rispetto sia a compatibile che parzialmente compatibile (Olsson et al. 2015), inclusi i trapianti di CB o con selezione CD34 (Wobma et al. 2020(4)). La presenza di antigeni specifici del donatore (donor specific antigens, DSA) nel ricevente è associata a un rischio 10 volte maggiore di GF in tutti i TCSE con donatore HLA-mismatched (Bramanti et al. 2019).
2. Condizionamento ad intensità ridotta (RIC): i regimi RIC prevedono dosi inferiori di chemioradioterapia; il sistema immunitario dell'ospite può persistere, con conseguente aumento del tasso di GF (Mattsson et al. 2008; Olsson et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Wobma et al. 2020). Tali regimi possono determinare una fase intermedia, chiamata chimerismo misto, in cui le cellule ematopoietiche derivano da cellule sia del donatore che del ricevente e pertanto non soddisfano la definizione tradizionale di GF (Lowsky and Messner 2016).
3. Diagnosi: la malattia primaria può indirettamente influenzare la probabilità di GF a causa delle differenze nell'intensità dei protocolli chemioterapici pre-trapianto utilizzati (Olsson et al. 2015). Il rischio di GF è fino a tre volte superiore nelle patologie non maligne (Valcarcel and Sureda 2018; Albert et al. 2021).

I pazienti con anemia aplastica grave (*severe aplastic anemia*, SAA) presentano una più alta incidenza di GF a causa della sensibilizzazione ai componenti dei globuli rossi prodotta dalle numerose trasfusioni; pertanto, nella SAA, è necessario ridurre al minimo le trasfusioni prima del trapianto.

Emoglobinopatie (talassemia, malattia a cellule falciformi): l'incidenza di GF o rigetto continua a essere alta, probabilmente perché il sistema immunitario rimane integro. L'incidenza di GF è particolarmente elevata nei pazienti con grave sovraccarico di ferro e danno d'organo dovuto a un numero eccessivo di trasfusioni e a un trattamento chelante inadeguato (Gaziev et al. 2008).

Disturbi mieloidi, sindrome mielodisplastica (MDS) e mielofibrosi (MF): questi pazienti generalmente non vengono sottoposti a chemioterapia intensiva prima del trapianto e la presenza di cellule residue dell'ospite potrebbe renderli resistenti all'attecchimento delle cellule del donatore (Lowsky and Messner 2016). Inoltre, i pazienti che non raggiungono la remissione completa (complete remission, CR) prima del trapianto presentano una maggiore incidenza di GF rispetto ai pazienti in CR ($P < 0,0001$) (Cluzeau et al. 2016).

4. Fonte del trapianto: il tipo di trapianto è il fattore di rischio più rilevante nel modello multivariato per il GF primario, con un rischio tre volte maggiore nei trapianti di BM rispetto a PB (Olsson et al. 2015). Nello studio di Passweg et al. (2011), l'unica caratteristica associata a GF è risultata essere l'uso di BM rispetto a PB ($P = 0,002$). I trapianti di CB da donatore non correlato sono associati al tasso più alto di mancato attecchimento (Kekre and Antin 2014).
5. Dose cellulare: è probabile che il più alto numero di cellule CD3 presenti nel PB faciliti l'attecchimento e contribuisca alla minore incidenza di GF primario. I trapianti di BM con bassa dose cellulare (dosi di TNC $\leq 2,4 \times 10^8/\text{kg}$) comportano un aumento del 40% dell'incidenza di GF primario. I prodotti PB sono di per sé associati a dosi cellulari al di sopra della soglia che influirebbe sul rischio di GF primario, oppure altri sottotipi cellulari come le cellule T possono essere altrettanto o più importanti ai fini dell'attecchimento. Ciò nondimeno, sebbene altri fattori sembrino avere un peso maggiore per quanto riguarda il GF primario, la dose di cellule CD34 è probabilmente importante per il successivo mancato attecchimento secondario (Olsson et al. 2015).
6. Manipolazione del trapianto: la deplezione delle cellule T (*T-cell depletion*, TCD) del trapianto può causare un aumento del rischio di GF (Lowsky and Messner 2016). I vari approcci alla TCD utilizzati dai centri trapianti sono associati a tassi di GF differenti (Kekre and Antin 2014); tuttavia, in una revisione degli sviluppi compiuti negli ultimi 15 anni, Reisner et al. (2011) sottolineano che i trapianti aploidentici dimostrano come gli ostacoli al successo del trapianto possano essere superati rendendo il trapianto "full haplotype-mismatched" (ovvero, con condivisione di un solo aplotipo tra donatore e ricevente) una realtà clinica in grado di garantire esiti simili al trapianto da donatori non correlati compatibili (matched unrelated donors, MUD). È incoraggiante osservare come, negli ultimi anni, il tasso di mancato attecchimento per il trapianto aploidentico sia diminuito a livelli paragonabili a quelli dei trapianti da donatore non correlato compatibile (MUD), donatore correlato compatibile (*matched related donors*, MRD) e donatore non correlato incompatibile (*mismatched unrelated donors*, MMURD) (Reisner et al. 2011; Kekre and Antin 2014).
7. Incompatibilità ABO nella coppia donatore/ricevente: l'incompatibilità ABO tra donatore e ricevente si verifica in circa il 25% dei trapianti HLA-compatibili. Di solito, non ha alcuna influenza sull'attecchimento dei neutrofili, ma alcuni mismatch donatore/ricevente sono stati associati ad aplasia eritrocitaria pura post-trapianto (Lowsky and Messner 2016). Olsson et al. (2013) hanno osservato che il ricorso a trapianti ABO-incompatibili non rappresenta più un fattore di rischio per il GF. L'ipotesi degli autori è che la rimozione dei globuli rossi dal trapianto riduca il numero di SC di circa il 30% rispetto alla dose originale e che questo, e non l'incompatibilità ABO in sé, possa essere il motivo del GF, sebbene più recentemente, nella più ampia analisi pubblicata sul GF primario ($n = 23.272$), Olsson et al. (2015) abbiano concluso che, in realtà, l'incompatibilità ABO maggiore rimane ancora un fattore di rischio per il GF primario.
8. Altri fattori di rischio che sono stati identificati come responsabili di un aumento del rischio di mancato attecchimento sono le infezioni, soprattutto di origine virale, per esempio da citomegalovirus (CMV), herpesvirus umano 6 (HHV-6) e parvovirus, e l'uso di farmaci che possono indurre mielosoppressione, come ganciclovir (Locatelli et al. 2014).

L'identificazione e valutazione pre-trapianto dei fattori di rischio associati a GF consente ai medici di compiere scelte più consapevoli per i loro pazienti in relazione al ricorso a BM rispetto a PB, alla selezione del donatore, ai regimi immunosoppressivi da utilizzare e al momento in cui pianificare un trapianto di salvataggio (Olsson et al. 2015). È necessario assicurarsi di includere questi fattori durante la procedura di consenso informato del paziente prima del TCSE.

14.10 Opzioni di trattamento per il GF

A prescindere dalla sua eziologia, è essenziale che il mancato attecchimento o il rigetto venga identificato il più precocemente possibile e sia riconosciuto come un problema grave e potenzialmente letale che richiede un intervento immediato (Wolff 2002; Wobma et al. 2020). Si raccomanda un monitoraggio di routine dell'attecchimento delle cellule del donatore, in quanto la valutazione dello stato di chimerismo può essere cruciale per ottimizzare le possibilità di salvezza di pazienti con mancato attecchimento (Locatelli et al. 2014). Nessun singolo farmaco o approccio si è dimostrato incontrovertibilmente superiore ad altri nel contrastare il mancato attecchimento; le strategie attualmente impiegate per limitare l'impatto nefasto di questa complicanza si basano principalmente sulla sua prevenzione (Locatelli et al. 2014). Non esiste un approccio standard alla gestione del mancato attecchimento (Hege et al. 2016) e le strategie di salvataggio sono limitate (Servais et al. 2013). Di seguito sono elencati gli approcci comunemente impiegati.

14.10.1 Modifiche all'immunosoppressione

Il rilevamento precoce di una diminuzione del chimerismo del donatore permette di apportare rapidamente modifiche al trattamento immunosoppressivo (Dubovsky et al. 1999). Con l'eccezione dei pazienti trapiantati per anemia aplastica, si raccomanda generalmente di aumentare la terapia immunosoppressiva (immunosuppressive therapy, IST) (Valcarcel and Sureda 2018). La sospensione dei farmaci immunosoppressori è solitamente la prima misura, di per sé in grado di controllare la leucemia in un numero limitato di pazienti (Yoshimi et al. 2005). In caso di chimerismo

misto persistente dopo trapianto allogenico, non è ancora chiaro se la sospensione dei farmaci immunosoppressori possa accelerare o prevenire il GF. Il limite di questo approccio consiste in un aumento del rischio di malattia del trapianto contro l'ospite.

14.10.2 Infusione di linfociti da donatore

L'infusione di linfociti da donatore (DLI) ha un potente effetto immunologico e viene sempre più frequentemente utilizzata per il trattamento della recidiva, soprattutto la recidiva molecolare, ma può essere impiegata anche per superare il rigetto nei casi di diminuzione del chimerismo delle cellule del donatore (Mattsson et al. 2008). Il chimerismo misto persistente o il declino nei livelli di chimerismo delle cellule del donatore è associato a un aumento del rischio di GF nei riceventi di trapianto sia adulti che pediatrici. Un ampio studio prospettico multicentrico ($n = 163$) su bambini con leucemia linfoblastica acuta (LLA) dopo TCSE allogenico ha dimostrato che i bambini che sviluppavano un aumento del chimerismo misto erano a maggior rischio di recidiva e potevano essere salvati mediante DLI preventiva (Bader et al. 2004). La somministrazione di DLI preventive dopo il Giorno +100 a pazienti che avevano sospeso i farmaci immunosoppressori ha consentito al 50% dei pazienti dello studio di passare allo stato di chimerismo completo del donatore. La maggior parte dei pazienti ha richiesto più somministrazioni di DLI. Pertanto, la DLI può convertire il chimerismo donatore-ospite misto in chimerismo completo del donatore come misura surrogata per prevenire la recidiva in pazienti con malattie maligne ematologiche (Hale and Petrovic 2014). Secondo Frugnoli et al. (2010), dosi crescenti di DLI rappresentano un'opzione emergente di trattamento per il rigetto in pazienti con chimerismo misto dopo TCSE per β -talassemia. I linfociti per la DLI possono derivare da aliquote congelate prelevate dal donatore al momento della raccolta originale, oppure essere raccolti perifericamente mediante leucaferesi o flebotomia del donatore prima della DLI (Haines et al. 2015). Gli effetti collaterali della DLI includono un aumento del rischio di GvHD (Lowsky and Messner 2016) e, in alcuni casi, lo sviluppo di aplasia midollare (Mattsson et al. 2008).

14.10.3 Boost di CD34+

La scarsa funzionalità del trapianto è definita come citopenia di almeno due linee differenziative oltre il Giorno +28 in pazienti con chimerismo completo o quasi completo (Lowsky and Messner 2016). Si manifesta con lo sviluppo di una conta dei neutrofili $<1 \times 10^9/l$ (grado 4) e/o una conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$ (grado 3, $25-50 \times 10^9/l$; grado 4, $<25 \times 10^9/l$) (Frugnoli et al. 2010). Le citopenie possono essere dovute a un'infezione virale, agli effetti collaterali dei farmaci o allo sviluppo di GvHD (Lowsky and Messner 2016). Nei pazienti con persistente scarsa funzionalità del trapianto in assenza di rigetto, un boost di cellule staminali del donatore senza ulteriore chemioterapia preparatoria può migliorare la funzionalità complessiva del trapianto. Il boost può indurre GvHD; la deplezione T-cellulare delle cellule staminali può prevenire il verificarsi di questa complicanza e migliorare la sopravvivenza in alcuni pazienti (Mattsson et al. 2008). La somministrazione di boost di cellule CD34+ selezionate, senza un regime di condizionamento prima dell'infusione, può rappresentare una valida opzione per migliorare la scarsa funzionalità del trapianto e invertire completamente il mancato attecchimento, soprattutto in pazienti con chimerismo completo del donatore o predominanza di ematopoiesi del donatore (Locatelli et al. 2014; Servais et al. 2013).

14.10.4 Riserva autologa

L'infusione di cellule staminali ematopoietiche (CSE) autologhe raccolte e conservate prima del trapianto può ripristinare l'ematopoiesi in caso di GF. La raccolta di una riserva autologa prima del trapianto allogenico viene eseguita secondo la prassi del centro. Nei pazienti con malattie maligne ematologiche o sindromi da insufficienza midollare, la raccolta di riserve autologhe è controversa (Lowsky and Messner 2016).

14.10.5 Fattori di crescita

La somministrazione di fattori di crescita dopo trapianto autologo riduce significativamente il tempo al recupero dei neutrofili. In caso di scarsa funzionalità del trapianto o GF, rappresenta un approccio ragionevole in attesa che venga deciso un intervento più definitivo. Nei pazienti con scarsa funzionalità del trapianto o GF dopo trapianto allogenico, il ruolo dei fattori di crescita

non è chiaro. Si tratta di un approccio ragionevole per la gestione di basse conte ematiche e, a seconda della causa, può o meno risultare efficace (Lowsky and Messner 2016). Sicuramente, i fattori di crescita ematopoietici devono essere presi in considerazione nella gestione della disfunzione del trapianto, soprattutto in caso di chimerismo parziale del donatore (Wolff 2002).

14.10.6 Ripetizione del trapianto

Un secondo trapianto allogenico è l'unica potenziale opzione curativa a lungo termine per pazienti con GF e rigetto (Remberger et al. 2011; Servais et al. 2013; Locatelli et al. 2014; Cesaro et al. 2015). Non si dispone di dati conclusivi a supporto della scelta di utilizzare lo stesso donatore del primo allotrapianto o un donatore alternativo (Mattsson et al. 2008; Locatelli et al. 2014; Mallhi et al. 2017). Vari studi suggeriscono differenti alternative a seconda della disponibilità di un donatore, delle condizioni cliniche del paziente e della malattia sottostante. Gaziev et al. (2008) raccomandano il ricorso al donatore iniziale per il secondo trapianto di pazienti con recidiva di talassemia dopo il primo trapianto. In una pubblicazione relativa al secondo trapianto di pazienti con SAA, l'uso dello stesso donatore è stato più frequente nel gruppo con donatore fratello/sorella rispetto al gruppo con donatore non correlato, una differenza che potrebbe essere legata alla disponibilità del donatore per il trapianto (Cesaro et al. 2015). Tuttavia, nei pazienti con rigetto immuno-mediato, si raccomanda l'uso di un donatore alternativo, ove possibile (Locatelli et al. 2014). I donatori correlati HLA-aploidentici rappresentano una fonte di donatore alternativo attraente (Albert et al. 2021) per il trattamento di salvataggio (Teltschik et al. 2016). Il PB potrebbe essere la fonte di cellule staminali più adatta per il trapianto di salvataggio (Servais et al. 2013), favorendo l'attecchimento e consentendo così di ottenere un recupero ematopoietico più rapido (Cesaro et al. 2015).

Sebbene non vi siano criteri uniformi riguardo all'approccio di condizionamento ottimale per un secondo TCSE in pazienti che hanno sviluppato GF, è essenziale che sia diverso da quello utilizzato in occasione del primo trapianto (Mattsson et al. 2008; Cesaro et al. 2015; Mahadeo et al. 2019). Molti team trapiantologici preferiscono utilizzare un regime di condizionamento ad intensità

Tabella 14.1 Mancato attecchimento e rigetto

	GF primario	GF secondario	GR
Definizione	Nessuna evidenza di attecchimento o recupero ematologico delle cellule del donatore	Declino della funzione ematopoietica dopo soddisfacimento della definizione standard di recupero ematopoietico	Rigetto immuno-mediato delle cellule del donatore da parte di cellule residue dell'ospite
Tipo di trapianto	Allo e auto	Allo e auto	Allo
Attecchimento	No	Si. Con successivo declino della funzione ematopoietica	Si. Con successivo rigetto delle cellule del donatore
Causa	Ampia gamma di possibilità	Ampia gamma di possibilità	Processo immuno-mediato
Opzioni di trattamento	Nessun approccio standard	Nessun approccio standard	Ritrapianto

ridotta (RIC) con effetto immunosoppressivo non mieloablativo al fine di evitare le inaccettabili tossicità cumulative di due condizionamenti ad alta dose consecutivi somministrati in un breve intervallo di tempo (Remberger et al. 2011; Servais et al. 2013; Ferrà et al. 2015; Cesaro et al. 2015; Cluzeau et al. 2016; Klein et al. 2021). Il regime di ricondizionamento ottimale dopo mancato attecchimento deve ancora essere definito e mancano protocolli standardizzati (Teltschik et al. 2016; Sun et al. 2021). Tale regime deve mantenere effetti immunosoppressivi sufficienti a promuovere l'attecchimento, ma con un'intensità ridotta che consenta di minimizzare la tossicità, dato il breve lasso di tempo intercorso dal primo trapianto (Sun et al. 2021).

In generale, un secondo TCSE da donatore non correlato è considerato una procedura rischiosa, con una minore probabilità di sopravvivenza a lungo termine a causa dell'elevata incidenza di GF, tossicità d'organo non infettiva e complicanze infettive. Questo esito negativo è influenzato anche dal tipo di malattia sottostante. D'altra parte, un secondo trapianto da donatore correlato e non correlato è una procedura fattibile in pazienti con SAA, con una buona probabilità di sopravvivenza complessiva a lungo termine in oltre il 60% dei casi (Cesaro et al. 2015). La possibilità di un secondo trapianto deve essere presa in considerazione in particolare nei pazienti con patologie non maligne (Remberger et al. 2011).

In conclusione, il GF è una complicanza rara dopo trapianto allogenico, associata tuttavia a un esito sfavorevole. L'identificazione precoce dei pazienti a rischio e un intervento aggressivo potrebbero scongiurare o prevenire lo sviluppo di GF in alcuni pazienti, nonché limitare morbilità e mortalità. La Tabella 14.1 riassume le differenze tra mancato attecchimento e rigetto.

14.11 Considerazioni pediatriche

L'obiettivo del trapianto allogenico nella patologia non maligna è ottenere un attecchimento duraturo e, di conseguenza, migliorare la funzione ematopoietica, correggere l'immunocompetenza e/o aumentare i livelli o normalizzare la carenza del rispettivo enzima (Bader et al. 2005). Nei bambini, che possono avere un'aspettativa di vita di oltre 60-70 anni dopo trapianto allogenico, l'adozione di regimi di condizionamento ad intensità ridotta (RIC) o di condizionamento a tossicità ridotta prima del trapianto può essere vantaggiosa rispetto al condizionamento mieloablativo. Questo è particolarmente vero nei pazienti con patologie non maligne e in quelli con malattie maligne che possono avere un profondo effetto del trapianto contro il tumore (Satwani et al. 2013). Negli ultimi anni, l'uso dei regimi RIC si è esteso da adulti con alti indici di comorbilità a candidati privi di comorbilità (Satwani et al. 2013), come pure alla popolazione pediatrica. Nelle patologie non maligne pediatriche, il RIC è un'alternativa interessante, potenzialmente in grado di minimizzare le tossicità correlate al regime, ridurre l'incidenza di complicanze a lungo termine e preservare la fertilità. I tassi di rigetto sono bassi, soprattutto in presenza di chimerismo misto stabile, che è curativo quando garantito nella linea differenziante che corregge la funzione (Madden et al. 2016). Il rigetto nei bambini con errori congeniti del metabolismo sottoposti a trapianto con RIC continua a rappresentare un ostacolo al successo del trapianto, in quanto si tratta di soggetti immunocompetenti (Kato et al. 2016). L'incidenza di GF nei bambini varia nei diversi studi. In un ampio studio di Pai et al. (2014) relativo a 240 pazienti con SCID classica sottoposti a trapianto allogenico tra il 2000 e il

2009, il 18% dei pazienti ha ricevuto un boost, un ulteriore trapianto dallo stesso donatore senza condizionamento (23 bambini) o un secondo trapianto da un donatore diverso (con o senza condizionamento) o dallo stesso donatore con condizionamento (34 bambini) e 11 bambini hanno ricevuto sia un boost che un secondo trapianto a 5 anni. In uno studio retrospettivo di Mitchell et al. (2013) su 135 bambini con immunodeficienza primaria, 18 pazienti (13%) hanno richiesto un secondo TCSE a causa di mancato attecchimento o rigetto. Satwani et al. (2013) hanno pubblicato un ampio studio sull'allo-TCSE con condizionamento a tossicità ridotta, utilizzando fonti di cellule staminali allogene sia correlate che non correlate in riceventi pediatrici affetti sia da malattie maligne che da patologie non maligne. 16 pazienti (16%) hanno manifestato GF primario. Si trattava in tutti i casi di riceventi di CBT da donatore non correlato, nessuno era un ricevente di trapianto MUD/MSD. Essere naïve alla chemioterapia è risultato essere l'unico fattore di rischio significativo per il GF primario. In uno studio monocentrico di Balashov et al. (2015), l'incidenza di GF primario e secondario in pazienti con immunodeficienza primaria sottoposti a trapianti MUD e aploidentici è stata del 27% (10 pazienti su 37). La complicità si è verificata in pazienti inizialmente ad alto rischio di mancato attecchimento, per esempio con malattia granulomatosa cronica (chronic granulomatous disease, CGD) e neutropenia congenita.

Tuttavia, come per i pazienti adulti, le evidenze relative alla gestione ottimale del GF nei bambini sono limitate; pertanto, l'analisi del GF pediatrico è importante per definire una strategia di trattamento standard nei confronti di questo raro evento (Kato et al. 2013). Negli ultimi anni, sono stati pubblicati diversi studi che raccomandano l'uso del trapianto HLA-aploidentico come trapianto di salvataggio nella patologia non maligna, con vari regimi di ricondizionamento possibili e ricorrendo alla somministrazione di ciclofosfamide post-trapianto, un approccio che si è tradotto in tassi eccellenti di attecchimento e sopravvivenza complessiva (Albert et al. 2021). Sia per le malattie maligne che per le patologie non maligne si raccomandano inoltre protocolli di ricondizionamento basati sull'irradiazione linfonodale totale (total nodal irradiation, TNI) (Wegener et al. 2019). Il caso clinico (Fig. 14.2) illustra il processo di rigetto, le sue conseguenze e le opzioni di trattamento.

14.12 Considerazioni infermieristiche

In caso di mancato attecchimento, il paziente si trova ad affrontare una situazione potenzialmente letale. I pazienti che provano delusione e paura legate all'insuccesso del trapianto possono esprimere sentimenti di rabbia, tradimento, dolore, depressione e disperazione. Allo stesso modo, anche il personale sanitario coinvolto nell'assistenza al paziente può provare sentimenti di fallimento e sofferenza (Wilson and Sylvanus 2005). L'assistenza infermieristica generale dei pazienti con GF non differisce dal trattamento offerto durante il periodo neutropenico del trapianto, descritto nel Cap. 7; tuttavia, durante la fase di attecchimento, gli infermieri devono monitorare regolarmente lo stato di attecchimento del paziente mediante CBC giornalieri, così da individuare eventuali segni di GF e ritardo nell'attecchimento. Ripetere frequentemente l'analisi del chimerismo, secondo la prassi locale, è essenziale, soprattutto nei pazienti a rischio di GF (Fig. 14.3).

Nel contesto di questa situazione devastante, frustrante e potenzialmente letale, altrettanto importante dell'assistenza fisica è il supporto emotivo al paziente e alla sua famiglia. Gli infermieri possono contribuire ad attenuare le paure dei pazienti fornendo informazioni accurate e tempestive su procedure, sintomi e sentimenti che il ricevente di trapianto potrebbe manifestare o sta manifestando. Gli infermieri devono fornire supporto e formazione in relazione alla diagnosi di GF, alle opzioni di trattamento e alle decisioni riguardanti il piano di cura. Tutte le informazioni devono essere adattate individualmente alle esigenze del paziente e della sua famiglia (Wilson and Sylvanus 2005).

Gli infermieri che provvedono all'assistenza di pazienti TCSE devono essere consapevoli della possibilità di un mancato attecchimento dopo il trapianto. Devono conoscere i fattori di rischio associati a GF e le opzioni di trattamento disponibili. In questo modo, potranno comprendere e riconoscere meglio questa situazione rara ma potenzialmente letale. È necessario discutere della possibilità di GF con il paziente e la sua famiglia prima del trapianto, fornendo loro informazioni circa i fattori di rischio associati allo sviluppo di questa complicità. La letteratura infermieristica relativa al mancato attecchimento è ancora limitata e non vi sono studi recenti sulle implicazioni e sul supporto da offrire al paziente.

