



---

# Handbook

Vol. I

Sezione Infermieri

In collaborazione con





# Prefazione

*“Nella magia della condivisione, nella bellezza del confronto con l’altro si è sempre maestri e allievi allo stesso tempo, questa ricchezza dovremmo insegnarla a chi prenderà il nostro posto in questo mondo”. (Elis)*

---

La professione infermieristica negli ultimi quindici anni ha avuto un’evoluzione straordinaria che nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche ha visto un cambiamento di approccio, metodo, obiettivi e competenze. Il mondo del trapianto ha intercettato questo epocale cambiamento sia a livello nazionale sia a livello europeo, dove l’EBMT è diventato Società Scientifica che ingloba anche gli aspetti di nursing. A livello Italiano, il GITMO da più di 15 anni ha magnificato questa sinergia prevedendo una unica Società per tutte le professionalità del trapianto. Insieme al gruppo infermieristico abbiamo condiviso la necessità di promuovere un approccio professionale che si basi sulle evidenze di letteratura a tutto tondo: dagli studi clinici, alla elaborazione di consensus, alle definizioni delle core competencies. È quindi con grande soddisfazione che oggi presentiamo alla Comunità Scientifica e professionale del Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche Italiano il presente Handbook.

I gruppi di lavoro infermieristici in questi ultimi quattro anni si sono incontrati e confrontati su temi di grande attualità in campo di nursing (e non solo!) ed hanno dato luogo ad elaborati che rappresentano oggi uno strumento formativo e di aggiornamento di grande rilevanza.

Con l’augurio che questo Handbook rappresenti la prima di una lunga serie di tappe ringraziamo Laura Orlando per l’impegno e l’entusiasmo che hanno portato non solo a questo prodotto ma anche ad aver accresciuto, all’interno di un meraviglioso gruppo di infermieri dedicati al trapianto, il metodo scientifico nella professione infermieristica.

*Francesca Bonifazi, Alessandro Rambaldi*

# Indice

---

Prefazione

05

Accessi vascolari centrali

15

Il supporto nutrizionale nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)

27

La mucosite del cavo oro-faringeo

39

La gestione infermieristica della GVHD acuta cutanea

45

Isolamento protettivo

51

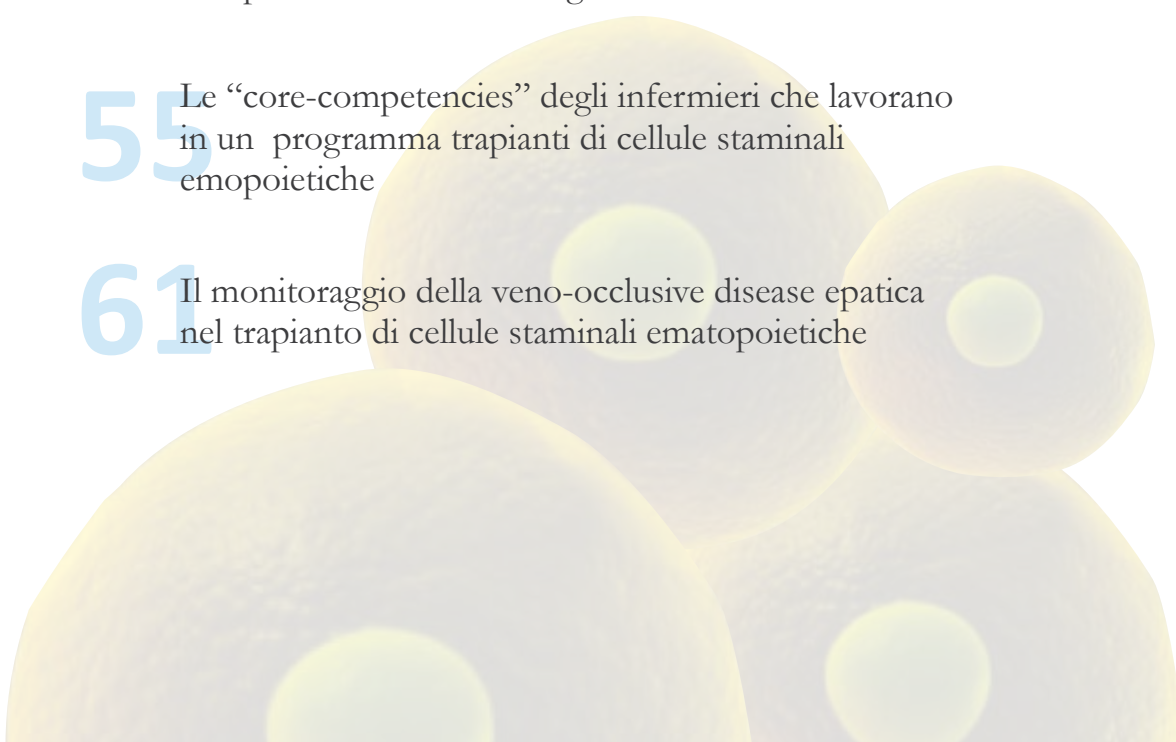
Il processo info-educativo: cosa deve sapere il paziente che si sottoporrà a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche e cosa il caregiver

55

Le “core-competencies” degli infermieri che lavorano in un programma trapianti di cellule staminali emopoietiche

61

Il monitoraggio della veno-occlusive disease epatica nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche



**Angela Lina Trunfio**, USC Ematologia, AO “Papa Giovanni XXIII”, Bergamo; **Stefano Botti**, UOC Ematologia, “ASMN-IRCCS”, Reggio Emilia; **Valentina De Cecco**, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S. Matteo, Pavia; **Antonio Errico**, Centro Trapianti di Midollo Osseo, AOU “Careggi”, Firenze; **Gianpaolo Gargiulo**, Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU Federico II, Napoli; **Laura Orlando**, Unità di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano. Responsabile GITMO Sez. Infermieristica.

## INTRODUZIONE

Per accesso vascolare si intende qualsiasi forma di cateterismo di un vaso venoso o arterioso, avente lo scopo di somministrare prodotti farmacologici o di rimuovere dal sangue sostanze tossiche esogene o endogene.

Per la cura delle principali patologie oncoematologiche è consigliabile garantire un accesso vascolare centrale<sup>(1,2)</sup> sia per ridurre gli eventi avversi che per salvaguardare il patrimonio venoso periferico dagli effetti collaterali relativi alla somministrazione dei farmaci chemioterapici antitumorali<sup>(3)</sup>.

La scelta migliore consiste nel posizionare, al momento della diagnosi e ancora prima di effettuare qualsiasi trattamento, un dispositivo vascolare a lungo termine adeguato non solo al programma terapeutico ma anche alla situazione sociale, lavorativa, familiare ed alle esigenze del paziente stesso<sup>(4,5)</sup>.

Le motivazioni che conducono alla scelta del dispositivo da adottare sono molteplici: potrebbero includere costi, facilità di uso e di gestione, la frequenza di complicanze correlate a differenti tipi di catetere, l'esperienza consolidata di una tipologia di impianto. A volte il dispositivo viene scelto solo per il trattamento del momento (accesso venoso periferico, percutaneo in giugulare, temporaneo in femorale, short term in succlavia, etc...) esponendo il paziente a numerose e ripetute manovre invasive durante il percorso di cura.

Molto spesso i pazienti candidati a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche periferiche (TCSE), sia autologhe che allogeniche, sono stati precedentemente sottoposti a cicli chemioterapici per il controllo della malattia: è proprio in questa fase del programma terapeutico che l'introduzione di un catetere venoso centrale è indispensabile per l'effettuazione della procedura di trapianto. L'accesso venoso è necessario per somministrare, durante la fase del condizionamento al trapianto, la chemioterapia citoriduttrice ad alto dosaggio contemporaneamente a grandi quantità di liquidi e farmaci per il controllo degli effetti collaterali e tossici della terapia ablativa; viene impiegato, quindi, per l'infusione delle cellule staminali ematopoietiche. Durante le fasi di aplasia e ripresa midollare il catetere è indispensabile per l'infusione di farmaci quali elettroliti, antibiotici, cortisonici, immunosoppressori, emoderivati, nutrizione parenterale totale, per il monitoraggio dei valori ematochimici ed infine per il successivo follow-up, che per i pazienti allotrapiantati, si protrae per diversi mesi, durante i quali l'insorgenza di complicanze legate al trapianto, spesso molto impegnative, è frequente.

## COSA SONO E COME CLASSIFICARLI

L'accesso venoso centrale si ottiene attraverso l'incannulamento delle vene giugulare interna, succlavia o femorale, ma può essere ottenuto utilizzando anche siti periferici, tipicamente le vene basilica, brachiali o cefalica come nel caso del catetere venoso centrale ad inserimento periferico (PICC).

I dispositivi venosi sono considerati “centrali” se la loro punta è posizionata in prossimità della giunzione cavo atriale (tra 1/3 inferiore della vena cava superiore e la parte superiore dell'atrio destro), mentre i dispositivi impiantati attraverso la vena femorale, per essere utilizzati come “centrali”, devono avere la punta posizionata in vena cava inferiore (sotto le vene renali ma sopra la biforcazione iliaca).

Non esiste al momento una nomenclatura standard per i dispositivi vascolari centrali: spesso vengono identificati in base al numero di lumi (monolume, bilume, trilume), alla sede di posizionamento (femorale, giugulare, succlavia), al marchio (Hohn, Hickman, Broviac, Groshong) o alla categoria (PICC). Queste classificazioni non sono corrette in quanto un determinato tipo di dispositivo può avere diversa sede di impianto, il numero dei lumi dà poche informazioni ed il marchio è spesso usato per riferirsi ad una intera categoria<sup>(6)</sup>. Possono anche essere classificati in base alla loro durata in dispositivi a breve, medio e lungo termine.

La classificazione più idonea potrebbe essere quella che fa riferimento alle caratteristiche del dispositivo, pertanto avremo<sup>(6)</sup>:

### 1. Dispositivi non tunnellizzati senza cuffia - PICC

### 2. Dispositivi tunnellizzati cuffiati

### 3. Dispositivi totalmente impiantabili

#### 1. Dispositivi non tunnellizzati senza cuffia - PICC

A questa categoria appartengono i Cateteri Venosi Centrali (CVC) tipicamente utilizzati in area critica: vengono inseriti per via percutanea nelle vene giugulare interna, succlavia o femorale mediante venipuntura diretta con la punta posizionata in sede centrale.

Questi dispositivi sono inseriti dal personale medico. Il rischio di pneumotorace o altre complicanze legate al posizionamento sono talmente elevati che per l'impianto occorre essere in un ambiente dove gli interventi in urgenza sono possibili.

Anche il rischio di infezione è più alto per questo tipo di cateteri rispetto ad altri dovuto alla tecnica di inserzione (venipuntura diretta) ed incrementata dal fatto che la flora batterica sulla cute del sito di impianto è maggiore rispetto al resto del corpo. Pertanto, nonostante l'accurata tecnica di pulizia, i batteri hanno maggior probabilità di essere presenti nel sito di inserzione e migrare attraverso il CVC nel circolo.

**Vantaggi:** rapida procedura di posizionamento, facile accesso, disponibili con numero di lumi da 1 a 5, possono essere *power*

*injectable*, cioè “rinforzati” ed utilizzabili per l’infusione del Mezzo di Contasto (Mdc) in quanto supportano la pressione degli iniettori fino a 330 psi, procedura di rimozione facile e rapida, utilizzo per infusioni multiple di tutti i tipi di farmaci, possibile la dialisi e l’aferesi, nessuna difficoltà d’uso una volta inserito.

**Svantaggi:** richiedono dispositivi di fissaggio, meno stabili rispetto ai CVC tunnellizzati, occorre frequente manutenzione, la posizione esterna è esteticamente poco accettata, utilizzo più breve rispetto ai CVC tunnellizzati o totalmente impiantabili.

Alla categoria dei dispositivi non tunnellizzati senza cuffia appartengono i PICC: cateteri venosi centrali ad inserzione periferica. I PICC sono sistemi venosi a medio termine destinati ad un utilizzo sia continuo che discontinuo, sia intra che extra ospedaliero, per un periodo compreso tra 1 e 6 mesi.

Sono costituiti da materiale ad alta biocompatibilità (poliuretano/silicone), possono essere power injectable, disponibili con calibro compreso tra 3 e 6 Fr, con numero di lumi da 1 a 3.

Vengono inseriti, nel paziente adulto e pediatrico attraverso l’incannulamento di una vena periferica dell’arto superiore (basilica, brachiali o cefalica).

**Vantaggi:** minore rischio di complicanze legate all’impianto (pneumotorace, emotorace), minor rischio di complicanze infettive batteriemiche e di trombosi venosa centrale, può essere posizionato, anche bed side, da personale infermieristico adeguatamente addestrato.

**Svantaggi:** basso flusso di infusione a caduta, alta incidenza al malposizionamento, maggior incidenza di flebiti superficiali, maggior incidenza di dislocazioni (fino al 10%).

I dispositivi non tunnellizzati sono spesso considerati cateteri temporanei ma il loro utilizzo può essere prolungato per motivi clinici.

Infatti è la condizione clinica del paziente che può determinare questa situazione piuttosto che le caratteristiche del dispositivo. Fanno eccezione i dispositivi utilizzati in area critica dove il rischio di infezione aumenta drammaticamente dopo 5 giorni dal posizionamento.

In questi casi l’utilizzo dei dispositivi impregnati con clorexidina/sulfadiazina o con rifampicina/minociclina può diminuire significativamente il tasso di infezione<sup>(7)</sup>.

Come per tutti i CVC un attento monitoraggio del paziente è fondamentale: il dispositivo vascolare deve essere rimosso non appena non è più considerato necessario per la terapia e nel caso in cui si sospetti un’infezione<sup>(7)</sup>.

## 2. Dispositivi tunnellizzati con cuffia

Comunemente conosciuti come “Hickman”, “Broviac”, “Raff” o “Groshong”, si trovano sul mercato fin dal 1969, sono spesso utilizzati nel trattamento di patologie ematologiche, in particolare in ambito di trapianto di midollo, per la somministrazione della nutrizione parenterale totale a domicilio e per tutti i pazienti che necessitano trattamenti per lunghi periodi.

Disponibili nelle tipologie da 1 a 3 lumi, sono costituiti da materiale non rigido, come silicone e poliuretano, ed hanno minore probabilità di traumatizzare l’intima della vena rispetto al polietilene rigido che viene utilizzato per i cvc non tunnellizzati.

I CVC tunnellizzati, sono posizionati attraverso una vena del collo, del torace o dell’inguine, con un tunnel sottocutaneo il sito di uscita (situato di solito sul torace), si trova lontano da quello della venipuntura. Il fissaggio è garantito da un manicotto in dacron situato a pochi cm dal sito di uscita: il tessuto sottocutaneo cresce intorno al manicotto in un periodo di circa 4 settimane, garantendo stabilità ed una protezione aggiuntiva alle infezioni CVC correlate.

**Vantaggi:** tecnica di impianto moderatamente semplice, più stabili rispetto ai dispositivi non tunnellizzati, possono essere riparati in caso di danneggiamento/rottura del tratto esterno, possono essere utilizzati per lungo tempo, nessuna difficoltà d’uso dopo posizionamento, utilizzabili per infusioni multiple di farmaci, possibilità (per alcune tipologie) di esecuzione dialisi ed aferesi.

**Svantaggi:** sono esterni e quindi difficili da mascherare, richiedono una cura settimanale e per molti pazienti cronici la presenza di un dispositivo venoso esterno determina un costante ricordo della malattia; esiste restrizione nella pratica di alcune attività, come il nuoto e l’igiene corporea in vasca da bagno.

## 3. Dispositivi totalmente impiantati (PORT)

Utilizzato per la prima volta nel 1982, il PORT è diventato il dispositivo di elezione per i pazienti oncologici, in modo particolare per coloro che necessitano di terapie intermittenti e programmate per un lungo periodo.

Il PORT, oltre ad essere costituito dello stesso materiale, è simile ai CVC tunnellizzati con la differenza che è collegato ad un serbatoio situato interamente sotto la cute (non c’è exit site). Il serbatoio è ancorato alla fascia muscolare in una tasca cutanea chiusa sopra di esso.

L’accesso al PORT avviene esclusivamente tramite un ago speciale, non carotante (ago di Huber) che viene inserito attraverso la cute nel setto del dispositivo.

Il posizionamento, effettuato in sala operatoria, avviene prevalentemente tramite approccio in vena giugulare o succlavia.

**Vantaggi:** lunga durata di utilizzo, poca manutenzione, poca o nulla modifica dell’immagine corporea, poche o nulle limitazioni di attività fisica.

**Svantaggi:** alto costo, procedura invasiva per il posizionamento e la rimozione, necessità di programmazione per il posizionamento e di conseguenza dell’inizio della terapia, necessità di aghi speciali per l’accesso al serbatoio, non indicato per pazienti agofobici.

## VALUTAZIONE E SELEZIONE

Per tutti i pazienti che richiedono un accesso vascolare, indipendentemente dalla durata della terapia, è necessario pianificare un approccio strutturato, per facilitare una valutazione globale del paziente e lo sviluppo di un piano di cura dell’accesso vascolare prima dell’inizio della terapia (livello II b)<sup>(8)</sup>.

Per determinare il tipo più appropriato di dispositivo vascolare l’infermiere deve considerare i seguenti fattori<sup>(8)</sup>:

- Terapia prescritta - Livello Ib
- Durata della terapia - Livello Ib

- Valutazione fisica - Livello IV
- Anamnesi del paziente - Livello IV
- Sistema di supporto/risorse - Livello IV
- Disponibilità del dispositivo- Livello IV
- Preferenza del paziente - Livello IV

L'infermiere discuterà le opzioni disponibili per la scelta del dispositivo vascolare con il paziente ed il caregiver. La selezione del dispositivo vascolare è un processo collaborativo tra l'infermiere, il paziente, il medico e gli altri membri del team di assistenza, tuttavia, l'infermiere ha il ruolo di educare e sostenere il paziente in relazione alla scelta migliore (livello IV)<sup>(8)</sup>.