Fig. 14.2 Caso clinico**Caso clinico-Rigetto tardivo**

Un bambino di 8 mesi è stato inizialmente indirizzato a valutazione specialistica per una infiammazione successiva a vaccinazione BCG. È stata formulata una diagnosi di malattia granulomatosa cronica (CGD) legata al cromosoma X da deficit di GP91. Si è avviata una profilassi antibiotica con Resprim e Sporanox e il paziente non ha manifestato ulteriori infezioni. In data 09/03/2017, è stato sottoposto a trapianto di midollo osseo (BM) da sorella sana HLA-compatibile. Il regime di condizionamento somministrato era conforme alle linee guida EBMT/ESID relative al trapianto di cellule ematopoietiche per le immunodeficienze primarie, il protocollo a intensità ridotta ESID D, comprendente treosulfano, fludarabina e ATG. Come profilassi per la GvHD sono stati somministrati micofenolato (MMF) e ciclosporina (CsA). Il Giorno -2, il paziente ha manifestato riattivazione del CMV, che è stata trattata efficacemente con Foscarnet. Durante il periodo neutropenico, il paziente ha sviluppato un quadro di cellulite periorbitaria ed è stato trattato con Tazocin. La fase successiva del trapianto è trascorsa senza eventi. L'attecchimento è stato raggiunto il Giorno +12, con il 96% di cellule del donatore all'analisi XX FISH. L'MMF è stato interrotto il Giorno +97 post-trapianto, senza alcun segno di GvHD. Il Giorno +147, il paziente ha sviluppato un'eruzione cutanea sospetta per GvHD, che si è risolta senza trattamento. La CsA è stata interrotta 8 mesi dopo il trapianto. Durante il mese di follow-up post-trapianto, la % di cellule del donatore è gradualmente diminuita, raggiungendo il 10% a un anno post-trapianto. Si noti che il paziente era in buone condizioni cliniche e non presentava infezioni. Sono stati condotti ulteriori esami, tra cui il test CGD-DHR (diidrorodamina) (test diagnostico per la CGD), che è risultato anormale. Il test del "chimerismo split" ha dimostrato che solo il 3,5% dei granulociti originava dal donatore. Si è quindi giunti a una diagnosi di rigetto tardivo. In data 22/10/2018, il paziente è stato ricoverato per febbre e infezione polmonare diagnosticata mediante TC ed è stato trattato empiricamente con voriconazolo, con risoluzione della febbre. I familiari sono stati informati della possibile necessità di un secondo trapianto. In assenza di un altro donatore familiare compatibile, si è deciso di utilizzare lo stesso donatore del primo trapianto. Un secondo trapianto di BM è stato eseguito in data 08/09/2019, due anni e mezzo dopo il primo trapianto. Per il regime di condizionamento, è stato applicato il protocollo mieloablattivo ESID A con busulfano e fludarabina, mentre per la profilassi della GvHD sono stati somministrati CsA, MTX e MMF. L'attecchimento è stato raggiunto il Giorno +12 post-trapianto, con l'85% di cellule del donatore all'analisi XX FISH, percentuale che è aumentata gradualmente al 99%. Il decorso del secondo trapianto è stato privo di complicanze e il paziente è stato dimesso il Giorno +21. Attualmente, è in ottime condizioni generali, presenta una ricostituzione immunitaria adeguata e ha avviato il programma di re-immunizzazione. Il chimerismo è stabile, con il 99,8% di cellule del donatore all'analisi FISH.

Questo caso del tutto peculiare illustra lo sviluppo di un rigetto tardivo che è stato trattato efficacemente con un secondo trapianto. In disturbi non maligni come la CGD, un chimerismo misto stabile (percentuale di cellule mieloidi >20%) è sufficiente a proteggere contro il rischio di infezioni (Lankester et al. 2021(1)). Il primo trapianto non è riuscito a correggere la disfunzione dei neutrofili sottostante. Poiché il paziente non era in terapia immunosoppressiva, l'unica opzione curativa era un secondo trapianto. Dopo un trapianto con condizionamento ad intensità ridotta, un secondo trapianto con protocollo mieloablattivo è fattibile e sicuro e garantisce un ottimo esito, soprattutto se eseguito tardivamente, quando il paziente si è ripreso dal primo trapianto.

Il ricorso allo stesso donatore fratello/sorella minore è un aspetto che desta preoccupazione nella famiglia, ma in mancanza di un altro donatore idoneo disponibile, è necessario spiegare il beneficio della procedura ai genitori e al donatore.

La donatrice, che aveva 6 anni e 9 mesi, ha dato il proprio assenso alla donazione secondo il protocollo locale ed è stata seguita da un sostenitore dei donatori

Monitoraggio di routine dello stato di attecchimento del paziente mediante emocromo completo giornaliero

Analisi seriale del chimerismo

Supporto emotivo al paziente con mancato attecchimento

Fig. 14.3 Aspetti da tenere presenti

Bibliografia

- Albert MH, Sirin M, Hoenig M, Hauck F, Schuetz C, Bhattacharyya R, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2248–58. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>.
- Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197–204.
- Ayas M, Eapen M, Le-Rademacher J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1790–5.
- Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol.* 2004;22:1696–706.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:107–19.
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1955–62.
- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395–406.
- Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2015;171:606–14.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17.
- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:687–91.
- Dubovsky J, Daxberger H, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes S, Gadner H, Lion T. Kinetics of chimerism during the early post-transplant period in pediatric patients with malignant and non-malignant hematologic disorders: implications for timely detection of engraftment, graft failure and rejection. *Leukemia.* 1999;13:2060–9.
- Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:656–62.
- Frugnoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for asipient graft rejection following SCT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1047–51.
- Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:397–404.
- Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transplant.* 2020;34(6):1–10.
- Haines HL, Bleasing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:288–92.
- Hale G, Petrovic A. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;7:515–27.
- Hege K, Quigg T, Delgado D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:361–3.
- Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48: 1173–8.
- Kato S, Yabe H, Takakura H. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the working Group of the Japan Soci. *Pediatr Transplant.* 2016;20:203–14.

- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124:334–43.
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.04.007>.
- Klein OR, Bapty S, Lederman HM, Younger MEM, Zambidis ET, Jones RJ, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):414–26.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors work-ing party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:23–36.
- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 2(77). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 944–54.
- Madden LM, Hayashi RJ, Ka WC, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1467–72.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(5):726–32.
- Martin P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 1(24). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 272–80.
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):165–70.
- Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology oncology group and the Australasian bone marrow transplant recipient registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:338–43.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:537–43.
- Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29:1754–62.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434–46.
- Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, et al. Donor characteristics affecting graft failure, graft-versus-host disease, and survival after unrelated donor transplantation with reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1855–77.
- Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility- complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345:1794–800.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118:6006–17.
- Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transpl*. 2011;25:E68–76.
- Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica*. 2014;99:1509–15.
- Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:552–61.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*. 2002;100:761–7.
- Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18:173–92.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756–63.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:469–75.

- Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med.* 2021;8:604085.
- Teltschik H-M, Heinzelmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2016;175(1):115–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.14190>.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349–54.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. In: *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 307–13.
- Wegener D, Lang P, Paulsen F, Weidner N, Zips D, Ebinger M, et al. Immunosuppressive total nodal irradiation-based reconditioning regimens after graft rejection or graft failure in pediatric patients treated with myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):137–43.
- Wilson C, Sylvanus T. Graft failure following allogeneic blood and marrow transplant: evidence-based nursing case study review. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:151–9.
- Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D, et al. Risk factors, clinical outcomes, and cost-of-care related to graft failure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1318–25.
- Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:545–52.
- Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:971–7.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Effetti tardivi e follow-up a lungo termine

15

Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn,
Diana Greenfield ed Eugenia Trigoso

Abstract

Il trapianto di cellule staminali allogeniche è stato eseguito con successo nel 1968 e il suo uso è cresciuto significativamente nel corso degli ultimi cinquant'anni, con un numero totale di pazienti sottoposti alla procedura che attualmente supera gli 1,5 milioni (Niederwieser et al. *Haematologica*. 107:1045–1053, 2022). Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è un trattamento curativo per molti tumori ematologici e altri disturbi. Ogni anno, in tutta Europa, vengono eseguite quasi 40.000 procedure di TCSE (Passweg et al. *Bone Marrow Transplant*. 51(6):786–92, 2016) e il numero di persone trapiantate che raggiungono una “sopravvivenza a lungo termine”, presentando effetti tardivi direttamente correlati al trattamento ricevuto, sta aumentando

(Majhail et al. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(1):1–30, 2012; Penack et al. *Blood Adv* 4:6283–6290, 2020). Questo aumento del numero di sopravvissuti è il risultato dei miglioramenti delle conoscenze e competenze relative al trapianto, del perfezionamento dei regimi di condizionamento, degli sviluppi della terapia di supporto e dell'aumentato numero di procedure eseguite a seguito dell'ampliamento delle indicazioni al trapianto.

La causa più comune di decesso dopo trapianto è la recidiva di malattia. Tuttavia, anche in assenza di recidiva di malattia, la sopravvivenza a lungo termine risulta complessa per molti pazienti, in quanto esistono altre cause di mortalità, come la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), le infezioni, le seconde malattie maligne, le malattie respiratorie e le malattie cardiovascolari (CVD) (Savani et al. *Blood*. 117:3002–9, 2011), che sono difficili da gestire.

Il recupero post-TCSE è impegnativo e può durare diversi mesi o anni. Questi pazienti sono suscettibili allo sviluppo di sequele post-trattamento di natura fisica e psicologica che possono insorgere da anni a decenni dopo il completamento del trattamento, portando a una riduzione dell'aspettativa di vita e a un aumento della morbilità rispetto a una popolazione di pari età (Socié et al. *N Engl J Med* 341:14–21, 1999). I sopravvissuti con effetti tardivi presentano una salute fisica e mentale significativamente peggiore, riportano maggiori bisogni assistenziali insoddisfatti e fanno un uso significativamente maggiore di servizi sanitari rispetto ai sopravvissuti che non sviluppano effetti tardivi (Treanor et al. *Psychooncology* 22(11):2428–2435, 2013).

Inoltre, poiché il numero di sopravvissuti continua ad aumentare, i loro problemi di salute a lungo termine e i conseguenti bisogni richiedono crescenti risorse e attenzione da

M. Kenyon (✉)

Department of Haematological Medicine, King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito
e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

J. Murray

Haematology and Transplant Unit, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Regno Unito
e-mail: j.murray10@nhs.net

B. Quinn

School of Nursing and Midwifery, Queen's University Belfast, Belfast, Regno Unito
e-mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

D. Greenfield

Specialised Cancer Services, Sheffield Teaching Hospital NHS Foundation Trust, & Department of Oncology and Metabolism, The University of Sheffield, Sheffield, Regno Unito
e-mail: diana.greenfield@nhs.net

E. Trigoso

Paediatric Transplant Unit, Hospital Universitario y Politécnico LA FE, Valencia, Spagna

©Gli autori 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_15

parte dei servizi dedicati alla gestione degli effetti tardivi. Questi servizi devono mantenersi flessibili e reattivi, sviluppare la capacità di erogare competenze e supervisione costanti e collaborare con gli altri servizi specialistici per ricevere una consulenza, ove necessario.

La natura imprevedibile, complessa e multifattoriale di questi effetti tardivi e a lungo termine, nei sopravvissuti a TCSE, implica la necessità di sottoporre i pazienti a valutazioni regolari e guidate da protocolli rigorosi, che durano tutta la vita. Tuttavia, è importante ricordare che, anche laddove vengano utilizzati protocolli standardizzati, questi devono essere diversi per gli adulti e i bambini e l'assistenza che ne deriva deve essere adattata ai bisogni dell'individuo. Infine, è necessario prendere in considerazione il numero crescente di giovani e adulti sopravvissuti in follow-up a lungo termine che sono stati trattati in età infantile e sono passati all'assistenza di follow-up a lungo termine per l'adulto.

Parole chiave

Effetti tardivi · Sopravvivenza · Sopravvissuti · Follow-up

15.1 Principi di assistenza

L'approccio di valutazione e trattamento basato su protocolli è parte integrante degli attuali standard FACT-JACIE (versione 8, 2021), che hanno perfezionato lo standard di cura raccomandando la valutazione dei riceventi in relazione a eventuali evidenze di GvHD acuta e cronica, alla necessità di vaccinazioni e all'insorgenza di effetti tardivi post-trapianto.

B7.12 54 Devono essere previste un'infrastruttura e politiche o procedure operative standard che garantiscano l'erogazione di un adeguato follow-up a lungo termine, trattamento e piano assistenziale.

B7.12.1 Devono essere previste politiche o procedure operative standard per i programmi vaccinali post-trapianto e le relative indicazioni.

B7.12.2 Devono essere previste politiche o procedure operative standard per il monitoraggio dei riceventi da parte di specialisti appropriati in relazione agli effetti tardivi post-terapia cellulare, tra cui almeno:

B7.12.2.1 Funzione endocrina, funzione riproduttiva e osteoporosi

B7.12.2.2 Fattori di rischio cardiovascolare

B7.12.2.3 Funzione respiratoria

B7.12.2.4 Insufficienza renale cronica

B7.12.2.5 Malattie maligne secondarie

B7.12.2.6 Crescita e sviluppo dei pazienti pediatrici.

B7.12.3 Devono essere previste politiche o procedure operative standard che descrivano la transizione dei pazienti lungo-sopravvissuti pediatrici alle cure per l'età adulta, *ove appropriata*.

Un ulteriore vantaggio dell'assistenza a lungo termine dei sopravvissuti è l'acquisizione di conoscenze e competenze attraverso la raccolta e l'analisi di dati, che a sua volta facilita la progettazione e l'erogazione di servizi appropriati, in grado di rispondere più efficacemente ai bisogni dei futuri sopravvissuti.

Effetto tardivo: un problema di salute che si verifica a distanza di mesi o anni dalla diagnosi di una malattia o dalla somministrazione di un trattamento. Gli effetti tardivi possono essere causati dalla malattia primaria o dal suo trattamento e possono includere problemi fisici, mentali o sociali e/o tumori secondari (ISCT, FACT-JACIE standards 2021).

15.2 Sopravvivenza e qualità della vita

Sebbene esistano molte definizioni di sopravvivenza, è ampiamente accettato che per sopravvissuto si debba intendere chiunque sopravviva dopo una diagnosi di tumore o "viva con e oltre il tumore".

Il concetto di sopravvivenza include "i pazienti in corso di trattamento primario, i pazienti in remissione dopo il trattamento, i pazienti guariti e i pazienti con malattia attiva o avanzata" (DoH 2010).

Sviluppare e realizzare strategie per il miglioramento dell'assistenza e del supporto ai sopravvissuti al trapianto consentirà di migliorare anche la loro qualità della vita e esperienza di cura.

I sopravvissuti al trapianto presentano un ampio spettro di problematiche che pregiudicano la qualità della vita (QoL) complessiva e sono state riportate in letteratura.

È stata riportata una mancata soddisfazione dei bisogni fisici e psicologici nel 60% dei

sopravvissuti al tumore. Oltre il primo anno post-trapianto, un quinto riferisce difficoltà psicosociali, tra cui fatigue, la reintegrazione sociale, l'aspetto finanziario e occupazionale. Un terzo manifesta preoccupazione per il futuro e la propria salute (Baker et al. 1999; Andrykowski et al. 2005; Gielissen et al. 2006).

Finanze, occupazione e istruzione sono le preoccupazioni principali dei sopravvissuti. L'onere economico della patologia tumorale è un problema significativo personale e sociale; il 92% dei malati subisce una perdita di reddito, con effetti negativi sulla QoL nel 40% dei casi (Bieri et al. 2008). Queste sono tra le principali sfide che ostacolano in modo significativo la transizione dei pazienti oncologici sopravvissuti dalla fase di trattamento alla fase di reinserimento e limitano il potenziale di crescita e realizzazione personale dopo un trapianto. Uno studio più recente (Hahn et al. 2017) che ha utilizzato il Sondaggio sui bisogni insoddisfatti dei sopravvissuti (SUNS) in riceventi il trapianto seguiti presso un ambulatorio di follow-up a lungo termine tra il 2006 e il 2012 supporta i risultati di questi precedenti lavori. I primi 5 bisogni insoddisfatti specifici per i pazienti sottoposti a trapianto autologo erano l'incapacità di stabilire obiettivi futuri/piani a lungo termine, i cambiamenti nell'aspetto, i problemi di cattiva memoria/mancanza di concentrazione, la perdita di fiducia nelle proprie capacità e la gestione delle spese domestiche o di altro tipo. Per i pazienti sottoposti a trapianto allogenico, questi 5 bisogni insoddisfatti erano: la capacità di guadagno, la gestione delle spese, la stanchezza, i sentimenti di depressione e la gestione delle aspettative altrui riguardo al "ritorno alla normalità".

Lavoro e istruzione sono estremamente importanti per i sopravvissuti a tumore (Snyder et al. 2002) e apportano benefici alla salute; inoltre, gli interventi mirati a favorire il rientro al lavoro sono convenienti (Waddell and Burton 2006). Il reinserimento aumenta le probabilità dei sopravvissuti di conquistare l'autosufficienza (Richards et al. 2013), di dare un contributo positivo a sé stessi e alla società e di dipendere meno dallo Stato dal punto di vista finanziario, potendo così favorire una riduzione dei costi sanitari.

È stata studiata una serie di interventi psicologici e psicosociali, tra cui educazione, esercizio fisico, counselling, terapia cognitivo-comportamentale (TCC) e psicoterapia, mirati

ad affrontare i problemi dei sopravvissuti e a migliorare la qualità della vita complessiva.

15.2.1 Valutazione della qualità della vita

Vi è una nuova enfasi sull'importanza di comprendere e monitorare le problematiche e gli esiti dei sopravvissuti a tumore attraverso l'uso abituale di misure di esito riferite dal paziente (PROM) nell'ambito dei servizi di follow-up. La qualità della vita (QoL) è un'importante misura di esito dopo il trapianto. Sono disponibili strumenti di valutazione della QoL specifici per il trattamento, già validati in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Gli strumenti di valutazione della QoL possono essere generali o specifici per una determinata malattia o un particolare trattamento. Esiste una serie di strumenti specifici per la malattia tumorale (Questionario di qualità della vita - Leucemia [QLQ-LEU], SF-36 della European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] [Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro], FACT - Generale [FACT-G]/FACT-BMT), consultabili in pubblicazioni di studi su larga scala. Si tratta spesso di strumenti olistici, che valutano diverse dimensioni del benessere, come quella fisica, emotiva, sociale/familiare e funzionale. Molte delle scale comunemente utilizzate, come la scala EORTC e la FACT, prevedono una compilazione autonoma e producono un punteggio numerico da cui è possibile trarre delle conclusioni sulla QoL relativa.

Queste valutazioni olistiche possono essere utilizzate per raccogliere informazioni sui pazienti in momenti definiti durante il trattamento e il recupero. Possono inoltre aumentare le nostre conoscenze sui pazienti intesi come gruppo o gruppi. I dati di QoL possono aiutarci a comprendere le differenze tra gruppi, per es. confrontando la QoL nei riceventi di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile o nei riceventi di trapianto aploidentico rispetto a quelli di sangue cordonale.

Gli strumenti di valutazione standardizzati possono rivelare informazioni riguardo a determinati gruppi o individui che potrebbero non essere state precedentemente identificate attraverso la sola visita ambulatoriale tradizionale. Ne può

conseguire un aumento degli indirizzamenti ad altri servizi, per esempio di counselling, concepimento assistito, gestione della disfunzione sessuale, assistenza sociale, ecc.

A livello locale, tale aumento può avere delle implicazioni in termini di consumo di risorse, ma può anche portare a:

- Formalizzare i percorsi di indirizzamento.
- Coltivare interessi e competenze in determinate aree.
- Sviluppare servizi in grado di soddisfare i bisogni olistici insoddisfatti dei pazienti.

Inoltre, le informazioni acquisite possono essere utilizzate per:

- Individuare strategie per il miglioramento della qualità della vita e aiutare nella pianificazione dell'assistenza per i singoli pazienti.
- Valutare l'esperienza dei pazienti e la qualità dell'assistenza erogata dai singoli servizi.
- Misurare i progressi nell'assistenza ai sopravvissuti nel contesto di reti o Paesi diversi.

Questo approccio olistico di valutazione può essere validato per i pazienti identificando i bisogni individuali di informazione e di sostegno assistenziale. Tali esigenze possono essere soddisfatte attraverso una discussione con un professionista sanitario, supportata da materiali scritti o multimediali, che offra indicazioni ai pazienti per l'accesso a servizi di informazione e supporto di alta qualità (Tabella 15.1). La tabella di seguito illustra i problemi che emergono più frequentemente dalla valutazione. Si tratta

Tabella 15.1 I 10 problemi comuni principali (www.eHNA/Macmillan.org.uk analysis 2015)

1.	Preoccupazione, paura o ansia
2.	Stanchezza, spossatezza o affaticamento
3.	Disturbi del sonno/Incubi
4.	Dolore
5.	Alimentazione o appetito
6.	Rabbia o frustrazione
7.	Mobilità (camminare)
8.	Memoria o concentrazione
9.	Vampate di calore/Sudorazione
10.	Dolore o secchezza della bocca

Ultimo accesso: maggio 2022 https://www.macmillan.org.uk/_images/using-ehna-data-to-explore-needs_tcm9-298084.pdf

di problemi di natura multidimensionale, che riguardano la sfera psicologica, fisica e funzionale.

15.2.2 Problemi comuni del post-trapianto

15.2.2.1 Benessere fisico

La maggior parte degli studi ha evidenziato come i sopravvissuti, pur riferendo di aver ripreso l'abituale attività fisica, descrivano un maggior numero di problemi medici (Mosher et al. 2009). L'affaticamento è uno dei problemi più comunemente segnalati e molti pazienti trapiantati sono insoddisfatti dei propri livelli di energia molti anni dopo il trattamento. Più recentemente, una revisione sistematica (Oberoi et al. 2018) ha concluso che l'attività fisica è efficace nel ridurre l'affaticamento nei pazienti oncologici e nei riceventi il trapianto e che definire gli approcci migliori per una sua pratica sicura deve essere una priorità della ricerca futura.

Inoltre, l'erogazione di materiali informativi e strumenti educativi sulla gestione della fatigue è un ambito chiave in cui gli infermieri hanno la possibilità di influenzare positivamente questa problematica (Anderson et al. 2007; Andorsky et al. 2006).

15.2.2.2 Disagio psicologico

È noto che il 5-19% dei sopravvissuti a trapianto presenta sintomi coerenti con una diagnosi di disturbo post-traumatico da stress (DPTS). Dei soggetti che non manifestano DPTS, quattro su dieci segnalano disagio psicologico clinicamente significativo a una media di 3,4 anni post-trapianto. Lo stesso studio ha riscontrato che non vi era alcuna differenza in termini di età, sesso, tipo di trapianto o tempo dal trapianto (Rusiewicz et al. 2008). Lo studio più recente di Kuba (Kuba et al. 2017) ha esaminato il disagio tumore- e trattamento-specifico (CTXD) e il suo impatto sui sintomi di disturbo post-traumatico da stress (DPTS) in pazienti sottoposti a trapianto allogeneico. I risultati sottolineano il peso considerevole dell'incertezza pre-trapianto e l'impatto dell'insicurezza e delle preoccupazioni riguardanti l'aspetto e la sessualità sulla sintomatologia del DPTS. Comprendere in modo più generale le sottigliezze del disagio psicologico (per es., paura, senso di colpa, perdita di controllo) nei pazienti sottoposti a trapianto

è fondamentale per ottimizzare il benessere psicologico di questa popolazione vulnerabile (Amonoo et al. 2020).

15.2.2.3 Rientro al lavoro (RTW)

I sopravvissuti a trapianto ritornano al lavoro malgrado la persistenza di sintomi fisici e psicologici. Un'età più giovane e livelli di istruzione superiori sono stati messi in relazione con una maggiore probabilità di occupazione post-trapianto. I pazienti che non riescono a rientrare al lavoro presentano un funzionamento fisico, cognitivo e sociale peggiore e segnalano più dolore, disturbi del sonno e stress (Mosher et al. 2009).

Alla luce di queste evidenze, migliorare la comprensione dei problemi relativi al lavoro affrontati da questi pazienti è estremamente importante. Persoon et al. (2019) hanno condotto uno studio qualitativo per identificare le percezioni relative al lavoro dei sopravvissuti a trapianto, le barriere al rientro al lavoro (RTW) e i fattori che lo facilitano, nonché le possibili soluzioni per favorirlo, generando così alcune importanti informazioni. L'RTW è stato frequentemente descritto come un percorso complesso e prolungato. I pazienti hanno manifestato percezioni diverse riguardo al proprio lavoro; sebbene la maggior parte lo valutasse positivamente, alcuni hanno anche riferito un declino della capacità lavorativa e/o dell'importanza del lavoro. Le barriere percepite includevano la durata e gli effetti collaterali del trattamento, la presenza di comorbidità e di un cattivo stato di salute precedenti la diagnosi e le difficoltà legate agli spostamenti. Venivano invece percepiti come fattori facilitanti gli incentivi finanziari, il mantenimento dei contatti con il luogo di lavoro e il supporto di altri pazienti e dei familiari. Le soluzioni proposte per favorire il rientro includevano la discussione dell'RTW in ospedale, un maggiore supporto da parte del datore di lavoro e il miglioramento dell'accesso a programmi di riabilitazione.

Anche se il rientro al lavoro o la ripresa degli studi è importante per i sopravvissuti, nel guidare i pazienti è essenziale considerare i seguenti aspetti:

- Tipo di lavoro
 - Impegno fisico
 - Ambiente

- Routine
- Orari
- Supporto del datore di lavoro
 - Un rientro graduale è solitamente il modo migliore per consentire a una persona di rientrare al lavoro in modo progressivo.
- Pressione finanziaria
 - Molte persone devono rientrare al lavoro a causa di crescenti difficoltà finanziarie.
- Autostima
 - Alcune persone si sentono “perse” quando private dell'identità lavorativa e avvertono l'urgenza di riprendere la propria professione.

15.2.2.4 Sessualità

Le evidenze disponibili suggeriscono che la funzione sessuale è una delle preoccupazioni a lungo termine più diffuse e persistenti dopo il trapianto.

Malgrado tale prevalenza e la molteplicità di preoccupazioni che possono emergere durante l'intero ciclo di risposta sessuale (El-Jawahri et al. 2018; Majhail 2017), i problemi legati alla sfera della sessualità e della funzione sessuale sono poco segnalati. Nell'ambito delle preoccupazioni sessuali descritte, si è osservato che le donne tendono a segnalare più problemi rispetto agli uomini e continuano a farlo a distanza di diversi anni dal trapianto (Mosher et al. 2009). I disturbi della funzione sessuale riconoscono tipicamente un'origine multifattoriale, che coinvolge fattori di natura endocrina, meccanica e psicologica. Nella loro revisione su trapianto e sessualità, Thygesen et al. (2012) descrivono i risultati di 14 studi quantitativi che hanno esaminato la funzione sessuale dopo trapianto. La disfunzione sessuale è comune dopo trapianto sia autologo che allogenico. I pazienti che riprendono l'attività sessuale nel primo anno post-trapianto tendono a manifestare meno problemi a lungo termine (Jean and Syrjala 2009); tuttavia, molti sopravvissuti continuano a manifestare una grave disfunzione sessuale anche a distanza di 5-10 anni dal trapianto (Thygesen et al. 2012). Anche i partner dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico ne risentono negativamente. Nello studio di Poloméni et al. (2016), il 75% sia dei pazienti che dei partner ha riferito effetti negativi sulla propria vita sessuale, mentre il 30% dei pazienti e il 50% dei partner ha riferito effetti negativi sulla vita di coppia.

Più recentemente, Gjørde et al. (2022) hanno pubblicato uno studio europeo multicentrico di natura trasversale su riceventi adulti di allotrapianto con sopravvivenza >2 anni e sui rispettivi partner. Gli autori si sono concentrati sulla funzione sessuale dopo il trapianto e hanno valutato se il sopravvissuto e il relativo partner sentissero di aver affrontato la questione con il team trapiantologico. Dei 136 sopravvissuti e 81 partner partecipanti, il 47% dei maschi e il 65% delle femmine sopravvissute, e rispettivamente il 57% dei maschi e il 59% delle femmine congiunti, ha segnalato problemi sessuali clinicamente rilevanti. Il sessantadue per cento dei sopravvissuti e il 79% dei partner ha riferito che l'aspetto della funzionalità sessuale non era stato discusso con loro durante il trapianto. L'impatto di una così alta prevalenza di disfunzioni sessuali richiede ulteriori indagini, ma anche l'elaborazione di strategie per prevenire efficacemente i problemi sessuali e trattarli con successo nel momento in cui si manifestano.

15.3 Gestione della sessualità

La sessualità è un elemento importante della vita di ogni persona, a prescindere dal suo identificarsi come maschio, femmina o non binario, e va ben oltre l'atto fisico del rapporto sessuale o dell'espressione sessuale. Un aspetto della massima importanza è non fare supposizioni sul paziente, sulla sua sessualità o sulle sue scelte in termini di espressione sessuale. È importante chiarire al paziente che si è disposti ad aiutarlo e supportarlo in caso di preoccupazioni e domande relative alla sfera sessuale. In un contesto tecnico frenetico, il paziente potrebbe sentirsi incline a cercare il permesso del team assistenziale prima di affrontare queste importanti questioni.

La sessualità riguarda anche elementi più nascosti, inclusa la percezione che le persone hanno di sé come esseri sessuali e il loro bisogno che gli altri le riconoscano, le rispettino, si mettano in relazione con loro, le amino e si prendano cura di loro (Quinn 2010). A prescindere dal fatto che siano coinvolte in una relazione (gay, lesbica, eterosessuale), siano single o abbiano rapporti sessuali con uno o più partner, la maggior parte delle persone avrà bisogni e desideri sessuali nel corso della propria vita (Oskay et al. 2014). Esiste il rischio che, concependola come un'espressione

meramente fisica, il team ematologico e trapiantologico possa non riuscire a capire che la sessualità riguarda l'intera persona, compreso il modo in cui si relaziona con gli altri in modo intimo (Oskay et al. 2014).

Che siano o meno sessualmente attivi durante il prolungato periodo di trattamento, prima, durante e dopo il trapianto i pazienti avranno bisogno di ricevere supporto e consiglio dal proprio team assistenziale riguardo a cambiamenti, scelte e preoccupazioni sessuali. Sesso e sessualità sono per lo più considerati una questione molto privata e un paziente e/o partner può essere riluttante a parlare delle proprie preoccupazioni o di eventuali cambiamenti inattesi a un membro del team trapianti che appare occupato a gestire altri aspetti del processo di trattamento (Jean and Syrjala 2009, Roth et al. 2010, Mulhall 2008). È importante che il team esprima chiaramente la propria disponibilità a fornire assistenza e supporto. Alcuni membri del team trapianti potrebbero ritenere erroneamente che un paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali non abbia interesse per il sesso. In realtà, a prescindere dagli avvenimenti della vita, tutte le persone sono esseri umani sessuali (Quinn 2010). Ciò che significa per ogni persona, e il modo in cui esprimerà tale bisogno nelle diverse fasi della vita, può cambiare ed evolversi.

Per alcuni pazienti, l'intimità sessuale con il proprio partner durante il processo di trattamento e trapianto può essere fonte di conforto, rassicurazione e speranza nel contesto di una situazione di incertezza e cambiamento costanti, mentre altri non mostrano alcun interesse verso l'attività sessuale. Tuttavia, sia i pazienti che i loro partner possono trarre grande conforto dal sentirsi amati, accettati e accuditi mentre affrontano le incertezze del trapianto (Jean and Syrjala 2009; Schover 1997).

In un contesto frenetico come quello di un reparto di ematologia o di un centro trapianti, il team può favorire la creazione di momenti di privacy in cui il paziente possa rimanere solo o con il proprio partner, se lo desidera. Il team trapianti che sappia riconoscere l'importanza di questi momenti di intimità potrà spesso organizzare e pianificare trattamenti e interventi in momenti meno critici del processo trapiantologico al fine di garantire questi spazi o momenti di privacy. La diagnosi di una malattia grave e i trattamenti e cambiamenti richiesti possono avere un profondo

impatto sulla persona e/o sul partner, con ripercussioni sulla sfera fisica, emotiva, sociale e spirituale (Brandenburg et al. 2010). Rilassamento, massoterapia, aromaterapia o altre procedure complementari possono essere di beneficio.

Affrontare la realtà dell'infertilità, temporanea o permanente, e i molteplici cambiamenti corporei e di vita secondari alla malattia e ai trattamenti può influire sull'identità di una persona e sulla percezione che ha di sé. Il carico fisico e psicologico legato alla gestione di una malattia grave, insieme alle esigenze e al contesto del trapianto, possono interferire con il ciclo di risposta sessuale umano – desiderio/interesse, eccitazione, preparazione (penetrazione), orgasmo e risoluzione, soddisfazione. Ognuna di queste fasi del ciclo di risposta può risultare compromessa, ma un professionista attento potrà affrontare con sensibilità la questione (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.1 Fornire supporto e informazione

Il team può supportare con sensibilità il paziente e il partner durante il processo di trapianto e i trattamenti, tenendo conto del relativo impatto sulla sessualità. Il supporto include la condivisione di informazioni accurate sui cambiamenti sessuali che potrebbero verificarsi, consigli pratici sulla scelta del trattamento e degli interventi e un ascolto attento. Molte delle preoccupazioni sessuali che emergono nel contesto ematologico e trapiantologico possono essere risolte o sicuramente minimizzate da un membro del team semplicemente ascoltando i dubbi del paziente e sapendo come e dove indirizzarlo laddove fosse necessario un aiuto pratico e specialistico (Katz and Dizon 2016; Quinn 2010). È opportuno considerare l'impatto che la coesistenza di altre morbidità e la necessità di trattarle, hanno sulla sessualità del paziente e sulla sua capacità di avere rapporti sessuali.

Nell'affrontare le preoccupazioni sessuali, il team trapianti può assumere un atteggiamento proattivo in termini di supporto al paziente con cambiamenti corporei e problemi psicologici. I membri del team consapevoli dell'impatto che i trattamenti, il trapianto e i farmaci di supporto possono avere sulla sessualità saranno in grado di parlare con il paziente in modo sensibile, onesto e chiaro prima dell'inizio del trattamento. La

discussione di questi aspetti deve essere una parte importante della preparazione al trattamento e al trapianto (Quinn 2010; Jean and Syrjala 2009).

Affrontare la realtà dell'infertilità, temporanea o permanente, e i molteplici cambiamenti corporei e di vita secondari alla malattia e ai trattamenti può influire sull'identità di una persona e sulla percezione che ha di sé. Il carico fisico e psicologico legato alla gestione di una malattia grave, insieme alle esigenze e al contesto del trapianto, possono interferire con il ciclo di risposta sessuale umano – desiderio/interesse, eccitazione, preparazione (penetrazione), orgasmo e risoluzione, soddisfazione. Ognuna di queste fasi del ciclo di risposta può risultare compromessa, ma un professionista attento potrà affrontare con sensibilità la questione (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.2 Gestione dei problemi di fertilità

Molti degli agenti chemioterapici utilizzati in ambito ematologico e trapiantologico possono influire sulla fertilità – compresi gli agenti alchilanti, noti per causare i danni maggiori – con conseguente infertilità temporanea o permanente. Per molti pazienti giovani, questa può essere la prima volta in cui si trovano a dover considerare la possibilità di pianificare un figlio, e ciò richiederà il supporto del team, dei familiari e degli amici. Affrontare la prospettiva di una possibile infertilità può avere un effetto profondo sulla percezione che la persona ha di sé e del proprio posto nel mondo. I pazienti devono essere avvertiti di evitare il concepimento durante il trattamento, in quanto i farmaci e le impegnative condizioni del trattamento possono compromettere lo sviluppo dell'embrione, portando a difetti fetali e aborto spontaneo. Per alcuni pazienti/coppie, potrebbe essere molto doloroso dover accantonare i propri piani di formazione di una famiglia durante il periodo di trattamento e trapianto.

Talvolta, può accadere che una donna scopra di avere un tumore durante la gravidanza e debba considerarne l'interruzione perché la gravidanza non sarà vitale e/o per poter iniziare il trattamento necessario. Può essere un momento molto difficile per la donna e il suo partner; a volte, il reale impatto di questa perdita non viene pienamente percepito fino a dopo il completamento del trattamento. Il team può rendersi disponibile

per parlare dell'impatto del trattamento e offrire supporto e consigli sulle possibili opzioni per supportare la fertilità (Schover 1997).

Per gli uomini, tali opzioni possono prevedere la conservazione dello sperma in banca e la crioconservazione del tessuto testicolare, generalmente utilizzata per i pazienti più giovani. Le donne possono ricorrere alla crioconservazione di embrioni o ovuli e alla conservazione ovarica. In alcuni casi, l'urgenza di avviare il trattamento può comportare l'impossibilità di ricorrere ad opzioni per la preservazione della fertilità. Durante il processo di trapianto, l'attenzione di tutti, incluso il paziente, può essere rivolta al trattamento della malattia, mentre la realtà dell'infertilità assume un'importanza maggiore nei mesi e negli anni successivi al trapianto. Gestire questa situazione può essere estremamente difficile per i pazienti che stanno intraprendendo una nuova relazione e si trovano a doverne parlare con il nuovo partner. Questa realtà può essere affrontata presso gli ambulatori di follow-up, sia ospedalieri che di comunità, facendo in modo che il paziente abbia accesso al supporto necessario. I pazienti e le coppie potrebbero aver bisogno di supporto e consigli in relazione al timore di aver trasmesso o poter trasmettere ai propri figli geni che li predispongano a un più alto rischio di tumore (Quinn 2010).

Il supporto può assumere la forma di consigli pratici, per esempio suggerimenti su come adattarsi ai cambiamenti della vita sessuale durante il trattamento, controllare adeguatamente

il dolore/i sintomi e trovare una posizione confortevole durante i rapporti sessuali; consigli sulla contraccezione; e consigli su ausili sessuali e trattamenti medici. Ancora, può essere favorita la creazione di momenti privati o semplicemente offerta l'opportunità di esprimere preoccupazioni e paure (Tabella 15.2). Ricevere un supporto concreto e indicazioni pratiche può consentire al paziente di riprendere l'attività sessuale dopo il trapianto o semplicemente di riacquistare fiducia nella propria capacità di espressione sessuale.

Molti degli agenti terapeutici (chemioterapia, terapie mirate e radioterapia) utilizzati in ambito ematologico e trapiantologico sono notoriamente responsabili di problemi specifici che possono causare diminuzione del desiderio sessuale, secchezza vaginale (con possibile dolore durante i rapporti sessuali), problemi di erezione, difficoltà di eiaculazione e orgasmo (con possibile perdita di fiducia e mancanza di piacere sessuale) (Brandenburg et al. 2010). Alcuni farmaci, compresi gli alcaloidi della vinca e alcune terapie mirate, possono causare danni di natura nervosa con conseguente disfunzione erettile e difficoltà di eiaculazione e orgasmo. In un piccolo numero di pazienti, l'irradiazione corporea totale può danneggiare il tessuto nervoso, vascolare e muscolare, generando possibili difficoltà erettile, tra cui l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente alla penetrazione sessuale, oppure alterazioni vaginali come stenosi e/o secchezza che possono causare dolore durante i rapporti sessuali. Le donne possono giovare del suggerimento, da parte del team, circa l'uso di lubrificanti e dilatatori vaginali per prevenire la stenosi vaginale.

Gli uomini possono aver bisogno di supporto nell'esplorare le opzioni di trattamento disponibili per i problemi erettile. Queste complicanze possono richiedere interventi, compresa una consulenza sui farmaci e dispositivi utilizzabili per gestire la disfunzione erettile: farmaci orali (sildenafil, tadalafil, vardenafil), pellet (alprostadil intrauretrale) (MUSE), iniezioni (alprostadil intracavernoso) e pompe peniene (Katz and Dizon 2016).

La terapia ormonale sostitutiva, salvo controindicazioni, può avere un ruolo importante, insieme all'opportunità di esprimere paure e preoccupazioni e/o al supporto della terapia psicosessuale (Brandenburg et al. 2010). Se i pazienti sono sessualmente attivi durante il

Tabella 15.2 Forme di supporto (Quinn 2010)

Ascoltare con sensibilità e dare risposta alle paure
Creare momenti e spazi privati per consentire alle coppie di stare da sole
Fornire un adeguato sollievo dai sintomi
Fornire supporto in relazione ai cambiamenti corporei
Incoraggiare la comunicazione tra le coppie/i partner sessuali
Dare consigli su pratiche preliminari creative (abbracci, carezze, fare il bagno insieme, baci, masturbazione reciproca)
Fornire suggerimenti sul ricorso a posizioni alternative
Fornire suggerimenti sulle alternative alla penetrazione sessuale
Fornire indicazioni sugli ausili sessuali (dilatatori, pompe peniene, vibratori, giocattoli)
Fornire indicazioni sui trattamenti medici (orali, iniettabili, pellet)
Counselling

trattamento, il team può consigliare loro l'uso di una qualche forma di metodo contraccettivo barriera (preservativi maschili, preservativi femminili, dighe dentali) (Quinn 2010). Ciò al fine di evitare una gravidanza e proteggere il partner del paziente dal rischio minimo di irritazione legata alla persistenza di una piccola quantità di agenti chemioterapici in fluidi corporei quali liquido seminale, urine e secrezioni rettali e vaginali. Questi metodi di barriera possono inoltre ridurre il rischio di infezione, soprattutto se il paziente è a rischio di neutropenia e di immunosoppressione prolungata. Sebbene venga consigliata l'adozione di misure per la prevenzione delle infezioni, raramente questo dovrebbe impedire al paziente di avere rapporti sessuali con un partner. Talvolta, il team può venire a sapere di partner che non dormono più nello stesso letto per paura di contaminare l'altro; il team può rassicurare la coppia circa l'inutilità di questa precauzione e la possibilità di continuare a dormire insieme come d'abitudine.

Altre difficoltà sessuali possono insorgere a causa dei cambiamenti corporei e di altri sintomi, quali l'aumento o la perdita di peso, le alterazioni cutanee, le manifestazioni della malattia del trapianto contro l'ospite, la stipsi, la diarrea, la nausea, l'affaticamento, le complicanze orali, la depressione e l'ansia. La fiducia del paziente nella propria sessualità può essere compromessa dal manifestarsi di cambiamenti corporei indesiderati (Katz and Dizon 2016).

Uno scarso controllo dei sintomi causati dai trattamenti e dalla malattia sottostante, come nausea, vomito, stipsi, diarrea, perdita di appetito e stanchezza estrema, può avere effetti fisici e psicologici. Un'attenta valutazione e gestione di questi sintomi può consentire al paziente di godere del comfort dell'intimità sessuale con il proprio partner (Katz and Dizon 2016).

Alcuni dei trattamenti di supporto utilizzati in ambito trapiantologico, pur alleviando questi sintomi spiacevoli, possono a loro volta dare origine a difficoltà sessuali. Gli analgesici, compresi gli oppioidi, possono essere associati a una serie di sintomi sgradevoli, quali stipsi, stanchezza, nausea e secchezza delle mucose, che causano dolore durante i rapporti vaginali/anal e disfunzione erettile. Alcuni farmaci anti-nausea, pur fornendo il necessario sollievo sintomatico, possono influire sul funzionamento erettile. I farmaci ansiolitici e antidepressivi

aiutano a ridurre lo stress e l'ansia; tuttavia, possono causare un calo del desiderio sessuale e disfunzione erettile (Quinn 2010).

Alcuni pazienti saranno a rischio di sanguinamento dovuto a trombocitopenia e dovranno essere avvertiti di continuare la propria vita sessuale, se lo desiderano, stando però attenti a ridurre il trauma del rapporto sessuale, sia esso vaginale, orale o anale. Il trauma locale può essere attenuato utilizzando un movimento di spinta più delicato durante la penetrazione o la masturbazione. Molti dei farmaci utilizzati in ambito trapiantologico possono causare menopausa precoce, insieme ai relativi sintomi, con possibile grave disagio conseguente.

La menopausa indotta da farmaci provoca sintomi indesiderati, tra cui secchezza vaginale, cambiamenti d'umore, vampate di calore, bassa autostima e, talvolta, mancanza di interesse per il sesso. Le donne possono incontrare maggiori difficoltà nel raggiungere un orgasmo soddisfacente (Brandenburg et al. 2010; Jean and Syrjala 2009). È importante che le donne e i loro partner siano informati in anticipo di questi sintomi, ma è altrettanto importante ritornare con delicatezza su queste problematiche durante e dopo il trattamento.

Uomini, donne e persone non binarie possono aver bisogno di supporto e consigli su come individuare modi alternativi per esprimersi sessualmente sia durante che dopo il trapianto. Sebbene il paziente possa manifestare un calo del desiderio sessuale per un certo periodo di tempo, l'interesse a riprendere una relazione sessualmente attiva può ripresentarsi nelle settimane e nei mesi successivi al trapianto. Misure pratiche, compresa un'attenta collocazione dei dispositivi medici, possono consentire al paziente di essere stretto e abbracciato durante il prolungato ricovero. Tali misure includono anche la riduzione del disordine attorno al letto del paziente, in modo che il partner possa stargli più vicino, e la revisione critica e rimozione di eventuali misure di controllo delle infezioni non necessarie che potrebbero agire da barriera all'intimità. Consigli pratici su come gestire i dispositivi medici, compresi i cateteri urinari, e lo svuotamento dell'intestino e/o della vescica prima del rapporto sessuale possono favorire un maggiore comfort.

Pur potendo non avere l'energia necessaria per partecipare a rapporti sessuali penetrativi, il paziente potrebbe voler esplorare alternative

come coccolarsi, abbracciarsi, stare a letto insieme, dedicare più tempo ai preliminari, fare il bagno o la doccia insieme e condividere momenti di tranquillità e privacy. Sebbene i bisogni sessuali dei pazienti in un contesto altamente tecnico come quello trapiantologico possano talvolta essere trascurati, la possibilità di trascorrere dei momenti di intimità con il partner potrebbe essere un gradito sollievo da alcune delle pressioni a cui il paziente è sottoposto durante il processo di trapianto.

15.4 Riepilogo

15.4.1 Implicazioni a largo raggio dell'assistenza ai sopravvissuti

Le persone coinvolte nell'assistenza a pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali riferiscono alti livelli di disagio emotivo (Wulff-Burchfield et al. 2013). Le difficoltà psicologiche segnalate da chi assiste i pazienti possono protrarsi nel tempo e sono esacerbate dallo stravolgimento del loro stesso stile di vita e ruolo: chi assiste il paziente riferisce difficoltà finanziarie e spesso non può lavorare per alcuni periodi o è costretto a rinunciare completamente al lavoro a causa dell'impegno richiesto dal loro "ruolo assistenziale" (Beattie and Lebel 2011). È importante riconoscere questi problemi e offrire a chi assiste il paziente supporto e informazioni, nonché investire nella loro preparazione al caregiving per migliorarne l'esperienza (Winterling et al. 2021).

15.4.2 Modelli di follow-up a lungo termine

È ampiamente riconosciuto che i riceventi il trapianto richiedono forme strutturate di follow-up a lungo termine e screening mirate a ridurre la morbilità e la mortalità dimostrate nei soggetti considerati sopravvissuti a lungo termine.

Esistono linee guida chiare sui requisiti dello screening (Majhail et al. 2012), ma poche indicazioni su come tali requisiti possano essere applicati al meglio in un servizio per la gestione degli effetti tardivi (LE). Da un'indagine relativa ai centri trapianti del Regno Unito, è emerso che tutti disponevano di un servizio di gestione

dei LE e la maggior parte aveva sviluppato una procedura operativa standard (SOP) per delinearne il processo, a fronte però di un'ampia variabilità in quasi ogni aspetto di tali servizi (Hamblin et al. 2017). Un'indagine di follow-up condotta nel 2019 ha riscontrato dei miglioramenti nel numero di centri con ambulatori dedicati di follow-up a lungo termine e relative SOP. Tuttavia, persisteva la variabilità nei programmi vaccinali, nell'accesso allo screening oncologico e nei processi di audit (Dignan et al. 2021).

Gli elementi importanti per garantire l'efficace erogazione di servizi di gestione dei LE includono:

- L'uso di strumenti di valutazione che incorporino gli effetti tardivi clinici e psicosociali.
- La disponibilità di una serie di specialisti medici e professionisti sanitari alleati.
- L'accesso a servizi psicologici.
- L'attuazione di programmi di screening delle seconde malattie maligne, per es. con mammografia e PAP test.

15.4.3 Opportunità per gli infermieri

Gli infermieri svolgono un ruolo significativo nell'erogazione e/o nel coordinamento dell'assistenza post-trapianto.

Gli infermieri hanno la possibilità di:

- Identificare risorse utili per i pazienti.
- Sviluppare servizi post-trapianto per i pazienti.
- Garantire che l'assistenza soddisfi i bisogni e risponda alle preoccupazioni dei pazienti.
- Sviluppare ruoli innovativi come singoli operatori e come membri di un team multidisciplinare più ampio.
- Sviluppare la base di evidenza conducendo/partecipando a ricerche sui sopravvissuti.
- Sviluppare modi creativi di lavorare e fornire un'assistenza clinica e terapia di supporto adeguata.