Esistono degli algoritmi per valutare e scegliere il dispositivo vascolare che rappresentano un importante supporto se utilizzati. Con l'algoritmo di seguito riportato, che tiene in considerazione le preferenze del paziente, la storia clinica, la valutazione fisica e le risorse disponibili, la scelta del dispositivo viene effettuata in base alla valutazione della possibilità che ci sia innanzitutto la disponibilità di un accesso vascolare periferico adeguato<sup>(8)</sup>.

**Legenda:**

+ criteri di infusione in via periferica:

- osmolarità < 500 mOsm/l
- pH compreso fra 5 e 9
- farmaci non vescicanti e non irritanti

++ Scelta dei lumi del catetere:

- considerare la necessità di 1 o più lumi in base alla prescrizione della terapia
- scegliere il minor numero di lumi in relazione alla terapia

+++ Considerazioni per infusioni sottocutanee includono:

- idratazione, infusioni intermittenti e continue di liquidi isotonici, poche e selezionate tipologie di farmaci
- valutazione di questo tipo di terapia per qualche categoria di pazienti

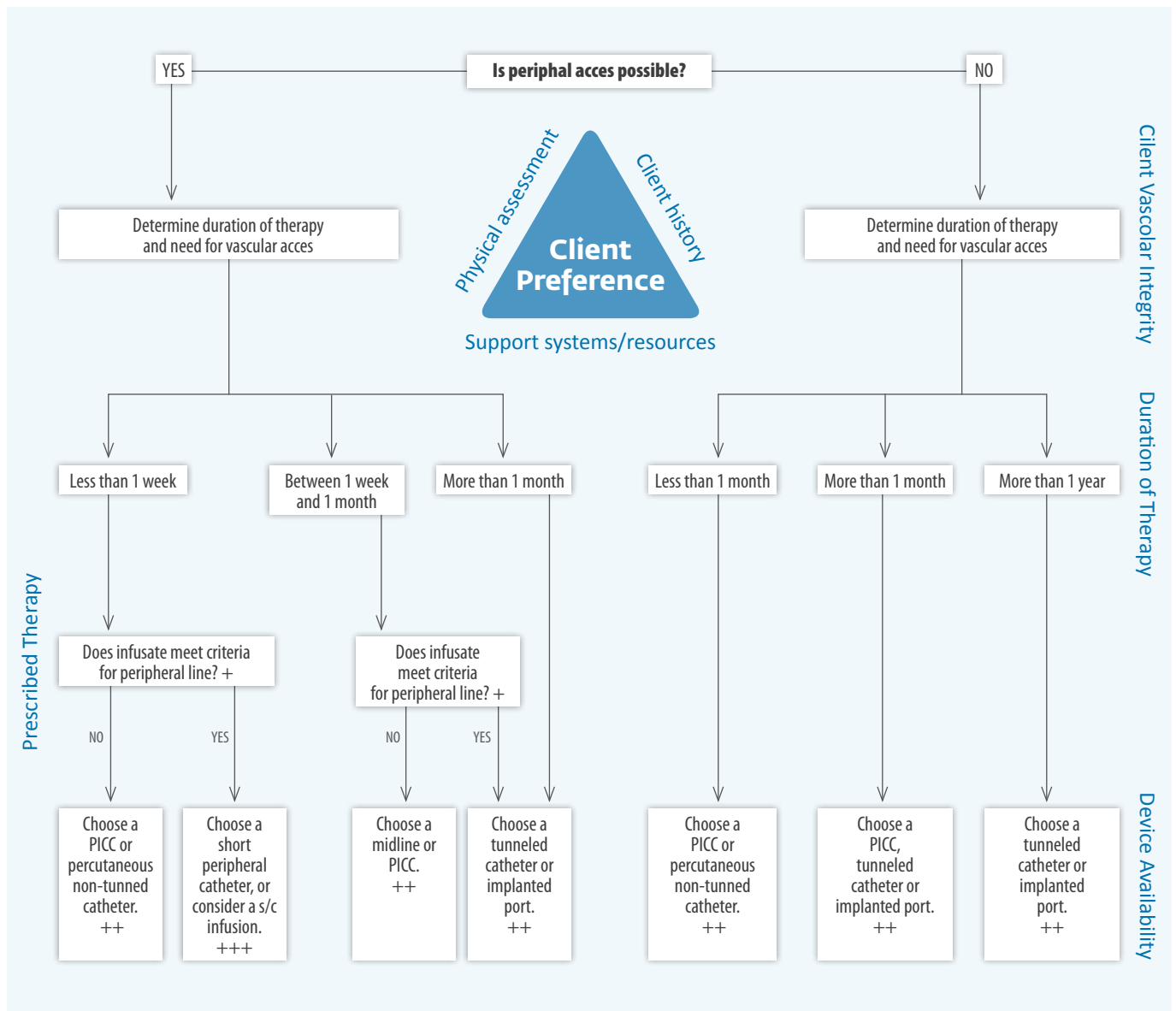


Figura 1 - Concesso e adattato da: Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Assessment and device selection of vascular access. Nursing best practice guidelines. May 2004 (revised 2008).

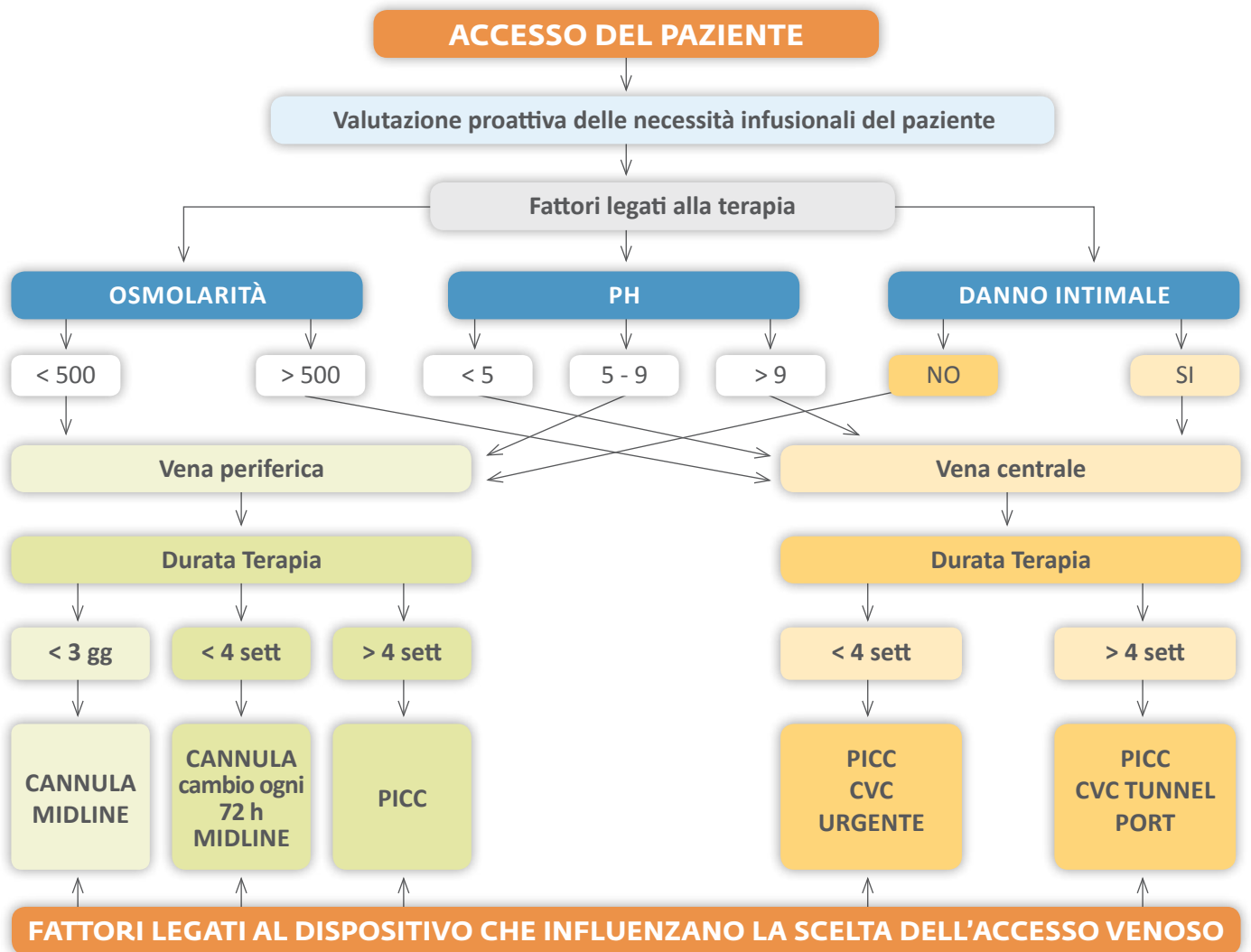


Figura 2 - Algoritmo tradotto, redatto e adattato da A.L. Trunfio su modello di "AccessAbility algorithm". [www.accessabilitybybard.co.uk](http://www.accessabilitybybard.co.uk)

Con l'algoritmo sopra riportato, tenendo sempre in considerazione le preferenze del paziente, la scelta del dispositivo viene effettuata facendo una valutazione proattiva delle esigenze infusionali, indipendentemente dalla possibilità di accesso venoso periferico disponibile.

Conseguentemente si valutano i fattori legati alla tipologia di farmaci, se possono essere somministrati o meno in vena periferica piuttosto che in vena centrale, ed infine la durata prevista del trattamento<sup>(7)</sup>.

## MA COSA DICE LA LETTERATURA?

È stata condotta una ricerca di approfondimento per trovare indicazioni sui criteri di scelta della tipologia ottimale di dispositivo vascolare da utilizzare nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, ma gli articoli trovati sull'argomento sono molto pochi.

- Il catetere venoso centrale tunnellizzato viene definito come il più idoneo alla procedura di allotrapianto in base ai dati di un questionario, somministrato presso 25 strutture di trapianto canadesi, che includeva 33 domande per valutare 4 problematiche correlate al CVC tunnellizzato comunemente utilizzato per il trapianto di midollo osseo.

Le aree valutate riguardavano: l'inserzione, l'uso routinario, il mantenimento, la rimozione<sup>(10)</sup>.

- Dai dati di un questionario di 19 item inviato on-line ai direttori dei centri trapianto di tutto il mondo emerge che il dispositivo vascolare più frequentemente utilizzato per i pazienti sottoposti ad allotrapianto è quello a lungo termine, multilume, cuffiato e tunnellizzato tipo BROVIAC®, HICKMAN® o RAFF® seguiti da dispositivi multilume short-term: il motivo di scelta non viene specificato<sup>(11)</sup>.

- Per il paziente allotrapiantato, a cui è necessario somministrare la Ciclosporina endovena nelle prime settimane dal trapianto, sarebbe di grande utilità avere un catetere multilume.

La ciclosporina è un immunosoppressore che viene utilizzato per la prevenzione della Graft Versus Host Disease. A causa delle proprietà lipofile può essere assorbito dalla superficie del dispositivo vascolare e falsificare il prelievo per la determinazione della concentrazione ematica del farmaco che dovrà essere quindi effettuato da una vena periferica.

Avere la disponibilità di una via centrale per il prelievo ematico, diversa da quella utilizzata per infondere la ciclosporina, migliora la qualità della vita soprattutto nei bambini e nei pazienti con patrimonio venoso depauperato o scarso<sup>(12)</sup>.

- Uno studio prospettico è stato effettuato su 26 pazienti con patologia ematologica o tumore solido, portatori di dispositivo PORT doppio lume, sottoposti a condizionamento standard o a dosi ridotte seguito da trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

In questi pazienti il tasso di infezione CVC correlate risulta essere più basso (0-22%) a quello rilevato per i pazienti portatori di



CVC tipo Hickman (11-45%) e comunque comparabile a quello osservato in altri studi. Il rischio infettivo risulta essere minore se il dispositivo viene impiantato 4 settimane prima del trapianto. Anche il tasso di trombosi post trapianto allogeneico risulta essere minore rispetto ai dati riportati in letteratura.

La raccomandazione degli autori è di non usare il PORT per l'infusione di midollo osseo fresco, per la maggiore viscosità rispetto alle cellule staminali ematopoietiche periferiche: il flusso di infusione risulta in questo caso essere molto lento ed il rischio di occlusione temporanea del dispositivo è di conseguenza molto alto<sup>(13)</sup>.

- Esiste la possibilità di ridurre il rischio di infezioni CVC correlate impiantando il dispositivo al momento giusto ed effettuandone la scelta in base al materiale, del punto di inserzione, il calibro ed il numero dei lumi e tecnica di impianto.

Il materiale non pare abbia incidenza significativa sul rischio infettivo come invece accade per il punto di inserzione: l'impianto in vena femorale ha il più alto rischio seguito da quello in giugulare ed in succlavia.

Il leggero aumento del rischio di infezioni quando si utilizza un CVC multilume può essere compensato dalla necessità della scelta per il trattamento.

Non esistono al momento evidenze a supporto della tunnelizzazione routinaria dei CVC short term, fino a quando l'efficacia di questa procedura non verrà valutata in diversi siti di posizionamento, usando cateteri specifici ed in aggiunta ad altri interventi di prevenzione.

La cuffia è di solito applicata solamente ai CVC a lungo termine.

Le evidenze disponibili stabiliscono che i CVC trattati con clorexidina/sulfadiazina-argento, minociclina/rifampicina ed antifungini sono utili per ridurre l'incidenza di infezioni quando le altre misure messe in atto sono state insufficienti<sup>(14)</sup>.

- La scelta del dispositivo vascolare per i pazienti pediatrici viene effettuata in base alla terapia e alla patologia di base: ne deriva che il CVC tipo Broviac o Hickman risultano essere i dispositivi maggiormente utilizzati nei Programmi Trapianto Italiani aderenti all'AIEOP. Il CVC tipo Groshong viene utilizzato meno frequentemente<sup>(15)</sup>.

La letteratura disponibile, pertanto, suggerisce all'infermiere di:

- scegliere il dispositivo vascolare in base alle esigenze ed al patrimonio venoso del paziente, al tipo di trattamento prescritto, alla durata della terapia, al tempo di permanenza ed alle risorse disponibili della struttura<sup>(4)</sup>
- utilizzare un catetere con il minimo numero di lumi per la cura del paziente (classe A)<sup>(7)</sup>
- utilizzare un catetere tunnelizzato o totalmente impiantato per i pazienti per i quali è necessario un accesso a lungo termine (classe A) ed un PICC per i pazienti il cui accesso vascolare è richiesto per il medio periodo (classe D/GPP)<sup>(7)</sup>
- utilizzare un catetere centrale medicato (Clorexidina) per pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva o grandi ustionati o pazienti neutropenici, con trattamenti superiori a 5 giorni in strutture dove il tasso di infezione risulti essere più elevato di altri centri (classe A) e di non sostituire routinariamente gli accessi vascolari centrali al fine di prevenire le infezioni CVC correlate (classe A)<sup>(7)</sup>.

Le batteriemie correlate a catetere comportano il prolungamento del ricovero ospedaliero, l'aumento dei costi di degenza e un associato aumento di morbilità e mortalità<sup>(7)</sup>.

Negli ultimi anni, allo scopo di prevenire le infezioni associate a CVC, la ricerca si è indirizzata verso lo sviluppo di nuovi cateteri impregnati internamente e/o esternamente con agenti antimicrobici o antisettici.

Sono polimeri preventivamente impregnati con sostanze antibatteriche di varia natura, quali platino/argento, cloruro di benzaconio, clorexidina/argento-sulfadiazina, minocillina/rifampicina e sono stati studiati sia in vitro che in vivo<sup>(16)</sup>.

I due antimicrobici hanno l'obiettivo di proteggere il CVC dalle colonizzazioni e dalle infezioni del circolo ematico ad esso correlate.

L'utilizzo di questi dispositivi è però controindicato nei pazienti con accertata allergia o intolleranza all'antimicrobico.

## FORMAZIONE ED EDUCAZIONE PER LA CORRETTA GESTIONE DEL CVC

Con il supporto di linee guida e protocolli, occorre effettuare una formazione continua del personale ed addestrare il paziente ed il caregiver nella gestione domiciliare.

**La formazione del personale sanitario:** è un punto cardine per la sicurezza della gestione dei CVC.

Pertanto è necessario, con accurata documentazione, valutare periodicamente competenze e compliance per tutto il personale che li utilizza.

Sarebbe opportuno nominare un istruttore/referente sia per il personale che inserisce sia per chi gestisce i cateteri intravascolari.		BCSH
La gestione di cateteri intravascolari periferici e centrali deve essere svolta soltanto da personale addestrato.		BCSH
Educare il personale sanitario sulle indicazioni dei cateteri intravascolari, sulle procedure corrette per l'impianto e la gestione dei cateteri intravascolari e sulle misure di controllo corrette atte a prevenire le infezioni correlate a catetere intravascolare.	Cat. IA	CDC <sup>17</sup>
Rivalutare periodicamente le conoscenze e l'aderenza alle linee guida di tutto il personale coinvolto nell'impianto e gestione dei cateteri intravascolari.	Cat. IA	CDC
Affidare l'impianto e la gestione dei cateteri intravascolari periferici e centrali soltanto a personale addestrato che abbia dimostrato competenza in queste manovre.	Cat. IA	CDC
Gli operatori sanitari che prestano le cure ai pazienti con dispositivi di accesso venoso centrale dovrebbero essere addestrati e valutati sulla competenza nell'uso e nell'adesione sostanziale alle pratiche di prevenzione dell'infezione.	Classe D	EPIC
I principi e la pratica della terapia infusionale dovrebbero essere inclusi nel curriculum della formazione di base, disponibili come formazione continua, forniti nell'orientamento dei nuovi assunti e disponibili per le opportunità di sviluppo continuo della professione.	IV	RNAO
Assicurare appropriati livelli di preparazione nel personale infermieristico delle Terapie Intensive. Studi osservazionali suggeriscono che una percentuale troppo elevata di infermieri non specificamente addestrati alla gestione dei CVC e/o un elevato rapporto pazienti/infermieri si associa nelle Terapie Intensive ad un aumento della incidenza di CRBSI.	Cat. IB	CDC

**L'addestramento ed il coinvolgimento del paziente e del caregiver:** possono contribuire a ridurre il rischio infettivo ed a mantenere una buona gestione del CVC durante il ricovero e al domicilio.