15.5 Complicanze e sorveglianza post-trapianto

La standardizzazione dei protocolli di follow-up è importante per evitare che esami importanti vengano trascurati o ripetuti inutilmente.

15.5.1 Seconde malattie maligne

Nel post-trapianto, i pazienti sono esposti a un aumento del rischio di sviluppare un secondo tumore solido dell'ordine del 2-6% a 10 anni. I dati suggeriscono che la popolazione dei trapiantati sviluppa secondi tumori solidi due volte più frequentemente di quella generale, con un aumento fino a tre volte a 15 anni. Diversi fattori di rischio possono contribuire allo sviluppo di un secondo tumore solido (Curtis et al. 1997; Tichelli et al. 2019):

- Uso di irradiazione corporea totale (TBI) o precedente radioterapia
- Malattia primaria
- Sesso maschile
- Condizionamento pre-trapianto
- Predisposizione genetica al tumore iniziale e alla malattia maligna successiva
- Età più anziana al momento del trapianto
- Sesso del donatore (F > M)
- Disfunzione immunitaria (deplezione delle cellule T, incompatibilità HLA, allo-TCSE, GvHD, terapia immunosoppressiva)

I medici sono da tempo consapevoli della relazione esistente tra l'esposizione a radiazioni e l'insorgenza di tumori solidi secondari, con un periodo di latenza di circa 3-5 anni prima dello sviluppo di una malattia maligna (Rizzo et al. 2009). Il rischio di tumore non a cellule squamose è maggiore nei pazienti più giovani (in particolare sotto i 30 anni), pari a dieci volte quello dei pazienti non sottoposti a radioterapia. Altri tumori, per esempio tumori della mammella, della tiroide, del cervello, del sistema nervoso centrale, delle ossa e del tessuto connettivo e il melanoma, sono a loro volta tutti correlati all'esposizione a radiazioni. Per alcuni di questi tumori sono disponibili strumenti di screening che facilitano la diagnosi precoce (Savani et al. 2011).

Tutti i pazienti devono essere arruolati in programmi nazionali di screening oncologico per il tumore della mammella, della cervice uterina, del colon e della pelle. Particolare attenzione va prestata alle donne che ricevono una dose di radiazioni al torace >800 cGy per garantire che si attengano alle linee guida istituite per i sopravvissuti pediatrici. In base ad esse, lo screening mammografico annuale deve iniziare a 25 anni di età oppure 8 anni dopo l'esposizione,

a seconda di quale sia il termine più tardivo. Le donne devono sottoporsi a PAP test da una volta all'anno a una volta ogni tre anni, mentre per le donne con GvHD lo screening deve essere annuale. I pazienti devono eseguire controlli dentistici almeno ogni sei mesi e a una valutazione annuale della tiroide; se viene identificato un nodulo tiroideo, devono essere effettuati esami di imaging e, eventualmente, una biopsia (Savani et al. 2011).

Al momento del consenso iniziale al trapianto, i pazienti devono essere informati del possibile rischio futuro di seconde malattie maligne. Si tratta di un momento ideale per entrare in relazione con il paziente e aiutarlo ad apportare modifiche allo stile di vita che possano influire positivamente sulla sua vita futura. Smettere di fumare, adottare una dieta sana e bilanciata, fare regolarmente attività fisica, ridurre il consumo di alcol e proteggere la pelle dal sole sono tutte misure capaci di produrre effetti benefici.

15.5.2 Screening e indagini post-trapianto: un approccio sistematico

Su mandato del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (Centro internazionale di ricerca sul trapianto di sangue e midollo) (DeFilipp et al. 2016), dell'American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) (Società americana per il trapianto di sangue e midollo), dello European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), dell'Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT) (Gruppo per il trapianto di sangue e midollo dell'Asia-Pacifico), della Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ) (Società australiana e neozelandese per il trapianto di midollo osseo), dell'East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT) (Gruppo per il trapianto di sangue e midollo del Mediterraneo orientale) e della Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO) (Società brasiliana per il trapianto di midollo osseo), Majhail et al. (2012) hanno pubblicato un piano di screening specifico per i pazienti sottoposti a trapianto.

Queste linee guida complete, redatte da un gruppo di esperti, aggiornate l'ultima volta nel 2011 e pubblicate nel 2012, sono state il pilastro

Tabella 15.3 Raccomandazioni di screening e prevenzione (Majhail et al. 2012), stampata con il permesso di Elsevier Inc

Raccomandazione di screening/prevenzione	6 mesi	1 anno	Annualmente
<i>Immunità</i>			
Profilassi delle infezioni da microrganismi capsulati	2	2	2
Profilassi della polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP)	1	2	2
Test CMV	2	2	2
Immunizzazioni	1	1	1
<i>Oculare</i>			
Valutazione dei sintomi clinici oculari	1	1	1
Esame del fondo oculare	+	1	+
<i>Complicanze orali</i>			
Valutazione clinica	1	1	1
Valutazione odontoiatrica	+	1	1
<i>Sistema respiratorio</i>			
Valutazione polmonare clinica	1	1	1
Astensione dal fumo di tabacco	1	1	1
Test di funzionalità polmonare	+	+	+
Radiografia del torace	+	+	+
<i>Sistema cardiovascolare</i>			
Valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare	+	1	1
<i>Fegato</i>			
Test di funzionalità epatica	1	1	+
Esame della ferritina sierica		1	+
<i>Rene</i>			
Screening della pressione sanguigna	1	1	1
Screening della proteinuria	1	1	1
Dosaggio dei livelli di azoto ureico (BUN)/creatinina	1	1	1
<i>Muscolo e tessuto connettivo</i>			
Valutazione della debolezza muscolare	2	2	2
Consulenza in materia di attività fisica	1	1	1
<i>Sistema scheletrico</i>			
Esame della densità ossea (donne adulte, tutti i riceventi di trapianto allogenico e pazienti ad alto rischio di perdita ossea)		1	+
<i>Sistema nervoso</i>			
Valutazione neurologica clinica	+	1	1
Valutazione dello sviluppo cognitivo		1	1
<i>Sistema endocrino</i>			
Test di funzionalità tiroidea		1	1
Valutazione della velocità di crescita nei bambini		1	1
Valutazione della funzione gonadica (pazienti ambo sessi in età prepuberale)	1	1	1
Valutazione della funzione gonadica (donne in età post-puberale)		1	+
Valutazione della funzione gonadica (uomini in età post-puberale)		+	+
<i>Sistema mucocutaneo</i>			
Autoesame della pelle e consulenza sull'esposizione al sole	1	1	1
Esame ginecologico nelle donne	+	1	1
<i>Secondi tumori</i>			
Consulenza sulla sorveglianza dei secondi tumori		1	1
Screening per i secondi tumori		1	1
<i>Aspetti psicosociali</i>			
Valutazione clinica psicosociale/della QoL	1	1	1
Valutazione della funzione sessuale	1	1	1

Majhail et al. (2012)

1 raccomandato per tutti i riceventi di trapianto, 2 raccomandato per tutti i pazienti con cGvHD o immunosoppressione in atto, + rivalutazione raccomandata in presenza di precedenti anomalie degli esami o di nuovi segni/sintomi

dell'assistenza di follow-up a lungo termine in tutto il mondo. Stabiliscono un consenso per quanto riguarda le procedure di screening e le misure preventive da adottare nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe e allogeniche e sopravvissuti per almeno 6 mesi dopo il trapianto. Tuttavia, con i costanti progressi del trattamento e della terapia di supporto e le crescenti conoscenze e competenze in questo campo, è urgente poter disporre di linee guida aggiornate. Alla data di stesura del presente manuale, la pubblicazione delle nuove linee guida è imminente; esse continueranno a guidare e influenzare i modelli di assistenza ai pazienti con effetti tardivi, con l'obiettivo di migliorarne gli esiti. Esistono anche versioni delle linee guida riservate ai pazienti, consultabili alla pagina www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/ (ultimo accesso: maggio 2022).

Le raccomandazioni considerano ogni sistema e descrivono la complicità tardiva e i fattori di rischio generali che predispongono al suo sviluppo. Vi sono indicati gli esami di monitoraggio suggeriti e le misure preventive da adottare, con il supporto di evidenze associate emerse da studi randomizzati e, se non disponibili, da studi retrospettivi; in alternativa, in mancanza di evidenze, viene fatto riferimento all'opinione di esperti (Majhail et al. 2012).

L'infezione e la rivaccinazione sono descritte in altri capitoli del presente manuale; in ogni caso, a prescindere dal tempo trascorso dal trapianto, tutte le manifestazioni infettive devono essere indagate in modo accurato e rigoroso e trattate in modo aggressivo. La rivaccinazione deve essere avviata secondo le linee guida ampiamente accettate di Ljungman et al. (2009).

Majhail et al. (2012) descrivono in modo elegante il follow-up generale che un paziente trapiantato dovrebbe ricevere in ordine sistematico, proponendo un approccio abbastanza facilmente applicabile al contesto clinico. Di seguito si riporta una versione sintetica delle linee guida. Si rimanda alla Tabella 15.3 per le linee guida di screening raccomandate e alla pubblicazione completa per ulteriori dettagli.

15.5.3 Screening oculare

Lo screening oculare deve iniziare a 6 mesi e proseguire su base annuale per la valutazione di

cheratocongiuntivite secca, cataratta e retinopatia microvascolare ischemica. La sindrome secca (vaginite, secchezza cutanea e xerostomia) si manifesta nel 10-40% dei pazienti.

15.5.4 Valutazione del cavo orale

Il cavo orale può essere interessato dalla malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGvHD) e, anche in assenza di cGvHD, richiede valutazioni ripetute a partire da 6 mesi, soprattutto se vi sono segni di xerostomia (secchezza della bocca), dato l'aumento del rischio di carie dentali che questa comporta. Una buona igiene orale è essenziale e eventuali infezioni orali vanno trattate tempestivamente non appena diagnosticate. I pazienti con cGvHD orale sono esposti a un aumento del rischio di carcinoma a cellule squamose secondario del cavo orale e devono pertanto essere informati dell'importanza di segnalare eventuali preoccupazioni.

15.5.5 Screening polmonare

I problemi respiratori includono la sindrome da bronchiolite obliterante (BOS), la polmonite idiopatica (nota anche come polmonite interstiziale), la polmonite organizzativa criptogenetica (COP) e le infezioni sinopolmonari. Deve essere eseguita una rivalutazione clinica a 6 mesi e, successivamente, una volta all'anno, con esame obiettivo e raccolta dell'anamnesi. È estremamente importante attuare interventi di counselling mirati alla cessazione dell'abitudine al fumo. Se il paziente presenta GvHD, può essere opportuno sottoporlo a test di funzionalità polmonare; in presenza di segni di coinvolgimento polmonare, è indicata l'esecuzione di esami di imaging come una TC inspiratoria ed espiratoria per valutare la presenza di intrappolamento aereo e consentire di escludere la BOS.

15.5.6 Esami cardiovascolari

La malattia cardiovascolare è rara nel contesto trapiantologico. Deve essere eseguita una rivalutazione clinica a 6 mesi e, successivamente, una volta all'anno, con esame obiettivo, monitoraggio della pressione sanguigna e raccolta dell'anamnesi. L'ambulatorio deve provvedere

a incoraggiare uno stile di vita sano, la pratica regolare di attività fisica, il mantenimento di un peso adeguato, l'adozione di una dieta equilibrata e l'astensione dal fumo, fornendo consigli in linea con le raccomandazioni per la popolazione generale. Fattori di rischio come diabete, ipertensione e dislipidemia possono essere gestiti con interventi non farmacologici; tuttavia, laddove questo approccio risulti inefficace, alcuni pazienti possono richiedere un trattamento. In caso di dubbi, può rendersi necessario eseguire indagini ECG ed ECO e indirizzare il paziente alla cardiologia.

15.5.7 Complicanze epatiche

La maggior parte delle rivalutazioni cliniche prevede l'esecuzione di test di funzionalità epatica per aiutare a valutare l'insorgenza di GvHD. I pazienti con patologie epatiche preesistenti quali epatite B o C devono essere sottoposti a monitoraggio della carica virale mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) e indirizzati a un epatologo o un virologo per una consulenza sulla terapia antivirale in corso. I livelli di ferritina sierica devono essere misurati a 1 anno; nei pazienti con livelli elevati, il monitoraggio deve essere più stretto e va considerata l'opportunità di avviare una terapia chelante.

15.5.8 Sorveglianza renale

Il danno renale è comune nel post-trapianto, in quanto molti farmaci, come ciclosporina, aminoglicosidi, aciclovir, ecc., hanno effetti nefrotossici. La funzionalità renale deve essere controllata a 6 mesi e, successivamente, una volta all'anno. Nei pazienti con malattia renale cronica (MRC), va preso in considerazione l'indirizzamento alla nefrologia e una valutazione con ecografia e/o biopsia renale.

15.5.9 Valutazione muscoloscheletrica

I pazienti con GvHD, soprattutto quelli che ricevono steroidi sistemici, possono manifestare problemi di forza muscolare, debolezza generale e perdita di funzione. Tutti i pazienti devono essere esortati a praticare un'attività fisica giornaliera regolare. In presenza di GvHD, è necessario

valutare il range di movimento articolare per il rilevamento di eventuali alterazioni sclerotiche e indirizzare il paziente al servizio di fisioterapia per l'attuazione di un intervento attivo.

L'osteoporosi è comune, con un'incidenza segnalata del 25-50% a 18 mesi (Majhail et al. 2012). I pazienti con GvHD in atto che richiedono l'uso a lungo termine di corticosteroidi sono particolarmente a rischio. È indicata l'esecuzione di una scansione DEXA e vanno forniti consigli su dieta e attività fisica mirati a ottimizzare la densità minerale ossea e prevenire le cadute. Può essere necessaria un'integrazione di vitamina D e calcio.

15.5.10 Valutazione neurologica

Tutti i pazienti devono essere valutati annualmente per verificare la presenza di segni e sintomi di deficit neurologico come leucoencefalopatia, compromissione cognitiva o neurotossicità legata all'uso a lungo termine di inibitori della calcineurina. Vanno ricercati anche eventuali segni o sintomi di neuropatia periferica. In caso di deficit riscontrati durante la valutazione di routine, il paziente deve essere sottoposto a studi di conduzione nervosa o RM come indicato in base ai reperti clinici. Può essere appropriato l'indirizzamento a un neurologo.

15.5.11 Sorveglianza endocrinologica

La disfunzione endocrina è comune dopo trapianto di cellule staminali. Si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità tiroidea e gonadica a 1 anno e, successivamente, una volta all'anno, con avvio se necessario di una terapia sostitutiva. Fino al 25% dei pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale presenterà qualche evidenza di disfunzione tiroidea (Majhail et al. 2012). Un'insufficienza gonadica significativa con necessità di terapia ormonale sostitutiva è più comune nelle donne rispetto agli uomini, in quanto le ovaie sono più sensibili dei testicoli agli effetti della chemioradioterapia. La disfunzione sessuale e la valutazione della funzione sessuale sono descritte più approfonditamente in questo capitolo. La disfunzione sessuale è comune, sebbene tipicamente poco segnalata, e comporta una compromissione della qualità della vita (QoL) e problemi relazionali.

15.5.12 Screening delle seconde malattie maligne

Tutti i pazienti devono essere informati in merito all'aumento del rischio di tumori secondari ed esortati ad auto-monitorarsi frequentemente (esame cutaneo, mammario e testicolare) e a segnalare tempestivamente eventuali sintomi. Il tempo mediano allo sviluppo è di 5-6 anni dopo la terapia, sebbene il rischio continui ad aumentare senza raggiungere un plateau. Sono descritti tumori a carico di tutti gli organi, ma pelle, cavo orale, SNC, osso, tiroide e tessuto connettivo sono i più frequentemente colpiti. Nelle donne sottoposte a irradiazione corporea totale, è necessario condurre uno screening mammario a partire dai 25 anni di età o 8 anni dopo l'esposizione, a seconda di quale sia il termine più tardivo, ma non più tardi dei 40 anni. Il PAP test cervicale deve essere eseguito ogni 1-3 anni (annualmente in presenza di GvHD) nelle donne di età pari o superiore a 21 anni, oppure entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale, a seconda di quale eventualità si verifichi per prima. Tutti i pazienti devono ricevere consigli circa l'esposizione al sole e l'uso di creme solari, indumenti ampi e cappello e occhiali quando si trovano all'aperto.

15.5.13 Screening psicologico

I problemi psicologici possono manifestarsi in vari modi nel contesto post-trapianto e i medici devono essere attenti a individuare eventuali segni impercettibili e indirizzare correttamente i pazienti per l'attuazione di interventi. Spesso si osservano depressione, ansia, affaticamento e disfunzione psicosessuale. Queste manifestazioni spesso si aggravano nel passaggio dalla fase iniziale di recupero dal trapianto al follow-up a lungo termine, via via che il paziente si adatta ai cambiamenti intervenuti in termini di stile di vita, occupazione e indipendenza finanziaria. I rapporti con familiari e amici possono cambiare, e questo può generare stress. L'adozione di un approccio standardizzato alla valutazione psicosociale, basato sull'uso di strumenti validati, può essere utile per offrire una legittimazione e uno spazio di discussione ai pazienti con sequele psicosociali. Il medico deve mantenere un basso livello di sospetto nei confronti di possibili segni iniziali di disagio psicologico durante il follow-up.

15.5.14 Problemi di fertilità

Sebbene non accada in tutti i pazienti, i trattamenti ad alte dosi previsti causano spesso perdita della fertilità. I pazienti in età fertile devono ricevere informazioni dettagliate in merito ai comportamenti sessuali sicuri. Laddove stiano pensando a una gravidanza, vanno indirizzati a servizi specialistici a scopo di consulenza e monitoraggio.

15.5.15 Riepilogo

Non esiste uno strumento standard che guidi l'assistenza post-trapianto e si applichi a tutti i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali. Ogni paziente è un individuo e, come tale, richiede la formulazione di un piano personalizzato. Diversi grandi istituti hanno pubblicato linee guida, come le linee guida LTFU del Fred Hutchinson Cancer Research Center (Centro di ricerca oncologica Fred Hutchinson), le linee guida sulla sopravvivenza a lungo termine del Programma nazionale per la donazione di midollo Be The Match, il Livestrong Care Plan e il Passport for Cure, tanto per citarne alcune.

Il messaggio chiave è che uno screening standardizzato precoce consente di fare diagnosi e avviare il trattamento in modo tempestivo o porta a un'intensificazione del monitoraggio, sebbene non sia del tutto dimostrato che questo approccio si traduca in un miglioramento degli esiti. È compito di tutti gli operatori sanitari aumentare la consapevolezza circa i potenziali effetti secondari delle terapie ad alte dosi e garantire un'assistenza ai sopravvissuti che sia adeguata e appropriata. È fondamentale dare ai pazienti la possibilità di partecipare alla propria assistenza a lungo termine. Il coinvolgimento del paziente farà sì che questi rimanga vigile nei confronti di eventuali cambiamenti impercettibili e si presenti agli appuntamenti previsti dallo screening. I pazienti hanno a cuore il proprio interesse e sono meno inclini a dimenticare di dover eseguire determinati esami di follow-up se vengono educati circa l'importanza dello screening e del monitoraggio presso l'ambulatorio per gli effetti tardivi.

L'ideale è disporre di un piano di cura scritto o di un riepilogo del trattamento che descriva in dettaglio le chemioterapie, i trattamenti radioterapici e gli effetti collaterali manifestati,

Tabella 15.4 Linee guida per lo screening della sindrome metabolica (DeFilipp et al. 2016)

Linee guida per lo screening della sindrome metabolica e dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti adulti e pediatrici della popolazione generale e in sopravvissuti a trapianto			
	Pazienti adulti sopravvissuti a lungo termine a trapianto		
	Popolazione pediatrica generale		
	Pazienti pediatrici sopravvissuti a lungo termine a trapianto		
	Popolazione adulta generale (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/)	Popolazione pediatrica generale (http://www.nhlbi.nih.gov)	Pulsipher et al.
Peso, altezza e IMC	Valutazione di peso, altezza e IMC in tutti gli adulti (nessuna raccomandazione specifica per l'intervallo di screening)	Nessuna raccomandazione specifica	Valutazione annuale di peso, altezza e IMC dopo i 2 anni di età (nessun intervallo di screening specificato)
Dislipidemia	Per i soggetti a rischio aumentato di malattia cardiaca coronarica, le valutazioni devono iniziare all'età di 20 anni.	Valutazione del profilo lipidico ogni 5 anni negli uomini di età ≥ 35 anni e nelle donne di età ≥ 45 anni	Profilo lipidico almeno ogni 5 anni; in caso di anomalie, ripetizione annuale dello screening
Pressione sanguigna	L'intervallo di screening deve essere più breve in presenza di livelli lipidici vicini a quelli che giustificano l'avvio di una terapia e più lungo nei soggetti che non presentano un aumento del rischio e con livelli lipidici ripetutamente normali	Lo screening deve iniziare all'età di 20 anni per tutti i soggetti a rischio aumentato (fumatori, DM, HTN, IMC ≥ 30 kg/m ² e anamnesi familiari di malattia cardiaca prima dei 50 anni per i familiari di sesso maschile o prima dei 60 anni per i familiari di sesso femminile)	
Pressione sanguigna	Valutazione della pressione sanguigna ogni 3-5 anni negli adulti di età compresa tra 18 e 39 anni con pressione sanguigna normale (<130/85 mmHg) che non presentano altri fattori di rischio	Valutazione della pressione sanguigna almeno ogni 2 anni	Valutazione della pressione sanguigna una volta l'anno dopo i 3 anni di età, interpretata per età/sexo/altezza
Iperglicemia	Valutazione annuale della pressione sanguigna negli adulti di età ≥ 40 anni e nei soggetti a rischio aumentato di ipertensione (pressione sanguigna pari a 130-139/85-89 mmHg, sovrappeso o obesità ed etnia afro-americana)	Screening per diabete mellito (DM) di tipo 2 ogni 3 anni negli adulti di età ≥ 45 anni o nei soggetti con valori di pressione sanguigna costantemente più elevati ($>135/80$ mmHg)	Glicemia a digiuno almeno ogni 5 anni; in caso di anomalie, ripetizione annuale dello screening

Ristampata con il permesso di Elsevier: Biology of Blood and Marrow Transplantation, 22(8), 1493-1503; doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.007, copyright 2016.

Ristampata con il permesso di Nature Publishing Group: Bone Marrow Transplantation, 52(2), 173-182; doi: 10.1038/bmt.2016.203, copyright 2016.
IMC indice di massa corporea, [g3]DM diabete mellitus, HbA1C emoglobina A1C, HCT trapianto di cellule ematopoietiche, HTN ipertensione

insieme alle date future dello screening; a tale scopo, ci si può basare su uno qualsiasi dei materiali pubblicati sopra elencati. È necessario informare i pazienti e i relativi familiari su cosa possono aspettarsi e quando, consentire loro di diventare partecipi della propria assistenza post-trapianto e fornire supporto continuo per aiutarli a navigare nelle acque potenzialmente tempestose che li attendono.

15.6 Sindrome metabolica

In aggiunta alle sequele post-trapianto più conosciute, particolare importanza riveste la sindrome metabolica (MetS), dato l'insieme di fattori di rischio cardiovascolari che la caratterizzano e l'aumento conseguente del rischio di malattia cardiovascolare, diabete mellito e mortalità per tutte le cause. La sindrome metabolica (MetS) viene generalmente definita come un insieme di cinque fattori: (1) iperglicemia, (2) ipertrigliceridemia, (3) bassi livelli di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), (4) ipertensione, (5) obesità (misurata in base a valori elevati di circonferenza vita) (International Diabetes Federation, Alberti KGMM, et al. Alberti et al. 2009). I sopravvissuti a lungo termine al trapianto hanno un rischio significativo di sviluppare la MetS e successiva malattia cardiovascolare.

In effetti, uno studio trasversale, multicentrico, non interventistico, condotto dall'EBMT su 453 pazienti adulti trapiantati sopravvissuti a un minimo di 2 anni post-trapianto e seguiti presso gli ambulatori di 9 centri (ambulatori di follow-up di routine del paziente TCSE e/o specializzati nella gestione degli effetti tardivi) (Greenfield et al. 2021) ha evidenziato che la prevalenza complessiva di MetS era del 37,5% e saliva al 53% nei pazienti di età >50 anni al momento del follow-up. In questo studio, non sono state osservate differenze nei tassi di sindrome metabolica tra sopravvissuti a trapianto autologo e allogenico, né alcuna associazione con la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) o con l'attuale terapia immunosoppressiva. Inoltre, l'incidenza di eventi cardiovascolari (CVE, definiti come accidente cerebrovascolare, malattia cardiaca coronarica o malattia vascolare periferica) è risultata significativamente maggiore nei pazienti con sindrome metabolica

rispetto a quelli senza MetS (26,7% rispetto a 9%, $P<0,001$, OR 3,69, IC al 95% 2,09-6,54, $P<0,001$) e, come previsto, MetS e CVE erano correlati all'età.

È stata sviluppata una serie di raccomandazioni (Tabella 15.4) (DeFilipp et al. 2016) per aiutare i medici nell'erogazione di interventi di screening e cure preventive per i riceventi il trapianto con MetS e malattia cardiovascolare. Inoltre, tutti i sopravvissuti a trapianto devono essere informati del rischio di sindrome metabolica e incoraggiati a sottoporsi allo screening raccomandato in base alla loro predisposizione e ai fattori di rischio esistenti.

15.7 Aderenza nel contesto del follow-up a lungo termine

I problemi di aderenza sono comuni nei sopravvissuti a trapianto. Il termine aderenza descrive il grado di conformità dei sopravvissuti alle raccomandazioni mediche. L'aderenza non è limitata esclusivamente ai farmaci, ma comprende tutti i comportamenti correlati alla salute consigliati dagli operatori sanitari (Eeltink and Kisch 2021).

Le cause della mancata aderenza spesso esulano dal controllo del paziente e l'adozione di comportamenti poco sani è ulteriormente influenzata da molteplici fattori interagenti. Tra quelli citati in letteratura vi sono il disagio fisico del paziente, il fraintendimento e l'incertezza riguardo ai benefici della terapia o del monitoraggio, la scarsa comunicazione in merito alla diagnosi e al regime di trattamento e l'inadeguatezza delle informazioni fornite sulla malattia in generale e sugli effetti secondari della malattia e del suo trattamento in particolare.

I cinque fattori che influiscono sull'aderenza sono (WHO 2003):

1. Sistema sanitario
2. Stato socio-economico
3. Salute o condizione
4. Trattamento
5. Paziente

1. Sistema sanitario

Una relazione basata sulla collaborazione tra paziente, familiari e medico curante migliora l'aderenza (Russmann et al. 2010). Insufficienza e inadeguatezza del dialogo

medico/paziente/familiari, del rapporto e della fiducia tra queste parti e delle informazioni reciproche sono citate come una delle cause più importanti di mancata aderenza.

Una scarsa attenzione all'educazione del paziente in relazione ai benefici e rischi dei farmaci, agli effetti collaterali e al corretto dosaggio può comportare una compromissione della qualità della vita e tradursi in visite più frequenti e possibili nuovi ricoveri ospedalieri. In modo più ampio e al di là della semplice aderenza alla terapia, un approccio all'educazione e al supporto che coinvolga l'intero team facilita lo sviluppo di strategie congiunte che aumentano la probabilità di aderenza.

2. Stato socio-economico

Le barriere all'aderenza possono ruotare attorno a una mancanza di risorse, sia in termini di possibilità economiche del paziente che di livello di conoscenze e competenze cliniche e disponibilità di strutture mediche.

Il costo economico della malattia tumorale gioca un ruolo significativo nell'aderenza alla terapia. Molti pazienti devono percorrere distanze significative per accedere al trattamento o all'assistenza, con notevoli costi personali conseguenti. Inoltre, la maggior parte dei pazienti e molti di quelli che li assistono non sono in grado di lavorare durante il trattamento e per molti mesi dopo, il che porta a perdita di reddito e mancanza di stabilità finanziaria.

La disponibilità di servizi di assistenza sociale è un altro fattore importante, soprattutto nei pazienti sopraffatti da molteplici e urgenti necessità.

3. Salute o condizione

Sintomi globali come nausea, vomito, dolore, stipsi e affaticamento giocano un ruolo importante nella capacità di un paziente di gestire la terapia e aderire a un percorso di trattamento con un certo grado di affidabilità. Analogamente, un elevato carico sintomatologico o altre condizioni fisiche incidono sulla partecipazione e sulla capacità di adottare strategie comportamentali sane.

La progressione della malattia e il peggioramento della salute possono interferire con la capacità fisica di gestire il trattamento e anche con la disponibilità a proseguirlo.

4. Trattamento

I fattori correlati alla terapia si riferiscono al regime di trattamento e al processo di assunzione della terapia secondo il regime. Impegnarsi per ottimizzare l'aderenza richiede precisione e concentrazione e la capacità di seguire istruzioni specifiche sulla tempistica delle assunzioni. Spesso, un'attenta pianificazione del programma giornaliero di trattamento può aumentare la capacità del paziente di seguire accuratamente il piano di trattamento.

La frequenza di assunzione dei farmaci, il loro odore e gli effetti collaterali, nonché l'esperienza precedente della terapia sono tutti fattori che possono influire sull'aderenza, ostacolandola (Lee et al. 1992).

5. Paziente

L'atteggiamento del paziente verso la malattia e il relativo trattamento sono fattori importanti. La rete di supporto, le risorse, la conoscenza della malattia e le convinzioni e aspettative maturate in relazione alla salute sono fondamentali nel determinare la capacità di aderire al trattamento.

Anche il disagio psicologico o altri fattori psicologici possono essere una causa, che spesso richiede un intervento e un sostegno professionale.

Per molti, la scarsa aderenza o partecipazione è legata semplicemente a una mancata comprensione dell'importanza di un trattamento o una valutazione regolare. Altri temono che i controlli annuali possano rivelare una patologia minacciosa che preferirebbero ignorare.

15.8 Immunizzazioni dopo trapianto di cellule staminali

I riceventi di trapianto di cellule staminali e terapia CAR-T perdono entro poche settimane l'immunità preesistente nei confronti di malattie prevenibili con i vaccini e sono a maggior rischio di morbilità e mortalità (Kamboj and Shah 2019). Pertanto, tutti i riceventi di trapianto di cellule staminali e terapia CAR-T devono essere rivaccinati di routine una volta recuperato un grado sufficiente di immunità T- e B-cellulare.

Tabella 15.5 Raccomandazioni ECIL 7 per la vaccinazione di riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche con vaccini inattivati, pagina 202

	Raccomandazione e (classificazione) nel trapianto allogenico	Raccomandazione e classificazione nel trapianto autologo	Specificità pediatriche
PCV13*	A partire da 3 mesi dopo il trapianto: tre dosi di PCV13 (o successivi vaccini coniugati a più ampio spettro) a intervalli di 1 mese (A I); in caso di GvHD cronica, considerando la bassa risposta a PPSV23, si raccomanda una dose aggiuntiva di PCV al posto di una dose di PPSV23 6 mesi dopo la somministrazione della terza dose di PCV (B II u)	Stesso programma iniziale del trapianto allogenico: tre dosi di PCV13 somministrate a partire da 3 mesi dopo il trapianto a intervalli di 1 mese (A I)	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i bambini sottoposti a trapianto presentano in genere una risposta simile ai bambini sani ²² e rispondono meglio degli adulti, ma spesso sviluppano febbre e reazioni locali correlate al vaccino ²⁸
PPSV23*	12 mesi dopo la procedura, se il paziente non presenta GvHD cronica con necessità di immunosoppressori: una dose di PPSV23, non prima di 8 settimane dopo l'ultimo PCV (B I)	Una dose di PPSV23 a 12 mesi dopo il trapianto e non prima di 8 settimane dopo l'ultimo PCV (B I)	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti
Vaccino anti-Hib*	A partire da 3 mesi dopo il trapianto: tre dosi a intervalli di 1 mese (B II r); nessuna preferenza sul tipo di vaccino (coniugato con proteina tetanica o proteina difterica). In alternativa, per ridurre il numero complessivo di dosi di vaccino, somministrare tre dosi di un vaccino combinato anti-difterite-tetano-pertosse-Hib a partire da 6 mesi dopo il trapianto (B II r)	Stessa raccomandazione e stessa classificazione del trapianto allogenico	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i bambini in genere rispondono meglio degli adulti ⁶
Vaccini anti-Neisseria meningitidis*	A partire da 6 mesi dopo il trapianto: almeno due dosi di un vaccino monovalente o tetravalente C (B II u) e di un vaccino anti-meningococco B (B III), in conformità con le raccomandazioni nazionali per una data età e in particolare per gruppi a rischio come studenti che vivono in alloggi universitari, viaggiatori o militari	Stessa raccomandazione e classificazione del trapianto allogenico	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i bambini e gli adolescenti sono la principale popolazione a rischio
Vaccino anti-tetano-difterite*	A partire da 6 mesi dopo il trapianto: tre dosi a intervalli di 1-2 mesi (B II u); i vaccini DT devono essere preferiti rispetto ai vaccini Td sia nei bambini che negli adulti (C III); somministrare le dosi di richiamo secondo le raccomandazioni nazionali	Stessa raccomandazione e classificazione del trapianto allogenico	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i bambini e gli adolescenti sono la principale popolazione a rischio
Vaccino anti-pertosse acellulare*	Considerare l'aggiunta del tossoide pertossico al vaccino anti-difterite-tetano, tre dosi a intervalli di 1-2 mesi (C III); sebbene non vi siano studi specifici con DTap nei riceventi adulti di trapianto, data la scarsa risposta a Tdap, va preferito il DTap contenente una dose più alta di tossoide pertossico rispetto al Tdap, sia nei bambini che negli adulti (C III)	Stessa raccomandazione e classificazione del trapianto allogenico	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i neonati trapiantati non precedentemente vaccinati devono essere vaccinati il prima possibile; i bambini sembrano rispondere meglio degli adulti
Vaccino antinfluenzale inattivato (IIV)†	A partire da 6 mesi dopo il trapianto: una dose stagionale annuale di IIV da somministrare all'inizio della stagione influenzale nei primi anni dopo il trapianto e almeno fino a 6 mesi dopo l'interruzione di qualsiasi immunosoppressore e finché il paziente è considerato immunocompromesso (A II r) o per tutta la vita (B II r); nei pazienti con GvHD grave o basse conte linfocitarie, può essere considerata la somministrazione di una seconda dose 3-4 settimane dopo la prima (B II r); nel contesto di un'epidemia comunitaria, IIV può essere somministrato 3 mesi dopo il trapianto, nel qual caso è probabile che una seconda dose somministrata 3-4 settimane più tardi sia di beneficio (B II r)	A partire da 6 mesi: 1 dose stagionale annuale di IIV da somministrare all'inizio della stagione influenzale, almeno finché il paziente è considerato immunocompromesso (B II r); nel contesto di un'epidemia comunitaria, IIV può essere somministrato 3 mesi dopo il trapianto, nel qual caso è probabile che una seconda dose somministrata 3-4 settimane più tardi sia di beneficio (B II r)	I bambini di età da 6 mesi a 8 anni sottoposti a IIV per la prima volta dopo il trapianto devono ricevere una seconda dose a distanza di almeno 4 settimane dalla prima dose (B II t); per i bambini di età superiore a 9 anni, una seconda dose di vaccino dopo 3-4 settimane può essere presa in considerazione in presenza di GvHD grave o basse conte linfocitarie (B II r)
IPV	A partire da 6-12 mesi: tre dosi di IPV a intervalli di 1-2 mesi (B II u); somministrare le dosi di richiamo secondo le raccomandazioni nazionali	Stessa raccomandazione e classificazione del trapianto allogenico	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti; i bambini in genere rispondono meglio degli adulti; tuttavia, a causa di un rischio più elevato di perdita dell'immunità alla poliomielite negli anni successivi alla vaccinazione iniziale per i pazienti trapiantati prima dei 10 anni, si raccomanda un dosaggio regolare dei titoli anticorpali anti-polio per valutare la persistenza dell'immunità e l'eventuale necessità di richiami
Vaccino anti-HBV*	Prima del trapianto: se possibile, i pazienti negativi per tutti i marcatori HBV che ricevono un trapianto da donatore positivo per gli anti-antigene core dell'epatite B (HBc) devono essere vaccinati (B III) e possono ricevere anche immunoglobuline anti-HBV; 6 mesi dopo il trapianto: i pazienti HBV-negativi prima del trapianto e i pazienti vaccinati prima del trapianto, ma che hanno perso l'immunità a 6 mesi devono essere vaccinati secondo le raccomandazioni nazionali (3 dosi a 0, 1 e 6 mesi a partire da 6-12 mesi dopo il trapianto) (B II t); i pazienti con infezione da HBV prima del trapianto (HBsAg-negativi e anti-HBc-positivi) devono essere valutati regolarmente per i titoli anticorpali anti-HBs e vaccinati in presenza di titoli non protettivi (B III); se i titoli anti-HBs risultano <10 mIU/ml 1-2 mesi dopo la serie iniziale di tre dosi di vaccino, va presa in considerazione un'ulteriore serie di tre dosi	6 mesi dopo il trapianto: i pazienti HBV-negativi prima del trapianto e i pazienti vaccinati prima del trapianto, ma che hanno perso l'immunità a 6 mesi devono essere vaccinati secondo le raccomandazioni nazionali e l'età (3 dosi a 0, 1 e 6 mesi a partire da 6-12 mesi dopo il trapianto) (B II t); i pazienti con infezione da HBV prima del trapianto (HBsAg-negativi e anti-HBc-positivi) devono essere valutati regolarmente per i titoli anticorpali anti-HBs e vaccinati in presenza di titoli non protettivi (B III); se i titoli anti-HBs risultano <10 mIU/ml 1-2 mesi dopo la serie iniziale di tre dosi di vaccino, va presa in considerazione un'ulteriore serie di tre dosi	Il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti, salvo che i bambini devono ricevere una dose pediatrica standard (10 µg) di vaccino, mentre gli adolescenti devono ricevere 20 µg di vaccino secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun vaccino
Vaccino anti-HBV*	A partire da 6-12 mesi dopo il trapianto: seguire le raccomandazioni per la popolazione generale di ciascun Paese (B II u)	Stessa raccomandazione e classificazione del trapianto allogenico	Seguire le raccomandazioni per età per la popolazione generale di ciascun Paese

aP=vaccino acellulare. GvHD=malattia del trapianto contro l'ospite. PCV13=vaccino pneumococcico coniugato 13-valente. PPSV23=vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. HPV=papilloma virus umano. IPV=vaccino anti-polio inattivato. HBV=virus dell'epatite B. Hib=*Haemophilus influenzae* di tipo b. IIV=vaccino antinfluenzale inattivato. Vaccini DT=vaccini anti-difterite-tetano contenenti tossoide difterico ad alte dosi. Vaccini Td=vaccini anti-difterite-tetano contenenti tossoide difterico a basse dosi. *Linee guida proposte sulla base di endpoint di laboratorio. †Linee guida proposte sulla base di endpoint clinici. Per il sistema di classificazione secondo la medicina basata sull'evidenza (A I, A II r, B I, B III, B II u, B II t, B II r, C III), vedere l'appendice.

Le Tabelle 15.5 e 15.6 descrivono le linee guida ECIL 2017 aggiornate per la vaccinazione dei riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Cordonnier et al. 2019).

I pazienti che sviluppano la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) perdono verosimilmente tutte le funzioni e protezioni immunitarie. Cordonnier et al. (2019) riconoscono

le difficoltà connesse all'esistenza di un rischio più elevato di infezione e la protezione offerta dai vaccini, ma anche che i vaccini possono non essere efficaci se utilizzati troppo precocemente in questo gruppo di pazienti. I dati disponibili sono limitati e la raccomandazione è quella di seguire lo stesso programma di rivaccinazione, misurando però i livelli anticorpali pre- e post-

Tabella 15.6 Raccomandazioni ECIL 7 per la vaccinazione di riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche con vaccini vivi attenuati, pagina 206

	Raccomandazione e (classificazione) nel trapianto allogenico	Raccomandazione e classificazione Specificità pediatriche nel trapianto autologo	
LAVV†‡	Il LAVV è controindicato nei riceventi trapianto con GvHD attiva, recidiva della malattia sottostante o immunospressione in atto (D III); almeno 24 mesi dopo il trapianto, può essere presa in considerazione la somministrazione di una dose di LAVV in pazienti adulti sieronegativi per VZV senza GvHD, senza immunospressione in atto, senza recidiva della malattia sottostante e non sottoposti a trattamento con immunoglobuline nei mesi precedenti‡ (B II r); l'aggiunta di una seconda dose negli adulti può essere presa in considerazione in pazienti sieronegativi prima del trapianto o senza anamnesi di infezione da VZV	Stessa raccomandazione dopo trapianto allogenico	Due dosi (anziché la singola dose degli adulti) di LAVV possono essere prese in considerazione nei bambini che soddisfano gli stessi criteri di limitazione degli adulti (B II r); per l'intervallo tra la somministrazione delle due dosi, vanno seguite le raccomandazioni specificate in etichetta
LAV anti-zoster†	Non raccomandato (D III)	Non raccomandato (D III)	Non raccomandato (D III)
MMR§	A partire da 24 mesi dopo trapianto: testare i riceventi per i titoli anticorpali anti-MMR (B II u); considerare la vaccinazione solo nei pazienti senza GvHD, senza immunospressione, senza recidiva della malattia sottostante e non sottoposti a trattamento con immunoglobuline nei mesi precedenti; i pazienti sieronegativi per il morbillo devono ricevere una dose di MMR (B II u); i riceventi un trapianto di sesso femminile, sieronegativi per la rosolia e in età fertile devono ricevere una dose di MMR con le stesse precauzioni (C II u); in caso di epidemia di morbillo, la vaccinazione MMR può essere presa in considerazione 12 mesi dopo il trapianto in pazienti con immunospressione di basso grado (C III)	Stessa raccomandazione come dopo il TCSE allogenico	Nei bambini, a causa della minore risposta, devono essere prese in considerazione due dosi, anziché la singola dose degli adulti, a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra
Febbre gialla§	Il vaccino contro la febbre gialla deve essere considerato con cautela e somministrato solo a pazienti senza GvHD attiva e non in terapia con farmaci immunosoppressori e laddove il paziente non possa evitare di viaggiare nell'area endemica prima (D III) o a partire da 24 mesi (C III) dopo la procedura	Il vaccino contro la febbre gialla deve essere considerato con cautela nel paziente che non possa evitare di viaggiare nell'area endemica prima (D III) o a partire da 24 mesi (C III) dopo la procedura	Sebbene non siano disponibili dati per la popolazione pediatrica, il programma raccomandato è lo stesso nei bambini e negli adulti

LAVV=vaccino vivo attenuato contro la varicella LAV=vaccino vivo attenuato. GvHD=malattia del trapianto contro l'ospite. VZV=virus varicella-zoster. MMR=morbillo-parotite-rosolia. †Linee guida proposte sulla base di endpoint di laboratorio. ‡Tutti i LAV sono controindicati fintantoché il paziente è considerato gravemente immunocompromesso. †L'intervallo tra l'ultima somministrazione di immunoglobuline e la somministrazione di un vaccino vivo attenuato contro la varicella o MMR deve essere di almeno 3 mesi, idealmente tra gli 8 e gli 11 mesi. Per il sistema di classificazione secondo la medicina basata sull'evidenza (B II u, B II r, C II u, C III, D III), vedere l'appendice. §Linee guida proposte sulla base di endpoint clinici.

vaccino per determinare il livello di copertura raggiunto e la necessità di eventuali richiami.

I familiari devono continuare a sottoporsi a tutte le vaccinazioni di routine per evitare la trasmissione di infezioni al paziente (Cordonnier et al. 2019).

15.8.1 Considerazioni relative alla terapia CAR-T

Nel 2019, EBMT e JACIE hanno stilato raccomandazioni relative alle migliori pratiche da adottare in adulti e bambini sottoposti a terapia cellulare CAR-T. Le linee guida sono state aggiornate nel 2021 e sono attualmente in stampa. La questione della rivaccinazione di questo gruppo di pazienti non è ancora del tutto chiarita. Vi è consenso sul fatto che la vaccinazione possa offrire benefici e debba mimare quella dei pazienti trapiantati; tuttavia, la sua somministrazione deve rispettare gli standard nazionali ed essere modulata in base al rischio individuale del paziente (Yakoub-Agha et al. 2019).

15.8.2 COVID-19

Le linee guida per i pazienti post-trapianto e terapia CAR-T possono variare in base al Paese; si prega di attenersi agli orientamenti nazionali. Per il Regno Unito, il Joint Committee on Vaccination and Immunisation (Comitato congiunto vaccinazione e immunizzazione), con il supporto del BSBMTCT, consiglia che i pazienti vaccinati prima della CAR-T o del trapianto debbano essere rivaccinati con 3 dosi primarie. Queste dovrebbero avvenire da 2 a 6 mesi dopo il trapianto e da 3 a 6 mesi dopo la CAR-T. Lo schema di somministrazione è disponibile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dose-vaccination>

La somministrazione di una dose di richiamo è indicata in pazienti di età superiore a 24 mesi che non presentavano immunospressione o GvHD al momento della prima o della seconda dose; linee guida complete disponibili alla pagina:

<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

15.9 Assistenza di fine vita nel contesto del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

15.9.1 Introduzione

I testi di Viktor Frankl (Frank 1947) e Martin Heidegger (1962) ci ricordano che la morte non è separata dalla vita, bensì, di fatto, una sua componente essenziale. Riconoscendo questa verità, ogni individuo può abbracciare la vita ogni giorno e compiere scelte importanti per la propria esistenza. Per molti infermieri che operano nel campo del trapianto, questo richiamo a vivere una vita meritevole è forse parte della motivazione che li spinge a praticare la professione e a continuare a impegnarsi in un'assistenza orientata alla persona (McCormack 2020). Malgrado i grandi progressi compiuti nel campo del trapianto, quali l'aumento dei tassi di guarigione, il prolungamento della sopravvivenza e il perfezionamento delle strategie di gestione delle tossicità, rimane il fatto che alcuni pazienti moriranno a causa della progressione della malattia e/o di fattori correlati al trattamento.

Anche se la maggior parte dei pazienti ritorna a casa e continua a vivere la propria vita, alcuni degli adulti e dei bambini assistiti in questo contesto possono morire in ospedale o nel reparto trapianti, oppure dopo la dimissione e il rientro a casa. Nel contesto altamente clinico e tecnico del trapianto, questa realtà può talvolta essere trascurata ed evitata, generando sensazioni di abbandono e solitudine nel paziente e nella famiglia (Quinn 2020, Randall & Downie 2006). In uno studio volto a esplorare l'esperienza di pazienti affetti da tumore in stadio avanzato, alcuni partecipanti hanno riferito di sentirsi incompresi e lasciati soli ad affrontare quella fase della malattia. Gran parte della loro sofferenza nasceva dall'interpretazione di una sofferenza personale non facilmente visibile agli altri; molti partecipanti sentivano che le persone non comprendevano appieno le loro vicissitudini, facendoli in definitiva sentire soli (Quinn 2020).

Tuttavia, malgrado queste difficoltà, la capacità di offrire un'assistenza di fine vita

adeguata può essere migliorata attraverso alcune semplici misure e approcci (Stevens et al. 2009, Randall and Downie 2006). Ogni membro del team trapiantologico (clinico e non) che abbia conosciuto il paziente e la famiglia, spesso per un lungo periodo di tempo, è invitato a riconoscere e a rispondere al proprio importante ruolo nel supportare i pazienti e le loro famiglie in questo momento cruciale della loro esistenza. Quando il trattamento curativo non è più un'opzione e l'attenzione si sposta verso un'assistenza più compassionevole e la gestione dei sintomi, la relazione di fiducia tra il paziente, la famiglia e il team del trapianto è fondamentale.

15.9.2 Assistenza di fine vita

L'assistenza di fine vita e al paziente morente è stata definita come una forma di assistenza mirata ad aiutare tutti coloro che sono affetti da una malattia avanzata, progressiva e incurabile a vivere nel miglior modo possibile fino al giorno della propria morte (World Health Organization 2020). Sfortunatamente, molti operatori sanitari nel campo del trapianto possono trovare difficile discutere la realtà della morte, per cause quali la mancanza di conoscenze e competenze, l'evitamento, il timore di turbare il paziente e se stessi e l'ipermedicalizzazione del processo di morte (Quinn 2022). In realtà, nel contesto del trapianto, l'assistenza ai pazienti che si avvicinano al termine della propria esistenza richiede una combinazione di abilità cliniche e umane, basata su sensibilità e umiltà e abbinata a una gestione efficace dei sintomi, valori fondamentali nell'assistenza e pratica infermieristica (Quinn 2022).