I sintomi riferiti dal paziente possono facilitare le diagnosi di infezione o di trombosi catetere correlate e permettere di attivare interventi correttivi o di contenimento del problema insorto. La formazione e l'approfondimento dei contenuti dovranno essere adeguati all'età, alle capacità cognitive e alla disponibilità dell'interessato.

L'educazione dovrebbe includere, ma non limitarsi a:

1. la corretta manutenzione del dispositivo di accesso
2. le precauzioni per prevenire l'infezione e altre complicanze, fra le quali una tecnica asettica e l'igiene delle mani
3. segni e sintomi da riferire, compresi quelli che possono verificarsi dopo la rimozione del dispositivo di infusione e dopo che il paziente lascia l'ambito sanitario e come/dove segnalarlo.

Le informazioni su come vivere con un CVC, comprese le limitazioni di attività e come proteggere il dispositivo durante l'esecuzione di attività della vita quotidiana.

Il gergo medico e le abbreviazioni dovrebbero essere evitate: usare una terminologia semplice<sup>(4)</sup>.

Prima delle dimissioni dall'ospedale, i pazienti con dispositivi di accesso venoso centrale e loro caregiver dovrebbero conoscere le tecniche necessarie da mettere in pratica per prevenire l'infezione e gestire in sicurezza il dispositivo.	Classe D/GPP	EPIC
Invitare il paziente a riferire all'operatore sanitario ogni cambiamento del sito di emergenza del catetere o qualunque nuovo sintomo.	Cat. II	CDC
Gli infermieri aiuteranno i clienti a raggiungere alti livelli di indipendenza attraverso la formazione.	IV	RNAO
Comprensione e prestazioni del paziente o del caregiver dovrebbero essere valutati inizialmente e rivalutati ad intervalli prestabiliti.	V	INS

## LA GESTIONE DEGLI ACCESSI VASCOLARI: CONFERME E NOVITÀ

I momenti cardine per la corretta gestione dei CVC sono quattro<sup>(14)</sup>:

1. **l'indicazione e la scelta del dispositivo**
2. **l'inserzione**
3. **la gestione della medicazione**
4. **la gestione delle linee infusionali**

### 1. Indicazione e scelta del dispositivo

- a) posizionamento dell'accesso vascolare solo se indicato
- b) rimozione dell'accesso vascolare non appena più indispensabile
- c) selezione accurata dell'accesso vascolare
- d) selezione accurata del sito di emergenza

### 2. Inserzione

- a) scelta dell'ambiente
- b) tecnica asettica
- c) massime protezioni barriera
- d) antisepsi cutanea con Clorexidina alcoolica al 2%
- e) tecnica ecoguidata
- f) fissaggio con dispositivi sutureless
- g) cuffia in dacron a 2,5 cm dal sito di emergenza
- h) medicazione temporanea per le prime 24 ore

### 3. Medicazione

- a) frequenza appropriata della medicazione
- b) tecnica asettica
- c) antisepsi cutanea con Clorexidina alcoolica al 2%
- d) medicazioni trasparenti semipermeabili
- e) feltrini a rilascio di Clorexidina 2%
- f) fissaggio con dispositivi sutureless

### 4. Le linee infusionali

- a) non sostituire periodicamente gli accessi vascolari
- b) sostituzione secondo linee guida delle linee infusionali
- c) linea separata per Nutrizione Parenterale
- d) tecnica asettica per accedere alla linea
- e) scelta ed utilizzo dei Needle Free Connectors
- f) disinfezione degli hub con Clorexidina al 2%
- g) adottare protocolli appropriati di FLUSH e LOCK

## GARANTIRE LA PERVIETÀ E PREVENIRE LE OSTRUZIONI

- lavaggio pulsante con soluzione fisiologica 10 ml prima e dopo ogni infusione
- lavaggio pulsante con soluzione fisiologica 10+10 ml dopo infusione di emoderivati, dopo esecuzione di prelievo ematico, dopo infusione di mezzo di contrasto
- chiusura soltanto con soluzione fisiologica dei dispositivi a breve e medio termine in utilizzo intraospedaliero
- utilizzare i Needle Free Connectors a pressione neutra
- evitare cocktail di farmaci
- utilizzare pompa infusoriale per Nutrizione Parenterale
- non utilizzare eparina nelle vie con emulsioni lipidiche
- scegliere il dispositivo vascolare di calibro adeguato e/o power injectable

## LA PREVENZIONE DELLE TROMBOSI

- dispositivo vascolare in silicone o in poliuretano di 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> generazione
- giusto calibro del dispositivo vascolare rispetto alla vena
- sito di emergenza stabile
- venipuntura ecoguidata
- posizione corretta della punta
- dispositivi di fissaggio sutureless
- profilassi con Eparina a basso peso molecolare nei pazienti ad alto rischio trombotico

## L'ANTISEPSI GENERALE

La cura del sito del catetere e dell'accesso al sistema dovrebbe essere fatta usando una tecnica asettica no-touch (ANTT)	Classe B	EPIC
Prima di introdurre o di medicare un dispositivo venoso centrale, si devono decontaminare le mani lavandole con un sapone liquido antimicrobico e acqua, o usando soluzioni a base alcolica.	Classe A	EPIC
Le mani che sono visibilmente macchiate o contaminate con sporizia o materiale organico devono essere lavate con sapone liquido ed acqua prima di usare un soluzioni a base alcolica.	Classe A	EPIC
Dopo il trattamento antisettico delle mani si dovrebbero indossare guanti puliti e una tecnica "No-Touch", o guanti sterili quando si cambia la medicazione del sito di inserzione, si manipola la linea o si somministrano farmaci intravenosi.	Classe D	EPIC
Provvedere ad una appropriata igiene delle mani, utilizzando saponi convenzionali ed acqua oppure soluzioni gel a base alcolica (ABHR). L'igiene delle mani dovrebbe essere eseguita prima e dopo aver palpato il sito di emergenza del catetere nonché prima e dopo la inserzione, la sostituzione, l'accesso, la riparazione o la medicazione del catetere intravascolare. La palpazione del sito di emergenza non dovrebbe essere eseguita dopo l'applicazione di antisettici, a meno che ciò non sia compatibile con il mantenimento della tecnica asettica.	Cat. IB	CDC
Mantenere una adeguata tecnica asettica per la inserzione e la gestione dei cateteri intravascolari.	Cat. IB	CDC
Indossare guanti sterili durante la inserzione di cateteri arteriosi, cateteri venosi centrali e cateteri periferici tipo Midline.	Cat. IA	CDC
Indossare guanti puliti o sterili quando si cambia la medicazione del sito di emergenza di un catetere intravascolare.	Cat. IC	CDC
Unghie artificiali sono stati associati con la trasmissione e focolai di infezione.	IV	INS

## LA CURA DEL CATETERE E DEL PUNTO DI EMERGENZA CUTANEO

Raccomandiamo la copertura del CVC con la sola pellicola trasparente in poliuretano dato che:

- permette la continua ispezione visiva del sito del catetere e richiede cambi meno frequenti rispetto alle medicazioni con garze e cerotto;
- consente l'esecuzione della doccia anche con frequenza quotidiana
- garantisce un maggior fissaggio del dispositivo alla cute.

A prescindere dalla copertura scelta, lo stato della medicazione e il punto di fuoriuscita devono essere valutati quotidianamente e le osservazioni riportate nella cartella del paziente.

La velocità di azione<sup>(18-19-20)</sup> e di asciugatura fanno della clorexidina alcolica l'antisettico più versatile nei pazienti con età maggiore ai 2 mesi.

Pulire la cute con una soluzione a base di clorexidina 2 % in alcool durante la medicazione del sito di emergenza. In caso di specifica controindicazione alla clorexidina, possono essere usati in alternativa una tintura iodata, uno iodoforo o una soluzione di alcool al 70%.	Cat. IA Classe D/GPP	CDC EPIC
Dovrebbe essere usata una soluzione di clorexidina gluconato alcolica (preferibilmente 2% di clorexidina gluconato in 70% di alcol isopropilico) per pulire il sito di inserzione durante la sostituzione della medicazione, e dovrebbe essere lasciata asciugare all'aria. Dovrebbe essere usata una soluzione acquosa di clorexidine gluconato in ambito pediatrico e se le raccomandazioni dei produttori proibiscono l'uso di alcol con i loro prodotti.	Classe A Cat. IB	EPIC CDC
Non si possono formulare raccomandazioni a proposito della sicurezza o dell'efficacia della clorexidina in bambini di età < 2 mesi.	Problema irrisolto	CDC

Coprire il sito di emergenza del catetere con garze sterili o medicazioni trasparenti semipermeabili sterili.	Cat. IA	CDC
La prima medicazione deve essere cambiata 24 ore dopo l'inserimento del catetere e successivamente a cadenza settimanale.		BCSH
Preferibilmente, dovrebbe essere usata una medicazione di poliuretano semi permeabile, sterile trasparente per coprire il sito di inserzione del catetere.	Classe D	EPIC
Le medicazioni trasparenti dovrebbero essere sostituite ogni 7 giorni, o prima, se non si mantengono integre più a lungo o se sotto vi permane dell'umidità.	Classe D Cat. II	EPIC CDC
Se il paziente ha una sudorazione consistente o se il sito di inserzione sanguigna è preferibile usare una garza sterile piuttosto che una medicazione semi-permeabile, trasparente.	Classe D/GPP Cat. II	EPIC CDC
Si dovrebbe valutare giornalmente se è necessaria una medicazione di garza e questa dovrebbe essere cambiata quando è necessaria l'ispezione del sito di inserzione o quando la medicazione diventa umida o quando è allentata o sporca. La medicazione di garza dovrebbe essere sostituita da una trasparente appena possibile.	Classe D/GPP Cat. IB	EPIC CDC
La medicazione usata sul sito di inserzione di un catetere tunnellizzato o impiantato dovrebbe essere sostituita ogni 7 giorni fino a quando il sito di inserzione non è curato, a meno che non ci siano indicazioni diverse.	Classe D	EPIC
Non applicare una pomata microbica sul sito di inserzione del catetere come cura routinaria. Eccezione che per i cateteri per dialisi, non applicare pomate o creme antibiotiche locali sul sito di emergenza, poiché potrebbero favorire infezioni fungine o indurre resistenze ai farmaci antimicrobici.	Classe D/GPP Cat. IB	EPIC CDC
Gli operatori sanitari dovrebbero assicurare che la cura del sito del catetere sia compatibile con i materiali del catetere (tubi, bocchettoni, porte di iniezione, connettori luer e prolunghe) e fare attenzione a cercare la compatibilità con le raccomandazioni dei produttori.	Classe D/GPP Cat. IB	EPIC CDC
Ispezionare visivamente il sito di emergenza del catetere ad ogni cambio di medicazione e/o palpare il sito di emergenza attraverso la medicazione intatta con regolarità, in funzione della situazione clinica di ogni singolo paziente. Se il paziente presenta dolenzia del sito di emergenza, oppure febbre di origine non chiara, o altre manifestazioni che suggeriscano un'infezione locale o una batteriemia, la medicazione dovrebbe essere rimossa per permettere un accurato esame del sito di emergenza.	Cat. IB	CDC
Non immergere nell'acqua il catetere o il sito di emergenza del catetere. La doccia è permessa soltanto se si è adottata ogni precauzione atta a ridurre la probabilità di contaminazione con microrganismi.	Cat. IB	CDC

## I PRINCIPI GENERALI PER LA GESTIONE DEL CATETERE

Per ridurre al minimo il rischio infettivo, tutte le attività svolte in torno ai CVC dovrebbero essere effettuate nel rispetto dell'asepsi (guanti e mascherina); le connessioni, correttamente montate, devono essere mantenute per il maggior tempo possibile rispettando le indicazioni della ditta costruttrice e dovrebbero essere aperte solo su reale necessità.

La diluizione dei farmaci dovrebbe essere eseguita in ambienti puliti e controllati, meglio sotto cappa a flusso laminare<sup>(21;22)</sup>.

Nei pazienti che non ricevono il sangue, emoderivati o emulsioni lipidiche, sostituire i set di somministrazione che sono costantemente utilizzati, compresi i secondari e i dispositivi aggiunti, a intervalli non più frequentemente di 96 ore, ma al massimo ogni 7 giorni.	Cat. IA Classe A	CDC EPIC
Sostituire il tubo utilizzato per somministrare sangue, prodotti del sangue, o emulsioni di grassi (quelli combinati con aminoacidi e glucosio in 3-in-1 o infusi separatamente) entro 24 ore dall'inizio dell'infusione.	Cat. IB Classe D	CDC EPIC
Cambiare i componenti Needleless almeno con la stessa frequenza del set di somministrazione. Non vi è alcun beneficio con un cambio di questi più frequentemente di 72 ore. Seguire l'indicazione del produttore.	Cat. II Classe D GPP IV	CDC EPIC RNAO
Minimizzare i rischi di contaminazione della porta di accesso con un antisettico appropriato (clorexidina, iodio povidone, iodofori uno, o 70% di alcol) e accedere alla porta solo con dispositivi sterili.	Cat. IA Classe D/GPP	CDC EPIC
Utilizzare un sistema Needleless per l'accesso ai tubi IV.	Cat. IC	CDC
Preferibilmente dovrebbe essere usato un catetere a lume singolo per somministrare la nutrizione parenterale. Se viene usato un catetere multilume, una porta deve essere dedicata esclusivamente alla iperalimentazione e tutti i lumi devono essere maneggiati usando la stessa meticolosa attenzione verso la tecnica antisettica.	Classe D	EPIC

Attraverso il CVC è possibile effettuare prelievi ematochimici di controllo previo uno scarto dei primi 5-7 cc di sangue che possono però essere utilizzati per la prova crociata necessaria per la richiesta di emoderivati<sup>1</sup>.

Nei cateteri monolume in uso è consigliabile, prima del prelievo, un lavaggio con 10 ml di soluzione fisiologica ed eventualmente, senza disconnettere la siringa, eseguire una serie di aspirazioni ed infusioni di sangue per ripulire il lume del CVC e rendere maggiormente attendibile il prelievo<sup>(23)</sup>.

La pervietà del CVC deve essere mantenuta attraverso i lavaggi del lume che variano in base al tipo di CVC, all'età del paziente e alle indicazioni riferite dalla casa produttrice. Negli ultimi anni molte associazioni specialistiche suggeriscono, per prevenire l'occlusione del CVC, la metodica del lavaggio "pulsante" (stop and go) che rimuove con maggior accuratezza i residui che possono essersi depositati nel reservoir o nel lume del CVC. Nella messa a riposo del CVC, a seguire il lavaggio pulsante, dovrebbe essere effettuato il lavaggio a pressione positiva che consiste nell'infondere la soluzione di chiusura contemporaneamente alla retrazione della siringa stessa<sup>(1)</sup>.

## LA DOCUMENTAZIONE

La documentazione deve comprendere fattori relativi al valutazione iniziale e in corso, diagnosi infermieristica o problema, l'intervento, e la risposta del paziente a tale intervento<sup>(4)</sup>.

Tutti gli interventi eseguiti sul CVC dovrebbero essere documentati e una valutazione quotidiana della funzionalità del dispositivo dovrebbe essere registrata insieme allo stato del punto di fuoriuscita e alla cute circostante<sup>(24;25)</sup>.

La valutazione quotidiana può essere effettuata con l'aiuto di una tabella di riferimento<sup>(15)</sup>.

Nel 2007 la sezione infermieristica GITMO adottò la tabella di riferimento AIEOP e propose uno studio osservazionale sul punto di fuoriuscita del CVC nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE con i seguenti obiettivi:

1. proporre una modalità comune di valutazione del punto di fuoriuscita;
2. creare un dato che permettesse di avere un quadro unico della problematica nell'ambito GITMO;
3. stimolare i centri che non si erano ancora attivati sulla problematica CVC ad affrontarla almeno ai livelli minimi.

Lo studio coinvolse complessivamente 28 centri che in 17 mesi raccolsero dati comuni su 1235 CVC con oltre 21000 osservazioni per 34947 giorni di gestione catetere e rilevando una media di 2,5 infezioni x 1000 gg/CVC.

(GITMO 2008)

Gli infermieri documenteranno le condizioni dell'accesso vascolare includendo il processo d'inserimento; la valutazione del sito; la funzionalità.	III	RNAO
La documentazione dovrebbe includere, ma non essere limitato ai seguenti aspetti: tipo di catetere posizionato, condizioni del sito, tipo di medicazione, fissaggio, cambio di medicazione, la cura del sito, paziente relazione di disagio o dolore durante l'inserimento del dispositivo e con ogni valutazione periodica della modifiche di accesso del sito e la relazione paziente correlate al VAD o l'exit site.	V	INS

## CONCLUSIONI

Negli ultimi anni l'avvento di nuove tecnologie (posizionamento egoguidato e con supporto di ecg endocavitario, utilizzo di infrarossi: Near Infra Red-NIR), nuovi dispositivi (aghi cannula lunghi), nuovi materiali (poliuretani di terza e quarta generazione, mescole antitrombotiche) ma soprattutto nuove metodologie come i protocolli operativi *evidence-based*, i bundle, le checklist procedurali hanno apportato nuove conoscenze e maggiore sicurezza nell'utilizzo dei dispositivi vascolari.