È necessario affrontare conversazioni importanti e delicate sull'attuale inefficacia del trattamento, esplorando ciò che il paziente e la famiglia desiderano via via che il fine vita si avvicina. La riluttanza ad affrontare questo tipo di conversazioni può essere esacerbata dal vivere in una società che tende a prendere le distanze da questo argomento sensibile, insieme al fatto che la realtà della morte riguarda tutti noi (Elias 1985). Nel contesto del trapianto, può essere opportuno considerare i seguenti principi di una buona assistenza di fine vita o di un impegno personale verso coloro che si avvicinano al termine della propria esistenza:

Un impegno verso i pazienti che affrontano la fine della vita.

- Quando il fine vita è vicino, è necessario essere onesti con il paziente e sostenerlo con delicatezza, supportando anche la sua famiglia, per garantire che i suoi bisogni e desideri siano soddisfatti e che abbia la possibilità di morire nel luogo di cura prescelto.
- Quando il fine vita è vicino, il paziente deve avere l'opportunità di partecipare alla pianificazione delle sue cure. Ciò includerà una valutazione delle sue esigenze e preferenze e una serie concordata di azioni che riflettano tali scelte.
- Bisogna impegnarsi a garantire che il paziente e la sua famiglia ricevano un'assistenza eccellente, secondo i loro desideri, in qualsiasi momento del giorno e della notte. Per raggiungere tale obiettivo, è cruciale la collaborazione con i partner di comunità.
- Il paziente deve ricevere cure personalizzate in base ai suoi desideri e alle sue esigenze. Ciò include la presa in carico dei suoi bisogni fisici, sociali, emotivi, spirituali e religiosi.
- Va riconosciuta l'importanza della famiglia, degli amici e della rete di supporto, e il loro diritto di vedere valutati e riesaminati i propri bisogni e di disporre di un piano di assistenza.
- Per potersi prendere cura del paziente e della sua famiglia, è necessario assicurarsi che tutto il personale e i volontari che collaborano con il team siano consapevoli dei problemi relativi all'assistenza di fine vita, in particolare dell'importanza di una comunicazione eccellente.

Tabella 15.7 L'arte della valutazione (Quinn 2022)

Prestare attenzione al paziente e ascoltare le sue priorità
Considerare il sintomo in senso più ampio, valutandone gli effetti sul paziente. Dedicare tempo e attenzione
Creare un piano di assistenza insieme al paziente e alla famiglia
Applicare il cosiddetto "skilled companionship" (accompagnamento competente) ^a
Attuare interventi e verifiche per monitorare il supporto e la gestione dei sintomi

^aL'accompagnamento competente è stato descritto da Alistair Campbell (1984) come la capacità di utilizzare le proprie competenze cliniche in qualità di infermieri e medici e la propria umanità per supportare un paziente che lotta per adattarsi alla realtà di una malattia in stadio avanzato

Tabella 15.8 Principi di assistenza palliativa/terapia di supporto

Offrire sollievo dal dolore e da altri sintomi disturbanti
Non cercare di accelerare o ritardare il decesso
Integrare i bisogni fisici, psicosociali e spirituali di pazienti e familiari
Offrire un sistema di supporto per sostenere la famiglia prima e dopo il decesso
Utilizzare un approccio di squadra che preveda il coinvolgimento di consulenti e assistenti spirituali
Migliorare la qualità della vita orientando il trattamento ed evitando esami o trattamenti non necessari e stressanti

(World Health Organization 2020; Quinn and Thomas 2017)

Tabella 15.9 Sintomi comuni nell'assistenza di fine vita

Dolore (fisico, sociale, emotivo, spirituale)
Nausea
Vomito
Problemi orali (secchezza, ulcere, mucosite)
Anoressia/Cachessia
Agitazione/Irrequietezza
Diarrea
Secrezioni eccessive
Ascite
Affanno
Ansia/Stress
Depressione
Confusione
Sentimenti di perdita e lutto
Solitudine
Abbandono spirituale/religioso

- Va perseguita la partecipazione a ricerche mirate al miglioramento dell'assistenza di fine vita al paziente e alla famiglia nel contesto del trapianto.

(Quinn 2020)

Questo impegno da parte del team trapiantologico si fonda sulla capacità di riconoscere quando il paziente potrebbe avere una malattia incurabile e/o complicanze non trattabili. Richiede il coraggio di affrontare con sensibilità l'argomento della morte con il paziente e la sua famiglia, lavorando insieme a loro per identificare e dare risposta ai rispettivi bisogni fisici, sociali, emotivi e spirituali e pianificando insieme l'assistenza. Questi principi fondamentali possono aiutare gli infermieri, i medici e il team delle unità di trapianto a far sì che il paziente riceva le cure giuste, nel posto giusto e al momento giusto (Quinn et al. 2017).

15.9.3 Assistenza al paziente terminale

La capacità di aiutare la persona che sta morendo, capendo cosa conta per lei, è stata descritta come un'arte e, come tutte le opere d'arte, richiede tempo (Tabella 15.7). Tutti gli infermieri, i medici e gli operatori sanitari che lavorano con pazienti trapiantati devono utilizzare questa arte praticando i principi dell'assistenza palliativa, o terapia di supporto (Tabella 15.8).

15.9.4 Gestione dei sintomi

Tenendo presente che una buona assistenza di fine vita richiede che il team si occupi della persona e dei suoi bisogni e problemi fisici, sociali, spirituali ed emotivi, alcuni dei sintomi comuni osservati nel contesto dell'assistenza di fine vita includono quelli riportati nella Tabella 15.9.

Il dolore continua a essere uno dei sintomi di cui i pazienti con malattia in stadio avanzato hanno paura; ciò nonostante, la ricerca dimostra chiaramente che la gestione del dolore non viene sempre realizzata in modo sistematico e robusto (Quinn et al. 2021). Ciò può dipendere da una serie di motivi, tra cui una comunicazione inefficace, la mancata conoscenza di ciò che si intende per dolore, dei farmaci da utilizzare,

delle dosi terapeutiche migliori e degli approcci non farmacologici disponibili, nonché la scarsa comprensione del significato del dolore per l'individuo. Sebbene il dolore sia spesso classificato come nocicettivo, neuropatico, refrattario, "breakthrough" (episodico intenso), cronico o acuto e tale classificazione sia importante nella valutazione del dolore e nella scelta delle opzioni di trattamento, il dolore può anche essere visto da una prospettiva più umana come un disturbo o un'interruzione di rapporti fondamentali (Tabella 15.10). Questo approccio aiuta il team del trapianto ad apprezzare alcuni degli aspetti più nascosti del dolore e l'influenza di altri sintomi disturbanti sull'individuo. Raramente l'esperienza del dolore è isolata da altri sintomi/fattori, tra cui ansia, paura, senso di perdita, affaticamento, affanno e incapacità di dormire o mangiare. Se il dolore può accentuare l'ansia di una persona e la sua incapacità di dormire, l'incapacità di dormire e la presenza di preoccupazioni possono aggravare l'esperienza personale del dolore e complicare la gestione del sintomo; tutti questi aspetti devono essere presi in considerazione. Adottando un approccio (fisico, sociale, emotivo e spirituale) più orientato alla persona per la gestione dei sintomi, è possibile migliorarne il controllo.

(Quinn et al. 2016)

Applicando i principi di buona gestione del dolore, va presa in considerazione una combinazione di approcci farmacologici (Randall and Downie 2006), tra cui per esempio paracetamolo, antinfiammatori non steroidei, oppioidi, corticosteroidi, antidepressivi, antiepilettici, antimuscarinici e benzodiazepine, che dovrà essere rivista e potenziata secondo necessità (Quinn et al. 2015). L'analgesia deve essere prescritta su base regolare, con prescrizioni al bisogno in caso di dolore episodico intenso. Il team del trapianto deve inoltre valutare la

Tabella 15.10 Approccio umano alla comprensione del dolore e di altri sintomi (disturbi o interruzioni di rapporti fondamentali)

Dolore fisico	Disturbo o interruzione del rapporto tra la persona e il suo corpo
Dolore sociale	Disturbo o interruzione del rapporto tra la persona e il suo mondo, compresi famiglia, lavoro e società
Dolore emotivo	Disturbo o interruzione del rapporto tra la persona e le sue emozioni o la sua percezione di sé
Dolore spirituale	Disturbo o interruzione del rapporto tra la persona e il suo insieme di convinzioni e valori

Tabella 15.11 Esempi di farmaci e approcci utilizzati negli ultimi giorni di vita

Dolore	Morfina/Diamorfina/Ossicodone/Alfentanil/Fentanyl +/- farmaci adiuvanti (corticosteroidi, antidepressivi, antiepilettici, antimuscarinici, benzodiazepine)	Tocco umano, terapie complementari, preghiera, mindfulness, silenzio, presenza
Secrezioni eccessive	Glicopirronio	Posizionamento, aspirazione (con cautela)
Nausea	Levomepromazina/Ondansetron/Metoclopramide/Ciclizina	Eliminazione di odori fastidiosi
Agitazione	Midazolam	Presenza, tatto, supporto spirituale/pastorale
Affanno	Morfina, benzodiazepine, ossigeno	Posizionamento, apertura delle finestre, ventilatore

Fig. 15.1 Gli aspetti del dolore e di altri sintomi e il loro significato per l'individuo rimangono spesso nascosti alla vista e richiedono più tempo per essere identificati e gestiti (Managing Advanced Cancer Pain Together—An expert guidance. MACPT [2016] <http://www.macpt.eu> [Ultimo accesso: giugno 2022])



Fig. 15.2 Uso dell'approccio dell'OMS alla gestione del dolore nel contesto del TCSE (Copyright ©MACPT. Tutti i diritti riservati <http://www.macpt.info/>)



via di somministrazione più opportuna (orale, transdermica, sottocutanea, sublinguale, buccale, endovenosa) per il paziente e il beneficio derivato.

eGli approcci farmacologici dovrebbero essere integrati con interventi non farmacologici, tra cui massaggio, tocco, supporto pastorale/spirituale, ascolto delle preoccupazioni del paziente, musica e rilassamento. Una combinazione di entrambi è spesso l'approccio migliore per gestire il dolore totale, o in effetti qualsiasi sintomo della malattia in stadio avanzato (Tabella 15.11). “Spesso ignorare gli aspetti psicologici e spirituali dell’assistenza può essere la ragione di un dolore apparentemente intrattabile” (Watson et al. 2011. 18).

La gestione di questi e di altri sintomi comunemente osservati in questo contesto, tra cui nausea, agitazione e secrezioni eccessive, deve inoltre considerare un approccio, sia

farmacologico che non, che sia incentrato su ciò che va bene per il singolo paziente.

Lo strumento illustrato di seguito (Fig. 15.1) è stato concepito per incoraggiare i pazienti a parlare della propria esperienza personale del dolore e di ciò che significa per loro, ma può essere utilizzato anche per aiutarli a descrivere l’impatto di altri sintomi. Lo strumento è progettato per esortare il paziente a esprimere ciò che è importante per lui, compresa la realtà del suo percorso di morte e le sue paure e preoccupazioni.

Applicando i principi della scala del dolore dell’OMS (Fig. 15.2), va presa in considerazione una combinazione di approcci farmacologici, tra cui per esempio paracetamolo, antinfiammatori non steroidei, oppioidi, corticosteroidi, antidepressivi, antiepilettici, antimuscarinici e benzodiazepine, che dovrà essere rivista e

potenziata secondo necessità. L'analgesia deve essere prescritta su base regolare, con prescrizioni al bisogno in caso di dolore episodico intenso. Il team del trapianto deve inoltre valutare la via di somministrazione più opportuna (orale, transdermica, sottocutanea, sublinguale, buccale, endovenosa) per il paziente e il beneficio derivato. Gli approcci farmacologici possono essere integrati con interventi non farmacologici, tra cui massaggio, tocco, supporto pastorale/spirituale, ascolto delle preoccupazioni del paziente, musica e rilassamento. Una combinazione di entrambi è spesso l'approccio migliore per gestire il dolore totale, o in effetti qualsiasi sintomo della malattia in stadio avanzato. "Spesso ignorare gli aspetti psicologici e spirituali dell'assistenza può essere la ragione di un dolore apparentemente intrattabile" (Watson et al. 2011. 18).

15.9.5 Supporto

Un aspetto importante dell'assistenza di fine vita è riconoscere il ruolo del team del trapianto nel supportare il paziente e la sua famiglia, ma anche sapere quando potrebbe essere necessario un aiuto più esperto, per esempio assistenza pastorale, sostegno psicologico e cure palliative specialistiche per gli aspetti più complessi della gestione dei sintomi e/o per fornire supporto/consulenza al team stesso. Le cure compassionevoli nel contesto del fine vita possono essere descritte come la capacità dell'infermiere di prestare attenzione al paziente con malattia avanzata e di "essere presente" mentre ne ascolta i problemi e dà loro risposta (Quinn 2020). Anche se l'infermiere potrebbe non essere sempre in grado di eliminare la causa del disagio del paziente, dedicare del tempo ad ascoltarlo può fungere da misura palliativa e alleviarne la sofferenza (Quinn and Thomas 2017). L'uso di un approccio compassionevole alla valutazione e all'assistenza consente all'infermiere di esplorare con il paziente l'impatto che i sintomi e/o le preoccupazioni hanno su di lui e individuare il tipo di assistenza di cui potrebbe aver bisogno.

Le cure pastorali e psicologiche e l'assistenza palliativa/terapia di supporto devono essere considerate una parte fondamentale dell'assistenza al paziente trapiantato e presentate al paziente con largo anticipo, in modo tale che questi approcci siano visti come

complementari all'approccio di trattamento. Pur potendo non avere alcuna affiliazione o esigenza religiosa, molti pazienti possono aver bisogno di qualcuno che ascolti le loro speranze, i sogni, le preoccupazioni e le paure (Purjo 2020). Il team del trapianto, grazie a un'attenta pianificazione, al supporto e alla collaborazione con il team medico e infermieristico di comunità del paziente, può in molti casi consentire ai pazienti con malattia avanzata di essere assistiti a casa propria, se lo desiderano. Pur concentrandosi sul paziente con malattia avanzata, il team ha le competenze necessarie per supportare i familiari, compresi bambini e genitori.

Le persone coinvolte nel percorso di morte, compresi gli infermieri, i medici e il team sanitario in senso più ampio, possono essere toccate dalla perdita. I membri del team potrebbero aver assistito alla morte di persone che conoscevano da tempo e aver bisogno di mettere in atto strategie per il loro stesso benessere. Questo tipo di cura di sé potrebbe comprendere la scoperta di uno spazio o di un'attività in cui poter trovare conforto e sostegno. Gli operatori che hanno individuato dei modi per prendersi cura di sé stessi possono essere maggiormente capaci di assistere altre persone che stanno morendo o vivendo un lutto (Quinn 2022).

15.9.6 Conclusione

Sebbene l'attuale tendenza in ambito sanitario sembri essere quella di fornire più cure con meno risorse, ciò non sminuisce l'importanza centrale dell'erogazione di un'assistenza che sia autenticamente olistica e centrata sul paziente. Non è più possibile continuare a parlare di assistenza centrata sul paziente senza la volontà di confrontarsi con tutti gli aspetti della persona che si supporta e assiste, compresi i suoi bisogni fisici, emotivi, sociali, esistenziali e spirituali. Il passaggio da un approccio medico al trattamento e all'assistenza del paziente trapiantato a un approccio orientato alla persona può essere fonte di grande conforto e supporto. Spesso, la semplice attenzione e presenza è il regalo più grande che un infermiere o un medico può offrire a un paziente in fin di vita. In mezzo all'incertezza e alle dolorose realtà che ogni persona deve affrontare, il prendersi cura viene spesso percepito come il momento in cui un'altra

persona compie un semplice atto di gentilezza e premura (Quinn 2020).

15.10 Effetti tardivi e follow-up a lungo termine nei pazienti pediatrici

Lo studio degli effetti tardivi dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in età pediatrica offre opportunità e sfide uniche, amplificate dal fatto che la sensibilità alle terapie, e di conseguenza le complicanze, sono diverse a seconda della fase di sviluppo attraversata dal bambino (neonato, bambino, preadolescente e giovane adulto). Per esempio, neonati e bambini sono suscettibili al danno neurocognitivo legato alle radiazioni, mentre gli adolescenti sono ad alto rischio di problemi articolari/ossei dovuti alla terapia steroidea (Baker et al. 2011).

I sopravvissuti pediatrici a trapianto presentano una maggiore incidenza cumulativa di effetti tardivi rispetto a quella osservata negli studi su sopravvissuti oncologici non sottoposti a trapianto come parte del trattamento, con almeno un effetto tardivo nel 93% dei sopravvissuti a un follow-up mediano di soli 7 anni (Bresters et al. 2010).

Il TCSE allogeneico migliora la sopravvivenza libera da eventi nella leucemia mieloide acuta (LMA); tuttavia, il carico degli effetti tardivi può essere maggiore.

In generale, i sopravvissuti ad allo-trapianto segnalano un carico significativamente maggiore di effetti tardivi in diversi sistemi organici e un uso più frequente di farmaci rispetto ai sopravvissuti trattati con sola chemioterapia (CT) (Wilhelmsson et al. 2019).

I bambini sottoposti a trapianto con TBI presentano un rischio significativo sia di deficit dell'ormone della crescita (GHD) sia di effetti diretti delle radiazioni sullo sviluppo scheletrico. Il rischio aumenta in associazione ai seguenti fattori: TBI in dose singola rispetto a TBI frazionata, irradiazione cranica pre-trapianto, sesso femminile e complicanze post-trapianto come la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD).

Gli effetti collaterali e le complicanze a insorgenza tardiva possono includere immunosoppressione cronica e infezioni, GvHD cronica, bronchiolite obliterante, disfunzione endocrina, cataratta, recidiva di malattia e

malattie maligne secondarie (Tomlinson and Kline 2010).

Il sistema endocrino del bambino è altamente suscettibile al danno legato alla chemioterapia ad alte dosi e/o all'irradiazione somministrate prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). L'insufficienza dell'ormone tiroideo è una delle sequele tardive più comuni del trapianto e si verifica più spesso nei bambini piccoli. Il deficit di produzione ipofisaria dell'ormone della crescita è un problema di particolare rilevanza nella popolazione pediatrica (Dvorak et al. 2011).

I sopravvissuti a trapianto presentano un rischio maggiore di successive malattie maligne a carico dei tessuti epiteliali e mucosi (Leisenring et al. 2006).

15.10.1 Effetti tardivi specifici dopo trapianto in età infantile

15.10.1.1 Compromissione della crescita

La compromissione della crescita lineare dopo trapianto riconosce un'origine multifattoriale e può essere dovuta a deficit dell'ormone della crescita (GHD), ipotiroidismo, ipogonadismo, trattamento corticosteroideo, inadeguatezza dello stato nutrizionale, fattori genetici e stato metabolico. A causa di questi fattori confondenti, la prevalenza segnalata della complicanza varia ampiamente (9-84%) tra gli studi (Baker et al. 2011).

Il trattamento include la terapia tiroidea sostitutiva e la terapia con ormone della crescita, rispettivamente, per la disfunzione tiroidea e i ritardi della crescita (Tomlinson and Kline 2010).

La terapia sostitutiva del deficit di ormone della crescita (GHD) offre il beneficio di ottimizzare gli esiti di altezza nei bambini che non hanno raggiunto la maturità scheletrica (Chemaitilly and Robison 2012).

Malgrado il noto impatto sulla funzione endocrina dei regimi di condizionamento mieloablativo per trapianto, Myers et al. (2016) hanno recentemente evidenziato che "insufficienza della crescita, disfunzione tiroidea e carenza di vitamina D rimangono prevalenti nei bambini e nei giovani adulti malgrado l'uso di regimi chemioterapici ad intensità ridotta per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche".

15.10.1.2 Compromissione neurocognitiva

Si dispone di pochi dati circa gli esiti neurocognitivi e di rendimento scolastico nei riceventi trapianto in età pediatrica:

- il trapianto sembra essere associato a un rischio complessivamente basso.
- Il rischio aumenta nei bambini di età <5 anni al momento del TCSE che sono stati sottoposti a TBI (Phipps et al. 2008).

La procedura del TCSE comporta probabilmente un rischio minimo di sequele tardive in termini di funzionamento cognitivo e rendimento scolastico. Alcuni sottogruppi di pazienti sono a rischio relativamente maggiore: pazienti sottoposti a trapianto da donatore non correlato, pazienti sottoposti a TBI e pazienti che manifestano GvHD. Non si osservano alterazioni significative nel quoziente di intelligenza globale e nei risultati scolastici (Phipps et al. 2008).

Gli studi hanno generalmente dimostrato che, malgrado la significativa esposizione ad agenti potenzialmente neurotossici, i sopravvissuti pediatrici a trapianto rientrano nei limiti normali in termini di funzionamento cognitivo e rendimento scolastico e presentano prestazioni stabili nel tempo, sebbene i bambini più piccoli al momento del trapianto possano essere a maggior rischio di compromissione cognitiva (Phipps et al. 2008).

Lo studio di Phipps et al. (2008) ha preso in considerazione 158 pazienti sopravvissuti e valutati a 1, 3 e 5 anni post-trapianto, concludendo che il trapianto, anche con TBI, comporta un rischio da basso a minimo di deficit cognitivi e scolastici tardivi in pazienti che abbiano almeno 6 anni di età al momento del trapianto.

Tuttavia, lo stato socio-economico è risultato essere un determinante significativo di tutti gli esiti relativi alla sfera cognitiva e del rendimento scolastico.

15.10.2 Ritorno a scuola

Si può ipotizzare che i bambini che iniziano la scuola elementare con ritardi importanti nei domini della abilità fino- e grosso-motorie possano essere maggiormente a rischio per quanto riguarda i risultati scolastici. Inoltre,

ricoveri più lunghi e trattamenti necessari come il trapianto contribuiscono a limitare la scoperta delle funzioni motorie in questa fase di età, costringendo i pazienti giovani a rimanere a letto e a evitare i contatti sociali e fisici a causa del loro stato di immunocompromissione (Taverna et al. 2017).

Una diagnosi di tumore durante l'adolescenza arriva in una fase importante dello sviluppo, in cui le questioni della normalità, identità e indipendenza sono cruciali. L'ambiente scolastico offre opportunità di contatto con i coetanei, realizzazione e sviluppo per gli adolescenti.

Le aree chiave coinvolte nell'impatto di una diagnosi di tumore sull'impegno scolastico degli adolescenti includono la frequenza scolastica, il reinserimento e le relazioni con i coetanei. Le assenze scolastiche prolungate sono motivo di preoccupazione per gli adolescenti, ma non comportano necessariamente un peggioramento dei risultati scolastici e professionali. È importante coinvolgere i professionisti sanitari e della formazione, così come i genitori e gli adolescenti stessi, nelle questioni scolastiche (Pini et al. 2012).

I fattori che possono esporre bambini e adolescenti a un rischio maggiore di difficoltà scolastiche (Landier et al. 2013) includono:

- Diagnosi di tumore in età molto precoce
- Assenze scolastiche numerose e prolungate
- Storia di problemi dell'apprendimento precedenti la diagnosi di tumore
- Riduzione dei livelli di energia conseguente al trattamento antitumorale
- Problemi uditivi o visivi dovuti al trattamento antitumorale
- Disabilità fisiche causate dal trattamento antitumorale
- Trattamento antitumorale che include il trattamento del sistema nervoso centrale

Sin dal momento della diagnosi, è fondamentale avviare un piano educativo collaborativo che miri a includere variabili non scolastiche, per esempio il supporto di gruppi di coetanei, in grado di influenzare il successo del percorso formativo. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere il rapporto tra l'impegno scolastico e l'esperienza oncologica degli adolescenti nel suo complesso, nonché per acquisire una comprensione più approfondita di

come gli adolescenti vivono la propria istruzione dopo una diagnosi di tumore (Pini et al. 2013).

Sarà quindi indispensabile continuare a seguire i sopravvissuti a trapianto nel lungo periodo e proseguire gli sforzi di ricerca per lo studio degli esiti a lungo termine (Baker et al. 2011).

Bibliografia

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleeland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759–66.
- Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.
- Andrykowski M, Bishop M, Hahn E, Cella D, Beaumont J, Brady M, Horowitz M, Sobocinski K, Rizzo J, Wingard J. Long-term health related quality of life, growth and spiritual Well-being after haema-topoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:599–08.
- Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, et al. Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>.
- Baker F, Zahora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7:190–7.
- Baker S, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak C, Sung L, Sander J, Kurtzberg J, Pulsipher M. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(10):1424–7.
- Beattie S, Lebel S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psycho-Oncology*. 2011;20:1137–50. <https://doi.org/10.1002/pon.1962>.
- Bieri S, Roosneck E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapius B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:819–27.
- Brandenburg D, Grover L, Quinn B. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. Pan-Birmingham Cancer Psychology Services; 2010.
- Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, Egeler RM. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-Centre study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):79–85.
- Campbell A. *Moderated love: a theology of professional care*. London: SPCK; 1984.
- Chemaitilly W, Robison LL. Safety of growth hormone treatment in patients previously treated for cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012;41(4):785–92.
- Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e200–12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg J, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Gary Schoch G, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb H-J, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897–904.
- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, Arat M, Baker KS, Burns LJ, Duncan CN, Gillece M, Hale GA, Hamadani M, Hamilton BK, Hogan WJ, Hsu JW, Inamoto Y, Kamble RT, Lup-Stanghellini MT, Malon AK, McCarthy P, Mohty M, Norkin M, Paplham P, Ramanathan M, Richart JM, Salooja N, Schouten HC, Seber A, Steinberg A, Wirk BM, Wood WA, Battiwala M, Flowers MED, Savani BN, Shaw BE, on behalf of The CIBMTR late effects and quality of life working committee and the EBMT complications and quality of life working party. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;52:1–10.
- Dignan FL, et al. Survivorship care for allogeneic transplant patients in the UK NHS: changes Centre practice, impact of health service policy and JACIE accreditation over 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(3):673. Gale OneFile: Health and Medicine, <link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRC?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7>. Accessed 27 June 2022
- DoH. National cancer survivorship initiative – vision. London: Crown; 2010.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTc first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1725–38.
- Eeltink C, Kisch A. Impact of adherence in outcome of long-term survivors. In: Savani BN, Tichelli A, editors. *Blood and marrow transplantation long term management*. New York: John Wiley & Sons; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119612780.ch42>.

- Elias N. *The loneliness of the dying*. London: Continuum; 1985.
- El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklish J, Dizon DS, Pensak N, Traeger L, et al. Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2018;124:2438–46.
- Frank V. *Man's search for meaning*. Oxford: Rider; 1947.
- Gielissen M, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behaviour therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behaviour therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:4882–8.
- Gjærde LK, Eeltink C, Stringer J, Mooyart J, Bosman P, Kenyon M, Liptrott S, Greenfield DM, Linke A, Turlure P, Botti S, Dzaferagic D, Sica S, Welsh L, Kisch A, Perić Z, Schoemans H, Murray J. Sexual function of adult long-term survivors and their partners after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Europe (S-FAST): a study from the transplant complications working party and nurses group of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01869-2>. Epub ahead of print
- Greenfield DM, Snowden JA, Beohou E, Labopin M, van der Werf MLS, Schoemans H, Hill K, Annaloro C, Lupo-Stanghellini MT, Aki Z, Arat M, Metzner B, Turlure P, Han T, Roivo A, Socie G, Nagler A, Kröger N, Dreger P, Basak G, Tichelli A, Salooja N, Duarte R. Metabolic syndrome is common following haematopoietic cell transplantation (HCT) and is associated with increased cardiovascular disease: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;5:2820–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01414-7>.
- Hahn T, Papham P, Austin-Ketch T, Zhang Y, Grimmer J, Burns M, Balderman S, Ross M, McCarthy PL. Ascertainment of unmet needs and participation in health maintenance and screening of adult hematopoietic cell transplantation survivors followed in a formal survivorship program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1968–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.024>. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782599
- Hamblin A, Greenfield DM, Gilleece M, Salooja N, Kenyon M, Morris E, Glover N, Miller P, Braund H, Peniket A, Shaw BE, Snowden JA. On behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:889–94. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.67>.
- Heidegger M. *Being and Time*. London: Harper & Row; 1962.
- FACT-JACIE standards. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Eighth Edition (2021) from the Federation for Accreditation of Cell Therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT (JACiE). Available from: <http://www.jacie.org/>
- Jean CY, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J*. 2009;15(1):57.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin*. 2019;33(2):593–609.
- Katz A, Dizon DS. Sexuality after cancer: a model for male survivors. *J Sex Med*. 2016;13(1):70–8.
- Kuba K, Esser P, Scherwath A, et al. Cancer-and-treatment-specific distress and its impact on post-traumatic stress in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Psycho-Oncology*. 2017;26:1164–71. <https://doi.org/10.1002/pon.4295>.
- Landier W, Leonard M, Ruccione KS. Children's oncology Group's 2013 blueprint for research: nursing discipline. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1031–6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24415>.
- Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):1007–13.
- Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1119–26.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:521–6.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aijurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):1–30.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:220–7.
- McCormack B. The person-centred nursing and person-centred practice frameworks: from conceptual development to programmatic impact. *Nurs Stand*. 2020;35(10):86–9. <https://doi.org/10.7748/ns.35.10.86.s40>.
- Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*. 2009;18(2):113–27.
- Mulhall J. *Saving your sex life*. Munster: saving your sex life. Münster, Germany: Hilton Publication; 2008.
- Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Jodele S, Rose SR. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:980–4.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, Elhaddad A, Frutos C, Galeano S, Hamad N, Hamidieh AA, Hashmi S, Ho A, Horowitz MM, Iida M, Jaimovich G, Karduss

- A, Kodera Y, Kröger N, Péffault de Latour R, Lee JW, Martínez-Rolón J, Pasquini MC, Passweg J, Paulson K, Seber A, Snowden JA, Srivastava A, Szer J, Weisdorf D, Worel N, Koh MBC, Aljurf M, Greinix H, Atsuta Y, Saber W. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022;107(5):1045–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella DS, Culos-Reed N, Davis H, Duong N, Gibson F, Götte M, Hinds P, Nijhof SL, Tomlinson D, van der Torre P, Cabral SL, Dupuis L, Sung L. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:52–9, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.011>
- Oskey ÜMRAN, Can GÜLBELAYAZ, Basgol S. Discussing sexuality with cancer patients: oncology nurses attitudes and views. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7321–6.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):786–92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020;4(24):6283–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>.
- Persoon S, Buffart LM, Chinapaw MJM, et al. Return to work experiences of patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy. *Support Care Cancer*. 2019;27:2987–97. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4596-0>.
- Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2027–33.
- Pini S, Hugh-Jones S, Gardner PH. What effect does a cancer diagnosis have on the educational engagement and school life of teenagers? A systematic review. *Psychooncology*. 2012;21(7):685–94.
- Pini S, Gardner P, Hugh-Jones S. The impact of a cancer diagnosis on the education engagement of teenagers – patient and staff perspective. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(3):317–23.
- Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:248–56, ISSN 1462-3889, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Purjo T. The spiritual capabilities of Viktor Frankl's Logotherapy: guidelines for successful application. Norderstedt: BoD-Books on Demand; 2020.
- Quinn B. Providing palliative and end of life care for people with advanced disease. *Nurs Stand*. 2022;1(3):6–65.
- Quinn B, Ludwig H, Bailey A, Khela K, Marongiu A, Carlson KB, Rider A, Seesaghur A. Physical, emotional and social pain communication by patients diagnosed and living with multiple myeloma. *Pain Manag*. 2021;12(1):59–74.
- Quinn B. Living with uncertainty and the reality of death. *Int J Palliat Nurs*. 2020;26(6):278–83.
- Quinn B, Thomas K. Using the gold standards framework to deliver good end of life care. *Nurs Manag*. 2017;23(10):20–5.
- Quinn B, et al. Managing pain in the advanced cancer setting. *Cancer Nursing Practice*. 2017;16(10):27–34.
- Quinn B Luftner D, Di Palma M, Drudge C, Dal Lago L, Dargan S. (2016) Managing Advanced Pain Together: Guidance www.mactpt.info
- Quinn B. Sexual side effects of cancer treatments and the person living with cancer. In: Brandenburg D, Grover L, Quinn B, editors. *Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners*. Pan Birmingham Cancer Psychology Services; 2010. p. 22–32.
- Randall F, Robert SD. The philosophy of palliative care: critique and reconstruction. Oxford University Press, 2006.
- Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer*. 2013;105:S1–4.
- Rizzo DJ, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers MED, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg JH. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:1175–83.
- Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. *Sexuality after cancer*. Psycho-oncology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc. 2010;245–50.
- Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008;17(4):329–37.
- Russmann S, Curkovic I, Huber M. Adverse reactions and risks associated with non-compliance. *Ther Umsch*. 2010;67(6):303–7.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee SJ. How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:3002–9.
- Schover LR. *Sexuality and fertility after cancer*. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, Yoshinobu L, Gibb J, Langelle C, Spelten E, Spragers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11:124–31.

- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey J, Bredeson C, Cahn J-Y, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb H-J, Bender-Götze C, Camitta BM, Godder K, Horowitz MM, Wayne AS, Klein JP. For the late effects working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1999;341:14–21.
- Taverna L, Tremolada M, Bonichini S, Toso B, Basso G, Messina C, Pillon M. Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>.
- Thygesen K, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:716–24. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.169>.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):229–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>.
- Tomlinson D, Kline N. In: Tomlinson D, Kline N. *Pediatric oncology nursing advanced clinical handbook.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Waddell G, Burton A. *Is work good for your health and wellbeing?* London: The Stationary Office; 2006.
- Watson M, et al. *Palliative adult network guidelines.* 3rd ed. West Sussex; 2011.
- Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML study. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(5):726–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0337-8>. Epub 2018 Sep 21
- Winterling J, Kisch A, Alvariza A, Årestedt K, Bergkvist K. Preparedness for family caregiving prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care.* 2021:1–8. <https://doi.org/10.1017/S1478951521001346>.
- World Health Organisation. *Adherence to long-term therapies, evidence for action.* Geneva: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization (2020) *Palliative Care.* www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (Last accessed: 22 April 2022).
- Wulff-Burchfield E, Jagasia M, Savani B. Long-term follow-up of informal caregivers after Allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:469–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2019;105(2):297–316.

Ulteriore lettura

- EBMT Swiss Nurses Group. *Adherence to oral antitumour therapies.* 2011.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.



Ricerca infermieristica e audit in ambito trapiantologico

16

Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott
e Jacqui Stringer

Abstract

La ricerca infermieristica è un'indagine sistematica che utilizza metodi rigorosi per rispondere a quesiti o risolvere problemi e ampliare così la base di conoscenze in un dato campo. Affinché uno studio possa essere completato con successo, vi sono diverse problematiche da affrontare. Questo capitolo si propone di offrire al lettore una panoramica dei principali argomenti da considerare, fornendo inoltre indicazioni su dove reperire ulteriori informazioni. Erogare la migliore assistenza possibile ai pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) è dovere morale ed etico di tutti gli infermieri. Di conseguenza, gli infermieri hanno anche il dovere morale di conoscere la ricerca e di parteciparvi, in quanto veicolo per garantire le migliori pratiche.

Parole chiave

Ricerca infermieristica · Audit · Metodologia · Quantitativo · Qualitativo · Metodi misti · Trasversale · Longitudinale · Prospettico · Retrospektivo

16.1 Introduzione/Background

La ricerca infermieristica è un'indagine sistematica che utilizza metodi rigorosi per rispondere a quesiti o risolvere problemi. È solo negli ultimi quarant'anni che gli infermieri hanno potuto attingere alle conoscenze rese disponibili dalla ricerca infermieristica e utilizzarle come guida alla pratica della professione. Al giorno d'oggi, ci si attende che gli infermieri utilizzino il miglior tipo di evidenza disponibile come base dell'assistenza prestata, la cosiddetta pratica basata sull'evidenza (EBP).

Nel 1859, fu pubblicato per la prima volta il libro di Florence Nightingale, *“Notes on Nursing”*, che si proponeva di fornire una guida alle donne coinvolte personalmente nella cura della salute di altre persone. All'epoca, non esistevano scuole di formazione infermieristica, né infermieri abilitati all'esercizio della professione. La Nightingale è stata pioniera dell'assistenza infermieristica moderna, combinando le conoscenze disponibili, il suo approccio sistematico, elementi di tipo statistico e lo sviluppo di strumenti in una forma precoce di pratica basata sull'evidenza. Con le sue analisi e presentazioni, è stata capace di promuovere cambiamenti nell'assistenza infermieristica, tali da avere un effetto di riduzione della mortalità e della morbilità.

C. Eeltink (✉)
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,
Hoorn, Paesi Bassi
e-mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Nursing Research and Development Office, Oncology
Institute of Southern Switzerland (IOSI), Ente
Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Svizzera
e-mail: sarahjayne.liptrott@eoc.ch

J. Stringer
Clinical Lead Complementary Health and Wellbeing,
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,
Regno Unito
e-mail: Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk

Nel 1997, Molassiotis riportò la mancanza di formazione infermieristica sulle tecniche di ricerca, i problemi di finanziamento della ricerca infermieristica, le carenze di personale e le barriere linguistiche come ragioni in grado di spiegare il limitato contributo della ricerca infermieristica e utilizzo dei risultati di ricerca nel campo del trapianto di midollo osseo (TMO) in Europa. Tuttavia, segnalò anche che la ricerca infermieristica si stava evolvendo e iniziava a essere integrata in molti centri TCSE Europei.

Attualmente, si stanno compiendo enormi progressi. L'accreditamento JACIE, che dimostra l'eccellenza nella pratica, è un obbligo legale per i centri trapianti di molti Paesi (si veda il Cap. 1 per maggiori informazioni su JACIE); di conseguenza, gli infermieri hanno un ruolo importante nella validazione dei protocolli di assistenza. Il gruppo infermieristico EBMT sta rendendo possibile la costruzione di modelli di ricerca collaborativa multi-istituzionale. Ne sono un esempio i numerosi sondaggi sviluppati dai nostri infermieri per analizzare le pratiche attuali in ambiti quali, per esempio, l'igiene del cavo orale, gli accessi vascolari, l'isolamento, la dieta a basso contenuto batterico, la nutrizione, l'aderenza alle terapie e l'informazione dei pazienti. Tali sondaggi sono la base ideale da cui partire per esplorare le aree di disomogeneità nella pratica infermieristica a livello europeo e l'eventuale necessità di ulteriori sforzi per chiarire il significato di "best practice". La ricerca incentrata sul paziente relativa a igiene del cavo orale, sessualità e qualità della vita è stata ampiamente esplorata e indica un uso crescente della pratica basata sull'evidenza. Infine, sta crescendo il numero di infermieri che conseguono il dottorato di ricerca (PhD), e dunque la capacità della comunità infermieristica di condurre ricerche indipendenti. La ricerca infermieristica si sta muovendo nella giusta direzione.

Tuttavia, stiamo eseguendo TCSE da oltre 60 anni con crescente successo. E più a lungo vivono i sopravvissuti al TCSE, maggiori saranno gli effetti a lungo termine che questi riporteranno. Pertanto c'è ancora molto da fare. Questo capitolo si propone di fornire una guida per la conduzione della ricerca infermieristica, informazioni sulle metodologie utilizzabili e sul tipo di supporto che può essere necessario per completare con successo un progetto.

16.2 Valutazione dei servizi: Audit o ricerca?

Prima di approfondire l'argomento della ricerca, è opportuno chiarire le differenze tra valutazione dei servizi, audit e ricerca. Sono tutti metodi validi che gli infermieri possono utilizzare per esaminare, confrontare o migliorare la loro pratica (Riquadro 16.1); tuttavia, esistono delle differenze nel modo in cui queste attività vengono condotte, differenze che hanno delle implicazioni in termini di risorse impiegate (finanziarie, di personale e di tempo). Probabilmente, la differenza principale tra le tre strategie è l'obiettivo generale. Sia la valutazione dei servizi che l'audit mirano a valutare o confermare la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti, mentre la ricerca si propone di apportare nuove informazioni. Accade spesso che una valutazione dei servizi o un audit faccia

Riquadro 16.1 Definizioni di valutazione dei servizi, audit e ricerca

Valutazione dei servizi: la valutazione dei servizi si propone di verificare in che misura un servizio stia conseguendo gli obiettivi previsti. Viene intrapresa a beneficio delle persone che utilizzano un particolare servizio sanitario ed è progettata e condotta al solo scopo di definire o giudicare il servizio esistente. I risultati delle valutazioni dei servizi sono principalmente utilizzati per generare informazioni che possano guidare il processo decisionale locale.

Audit (clinico): secondo l'English Department of Health, l'audit clinico comprende l'analisi sistematica delle procedure utilizzate per la diagnosi, l'assistenza e il trattamento, un'indagine delle modalità di utilizzo delle risorse associate e la valutazione dell'effetto dell'assistenza sugli esiti e sulla qualità della vita del paziente. L'audit prevede generalmente un ciclo di miglioramento della qualità che misura l'assistenza rispetto a standard prestabiliti ("benchmarking"), intraprende specifiche azioni per migliorare l'assistenza e monitora l'esistenza di miglioramenti costanti e sostenuti della qualità rispetto agli standard o parametri di riferimento concordati.

Ricerca: la ricerca implica il tentativo di ampliare le conoscenze disponibili mediante un processo di indagine che sia sistematicamente giustificabile.

Adattato da Twycross e Shorten (2014).

sorgere quesiti che diventano poi la base di uno studio di ricerca.

Poiché la ricerca può modificare le cure attualmente ricevute da un paziente, prima di poter avviare uno studio è necessaria una preparazione significativa, nonché l'acquisizione di una serie di autorizzazioni obbligatorie da parte di organismi regolatori (per es., comitati etici). Ciò al fine di garantire che il paziente sia tutelato dalle possibili conseguenze di un disegno di studio inadeguato e di pratiche di ricerca non etiche. La situazione può diventare confusa, poiché le metodologie di ricerca vengono spesso utilizzate sia per la valutazione dei servizi che a scopo di audit. Allo stesso modo, possono non essere sempre disponibili standard ben definiti rispetto ai quali eseguire audit della pratica. Tuttavia, vi sono pubblicazioni che offrono indicazioni su come decidere con sicurezza in quale categoria rientri un particolare progetto (Twycross and Shorten 2014).

Va oltre gli scopi di questo capitolo approfondire ulteriormente la questione. In ogni caso, esistono risorse disponibili per aiutare gli infermieri a decidere in merito alla categoria in cui rientra il loro lavoro, un aspetto che non è sempre immediatamente evidente. La Health Research Authority (HRA) del Regno Unito, per esempio, mette a disposizione uno strumento online che è stato progettato per aiutare i clinici proprio in relazione a questo problema: <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-youapply/determine-whether-your-study-is-research/>.

16.3 Pratica della ricerca

Poche persone nascono come ricercatori. La maggior parte lo diventa attraverso lo studio e la formazione, l'esperienza pratica e, sempre, il duro lavoro. La ricerca è impegnativa ma gratificante, persino quando i risultati non sono all'altezza delle aspettative, perché lo scopo è apprendere e ampliare le conoscenze in un particolare campo. Quando si avvia una ricerca, può essere difficile capire da dove iniziare. Pianificazione e organizzazione sono concetti fondamentali nella pratica della ricerca. Sono essenziali per avviare un progetto e mantenere l'attenzione su di esso. I ricercatori alle prime armi, coloro che intendono intraprendere una ricerca in un nuovo campo, oppure utilizzano

una metodologia con cui potrebbero non avere familiarità, possono generalmente contare su una serie di aiuti. È importante costruire un gruppo dedicato alla conduzione della ricerca, che può essere identificato all'interno dell'organizzazione locale stessa; molti ospedali dispongono di dipartimenti di ricerca e sviluppo (in particolare quelli collegati a istituzioni accademiche) e/o possono avere accesso alla consulenza di statistici e a servizi di supporto all'analisi, ove necessario. Spesso, le difficoltà insorgono a causa di restrizioni nelle risorse disponibili o di mancanza di tempo da dedicare alla ricerca. Ricevere supporto dalla dirigenza e dal personale clinico senior può aiutare a ottenere del tempo "protetto" per intraprendere la ricerca.

Il supporto finanziario alla ricerca è un aspetto importante e vi sono varie fonti a cui poter attingere per ottenere le risorse necessarie. Alcuni istituti supportano l'iscrizione a corsi di diploma post-laurea (master o dottorato), con il vantaggio aggiunto di poter godere di una formazione e supervisione costante. Associazioni/Organizzazioni infermieristiche sia nazionali che internazionali, come la European Oncology Nursing Society (EONS), offrono la possibilità di chiedere sovvenzioni di ricerca. Informazioni su altre risorse disponibili possono essere ottenute, per esempio, presso i dipartimenti nazionali della salute e gli enti di ricerca sanitaria; tuttavia, è un aspetto che va approfondito, perché variabile da Paese a Paese.

L'identificazione di argomenti di interesse da indagare attraverso la ricerca e lo sviluppo del quesito di ricerca può essere un lavoro di squadra. Tutti i professionisti sanitari avranno il proprio punto di vista su ciò che è importante e, eventualmente, su come poterlo studiare. Coinvolgendo altri membri del personale nel processo di ricerca, si crea un senso di partecipazione per cui il progetto diventa proprietà e interesse di tutti, anziché di un solo individuo. Si tratta di un aspetto importante quando si considerano le questioni pratiche del fare ricerca, poiché risulta particolarmente impegnativo se una sola persona deve occuparsi di tutto. La pianificazione della ricerca può inoltre trarre beneficio dal coinvolgimento dell'utente (per es., il paziente) in termini di consigli su, per esempio, il disegno dello studio, le strategie di arruolamento e i metodi di raccolta dei dati che potrebbero o meno funzionare.

È possibile cercare supporto anche da una gamma più ampia di fonti, per esempio istituti accademici locali, università o altri centri impegnati nella conduzione di studi multicentrici. La conoscenza della letteratura e il contatto con esperti del settore possono essere utili nel caso in cui i quesiti o le idee non siano chiari. Anche altri gruppi professionali che potrebbero avere un interesse particolare verso una data malattia o un particolare intervento, come l'EBMT Nurses Group (NG), possono essere una risorsa utile. L'EBMT NG Research Committee, infatti, promuove la collaborazione con i ricercatori al fine di incoraggiare la presentazione di idee e obiettivi di ricerca in un contesto più ampio. Per maggiori dettagli, consultare il sito Web: <http://www.ebmt.org/Contents/Nursing/WhoWeAre/NursingCommittes/Pages/default.aspx>.

16.4 Interpretazione della ricerca infermieristica

Al fine di completare con successo un progetto, a prescindere dal criterio di appartenenza (audit, valutazione dei servizi o ricerca), è importante identificare tutti i lavori già condotti nel campo di interesse. Un'analisi preliminare per individuare le ricerche pertinenti più importanti e una valutazione critica della letteratura esistente agevoleranno l'identificazione delle conoscenze attualmente disponibili e, di conseguenza, degli studi utilizzabili come riferimento per ulteriori lavori (per es., per svolgere un audit basato sulle migliori pratiche). Inoltre, consentiranno di identificare le lacune di conoscenza esistenti e forniranno un'indicazione precisa delle aree in cui la ricerca potrebbe contribuire a sviluppare la nostra comprensione.

Per poter interpretare la ricerca infermieristica e valutarne l'importanza, è necessario conoscere le diverse metodologie. In questo modo, il potenziale ricercatore potrà capire con sicurezza se la metodologia e il disegno dello studio selezionati erano appropriati per rispondere al quesito di ricerca e, di conseguenza, disporrà di un indicatore della qualità e affidabilità dei risultati presentati.

La valutazione della qualità della letteratura esistente può essere complessa e richiedere tempo, ma una revisione approfondita può orientare la direzione della ricerca futura e le scelte

metodologiche. Sono disponibili diverse liste di controllo che possono agevolare la valutazione della ricerca, come il documento Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) per gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT), gli strumenti del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) e la dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Un articolo pubblicato di solito prevede una serie di sezioni, ovvero titolo, abstract, introduzione (compresi gli obiettivi dello studio), metodi (compresa la dichiarazione di approvazione etica), risultati, discussione, indicazione delle fonti di finanziamento e bibliografia. L'abstract contiene le informazioni fondamentali sintetizzate, fornendo al lettore un'indicazione circa l'attinenza dell'articolo al campo di interesse. L'articolo principale contiene una descrizione più dettagliata. L'introduzione, per esempio, deve offrire una panoramica della letteratura precedente per "inquadrare il contesto" e indicare il rationale dello studio e i conseguenti scopi/obiettivi. Le sezioni dei metodi e dei risultati richiedono al lettore di effettuare una valutazione critica delle strategie di campionamento e arruolamento, compresi, ove appropriato, i calcoli effettuati per garantire l'inserimento di un numero sufficiente di soggetti, il "calcolo della potenza", necessario per generare risultati significativi, i metodi di raccolta dati e l'analisi dei risultati, tutti aspetti che forniscono informazioni sulla qualità metodologica complessiva e, di conseguenza, sull'affidabilità dei risultati dello studio. La sezione della discussione fornisce un riepilogo dei risultati e la loro interpretazione, spesso attraverso il confronto con altre ricerche pertinenti. Deve inoltre descrivere i limiti della ricerca e le sue implicazioni sia per la ricerca futura che per la pratica clinica.