La tecnologia, anche se di alto livello non può essere considerata a prova di errori, capace di fornirci sempre informazioni indiscutibili; le apparecchiature aiutano a lavorare meglio, semplificano alcune valutazioni cliniche, ma un corretto monitoraggio non può prescindere da una corretta assistenza infermieristica, dalla valutazione istante per istante delle condizioni cliniche del paziente e dalla verifica degli strumenti.

Le linee guida esistenti per la corretta gestione, la prevenzione e/o riduzione dell'incidenza di complicanze trombotiche ed infettive CVC correlate sono autorevoli, ben fatte, chiare, aggiornate e disponibili gratuitamente su internet.

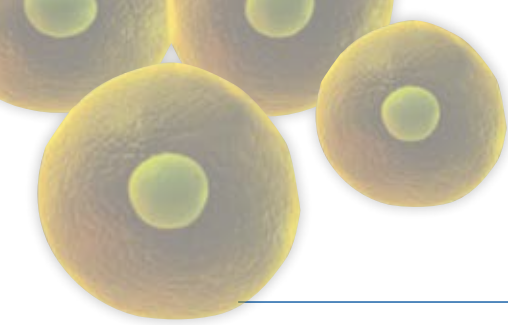
Esse possono essere un valido supporto nel processo decisionale della scelta per il paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche al fine di garantire una qualità della vita ottimale.

Tuttavia permane la necessità di continuare le attività di formazione, di studio e di ricerca sul campo per il miglioramento della qualità della cura.

## Bibliografia

1. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P, Kibbler C, Shannon M, Treleaven J. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol*. 2007 Aug;29(4):261-78.
2. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin*. 2008 Nov-Dec;58(6):323-46. doi: 10.3322/CA.2008.0015. Epub 2008 Oct 29. Review
3. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K; in cooperation with the Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP) and the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
4. Infusion Nurses Society. Infusion Nursing Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing*, 2011, 34(1S), S37.
5. Royal College of Nursing. Standards for infusion therapy. 3th edition, 2010.
6. Sansivero GE. Features and selection of vascular access devices. *Semin Oncol Nurs*. 2010 May;26(2):88-101.
7. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, Browne J, Prieto J, Wilcox M, UK Department of Health. Epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*. 2014 Jan;86 Suppl 1:S1-70
8. Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Assessment and device selection of vascular access. *Nursing best practice guidelines*. May 2004 (revised 2008).
9. AccessAbility Algorithm, [www.accessabilitybybard.co.uk](http://www.accessabilitybybard.co.uk)
10. Keeler M. Central line practice in Canadian blood and marrow transplant. *Can Oncol Nurs J*. 2014 Spring;24(2):67-77.
11. 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 Dec;15(12):1375-83. Epub 2007 May 8.
12. Garbin LM, Tonani M, Salvador M, de Campos Pereira Silveira RC, Voltarelli JC, dos Santos CB, Carvalho EC. Cyclosporine level: difference between blood samples collected through peripheral and central venous access. *J Clin Nurs*. 2013 Feb;22(3-4):395-404. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04187.x. Epub 2012 Jul 17.
13. Platzbecker U, Illmer T, Schaich M, Freiberg-Richter J, Helwig A, Plettig R, Jenke A, Ehninger G and Bornhäuser M. Double lumen port access in patients receiving allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* (2001) 28, 1067-1072
14. Bouza E, Guembe M, Muñoz P. Selection of the vascular catheter: can it minimize the risk of infection? *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Dec;36 Suppl 2:S22-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.002. Epub 2010 Dec 3. Review.
15. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Raccomandazioni per il corretto uso del cvc. 2005 second edition. Downloadable by [www.aieop.org/stdoc/lineguida/lineguida\\_cvc\\_terp\\_sup\\_2005.doc](http://www.aieop.org/stdoc/lineguida/lineguida_cvc_terp_sup_2005.doc)
16. Hockenull JC, Dwan K, Boland A, Smith G, Bagust A, Dünder Y, Gamble C, McLeod C, Walley T, Dickson R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(12):iii-iv, xi-xii, 1-154. Review.
17. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Rupp

- ME, Saint S, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2011. 83 p.
18. Hadaway LC. Skin flora and infection. *J Infus Nurs*. 2003 Jan-Feb;26(1):44-8. Review.
  19. Hadaway LC. What you can do to decrease catheter-related infections. *Nursing*. 2002 Sep;32(9):46-8. Review.
  20. Sansivero GE. Antimicrobial products: good infection fighters? *Nursing*. 1998 Aug;28(8):25.
  21. ASPH Council on Professional Affairs. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:1150–69.
  22. Herruzo-Cabrera R, Garcia-Caballero J, Vera-Cortes ML, Vázquez-Encinar A, García-Caballero F, Rey-Calero J, García de Lorenzo A. Growth of microorganisms in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41:1178-80.
  23. Donnelly JP, Blijlevens NMA, Schattenberg AVMB. Monitoring cyclosporine using blood drawn via a central venous catheter. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:1037.
  24. Dugger B. Documentation. In: Alexander M, Corrigan A, Gorski L, Hankins J, Perucca R. *Infusion Nursing: An Evidence-Based Approach*. 3rd ed. St Louis, MO: Saunders/Elsevier;2010:540-549.
  25. Gorski L, Perucca R, Hunter M. Central venous access devices: care, maintenance, and potential complications. In: Alexander M, Corrigan A, Gorski L, Hankins J, Perucca R, eds. *Infusion Nursing: An Evidence-Based Approach*. 3rd ed. St Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2010:495-515.



# Il supporto nutrizionale nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)

**S. Botti**, UOC Ematologia, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia; **V. De Cecco**, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S. Matteo, Pavia; **S. Liptrott**, Unità di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; **L. Galgano**, Unità Trapianto di midollo Osseo, AO Careggi, Firenze; **GP. Gargiulo**, Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU Federico II, Napoli; **A.L. Trunfio**, USC Ematologia, AO "Papa Giovanni XXIII", Bergamo; **C. Nin**, CTMO, AO S. Maria della Misericordia, Udine; **S. De Donno**, UO Ematologia, Ospedale S. Giuseppe Moscati, Taranto; **C. Dall'Olmo**, Div. Ematologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza; **L. Orlando**, Divisione di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano. Responsabile GITMO Sez. Infermieristica.

## BACKGROUND

La malnutrizione nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è una complicanza frequente, legata all'azione di una serie di fattori che dipendono dalla malattia di base, dallo stato nutrizionale pre trapianto, dal regime di condizionamento utilizzato, dalle eventuali complicanze (es.: GvHD)<sup>1,2</sup>. I fattori che agiscono compromettendo lo stato nutrizionale del paziente sono in genere: la sazietà precoce, l'inappetenza, la nausea, il vomito, la diarrea, la mucosite, astenia, immobilità, affaticamento muscolare, la perdita di peso e di massa magra in conseguenza a malassorbimento e a liberazione di citochine anoressizzanti, aumento del catabolismo, alterazioni dei parametri biochimici; sono sintomi molto presenti durante questo tipo di trattamento unitamente a fattori dell'area psico-emotiva come l'ansia, la depressione, la fatigue<sup>3,4,5,6,7</sup>. Nel paziente trapiantato si osserva frequentemente la riduzione dell'apporto di nutrienti al di sotto della soglia del 50-60% rispetto al fabbisogno, è possibile osservare inoltre la negativizzazione del bilancio dell'azoto, l'aumento delle richieste energetiche anche fino al 130-150% rispetto al fabbisogno, una ridotta tolleranza al glucosio, disordini nell'assorbimento delle vitamine con aumento del fabbisogno di quelle antiossidanti, deficit di oligoelementi<sup>8</sup>.

Tutto questo potenzialmente può precipitare il paziente verso condizioni cliniche gravi quali ad esempio la Cachessia, condizione estremamente difficile da trattare<sup>6</sup>.

La Malnutrizione nei pazienti sottoposti a TCSE insorge rapidamente, specie dopo condizionamento mieloablativo, in assenza di sostegno nutrizionale<sup>9,10</sup>, è in grado di incidere negativamente su variabili di *outcome* primarie quali la Mortalità<sup>11,12</sup> e la Morbilità<sup>13</sup> post trapianto; i suoi effetti persistono a lungo<sup>14,15,16</sup>: il 50% dei pazienti hanno esperienza di perdita involontaria di peso durante i primi 180 giorni post trapianto<sup>17</sup>.

Sono svariate le metodologie con cui si cerca di ovviare al problema supportando il paziente, dal punto di vista nutrizionale, al di fuori della dieta orale: dal potenziamento di questa all'utilizzo di integratori orali (ONS) alle nutrizioni artificiali come la Nutrizione Parenterale (PN), il Tube Feeding (TF) ovvero la nutrizione attraverso sonde naso enteriche<sup>7</sup>, l'infusione endovenosa di nutrienti (IVN), senza dimenticare le nuove frontiere rappresentate dalla Immunonutrizione. Tutte queste tecniche sono poco supportate da evidenze certe circa la loro effettiva efficacia sui pazienti malnutriti, sono di difficile utilizzo a causa della molteplicità dei contesti, sono dotate di numerosi effetti collaterali e della capacità di incidere sensibilmente sui costi, inoltre i pazienti sottoposti a TCSE hanno comunque una scarsissima compliance verso tutto quello che è Nutrizione e Supporto Nutrizionale<sup>8</sup>.

A.S.P.E.N. Clinical Guidelines - Mueller et al 17

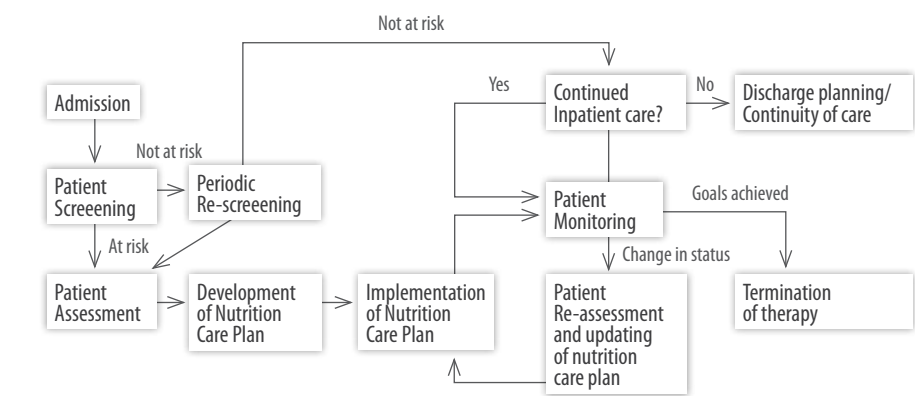


Fig. 1 - Nutrition Care Algorithm

## DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Quali possono essere i possibili obiettivi? Innanzitutto evitare o limitare il più possibile gli effetti della malnutrizione, personalizzando l'intervento scegliendo tra le varie opzioni disponibili e tra le loro possibili combinazioni, adattando l'approccio al supporto nutrizionale alle reali necessità del paziente.

Come fare? Le maggiori Linee Guida internazionali<sup>18</sup> concordano a riguardo di un approccio necessariamente **Multidisciplinare**, con formazione all'interno degli ospedali di Team Nutrizionali che in collaborazione con le Unità Trapiantologiche si occupino

del Processo di Supporto Nutrizionale nella sua completezza, facendo in modo che l'intervento Metabolico-Nutrizionale diventi veramente parte integrante delle terapie di supporto al paziente sottoposto a TCSE<sup>8</sup>.

**Il Supporto Nutrizionale** è un processo<sup>19</sup>(Fig. 1) che, oltre al paziente, dovrebbe coinvolgere multidisciplinariamente diversi stakeholders<sup>20</sup>:

- **Medico Trapiantologo/Ematologo:** responsabile della gestione clinica del paziente e delle decisioni cliniche in merito alla prescrizione dei supporti
- **Medico Nutrizionista/Dietista:** responsabile della valutazione formale delle esigenze nutrizionali del paziente e dell'individuazione di opzioni adeguate per il Supporto Nutrizionale
- **Farmacista:** responsabile degli approvvigionamenti, della fornitura delle soluzioni appropriate, delle informazioni sulla loro corretta gestione e sulle interazioni farmacologiche
- **Infermiere:** implicato nel monitoraggio e responsabile dell'assistenza al paziente durante tutto il processo, dell'applicazione e gestione dei supporti

Altre figure importanti:

- Gastroenterologo: nella gestione delle complicanze gastroenteriche
- Psicologo: nel processo di counselling nutrizionale
- Personale ausiliario: nelle attività quotidiane di supporto al processo
- Care Givers del paziente: per la compliance

Le attività di Counselling Nutrizionale devono essere garantite al paziente da parte delle diverse figure professionali, ognuna per quanto concerne le proprie competenze e in maniera coordinata nei contenuti, durante ogni fase del Processo.

**Il Supporto Nutrizionale** è un processo dinamico che si configura in diverse fasi che dovrebbero essere documentate e disciplinate dalla presenza di specifici percorsi, procedure, protocolli o istruzioni operative:

- Screening e valutazione formale iniziale dello stato nutrizionale
- Realizzazione di un adeguato piano di trattamento nutrizionale
- Monitoraggio del paziente
- Rivalutazione on-going della strategia
- Termine del trattamento e follow up

## SCREENING E ASSESSMENT

**Tab. 1 - Raccomandazioni:**

Tutti i pazienti sottoposti a TCSE con regimi di condizionamento mieloablativi sono a rischio nutrizionale e dovrebbero essere sottoposti a Screening Nutrizionale per individuare coloro che necessitano di valutazione formale e sviluppo di un piano di assistenza nutrizionale	<b>D</b>	ASPEN 2009
I pazienti devono ricevere interventi di Counselling dietetico per conoscere gli alimenti che possono comportare rischio infettivo e per le tecniche di manipolazione degli alimenti durante la neutropenia	<b>C</b>	ASPEN 2009
Le terapie di Supporto Nutrizionale sono appropriate nei pazienti sottoposti a TCSE in caso di malnutrizione o in previsione del fatto che il paziente non sarà in grado di assumere e/o assorbire un adeguato quantitativo di nutrienti per un lungo periodo di tempo (7-14 giorni). Quando è utilizzata Nutrizione Parenterale è necessario che questa venga sospesa appena risolta la tossicità dopo l'attecchimento	<b>B</b>	ASPEN 2009
Le terapie di Supporto Nutrizionale sono appropriate nei pazienti sottoposti a TCSE che sviluppano da moderata a grave GVHD accompagnata da scarsa assunzione orale di nutrienti e/o malassorbimento significativo	<b>C</b>	ASPEN 2009

Tab.1

### Strumenti:

- ▶ Generale
  - Anamnesi, variazioni ponderali
  - Peso-Altezza, Altezza-Età, Peso-Età
  - BMI (Body Mass Index), NRI (Nutritional Risk Index), Z-Score, Bilancio dell'azoto
- ▶ Specifici
  - Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)<sup>21</sup>
  - Nutritional Risk Screening (NRS 2002)<sup>22</sup>
  - Mini Nutritional Assessment (MNA)<sup>23</sup>
  - Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)<sup>24</sup>
- ▶ Parametri Clinici
  - Albuminemia, pre-albuminemia (parametri predittori)
  - PCR
  - Colesterolo, trigliceridi
  - Profilo epatico e renale
  - Proteine totali, dosaggio Vitamine (D e B in particolare)



- Strumentali
  - Impedenziometria, mineralometria ossea

## IL PIANO DI TRATTAMENTO E SCELTA DELLA STRATEGIA

**Tab. 2 - Raccomandazioni:**

L'intervento metabolico-nutrizionale è da considerare parte integrante della terapia di supporto ai pazienti sottoposti a TCSE	<b>A</b>	SINPE 2002
PN rappresenta ancora oggi la principale modalità di somministrazione del supporto nutrizionale nel TMO	<b>C</b>	SINPE 2002
Nei pazienti sottoposti a TCSE la Nutrizione Parenterale dovrebbe essere riservata a persone affette da grave mucosite, ileo, vomito incoercibile	<b>B</b>	ESPEN 2009
I pazienti sottoposti a TCSE hanno benefici dall'utilizzo di Glutamina in associazione a PN	<b>B</b>	ESPEN 2009
I pazienti sottoposti a TCSE hanno benefici dall'utilizzo di Glutamina parenterale a dosi farmacologiche	<b>C</b>	ASPEN 2009
La Nutrizione Enterale (EN) deve essere utilizzata in pazienti con un tratto gastrointestinale funzionante in cui l'assunzione orale è inadeguata a soddisfare le esigenze nutrizionali.	<b>C</b>	ASPEN 2009
Il Timing dell'intervento nutrizionale è ancora oggi l'aspetto meno ben definito dell'intervento nutrizionale nei pazienti sottoposti a TMO	<b>C</b>	SINPE 2002
Nessuna chiara raccomandazione può essere fatta su quando sia il momento di iniziare una Nutrizione Parenterale nei pazienti sottoposti a TCSE. Il termine del supporto può essere considerato quando il paziente è in grado di tollerare per via Enterale almeno il 50% del suo fabbisogno di nutrienti	<b>C</b>	ESPEN 2009

Tab.2

“Parole chiave: condivisione, multidisciplinarietà, compliance”.

Tutti gli stakeholders (Team nutrizionale, Team Trapiantologico, figure di supporto) lavorano per costruire un piano di trattamento “su misura”, che deve essere preceduto da un intervento di Counselling Nutrizionale, per migliorare la compliance e il coinvolgimento nelle scelte del Paziente e dei Care Givers. Consigliato dotarsi a monte di protocolli o percorsi standardizzati per ridurre i conflitti tra i professionisti e tra i care givers, per aumentare la qualità degli outcome, per migliorare l'appropriatezza del trattamento e la compliance, per ridurre i costi<sup>25</sup>. Occorre stabilire degli obiettivi di corto, medio e lungo termine per consentire una rivalutazione in itinere della strategia scelta.

Dalla letteratura internazionale si può estrapolare una flow chart per la scelta del tipo di Supporto (Albero Decisionale) del tipo in Figura 2, in cui la funzionalità del tratto gastrointestinale costituisce il fattore determinante per la scelta dei maggiori supporti artificiali.

## METODOLOGIE DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE

### Nutrizione Parenterale (PN):

Le sequele gastrointestinali dovute ai regimi di condizionamento (mucosite, nausea, vomito, diarrea) hanno fatto sì che tradizionalmente PN, permettendo di bypassare il canale gastroenterico con la somministrazione di nutrienti per via endovenosa, venga considerata come la prima opzione per il supporto nutrizionale ai pazienti sottoposti a TCSE<sup>26</sup>. A questo poi si uniscono: una certa facilità di utilizzo, la possibilità di modulare i nutrienti infusi con estrema precisione, la presenza routinaria di accessi vascolari centrali (spesso multilume) in questi pazienti. Negli ultimi anni però, oltre alla riaffermazione degli aspetti positivi, si è osservato un movimento parallelo clinico di ricerca, che ha portato ad una migliore definizione, con una connotazione sempre più “delimitativa”, del ruolo della PN nel supporto nutrizionale ai pazienti sottoposti a TCSE. A causa di ciò PN viene oggi associata anche al manifestarsi di diversi effetti indesiderati che devono essere considerati attentamente nei processi decisionali relativi al tipo di supporto da offrire al paziente (Tab.3).

PN ASPETTI POSITIVI/VANTAGGI	PN ASPETTI NEGATIVI/SVANTAGGI
Facilità di utilizzo	Alti costi
Facilità nell'apportare modifiche quanti-qualitative	Aumento di infezioni e di Catheter Related Blood Stream Infections (CRBSI)
Facilità di dosaggio dei nutrienti	Rischio squilibri idroelettrolitici
Maggiore efficacia in condizioni cliniche critiche	Favorisce atrofia dei villi intestinali
Migliore compliance del paziente e dei Care Givers	Aumenta permeabilità della mucosa
Utilizzabile in caso di elevata tossicità/fallimento oro-gastro-intestinale	Riduce funzioni della barriera intestinale
Utilizzabile in caso di GVHD GI severa	Favorisce la colestasi
Incide poco sui carichi di lavoro infermieristici	Poco gestibile a domicilio
	Interazioni farmacologiche

Tab.3

A causa di tutti questi aspetti, le indicazioni alla PN nel paziente sottoposto a TCSE oggi sembrano essere:

- Il suo utilizzo routinario è sconsigliato; può essere considerato, con associazione di Glutamina, in caso si preveda un lungo periodo di “fallimento gastro-intestinale”.
- Pazienti con malnutrizione grave, cachessia

- Pazienti con vomito incoercibile, ileo, mucosite severa, diarrea profusa
- Pazienti con GVHD GI severa che richiede il riposo intestinale
- Pazienti con emorragie GI, pancreatite severa
- Pazienti che non possono assumere nutrienti per altre vie

### Nutrizione Enterale (EN) o Tube Feeding (TF):

Soprattutto in relazione agli aspetti critici dell'utilizzo di PN, negli ultimi 10 anni l'attenzione del mondo scientifico si è in parte spostata sulla considerazione di altri tipi di supporto, compreso l'utilizzo del Tube Feeding (TF), fino ad ora considerata via poco percorribile soprattutto in considerazione di aspetti negativi quali la compliance del paziente e la complessità assistenziale. C'è un nuovo interesse dunque della comunità scientifica internazionale nei confronti dell'efficacia della Nutrizione Enterale e del TF in relazione agli svantaggi<sup>27;28</sup> di PN nel paziente sottoposto a TCSE (Tab.4).

Tant'è che molti autori oggi indicano EN come soluzione d'elezione per combattere la malnutrizione nei pazienti TCSE, anche se il quesito PN vs EN nel paziente sottoposto a TCSE rimane comunque ancora irrisolto<sup>29</sup>.

EN (TF) ASPETTI POSITIVI/VANTAGGI	EN (TF) ASPETTI NEGATIVI/SVANTAGGI
Più fisiologica e sicura rispetto a PN	Scarsa Compliance del paziente e dei Care Givers
Bassi costi	Intolleranza al SNG, ai nutrienti e volumi infusi
Mantiene trofismo mucosa intestinale e dei villi	Reflusso, vomito, ab-ingestis, aspirazione
Migliora integrità della barriera	Diarra, stipsi
Ridotta traslocazione batterica intestinale	Irritazione meccanica mucosa, emorragia GI (Piastrinopenia)
Previene colestasi	Limitazioni di mobilità e postura
Utilizzabile anche in condizioni GI parzialmente compromesse	Poco efficace in situazioni nutrizionali fortemente compromesse
Ruolo nella prevenzione della GVHD GI severa <sup>30;31</sup>	Dislocazione, espulsione, ostruzione delle sonde
Gestibile a domicilio	Gestione infermieristica complessa

Tab.4

EN (TF) pare avere indicazioni interessanti nei seguenti casi:

- Pazienti con funzionalità GI conservata
- Pazienti a rischio infettivo o dove si vogliono evitare problematiche legate alla colestasi
- Pazienti con GVHD che non richiede il riposo intestinale
- Pazienti in cui il rischio di malnutrizione sia maggiormente sensibile (Pediatrici)

### Supplementi Nutrizionali Orali (ONS):

Anch'essi fanno parte dell'area della Nutrizione Enterale, si trovano commercialmente sotto svariate forme (liquidi, polveri, compresse, barrette, ecc...) e vari formati (brick, flaconi, scatole, ecc...). Possono essere utilizzati sia come sostitutivo dei pasti (ONS Completi), che come integrazione (ONS Incompleti o Modulari), che come supporto in specifiche condizioni cliniche (ONS Specifici).

Le Linee Guida Internazionali che si pongono il problema di prevenire la malnutrizione nei pazienti con cancro raccomandano l'utilizzo di Oral Nutritional Supplements (ONS), unitamente ad interventi di counselling dietetico, malgrado non siano presenti in letteratura evidenze certe a supporto<sup>32;33</sup>.

Il loro utilizzo richiede comunque prescrizione medica, screening e monitoraggio degli outcome nutrizionali, ad esempio le LG NICE 2006 raccomandano fortemente agli operatori sanitari di considerare ONS per migliorare l'apporto nei pazienti malnutriti o a rischio malnutrizione.

Il loro utilizzo parrebbe avere i benefici di una Nutrizione Enterale in mancanza di sonde enteriche e dunque potrebbero tornare molto utili anche per i pazienti sottoposti a TCSE, malgrado un sostanziale mancanza di letteratura in questo campo e alle difficoltà a condurre RCT di qualità.

Possibile indicazione sta nel loro utilizzo in fase preventiva della malnutrizione, come integrazione alla dieta orale e alle altre forme di NA impiegate nel TCSE. La loro scarsa appetibilità e la necessità di assumere grandi quantità per compensare la mancanza di introito orale, la nausea, il vomito, la diarrea, la disgeusia tipiche dei pazienti sottoposti a TCSE, unitamente ad una scarsa attitudine medica al loro impiego, ne limitano fortemente l'utilizzo nella pratica clinica.

Altro aspetto da considerare inoltre è l'assoluta mancanza di prove a supportare eventuali controindicazioni all'utilizzo di ONS.

### Nutrizione Endovenosa (IVN):

La somministrazione endovenosa di nutrienti (Glucosio, AA, Lipidi, Vitamine, ecc ) o Intra Venous Nutrition (IVN) è comunemente utilizzata nel TCSE a fronte di buone evidenze sul suo impiego specie in concomitanza con un conservato introito orale.

Dove possibile l'uso di IVN associato a dieta orale è da preferire alla PN. La somministrazione endovenosa di nutrienti, associata a dieta orale, non comporta le complicanze infettive dell'utilizzo di PN e pare avere migliori risultati dal punto di vista dei livelli serici di albumina. Tuttavia IVN sembra avere risultati sovrapponibili a PN sulla sopravvivenza a 5 anni anche se pare non avere gli stessi risultati dal punto di vista del mantenimento del peso corporeo e sulla sopravvivenza a 200 giorni<sup>29</sup>.

### Immunonutrizione o Farmaconutrizione:

Nuove frontiere della ricerca in ambito nutrizionale e non solo in relazione ai pazienti sottoposti a TCSE.

L'apporto di alcuni nutrienti è in grado di avere un effetto sulla performance del sistema immunitario e sul recupero funzionale, nonché possono essere di supporto nel limitare gli effetti secondari sgraditi dell'utilizzo di determinate tecniche di NA. In campo Oncologico sono svariati i nutrienti con queste caratteristiche (Arginina, Taurina, Glicina, Cisteina, Cistina, Nucleotidi, Glutamina, Omega 3 - 6 - 9). Nel TCSE paiono aver campo di utilizzo, con qualche evidenza a supporto, solamente la Glutamina e l'Acido Eicosapentaenoico (Omega 3).

- Glutamina: molte Revisioni della Letteratura e Linee Guida raccomandano l'utilizzo di Glutamina in associazione a PN per ridurre le sequele gastrointestinali di quest'ultima, favorire il recupero funzionale, migliorar la sopravvivenza, ridurre la mucosite, ridurre la GVHD e i giorni di utilizzo di PN<sup>34</sup>.
- Omega 3: non stimolano direttamente il sistema immunitario ma intervengono in meccanismi di ciclo-ossigenazione della membrana cellulare e il loro rapporto con gli Omega 6 è importante per ottimizzare la risposta immunitaria. Il loro utilizzo nel TCSE ha mostrato evidenze di beneficio in termini di riduzione della mortalità, delle complicanze post TCSE, della severità della GVHD e della limitazione dell'effetto di citochine infiammatorie responsabili della Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS)<sup>35</sup>.

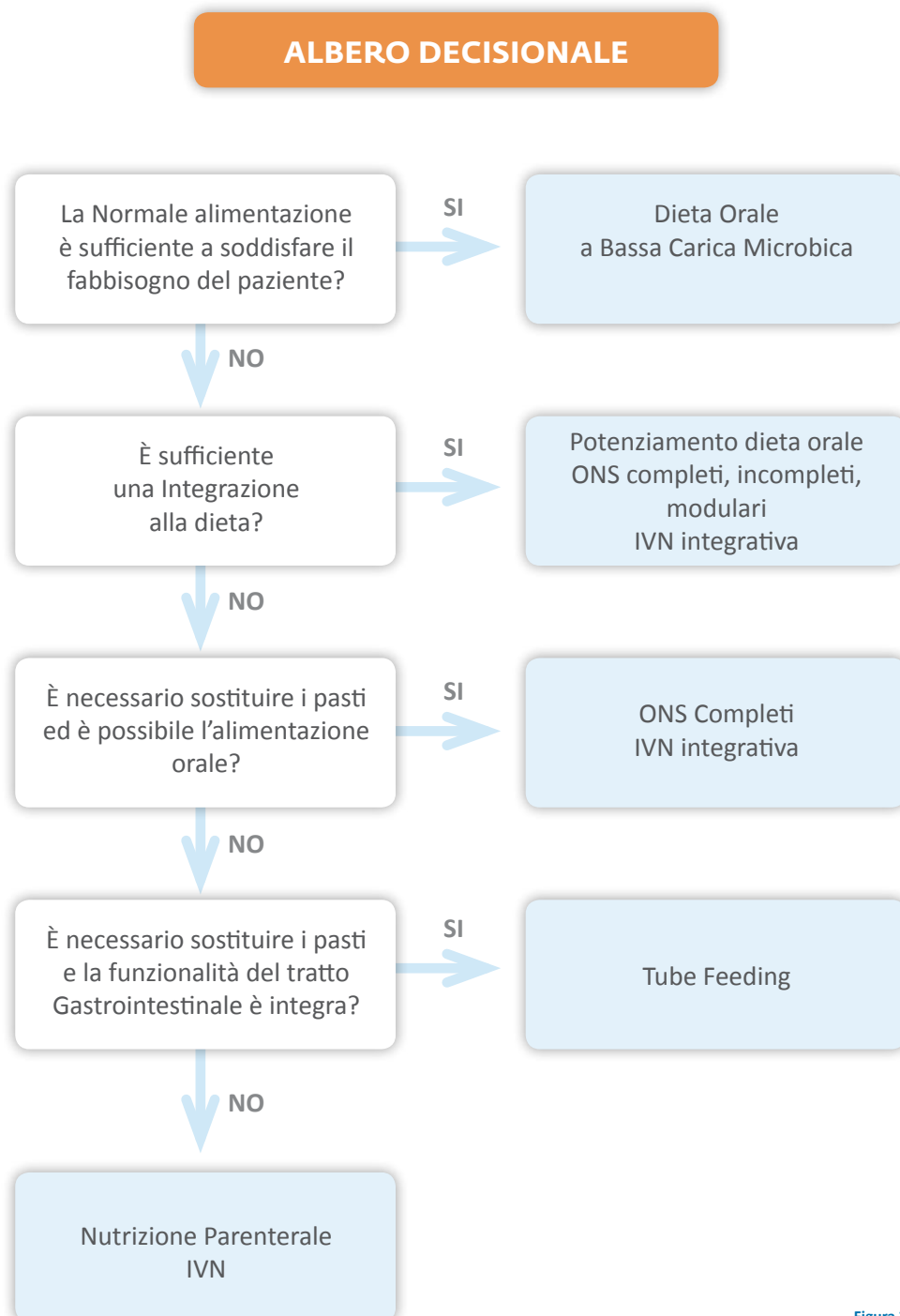


Figura 2

## IL MONITORAGGIO

### Raccomandazioni:

I fabbisogni energetici nei pazienti sottoposti a TMO raggiungono il 130-150% della spesa energetica di base teorica. Pertanto 30-35 Kcal/kg/die sono generalmente somministrate a questi pazienti	<b>A</b>	SINPE 2002
I lipidi (LCT o LCT/MCT) possono essere somministrati con sicurezza a fornire il 30-40% dell'energia non proteica	<b>B</b>	SINPE 2002
I lipidi possono essere particolarmente utili per raggiungere l'obiettivo calorico se si sviluppa iperglicemia come conseguenza del trattamento steroideo o delle infezioni	<b>C</b>	SINPE 2002
Anche i fabbisogni proteici sono elevati e vengono generalmente soddisfatti dalla somministrazione di 1.4-1.5 g/kg/die di una soluzione di aminoacidi standard	<b>A</b>	SINPE 2002

Tab. 5

Le Nutrizioni Artificiali (NA) possono portare con se problematiche negative di tipo sia disnutrizionali che metaboliche, infettive, meccaniche e disfunzionali di organi specifici. Pertanto si raccomanda la presenza di specifici protocolli di gestione che permettano di prevenire tali complicanze attraverso uno stretto e continuo piano di monitoraggio<sup>8</sup>. I pazienti che vengono attentamente monitorati sviluppano meno complicanze e comportano meno costi rispetto a quelli che non vengono monitorati<sup>36</sup>.

Occorre predisporre un piano di monitoraggio standardizzato, la cui frequenza delle rilevazioni verrà stabilita in base alle necessità cliniche e al grado di compensazione del paziente, che comprenda:

- Osservazione clinica giornaliera e misurazioni antropometriche (poco indicative nel TCSE)
- Utilizzo periodico di strumenti specifici (gli stessi dello screening)
- Bilanci Idroelettrolitici, dell'azoto (molto utile nel TCSE), variazioni del peso corporeo
- Parametri biochimici di riferimento: quotidianamente gli elettroliti, la glicemia ed il magnesio, 2-3 volte alla settimana azotemia, creatinina, calcio, fosforo, prealbumina, transaminasi, trigliceridi, funzione epatica, una volta alla settimana la transferrina, ogni 10-15 giorni le proteine totali e l'albumina<sup>8</sup>.
- Osservazione e prevenzione delle maggiori complicanze legate alla NA: Sindrome da Rialimentazione (RS); eventi infettivi; reflusso gastro-esofageo, ab-ingestis e diarrea nella EN; recupero della funzione intestinale e colestasi nella PN.

### Rivalutazione on-going della strategia

L'attività di monitoraggio deve servire a confermare le scelte o a modificarle adattando l'intervento all'evoluzione clinica e alla attività del paziente<sup>37</sup>. In base alla compliance, al grado di avvicinamento agli obiettivi clinici attesi stabiliti nelle fasi precedenti, alle nuove problematiche cliniche eventualmente insorte, agli effetti collaterali insorti o potenziali. Il Team Trapiantologico e il Team Nutrizionale, in condivisione con il paziente e i care givers, decidono di terminare, continuare o modificare il piano di trattamento stabilendo nuovi obiettivi clinici a corto, medio e lungo raggio.