È difficile che uno studio di ricerca non presenti alcun difetto; una riflessione aperta e critica dei limiti aiuterà a giudicarne l'impatto sulla qualità dei risultati e, possibilmente, sulla loro generalizzabilità. Allo stesso modo, i suggerimenti offerti per la conduzione di studi futuri eventualmente necessari e le implicazioni per la pratica clinica possono essere utilizzati a convalida di un lavoro di ricerca proposto. L'analisi della bibliografia può consentire di identificare i lavori recenti, così da evitarne la ripetizione, nonché studi più datati, ma ancora

rilevanti e in grado di fornire molte informazioni. Un elenco di riferimenti bibliografici costituito principalmente da fonti vecchie o obsolete potrebbe essere indicativo di una ricerca basata su informazioni non aggiornate o della necessità di approfondire maggiormente la tematica in questione. Analogamente, la presenza di riviste sottoposte a revisione tra pari conferma lo svolgimento di una ricerca approfondita sull'argomento.

16.5 Ricerca infermieristica

16.5.1 Il quesito di ricerca

Una volta identificato l'argomento generale, è importante restringerlo a un'area di interesse più specifica. Chiedere aiuto a un bibliotecario per individuare la letteratura pertinente come esercizio di lettura preliminare consente di acquisire una maggiore comprensione dell'argomento. Per restringere il campo d'azione, può essere utile confrontarsi sull'argomento con i colleghi, collaborare con un team e utilizzare le fonti di supporto precedentemente descritte. Formulare il quesito di ricerca significa ripensare il proprio argomento come una domanda. Il quesito di ricerca deve essere chiaro, centrato ed etico,

sui diversi aspetti di interesse che si intende indagare. La sua costruzione richiede chiarezza e specificità, al fine di individuare le evidenze giuste da utilizzare nella pratica. Il quesito deve essere specifico. A quale tipo di gruppo di pazienti si è interessati? Si intende utilizzare un test specifico come intervento, oppure un gruppo ampio di test? Se l'obiettivo è un miglioramento degli esiti, quali sono alcuni esempi di tali esiti?

16.5.2 Disegni della ricerca infermieristica

Una volta definito chiaramente il quesito, la fase successiva consiste nell'identificare la metodologia appropriata per darvi risposta nel modo più efficace. Il disegno della ricerca deve essere pertinente al quesito, lasciando che la natura dello stesso guidi la scelta dell'approccio. I quesiti di ricerca possono essere esplorativi (ovvero, senza una teoria a priori in merito all'esito), mirando a indagare su un fenomeno poco conosciuto e sulla sua percezione da parte di un gruppo di individui. Questo tipo di quesito si presta a interviste approfondite e a un approccio di ricerca di tipo qualitativo. Se il quesito di ricerca riguarda, per esempio, l'efficacia di un nuovo intervento rispetto allo standard di cura, può essere più appropriato uno studio randomizzato controllato.

Esistono due categorie principali di ricerca: la ricerca di base, utilizzata per ottenere dati empirici (per es., studi di laboratorio), che difficilmente potrà essere immediatamente applicabile alla pratica clinica, e la ricerca applicata, che in genere attiene direttamente al contesto clinico. La ricerca infermieristica tende a essere una ricerca applicata.

La ricerca può anche essere classificata in sperimentale o non sperimentale. Sebbene il gold standard dell'evidenza suggerito sia l'approccio sperimentale di un RCT, non è sempre possibile o appropriato utilizzare questo approccio, per esempio, laddove la randomizzazione possa essere contraria all'etica. Ciò non significa che le tipologie di ricerca diverse dagli RCT siano prive di valore; al contrario, una ricerca ben condotta andrà sempre ad arricchire la base di conoscenze e gli studi che utilizzano metodologie più esplorative spesso fungono da base per la conduzione di studi clinici. Gli

Riquadro 16.2 PICO: Esempio pratico, Aslam e Emmanuel (2010)

P: paziente, problema o popolazione	P: riceventi di TCSE allogenico
I: intervento	I: presenza di uno psicologo
C: confronto	C: nessuno psicologo presente
O: outcome (esito)	O: effetto sul disagio psicologico

Esempio di quesito utilizzando il PICO:
Nei riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (P), qual è l'effetto della presenza di uno psicologo nel team multidisciplinare (I) rispetto a nessuno psicologo (C) sul disagio psicologico (O)?

nonché, ovviamente, riguardare un argomento che si presti alla conduzione di una ricerca. L'acronimo "PICO" è un promemoria utilizzato per aiutare a chiarire il quesito clinico (Riquadro 16.2). Funge da quadro generale, richiedendo una riflessione

approcci comuni alla ricerca infermieristica includono la ricerca descrittiva o esplorativa (per es., basata sull'impiego di questionari), gli studi di correlazione e gli approcci sperimentali e quasi sperimentali.

16.5.3 Revisioni della letteratura

Alla luce del numero sempre crescente di ricerche prodotte e pubblicate, è possibile che a certi quesiti di ricerca sia già stata data risposta; a volte però manca un documento unico che fornisca una sintesi, valutazione critica e interpretazione complessiva dei singoli

studi. È in questo ambito che le revisioni della letteratura mirate a definire la base di evidenza diventano esse stesse fonti di ricerca. Il numero delle revisioni sistematiche condotte nel campo dell'assistenza infermieristica è aumentato. Esse utilizzano strategie volte a limitare l'errore sistematico ("bias") e a valutare e sintetizzare criticamente, in modo sistematico, gli studi pertinenti di interesse (Greener and Grimshaw 1996). Ciò significa avere obiettivi chiari per la revisione, criteri per l'inclusione negli studi, un approccio organizzato alla ricerca delle banche dati e un metodo chiaramente definito per la valutazione critica, l'analisi e la successiva sintesi dei dati. Le revisioni sistematiche possono combinare i risultati di ricerca provenienti da singoli studi più piccoli al fine di offrire una panoramica più ampia dei risultati, nell'ambito della quale eventuali risultati "minori" rilevati possono essere enfatizzati o messi in discussione. Il riquadro 16.3 descrive due esempi di revisioni sistematiche condotte nell'ambito del TCSE.

Riquadro 16.3 Revisioni sistematiche nell'ambito del TCSE

La revisione di Chaudhry et al. (2016) ha analizzato l'incidenza di mucosite orale (MO) e i relativi esiti in pazienti sottoposti a TCSE allogenico, nonché l'associazione di tale complicanza con i regimi di condizionamento. Sono stati inclusi 8 studi (395 pazienti) sui regimi di condizionamento mieloablativi e 6 studi (245 pazienti) sono stati inclusi per quanto riguarda i regimi di condizionamento ad intensità ridotta (RIC). Il 79,7% e 71,5% dei pazienti trattati rispettivamente con regimi mieloablativi e regimi di condizionamento ad intensità ridotta ha manifestato mucosite grave (definita come mucosite di grado 2-4 oppure di grado 3 e 4, a seconda della definizione di gravità utilizzata negli studi). L'uso di regimi RIC è risultato associato a un'alta incidenza di MO, simile a quella dei regimi mieloablativi.

Riley et al. (2015) hanno esaminato gli effetti della crioterapia orale in pazienti oncologici in trattamento. A tal fine, hanno preso in considerazione 14 RCT, per un totale di 1280 partecipanti analizzati. Dalla revisione è emerso che dopo la somministrazione di melfalan ad alte dosi in fase pre-TCSE, la crioterapia riduce notevolmente l'incidenza di mucosite orale. Tuttavia, non è stato possibile rilevare le dimensioni di tale riduzione.

16.5.4 Ricerca quantitativa, qualitativa e a metodi misti

I metodi di ricerca vengono generalmente suddivisi in tre gruppi: quantitativi, qualitativi e misti. La ricerca quantitativa si concentra in particolare sulla verifica di ipotesi e sulle relazioni tra variabili (fattori che vengono modificati all'interno di un disegno sperimentale, come il tipo di collutorio utilizzato nell'igiene orale, oppure influenzati da tali cambiamenti, per es., il livello di dolore orale/mucosite) e prevede l'uso di strumenti di misurazione (per es., scale del dolore) per ottenere dati numerici che possano essere sottoposti ad analisi statistica (Creswell 2014). A titolo esemplificativo, sono quantitativi i disegni che producono dati numerici, come esperimenti o studi clinici (spesso sponsorizzati da aziende farmaceutiche o da gruppi accademici che coordinano progetti di ricerca), osservazioni (che analizzano le frequenze) e sondaggi con domande chiuse (basati sull'uso di questionari compilabili di persona, online o per telefono). All'altra estremità dello spettro, la ricerca qualitativa si concentra sulla comprensione dei significati e delle esperienze degli esseri umani, anche all'interno di un dato contesto (Kielmann et al. 2011). I ricercatori che utilizzano questi

Riquadro 16.4 Ricerca a metodi misti nell'ambito del TCSE

Niederbacher et al. (2012) hanno esaminato la qualità della vita (QoL) dopo TCSE allogenico. Quarantaquattro pazienti sono stati monitorati e seguiti in follow-up per almeno 3 mesi dopo il trapianto. La qualità della vita è stata valutata con il questionario "Chronic Illness Therapy–Bone Marrow Transplantation" (versione 4) in tutti i pazienti, e con interviste semi-strutturate e orientate al problema in sette soggetti. Gli autori hanno confrontato i risultati delle due parti, quantitativa e qualitativa, mediante triangolazione, un metodo volto ad aumentare l'affidabilità dei risultati attraverso l'utilizzo di due o più misure indipendenti (Bryman 2008). I risultati hanno suggerito che <25% dei pazienti era altamente soddisfatto della propria QoL, con punteggi inferiori osservati nelle donne rispetto agli uomini. È stata individuata una correlazione positiva tra il periodo post-TCSE e la QoL ($r_s = 0,338$, $P = 0,025$), soprattutto per quanto riguarda gli aspetti sociali/familiari ($r_s = 0,411$, $P = 0,006$) e il benessere emotivo ($r_s = 0,306$, $P = 0,043$). Le interviste, tuttavia, hanno rivelato l'esistenza di dipendenza e incapacità di lavorare, riconoscendo anche, nel contempo, l'importanza del supporto di familiari e professionisti sanitari, e un cambiamento nelle priorità. Utilizzando un approccio a metodi misti, gli autori sono stati in grado di concludere che le parti comparative dello studio, qualitativa e quantitativa, mostravano risultati equivalenti.

metodi non hanno alcuna teoria su cui basare il loro lavoro; possono piuttosto utilizzare i risultati ottenuti per sviluppare una teoria. Esempi di dati qualitativi sono le interviste, i gruppi di discussione e i dati secondari (come resoconti o rapporti scritti). Sia gli approcci quantitativi che quelli qualitativi hanno aspetti positivi e negativi, e tra questi due estremi si situa un approccio alla ricerca più recente detto "a metodi misti". La

combinazione di metodi qualitativi e quantitativi di raccolta dei dati mira a trarre beneficio dai vantaggi di ciascun approccio, così da fornire un metodo solido di validazione e approfondimento dei risultati. I metodi misti possono essere utilizzati all'interno di uno studio o nell'ambito di un programma di ricerca; se ne riporta un esempio nel Riquadro 16.4.

16.5.5 Classificazioni della ricerca in base al tempo

La ricerca può essere classificata anche in base al tempo in cui viene condotta, potendo comprendere studi retrospettivi, studi prospettici e ricerche trasversali e longitudinali.

Riquadro 16.5 Studi trasversali nell'ambito del TCSE

Dyer et al. (2016) hanno valutato la sessualità di 421 sopravvissuti a TCSE australiani (57% di sesso maschile, 43% di sesso femminile), descrivendo un quadro di inattività sessuale nel 12% dei sopravvissuti sia di sesso maschile che femminile e difficoltà sessuali nel 51% e 66% dei sopravvissuti sessualmente attivi rispettivamente di sesso maschile e femminile. Gli uomini hanno riferito disfunzione erettile (80%) e diminuzione della libido (62%), mentre le donne hanno segnalato perdita della libido (83%), dolore durante il rapporto sessuale (73%), secchezza vaginale (73%), minor piacere sessuale (68%), stenosi vaginale (34%) e irritazione vaginale (26%). Dall'analisi delle associazioni è emersa un'associazione significativa dell'età e della presenza di cGvHD con la disfunzione sessuale. Questo studio è comunque il più ampio finora condotto; un suo punto debole è la mancanza di un disegno prospettico. In definitiva, non è possibile trarre delle conclusioni circa l'evoluzione della funzione sessuale nel tempo. Alcuni esiti possono essere meglio valutati con un disegno di tipo prospettico.

16.5.6 Disegno sperimentale trasversale

Gli studi trasversali sono studi osservazionali che raccolgono i dati di un gruppo di individui simili (coorte) o di una popolazione rappresentativa in un determinato momento o nell'arco di

Riquadro 16.6 Studi longitudinali nell'ambito del TCSE

Kupst et al. (2002) hanno condotto uno studio longitudinale prospettico sul funzionamento cognitivo e psicosociale in pazienti pediatrici sottoposti a TCSE. I bambini sono stati valutati in tre momenti: prima del trapianto e a 1 e 2 anni dopo il TCSE. Centocinquantatré bambini e adolescenti sono stati esaminati prima del TCSE e a 1 anno, con dati a 2 anni disponibili per 74 bambini. Sono state condotte analisi longitudinali dei dati di Wechsler IQ mediante test longitudinale esatto (100 bambini) e analisi della varianza per misure ripetute (52 bambini). I risultati della valutazione cognitiva hanno indicato (1) una stabilità dei punteggi IQ nel tempo e (2) che il predittore più forte era il funzionamento cognitivo pre-TCSE. I risultati della valutazione psicosociale hanno indicato (1) una bassa prevalenza di problemi comportamentali e sociali, (2) una stabilità del funzionamento nel tempo e (3) un forte valore predittivo del funzionamento pre-TCSE rispetto al funzionamento successivo.

un certo periodo di tempo. Possono essere descrittivi ed essere utilizzati per valutare un determinato disagio associato a una malattia o un trattamento in una popolazione definita. Si tratta di studi rapidi, facili da condurre e utili per generare ipotesi; un esempio è fornito nel Riquadro 16.5. Un elemento di debolezza è la difficoltà nell'accertare il verificarsi dell'esito e nell'interpretare le associazioni.

Riquadro 16.7 Studi prospettici nell'ambito del TCSE

Syrjala et al. (2008) hanno pubblicato il più esteso studio longitudinale relativo ai cambiamenti nella funzione sessuale durante i 5 anni successivi al TCSE, descrivendo l'esistenza di problemi sessuali nel 46% dei pazienti di sesso maschile e nell'80% delle pazienti di sesso femminile a 5 anni dal trapianto. Sia gli uomini che le donne hanno mostrato un declino della funzione sessuale media dal periodo pre-trapianto a 6 mesi dopo il trapianto. Nelle donne, non è stato osservato alcun miglioramento entro 5 anni rispetto ai livelli a 6 mesi dal trapianto, mentre gli uomini sono migliorati significativamente entro 2 anni. Un elemento di debolezza di questo studio è che la misurazione basale era eseguita prima del trapianto; idealmente, la misurazione basale dovrebbe essere acquisita prima della chemioterapia di induzione.

Crooks et al. (2014) hanno condotto uno studio per stabilire se l'uso di uno strumento di screening a voce singola e di un elenco di problemi potesse consentire di monitorare il disagio e le relazioni dei pazienti. A tutti i pazienti consecutivi in lista per un trapianto allogeneico tra il 15 gennaio 2012 e il 17 dicembre 2012 che hanno fornito il proprio consenso dopo opportuno colloquio informativo è stato consegnato un pacchetto comprendente una breve scheda demografica, un termometro del disagio e un elenco di problemi. Il campione finale includeva 37 pazienti, di età pari circa a 54 anni (range 32-66 anni) e prevalentemente di sesso maschile (62% rispetto al 38% di sesso femminile). Il disagio è stato misurato al momento del colloquio pre-trapianto, alla dimissione e a 3 e 6 mesi dopo la dimissione. Utilizzando come criterio un punteggio soglia di disagio pari a 4, il 59% è risultato presentare un disagio clinicamente significativo al punto temporale 1, il 58% alla dimissione, il 43% a 3 mesi e il 19% a 6 mesi. I risultati dimostrano che l'uso di uno strumento di screening a voce singola e di un elenco di problemi per monitorare il disagio psicosociale nel tempo è un potenziale metodo di coordinamento dell'assistenza e gestione dei problemi.

16.5.7 Disegno sperimentale longitudinale

Gli studi longitudinali rappresentano un'alternativa a quelli trasversali, in quanto prevedono una raccolta ripetuta dei dati relativi agli *stessi* soggetti durante il periodo dello studio. Di conseguenza, la ricerca longitudinale può estendersi nell'arco di molti anni o persino decenni, a seconda degli obiettivi dello studio. Un esempio di studio longitudinale è fornito nel Riquadro 16.6.

16.5.8 Disegno sperimentale prospettico

Lo studio con disegno prospettico è un tipo particolare di studio osservazionale che segue un gruppo di individui simili (coorte) nel tempo e, idealmente, inizia l'arruolamento prima

dell'esposizione (basale), per poi monitorare la coorte nell'arco di un certo periodo di tempo (longitudinalmente) al fine di stabilire se e quando l'esposizione (per es., al TCSE) modifichi gli esiti. In questo modo, è possibile identificare più associazioni tra "fattori di rischio" ed esiti; alcuni esempi di studi prospettici sono forniti nel Riquadro 16.7.

16.5.9 Disegno sperimentale retrospettivo

Gli studi retrospettivi sono studi che guardano indietro, spesso attraverso l'esame di cartelle cliniche o registri pazienti. Raccolgono informazioni ed esaminano variabili in relazione a un esito (per es., la sopravvivenza) stabilito all'inizio dello studio, al momento della stesura del protocollo. Questa metodologia è utile se l'esito di interesse non è comune e un'indagine prospettica dovrebbe essere troppo ampia per essere fattibile. Gli studi retrospettivi possono essere condotti prima dell'inizio di uno studio prospettico più mirato al fine di validare il campo di studio. Un esempio di studio retrospettivo è fornito nel Riquadro 16.8.

Riquadro 16.8 Studi retrospettivi nell'ambito del TCSE

Aoudjhane et al., per conto dell'Acute Leukemia Working Party dell'EBMT (2005), hanno confrontato i risultati di pazienti trattati con regimi di condizionamento ad intensità ridotta (RIC) prima di un TCSE HLA-identico con quelli di pazienti sottoposti a TCSE con regime mieloablato (MA) in una popolazione affetta da leucemia mieloide acuta (LMA) di età superiore a 50 anni. Gli esiti di 315 riceventi di TCSE RIC sono stati confrontati retrospettivamente con quelli di 407 riceventi di TCSE MA. Nell'analisi multivariata, l'incidenza di GvHD acuta (II-IV) e la mortalità correlata al trapianto sono risultate significativamente diminuite ($P = 0,01$ e $P < 10^{-4}$, rispettivamente) dopo trapianto RIC, a fronte di un aumento significativo dell'incidenza di recidiva ($P = 0,003$). La sopravvivenza libera da leucemia non è apparsa statisticamente diversa tra i due gruppi. Questi risultati possono gettare le basi per studi prospettici che confrontino il RIC con altre strategie di trattamento nella LMA del paziente anziano.

16.6 Questioni etiche nella ricerca infermieristica

La tutela dei partecipanti è un aspetto fondamentale durante tutto il processo di ricerca. Indicazioni circa la conduzione etica degli studi clinici sono fornite sia a livello locale, all'interno degli istituti, sia a livello nazionale e internazionale e si basano su documenti chiave come il Codice di Norimberga (1996) e la Dichiarazione di Helsinki (2002). Tra i metodi finalizzati a tutelare i diritti umani vi sono il processo di acquisizione del consenso informato da ogni potenziale partecipante a uno studio e la verifica di qualsiasi studio e della relativa documentazione da parte di un comitato etico indipendente.

Il processo di consenso informato non si riduce all'apposizione di una firma su un documento. I partecipanti devono essere informati circa le implicazioni della partecipazione allo studio, i potenziali rischi e benefici, gli strumenti per la protezione dell'anonimato e della privacy,

la volontarietà della partecipazione e il diritto di revocare il consenso alla partecipazione in qualsiasi momento senza subire conseguenze negative. Queste informazioni sono generalmente contenute in un foglio informativo per il partecipante (FIP) e modulo di consenso informato (CI), documenti che vengono esaminati anche dal comitato etico indipendente. I potenziali partecipanti devono ricevere questi documenti e avere il tempo di leggere e assimilare le informazioni, nonché l'opportunità di discutere e porre domande in modo da acquisire una comprensione chiara e completa di tutti gli aspetti dello studio. Lo scopo dei comitati etici, tuttavia, è garantire che gli interessi del partecipante siano tenuti in considerazione nel momento in cui uno studio viene valutato ai fini dell'approvazione. Ciò include la valutazione dell'eticità dello studio e della completezza e adeguatezza di documenti come il FIP e il CI, nonché la revisione di aspetti del disegno per garantire una corretta conduzione dello studio.

Le considerazioni etiche nella ricerca infermieristica sono talvolta piuttosto complesse e il presente capitolo ne fornisce soltanto una panoramica semplificata. La necessità di ottenere l'autorizzazione a condurre una ricerca deve essere discussa a livello locale con le unità di ricerca e sviluppo o con la segreteria del comitato etico locale, che in genere sarà in grado di fornire indicazioni sui tipi di autorizzazione necessari per il tipo di ricerca che si intende intraprendere. In alcuni casi, può essere richiesta anche l'approvazione degli enti regolatori nazionali. La ricerca non può essere intrapresa fino a che non siano state ricevute e documentate tutte le autorizzazioni necessarie. Il processo di approvazione può essere lungo laddove si renda necessario apportare emendamenti ai documenti o persino ai protocolli di ricerca per dare risposta alle obiezioni sollevate da uno o più organismi di approvazione. Questo potenziale ritardo deve essere preso in considerazione nel momento in cui si pianifica la ricerca.

16.7 Conclusione

Uno dei fattori chiave nella ricerca infermieristica è che lo scopo è quello di produrre risultati e ampliare la base di conoscenze in un modo che

sia rapidamente applicabile alla pratica clinica. In un campo in rapida evoluzione come quello del TCSE, la ricerca aiuta a fornire evidenze su cui basare gli standard di cura, contribuendo così a garantire la sicurezza e l'efficacia della pratica infermieristica in una popolazione di pazienti estremamente vulnerabile. La pianificazione di un potenziale studio è spesso l'aspetto del lavoro che richiede più tempo. Tuttavia, una buona pianificazione è fondamentale per evitare successivi ritardi (per es., nel processo di approvazione etica). Per questo motivo, è fortemente consigliato avvalersi di un lavoro di squadra, così come del supporto di specialisti/ricercatori esperti. Non è compito di questo capitolo fornire dettagli specifici in relazione a tutti gli aspetti del processo di ricerca; piuttosto, l'obiettivo era quello di fornire una guida sui concetti principali da prendere in considerazione al fine di completare con successo un progetto. La ricerca è parte integrante del futuro del TCSE e l'infermiere ha il dovere di prendersi cura dei suoi pazienti impegnandosi in ogni modo possibile. Infine, è importante ricordare che i risultati negativi possono essere altrettanto utili di quelli positivi, se non di più; un eventuale esito di questo tipo non deve dissuadere dalla pubblicazione.

Bibliografia

- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–12.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: a critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47–50.
- Bryman A. *Social research methods*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605–16.

- Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. 4th ed. London: Sage; 2014.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2014;12(1):53–61.
- Declaration of Helsinki. (As amended in Tokyo, Venice, Hong Kong and Somerset West and Edinburgh) October 2000; 2002.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L, Hogg M, Huang G, Tan J, Ward C, Kerridge I. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.
- Greener J, Grimshaw J. Using meta-analysis to summarise evidence within systematic reviews. *Nurse Res*. 1996;4:27–38.
- Kielmann K, Cataldo F, Seely J. *Introduction to qualitative research methodology*. Manual, UK.Gov website; department for international development; 2011.
- Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:609–17.
- Molassiotis A. Nursing research within bone marrow transplantation in Europe: an evaluation. *Eur J Cancer Care*. 1997;6(4):257–61.
- Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F. Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(4):548–59.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>.
- Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*. 2008;111(3):989–96.
- The Nuremberg Code. *Br Med J*. 1996;313:1448. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448>.
- Twycross A, Shorten A. Service evaluation, audit and research: what is the difference? *Evid Based Nurs*. 2014;17(1):65–6.

Open Access Questo capitolo è concesso in licenza in base ai termini della Licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o in qualsiasi formato, purché si riconosca la paternità dell'autore originale (o degli autori) e la fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche.

Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo capitolo sono inclusi nella licenza Creative Commons del capitolo, se non diversamente indicato in una riga di riconoscimento del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons del capitolo e l'uso che si intende farne non è consentito dalle norme di legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright.