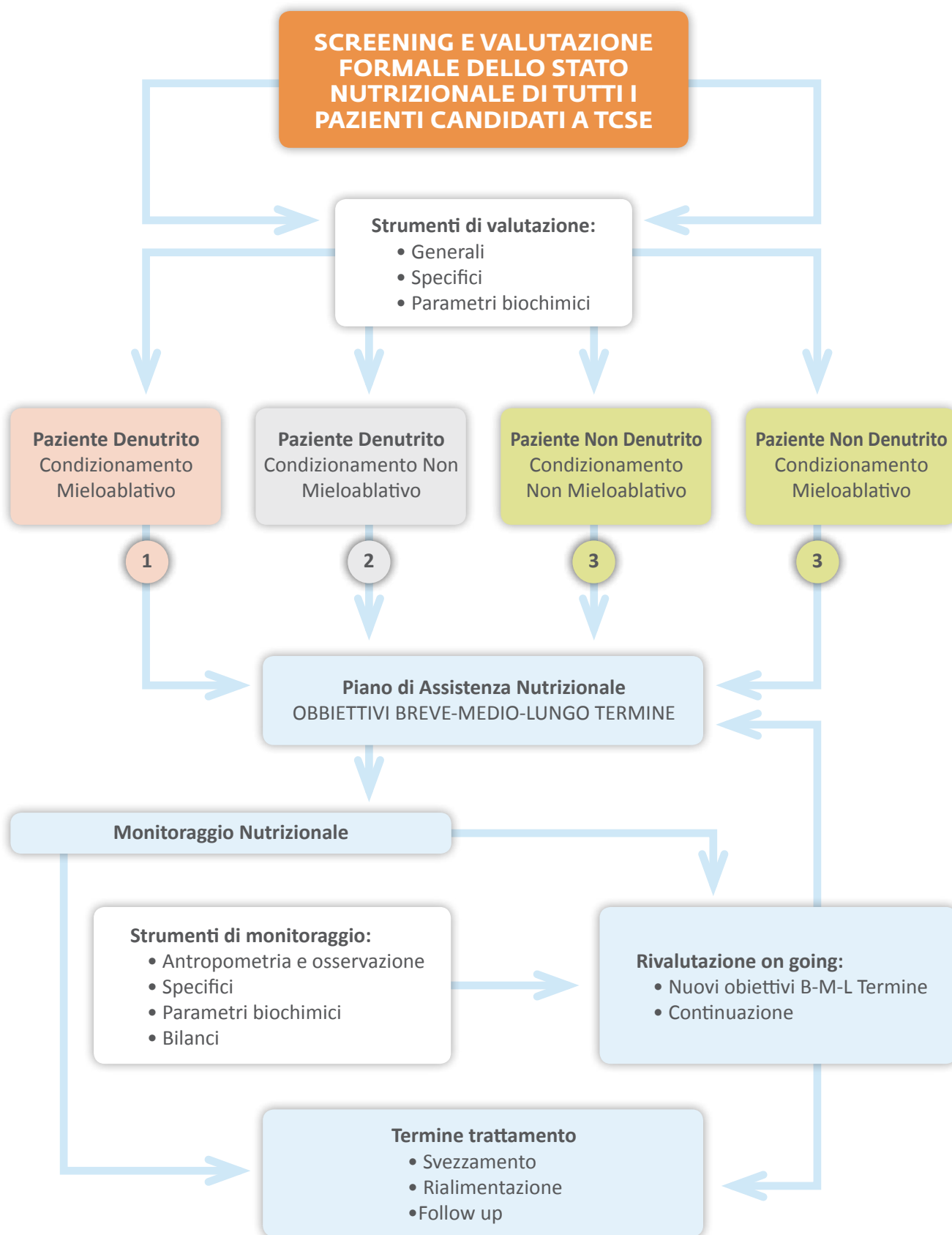
### Termine del trattamento e Follow Up

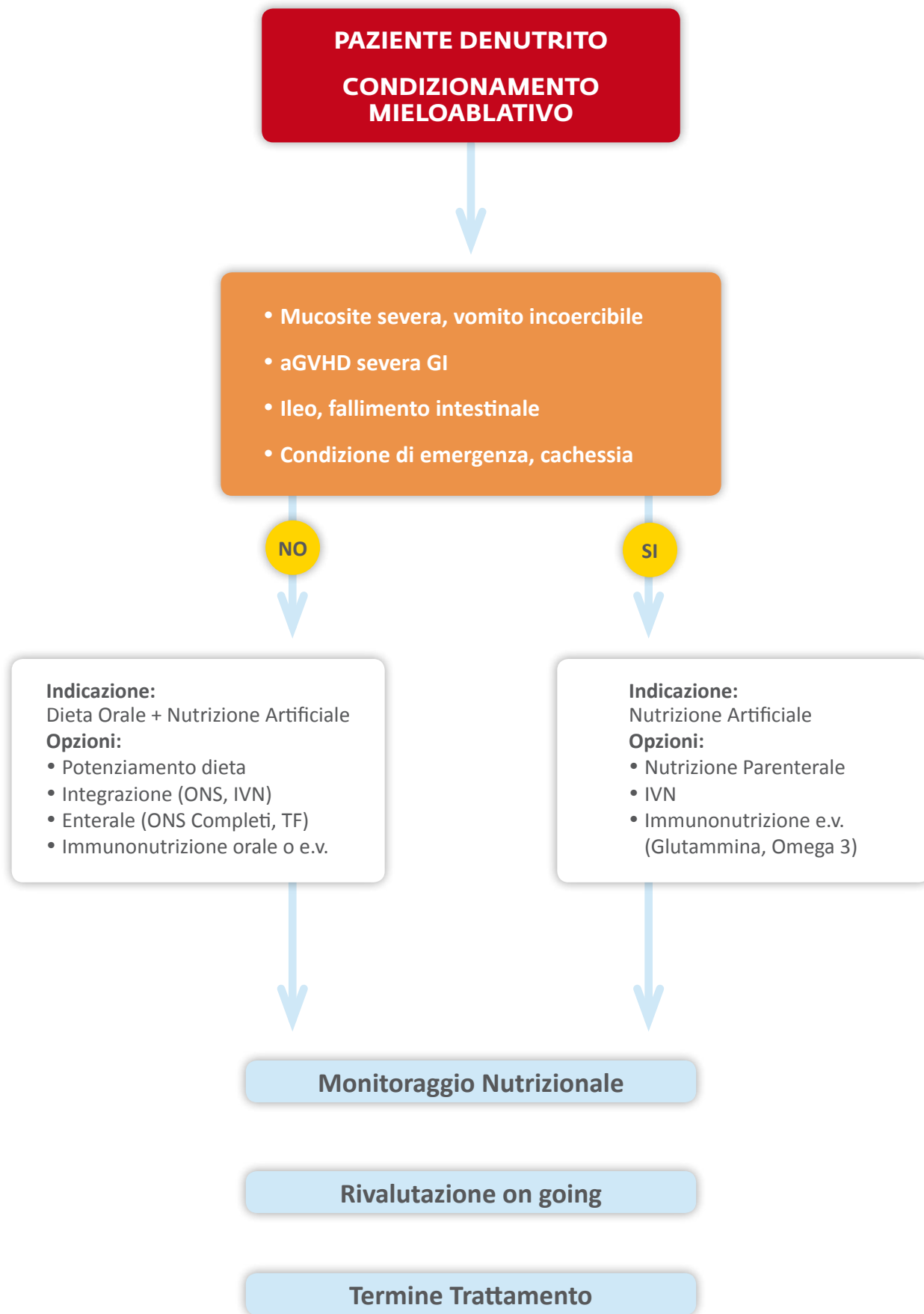
Gli stakeholders decidono i modi e i tempi dello svezzamento dal supporto nutrizionale secondo le modalità standardizzate sulle procedure e linee guida interne, la fase di rialimentazione deve essere graduale e monitorata frequentemente per evitare intolleranze e sindromi da rialimentazione (RS).

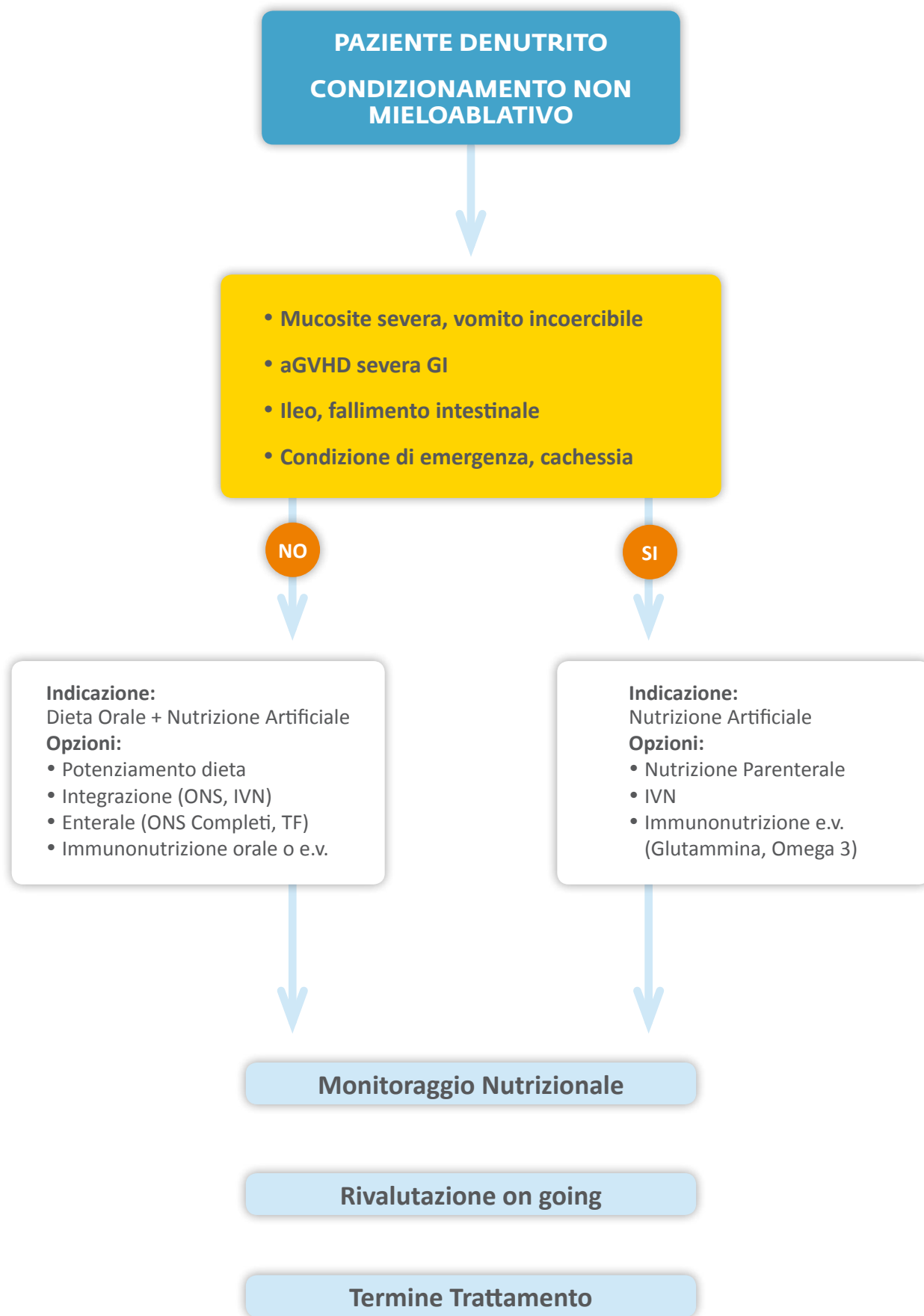
In generale il supporto nutrizionale dovrebbe essere progressivamente ridotto con l'aumentare dell'apporto orale quando il paziente riesce a tollerare adeguatamente la dieta orale. Si considera completato quando il paziente riesce a soddisfare con la dieta orale più del 50% del fabbisogno calorico giornaliero.

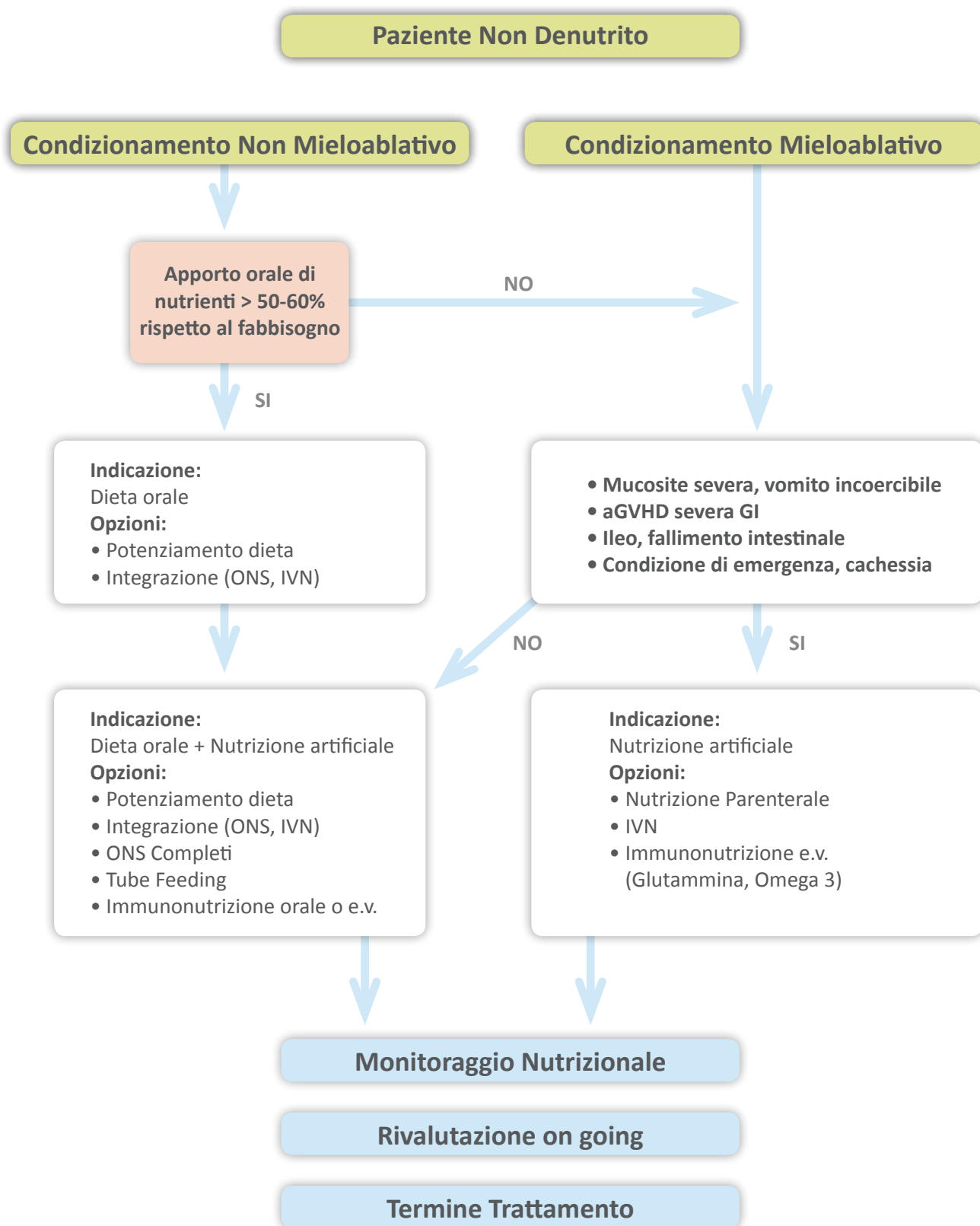
Occorre un percorso organizzativo che permetta la gestione eventuale del supporto nutrizionale al domicilio per quei pazienti che non hanno recuperato una capacità di introito sufficiente di nutrienti prima della dimissione.

In particolare i pazienti che manifestano problematiche riconducibili alla malnutrizione dovrebbero seguire un programma di follow up dopo la dimissione che preveda il monitoraggio degli indici nutrizionali, la valutazione mediante strumenti specifici e l'osservazione periodica da parte di un Nutrizionista/Dietista. Nel post trapianto infatti sono molte le complicanze che possono avere effetti sulla sfera nutrizionale del paziente, in particolare la GvHD acuta o cronica specialmente se riguardante il tratto gastrointestinale<sup>38</sup>, la SIRS, ma anche le infezioni e gli effetti di ansia e depressione.











## Bibliografia

1. Mattsson J, Westin S, Edlund S and M Remberger. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38, 629–33.
2. Bassim CW, Fassil H, Dobbin M, Steinberg SM, Baird K, Cole K, Joe G, Comis LE, Mitchell SA, Grkovic L, Edwards D, Mays JW, Cowen EW, Pulanic D, Williams KM, Gress RE, Pavletic SZ. Malnutrition in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Oct;49(10):1300-6.
3. Zatarain L, Savani BN. The role of nutrition and effects on the cytokine milieu in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Immunology* 276 (6-9). 2012
4. Martin-Salces M. et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2008 Jul-Aug;24(7-8):769-75. doi: 10.1016/j.nut.2008.02.021. Epub 2008 May 12. Review.
5. Malone FR, Leisenring WM, Storer BE, Lawler R, Stern JM, Aker SN, et al. Prolonged anorexia and elevated plasma cytokine levels following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *BMT*. 2007 Oct;40(8):765-72.
6. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). *Clin Nutr*. 2009 Aug; 28(4):445-54; e-pub 2009 May 23.
7. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):245-59; e-pub 2006 May 12.
8. Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002 – parte speciale. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / Anno 20 S5*, pp. S66-S68.
9. Tousaint E, Laube V, Davies M. Nutrition. *Bone Marrow Transplant* 2011. Abstract of the Nurses Group EBMT 2011. 46: S398 (Abstract N1265).
10. Bertz H, Urbain P, Birlinger J, Zuercher G, Finke J. Nutritional status deteriorates during allogeneic hematopoietic cell transplantation. Physicians poster abstracts EBMT 2011. P682, S180.
11. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Mar;15(3):461-8.
12. Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru JA, Johnston LL, Wong RM, Stockerl-Goldstein KE. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5(5):299-305.
13. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, Nims JW, Sullivan KM, Stern JM, Moe G, Aker SN. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc*. 1990 Jun;90(6):835-42.
14. Chao NJ, Tierney DK, Bloom JR, Long GD, Barr TA, Stallbaum BA, Wong RM, Negrin RS, Horning SJ, Blume KG. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1992 Aug 1;80(3):825-30.
15. Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Dec;22(12):1171-8.
16. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, van Staveren WA, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Mar;29(5):417-24.
17. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):446-51
18. August DA, Huhmann MB. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2009 Sep-Oct;33(5):472-500
19. Mueller C1, Compher C, Ellen DM. ASPEN clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2011 Jan;35(1):16-24.
20. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Odlund-Olin A, Page M, Wheatley C. Managing the patient journey through enteral nutritional care. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):187-95. Epub 2006 May 11.
21. Malnutrition Universal Screening Tool. Malnutrition Advisory Group. The “MUST” report: nutritional screening for adults. A multidisciplinary responsibility. Redditch, Worcestershire: MAG; 2003.
22. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336
23. Mini Nutritional Assessment (MNA) Research and Practise in the Elderly. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical § Performance Programme. Volume 1. Karger, Lausanne, 1999: 163-164.
24. Ottery FD. Patient-Generated Subjective Global Assessment. In: *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*, ed. PD McCallum & CG Polisea, pp 11 – 23. Chicago : The American Dietetic Association.
25. E. Ripley, K. Montanheiro. The need for standardized feeding protocols in allogeneic transplant patients. EBMT 2011. S430 (Poster P1363).
26. Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutritional Clinical Practice* 1993;8(1):19–27.
27. Kudsk KA. Gut mucosal nutritional support- enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. *Gut* 1994;suppl 1: S52–4.
28. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Research* 1987;47 (12):3309–16.
29. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD002920.
30. Azarnoush S, Bruno B, Beghin L, Guimber D, Nelken B, Yakoub-Agha I, Seguy D. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? *Bone Marrow Transplant*. 2012 Sep;47(9):1191-5.
31. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, Ishida T, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tobinai K, Tanosaki R, Makimoto A, Takaue Y. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006 Oct;81(10):747-52.
32. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition Support in Adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Feb. 2006
33. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 7;104(5):371-85. doi: 10.1093/jnci/djr556. Epub 2012 Feb 15. Review.
34. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 1999 May-Jun;23(3):117-22.
35. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, Suehiro A, Hamano T, Okamoto T, Kanamaru A, Kakishita E. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Oct;28(8):769-74.
36. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, et al. A cost evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1263-6.
37. ASPEN Board of Directors. Clinical pathways and algorithms for delivery of parenteral and enteral nutrition support in adults. ASPEN Silver Spring, MD, 1998.

38. Van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, Langius JA, Janssen JJ, van Leeuwen PA, Visser OJ. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Apr;48(4):474-82.
39. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, Bourhis JH, Bachmann P, Bensadoun RJ, Desport JC, Kere D, Schneider S, Senesse P, Bordigoni P, Dieu L. Standards, options and recommendations for nutritional support in bone marrow transplant patients. *Bull Cancer.* 2002 Apr;89(4):381-98. French.

# La mucosite del cavo oro-faringeo

S. Botti, Infermiere di ricerca, UOC Ematologia, ASMN-IRCCS Reggio Emilia; V. De Cecco, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S. Matteo, Pavia; L. Galgano, Unità Trapianto di midollo Osseo, AO Careggi, Firenze; GP. Gargiulo, Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU Federico II, Napoli; A. Magarò, Divisione di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; L. Orlando, Divisione di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano. Responsabile GITMO Sez. Infermieristica.

## INTRODUZIONE

Il presente documento ha come scopo quello di fornire delle raccomandazioni generali per la valutazione, prevenzione ed intervento sulla mucosite orale nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. I meccanismi fisiopatologici del problema, salvo alcune eccezioni, presuppongono argomentazioni comuni agli ambiti della somministrazione di chemioterapici e radioterapia, tali da impedire sostanzialmente un'analisi focalizzata solamente sul paziente sottoposto a TCSE. **In questo si terrà sempre presente comunque che ogni soluzione proposta non può tener conto dal contesto di cura, dal tipo di patologia e dai setting di generazione delle evidenze e raccomandazioni.**

Il Ministero della Salute Italiano ha pubblicato nel Giugno 2010 le "Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio". Hanno fatto seguito a questo documento le "Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica", promosse nel 2014 sempre dal Ministero della Salute. Lo scopo di queste LG è quello di fornire raccomandazioni e indicazioni "evidence-based" per la gestione delle problematiche che coinvolgono il cavo orale dei pazienti in età evolutiva, candidati a trattamenti antineoplastici, in corso di trattamento o che lo hanno terminato.

## BACKGROUND

La mucosite rappresenta una complicanza infiammatoria grave a carico delle mucose del cavo oro-faringeo, dell'esofago e del tubo gastro enterico, che colpisce i pazienti oncologici sottoposti a chemio e/o radioterapia.

La mucosite orale si riscontra nel 15-40% dei pazienti trattati con chemioterapia convenzionale, nel 70-90% dei pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE), con condizionamento mieloablativo (MAC)<sup>1</sup>, nell'80% dei pazienti in trattamento radioterapico per neoplasie della testa e del collo, con una percentuale di ospedalizzazione, per conseguenze relative alla mucosite, variabile tra il 16% e il 32%<sup>2</sup>.

Il 60% dei pazienti sottoposti a TCSE con Total Body Irradiation (TBI) e una percentuale variabile tra il 30% e il 50% dei pazienti sottoposti a TCSE senza TBI sviluppa mucosite di grado severo<sup>3</sup> (WHO 3-4)<sup>4</sup>, con un impatto devastante sulla qualità della vita. Il 60% dei pazienti che ricevono TCSE richiedono trattamento supplementare per le conseguenze della mucosite<sup>5</sup>.

Uno studio osservazionale<sup>6</sup> condotto all'interno del GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo), su 1841 pazienti sottoposti a TCSE tra il 2002 e il 2006, rivela una percentuale di sviluppo di mucosite orale del 71%, con una percentuale del 21,6% di mucositi severe ed una durata di circa 10-14 giorni.

Due studi<sup>7,8</sup> hanno riportato dati relativi a costi aggiuntivi da \$ 2700 a \$ 5600, a seconda della severità, per ogni paziente che sviluppa OM durante un ciclo di chemioterapia mielosoppressiva e da \$ 1700 a \$ 6000, per paziente che sviluppa OM durante un trattamento chemio/radioterapico per neoplasie testa-collo.

La Mucosite Orale costituisce uno dei maggiori effetti debilitanti nei pazienti che ricevono alte dosi di chemioterapia e trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)<sup>9</sup> ed è il risultato del danno al tessuto epiteliale e sottomucoso provocato dall'azione nociva dei farmaci utilizzati nei regimi di condizionamento<sup>5</sup>. Oggi si considera la patogenesi della Mucosite come un complesso processo "panmucosale" che si instaura in seguito a modificazioni molecolari complesse, indotte dalla Chemioterapia e dalla Radioterapia, con o senza infiammazione iniziale<sup>10</sup>.

L'uscita recente dal paradigma storico della morte cellulare diretta delle cellule basali, come causa principale delle lesioni della mucosa, in favore di una visione pato-biologica dell'impatto della chemio-radioterapia sulle cellule della mucosa stessa, ha portato ad una migliore definizione degli aspetti fisiopatologici della mucosite. Pertanto, anche se attualmente ci sono poche opzioni terapeutiche, il riconoscimento della complessità biologica che sottostà alla mucosite ha permesso lo sviluppo di una serie di opzioni di trattamento che sono attualmente in fase di studio<sup>11</sup>.

## FISIOPATOLOGIA O PATOBIOLOGIA?

Il precedente modello fisiopatologico a 4 fasi<sup>12</sup> (Fig.1) in cui erano riconoscibili una Fase Vascolare (1°-3° giorno), una Fase Epiteliale (4°-5° giorno), una Fase Ulcerativa (6°-12° giorno), una Fase della Guarigione (dopo 12° giorno) è stato riconsiderato dagli stessi autori e sostituito da un modello patobiologico a 5 fasi<sup>13</sup> (Fig.2): Inizio, Iperregolazione e generazione del messaggio, Amplificazione del segnale, Ulcerazione, Guarigione (Fig.3).

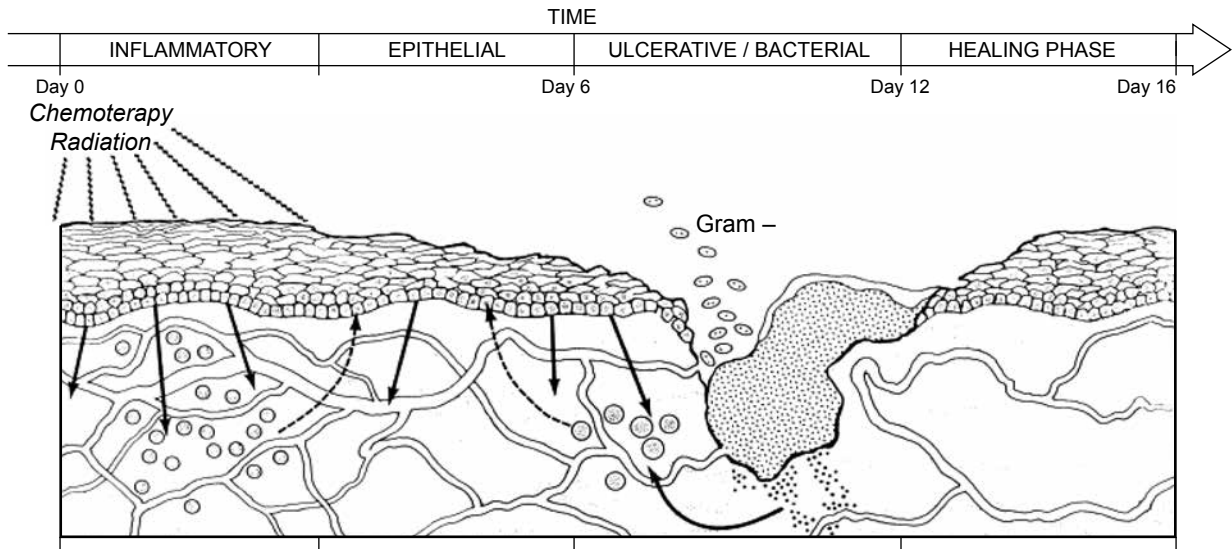


Figura 1

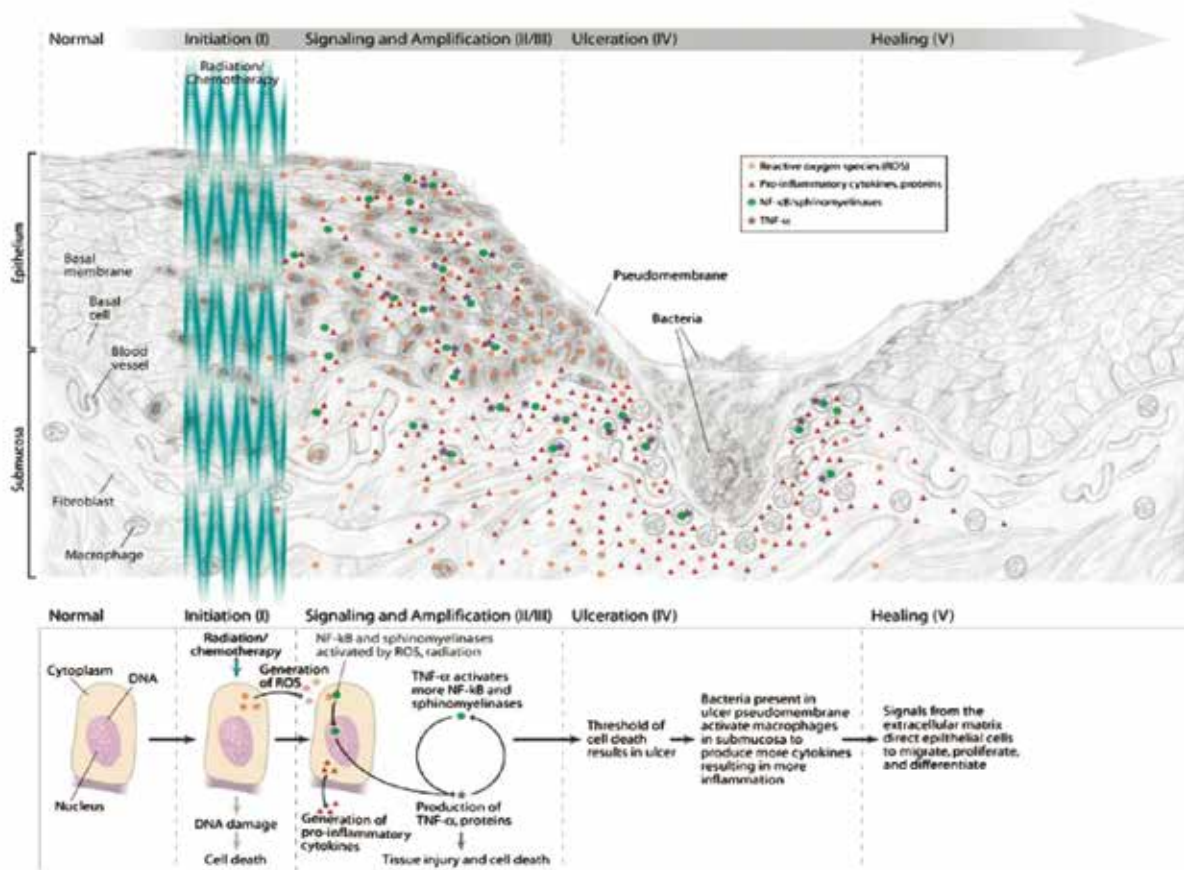


Figura 2

**Le fasi della mucosite orale (Adattato da Sonis ST, 2009)**

1

Inizio

- La fase iniziale del danno tissutale si instaura poco dopo la somministrazione della radioterapia o della chemioterapia.
- Radioterapia e la chemioterapia danno inizio sia al danno a carico del DNA sia al danno non interessante il DNA.
- La rottura dei filamenti di DNA comporta un danno tissutale diretto a carico delle cellule dell'epitelio basale e all'interno della sottomucosa.
- Nello stesso tempo, si generano ROS che sono mediatori cruciali di eventi biologici a valle.
- L'esito della fase iniziale della mucosite comprende:
  - formazione intracellulare di ROS
  - danno diretto a carico di cellule, tessuti e vasi sanguigni
  - inizio di altri eventi biologici

<b>2</b>	<b>Induzione e generazione di messaggeri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varie vie di trasduzione che stimolano fattori di trascrizione si attivano in risposta a radioterapia, chemioterapia e ROS.</li> <li>• Durante la perossidazione lipidica vengono rilasciate molecole legate alle membrane cellulari, con conseguente induzione di geni a risposta immediata.</li> <li>• Tutti questi cambiamenti avvengono non solo dell'epitelio, bensì in tutte le cellule e gli strati della mucosa.</li> <li>• La fase della mucosite caratterizzata dall'induzione e dalla generazione di messaggeri comporta l'induzione di morte delle cellule clonogene, apoptosi e danno tissutale.</li> </ul>
<b>3</b>	<b>Signaling e amplificazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le citochine proinfiammatorie danneggiano il tessuto e stabiliscono un circuito a retroazione positiva (feedback positivo) che amplifica il danno primario provocato iniziato dalla radioterapia o dalla chemioterapia.</li> <li>• Si noti che, nel caos biologico che accompagna le fasi iniziali della mucosite, il quadro clinico è quiescente.</li> <li>• Benché durante questi stadi possa esservi un certo eritema delle mucose, i tessuti sono per lo più integri, e i pazienti accusano pochi sintomi. La situazione cambia con lo sviluppo di ulcerazioni.</li> <li>• I risultati della fase di signaling e amplificazione della mucosite sono i seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>– gli eventi lesivi si concentrano sull'epitelio sottomucoso e basale</li> <li>– alterazione generalizzata dell'ambiente della mucosa</li> <li>– alterazione delle caratteristiche biologiche del tessuto, anche se l'aspetto può restare normale.</li> </ul> </li> </ul>
<b>4</b>	<b>Ulcerazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La fase di ulcerazione della mucosite è la più significativa sia per i pazienti sia per chi li assiste.</li> <li>• La perdita dell'integrità della mucosa porta allo sviluppo di lesioni estremamente dolorose suscettibili di colonizzazione batterica superficiale.</li> <li>• Nei pazienti neutropenici, le soluzioni di continuità della mucosa fungono da vie di accesso per microrganismi e spesso conducono a batteriemia e sepsi.</li> <li>• Inoltre, i prodotti della parete batterica possono penetrare nella sottomucosa, dove stimolano i monociti infiltranti a produrre e liberare altre citochine proinfiammatorie.</li> <li>• Probabilmente questo favorisce l'espressione di geni proapoptotici e potenzia il danno tissutale.</li> <li>• Le cellule dell'infiammazione migrano quindi alla base della lesione per chemiotassi, dove producono enzimi con azione lesiva sui tessuti.</li> <li>• I risultati della fase di ulcerazione della mucosite sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>– amplificazione delle citochine</li> <li>– infiammazione</li> <li>– dolore</li> <li>– rischio di batteriemia e/o di sepsi</li> </ul> </li> </ul>
<b>5</b>	<b>Guarigione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La fase di guarigione della mucosite inizia con un segnale proveniente dalla matrice extracellulare.</li> <li>• Questo porta a una ripresa della proliferazione epiteliale e della differenziazione e al ristabilirsi della flora microbica locale.</li> <li>• Dopo la fase di guarigione, la mucosa orale ha un aspetto normale; tuttavia, nonostante l'aspetto normale, l'ambiente della mucosa ha subito alterazioni significative.</li> <li>• Vi è angiogenesi residua.</li> <li>• Il paziente è a maggiore rischio di futuri episodi di mucosite orale e delle relative complicanze con la successiva terapia antitumorale.</li> <li>• I risultati della fase di guarigione della mucosite sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>– epitelio integro</li> <li>– aspetto normale del tessuto</li> <li>– angiogenesi residua</li> <li>– accresciuto rischio di altri episodi di mucosite</li> </ul> </li> </ul>

Figura 3

I fattori di rischio per lo sviluppo di mucosite possono essere legati al paziente: le precedenti condizioni del cavo orale, lo stile di vita (fumo e alcool), le abitudini d'igiene orale, l'età (più severe nei bambini e negli anziani), il sesso, la suscettibilità personale, lo stato nutrizionale. Ma sono soprattutto legati al trattamento: tipo di farmaci utilizzati (metotressato, etoposide e radioterapia ne aumentano la frequenza), le dosi utilizzate (MAC o RIC), le combinazioni di farmaci antineoplastici, il livello di mielodepressione raggiunto, la ridotta secrezione di Ig A, lo sviluppo di infezioni batteriche, virali o fungine, l'utilizzo di farmaci di supporto che possono provocare secchezza (antiemetici, oppiacei, psicofarmaci), la GvHD acuta o cronica. In Fig. 4 sono visualizzabili i principali cicli di condizionamento responsabili di mucosite severa<sup>14</sup>. Inoltre la mucosite può essere aggravata da fattori quali: il diabete, malattie reumatiche, ulcere traumatiche o causate da protesi dentarie ed apparecchi ortodontici, il decadimento delle condizioni generali, l'abitudine ad assumere cibi troppo caldi, freddi, speziati o acidi.

Regimen	No. of studies	No. of patients	Risk of Grade 3–4 oral mucositis	
			%	95% CI
Adult BMT				
With TBI	8	611	64	61–68
Busulfan conditioning regimen (no TBI)	10	360	52	47–55
Other conditioning regimens (no TBI)	3	439	31	27–35
Stem cells: Myeloma	5	139	36	30–43
Stem cells: Solid tumors	9	266	27	24–31
Pediatric BMT				
With TBI	7	320	42	37–47
With busulfan/etoposide/cyclophosphamide conditioning (no TBI)	3	36	27	13–42

With melphalan/carboplatin/etoposide conditioning (no TBI)	4	59	31	25–40
Other pediatric regimens				
Ara-C, idarubicin, fludarabine	4	192	20	10–33
Methotrexate	3	132	23	16–30
Mitoxantrone	1	66	12	5–21
Thiotepa/cyclophosphamide	1	51	6	1–14
Ifosfamide/etoposide	1	60	20	12–30

Figura 4

L'infiammazione del cavo orale si manifesta inizialmente con eritema della mucosa e sensazione di bruciore e successivamente con comparsa di ulcerazioni. Soggettivamente i pazienti lamentano dolore anche molto severo, incapacità ad alimentarsi, bere, deglutire ed anche parlare.

La tossicità mucosa prodotta dalla chemioterapia può essere: diretta se provocata dall'azione citotossica comune di chemioterapici e radioterapia oppure indiretta se derivante dall'azione immunosoppressiva sistemica dei chemioterapici ed immunosoppressori. Le conseguenze di questo processo degenerativo sono prevalentemente legate ad un aumento del rischio infettivo, a problemi nutrizionali fino all'anoressia, a dolore intenso, ad un ritardo nei tempi di recupero e conseguente aumento dei giorni di degenza, ad un aumento dei costi. Inoltre, nei pazienti sottoposti a TCSE Allogeneico, il danno tissutale dovuto alla mucosite potrebbe costituire l'innescò del meccanismo che porta allo sviluppo di Graft Versus Host Disease (GvHD). La presenza di soluzioni di continuo nella barriera mucosa, infatti, possono aprire una porta allo sviluppo di complicanze infettive che, a loro volta, potrebbero costituire l'elemento infiammatorio "trigger" verso lo sviluppo di complicanze immunologiche<sup>15</sup>. Il tasso di mortalità derivante da infezioni legate alla mucosite orale oscilla tra il 6 e il 30%<sup>16</sup>. Circa il 38% dei pazienti oncologici adulti ha avuto sintomi di depressione relativi alla esperienza della mucosite del cavo orale<sup>17</sup>, alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento di disturbi dell'umore<sup>18</sup>, ansia e depressione<sup>19</sup> nei pazienti con mucosite severa. In uno studio sono state analizzate le esperienze di pazienti adulti dal punto di vista dei loro pensieri, sentimenti e preoccupazioni, dando un contributo fondamentale alla visione multidisciplinare dell'approccio al problema e arrivando alla conclusione che la mucosite del cavo orale è vissuta come una esperienza negativa totale e va ben oltre il semplice dolore alla bocca, tant'è che uno dei temi principali che emergono dallo studio è il continuo interrogarsi da parte del paziente sulla effettiva utilità del trattamento<sup>20</sup>.

### Principali Patologie della Mucosa

- Imbiancamento: provocato da iniziale vasocostrizione con obliterazione capillare
- Eritema: arrossamento mucoso, è legato all'aumento della permeabilità vascolare, al conseguente edema tissutale e assottigliamento della mucosa
- Atrofia mucosa e disepitelizzazione: riduzione drastica o scomparsa dell'epitelio di superficie
- Ulcere: soluzioni di continuo nella mucosa che aprono la strada verso i piani sottomucosi a microrganismi patogeni (batteri, miceti, virus)
- Placche: costituite da un essudato fibroso che forma una pseudomembrana che si instaura su una mucosa edematosa che si è ulcerata
- Membrane: formazioni bianco-giallastre adese alla mucosa ulcerata dovute alla presenza di cheratina e di una densa lamina ricca di collagene, tendono alla fessurazione e al sanguinamento
- Lesioni da Candida: si manifesta con pseudo-membrane o lesioni puntiformi che si presentano come chiazze bianche sulla lingua e sulle mucose
- Lesioni Herpetiche: si manifestano con vescicole dolorose che rompendosi danno luogo a croste, frequentemente riguardano il distretto labiale
- Ipertrafia gengivale e gengivite emorragica
- Petecchie ed ematomi sottomucosi
- Lichen: ipertrofia mucosa di origine virale e/o autoimmune, frequente manifestazione di GvHD

### Segni e Sintomi

- Dolore: può essere di tipo marcato, "profondo", "urente", "carnoso", spesso richiede terapia con oppiacei
- Difficoltà ad alimentarsi: il paziente non riesce a deglutire per il dolore o per difficoltà alla masticazione provocate dall'edema
- Scialorrea: la saliva perde il suo potere idratante, umettante e le sue funzioni protettive, con iperproduzione di un liquido coloso, denso che il paziente fatica ad espellere e ingoiare
- Xerostomia: riduzione massiva della produzione di saliva
- Sanguinamenti della mucosa: possono essere anche spontanei per presenza di ulcerazioni estese o disepitelizzazione massiva, favoriti dalla piastrinopenia
- Disgeusia: alterata percezione del gusto
- Difficoltà ad articolare le parole

### Zone Prevalenti

Generalmente le zone più colpite sono:

- Labbra
- Palato molle
- Palato duro
- Lingua
- Pavimento della bocca
- Gengive

## ASSESSMENT

Per quanto riguarda l'assessment, negli ultimi 30 anni abbiamo visto proposte in letteratura una grande varietà di scale di valutazione con cui i professionisti sanitari possono "misurare" l'entità del problema nei diversi contesti di cura. Tutte gli strumenti devono possedere caratteristiche di "Validità" (capacità di misurare il fenomeno per cui sono state create) e di "Riproducibilità" (possibilità di valutare il fenomeno in maniera univoca nei diversi contesti). Le più utilizzate sono scale di tipo "numerico" che assegnano uno score in base alla gravità di specifici segni o sintomi, sono di semplice utilizzo, hanno una forte propensione alla oggettività e alla riproducibilità. Esistono poi scale di tipo "descrittivo" che, sebbene descrivano meglio il problema, sono poco confrontabili, richiedono un "expertise" maggiore e interventi formativi per garantire una certa riproducibilità e univocità nelle rilevazioni. Infine ci sono scale "miste", ovvero accanto ad un approccio descrittivo si affianca un punteggio numerico globale. In aggiunta all'utilizzo di strumenti validati per l'assessment, dovrebbe essere implementato un momento di valutazione del rischio pre trapianto con definizione di un livello di rischio prima di iniziare il condizionamento. Un esempio relativo all'approccio e agli strumenti/parametri che si possono utilizzare è rappresentato in figura 6.

La World Health Organization<sup>4</sup> (WHO) ha messo a punto alla fine degli anni '70 una scala di valutazione (Fig.5) che ad oggi è ancora la più utilizzata a livello mondiale per le sue caratteristiche di semplicità, validità nei molteplici contesti e riproducibilità. È caratterizzata dall'attribuzione di uno score numerico che va da 0 a 4 sulla base di elementi oggettivabili, come il rossore e la presenza di ulcerazioni mucose, ed elementi funzionali (capacità di assumere cibi solidi e liquidi).

GRADING WHO	DESCRIZIONE
0	Nessun Sintomo
1	Irritazione (lieve fastidio) +/- Eritema, nessuna ulcerazione
2	Eritema, Ulcere, Alimentazione solida possibile
3	Eritema, Ulcere, Solo dieta liquida (alimentazione solida non possibile)
4	Mucosite estesa, Alimentazione non possibile

Figura 5

Il National Cancer Institute<sup>21</sup> (NCI) partendo da una unica matrice (CTC: Common Toxicity Criteria) ha sviluppato 3 diverse scale in base agli ambiti di utilizzo (chemioterapia convenzionale, radioterapia, trapianto di cellule staminali). La scala numerica NCI-CTC radioterapia si basa totalmente su risultati oggettivi come eritema, presenza ed estensione di pseudomembrane, ulcere e necrosi; mentre le scale per il trapianto di cellule staminali e la chemioterapia comprendono elementi come la difficoltà di deglutizione e l'utilizzo di nutrizione artificiale parenterale o enterale. Alcuni gruppi infermieristici hanno sviluppato sistemi di scoring che associano la valutazione della mucosite con la gestione assistenziale del paziente, producendo scale con connotazione olistica, includendo elementi non necessariamente collegati alla mucosite. È il caso delle scale di valutazione di Tardieu<sup>22</sup>, di Eilers<sup>23</sup> (Oral Assessment Guide) e del Western Consortium for Cancer Nursing Research<sup>24</sup> (WCCNR), le quali includono risultati funzionali e descrittivi come la qualità vocale, il tipo di cibi assunti, la deglutizione, la condizione labiale e la secchezza delle mucose, infezioni, emorragie, e il grado di igiene e pulizia.

### PERSONAL EVALUATION:

- Age
- Gender

### CLINICAL EVALUATION:

- **Type of illness**
- **Conditioning**
  - Intensity
  - Duration
  - Drugs
  - TBI
- **Comorbidity**
  - Metabolic diseases
  - Renal problems
  - Malnutrition
- **Previous antineoplastic therapies**

### ANAMNESTIC EVALUATION:

#### • Previous oral cavity conditions

- Presence of lesions
- Tooth decay
- Dentures
- Hygiene habits
- Previous episodes of mucositis
- The previous level of patient compliance and CG

#### • Patient habits

- Oral hygiene
- Previous level of patient compliance (patient and CGs)

## RISK ASSESSMENT

Figura 6

Altri gruppi<sup>25;26</sup> in passato hanno tentato di sviluppare strumenti con una forte connotazione di ricerca, basandosi su singoli aspetti del problema e su sistemi di "items" il più possibile oggettivabili nel tentativo di eliminare il dato di soggettività che tutte le scale più o meno portano come elemento interpretativo inquinante, ma i risultati non sempre sono stati incoraggianti dal punto di vista della applicabilità ai contesti di cura. È il caso ad esempio della Oral Mucositis Assessment Scale<sup>27</sup> (OMAS) che è stata testata in maniera multidisciplinare da gruppi di esperti e che separa gli elementi oggettivi o indicatori primari (eritema,

ulcere) da quelli soggettivi o indicatori secondari (dolore, capacità di assumere cibo, deglutizione), senza riuscire a fornire un punteggio univoco finale che rappresenti il problema nella sua globalità. In Figura 7 una tabella riassuntivo/comparativa dei principali strumenti di valutazione della mucosite del cavo oro faringeo<sup>28</sup>.

Scale utilizzate per valutare la mucosite orale					
Fonte	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
WHO	Nessuna modifica	Dolore con eritema	Eritema, ulcere, può mangiare solidi	Solo Ulcere, dieta liquida	Alimentazione impossibile
WCCNR	Nessuna modifica	Lieve eritema, 1-4 ulcere, mucosa umida, nessun sanguinamento o infezione, leggero edema, evita cibi duri, caldi o piccanti a causa di sensibilità orale e subisce un leggero fastidio o sensazione di bruciore	Moderato eritema, > 4 lesioni che non sono coalescenza, sanguinamento delle mucose con sondaggio,, xerostomia lieve, edema moderato, evidenza di infezione lieve, in grado di bere liquidi e mangiare cibi leggeri molli, dolore continuo moderato con l'uso di analgesici intermittenti	Eritema grave, > 1 ulcera confluenti, emorragie spontanee, segnato xerostomia, grave edema, infezioni, alimentazione impossibile, forte dolore costante che richiede analgesici sistemici	N / A
NCI CTC (TMO)	Nessuna modifica	Ulcera indolore o lieve dolore senza una lesione	Eritema doloroso, edema o ulcere, ma in grado di deglutire	Doloroso eritema, edema o ulcere impedendo la deglutizione o che richiedono hydrations o supporto nutrizionale	Ulcerazioni gravi che richiedono l'intubazione profilattici o conseguente documentata polmonite da aspirazione
NCI CTC v.2 (rxterapia)	Nessuna modifica	Eritema	Moderati reazione pseudomembranosa (patch generalmente <0 = a 1,5 centimetri di diametro)	Confluenti reazione pseudomembranosa (> 0 = a 1,5 centimetri di diametro)	Necrosi o profonda ulcerazione
NCI CTC (chemioterapia)	Nessuna modifica	Ulcere indolori, eritema o bruciore lieve, in assenza di lesioni	Eritema doloroso, edema o ulcere, ma può mangiare o deglutire	Eritema doloroso, edema o ulcere che necessitano di idratazione IV	Ulcerazioni gravi o richiede il supporto nutrizionale parenterale o enterale o intubazione profilattico
OMAS Ulcerazione	Normale	Meno di 1 cm quadrati	Tra 1-3 cm quadrati	Maggiore di 3 cm quadrati	N / A
OMAS Eritema	Normale	Non grave	Grave	N / A	N / A

Figura 7

## PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Dato il considerevole impatto economico e sociale del fenomeno, è quantomeno singolare che a tutt'oggi, oltre alla sostanziale mancanza di valide opzioni preventive e di trattamento, la mucosite continui ad avere poco "appeal" da parte di clinici e ricercatori di tutto il mondo. Per questo motivo non esiste ancora una linea guida di approccio uniforme, supportata da una forte base di prove di efficacia ed evidenze scientifiche<sup>29</sup>, relativa sia alla prevenzione che al trattamento. Sono altresì disponibili una serie molto ampia di opzioni su base empirica che spesso sono poco supportate da effettive prove di efficacia.

Nella pratica, per la costruzione dei propri protocolli di gestione della mucosite, i vari centri oncematologici da sempre si sono basati molto più sulla esperienza maturata sul campo dai professionisti sanitari coinvolti che sulle evidenze scientifiche effettivamente disponibili.

Le revisioni della letteratura indicano che si dovrebbe perseguire un approccio quanto più sistematico possibile alle cure di igiene orale. Inoltre, pare che la strada da intraprendere nella costituzione di protocolli di prevenzione e cura della mucosite, non stia tanto nell'individuazione di agenti specifici di trattamento, quanto piuttosto in un approccio condiviso e incentrato su più fattori: la fattibilità, l'aderenza e l'intervento educativo al paziente.

La presenza di protocolli di igiene orale sviluppati da team multidisciplinari possono ridurre la gravità della mucosite e dovrebbero comprendere una componente educativa rivolta sia al paziente che agli operatori<sup>3</sup>.

Le cure odontoiatriche, necessarie per una completa salute orale prima di iniziare la terapia antineoplastica, sono un fattore importante per tutti i pazienti anche se in alcuni casi risultano poco perseguibili in relazione alle condizioni cliniche.

Altri fattori da tenere in considerazione durante il trattamento sono l'osservazione frequente e sistematica e la valutazione e controllo del dolore. La valutazione frequente dello stato del cavo orale può essere realizzata sia dal paziente, mediante strumenti convalidati, sia dal personale medico con gli strumenti di cui si è parlato nel capitolo precedente.

Il gruppo di lavoro Infermieristico GITMO ha prodotto questo documento interpretando le indicazioni delle linee guida del Ministero della Salute Italiano<sup>30;31</sup> e sulla base delle principali Linee Guida<sup>3;32;33</sup> e Revisioni della Letteratura Internazionali<sup>29;34</sup>.

Sono stati presi in considerazione gli aspetti di competenza infermieristica e si sono suddivise le raccomandazioni in base alla forza del beneficio. **Tenendo presente sempre che tutti gli interventi sono stati studiati esclusivamente in relazione a determinati gruppi di pazienti sottoposti a specifici regimi di trattamento, la generalizzazione dei risultati su diverse forme di neoplasia e altri tipi di trattamento deve essere considerata con cautela in quanto alcuni benefici possono essere specifici solo per taluni tipi di cancro o taluni tipi di trattamento<sup>33</sup>.**



Si invita pertanto il lettore a documentarsi approfonditamente circa gli specifici ambiti in cui sono state generate le evidenze e raccomandazioni di seguito elencate. In figura 8 sono elencate le principali evidenze presenti sulle revisioni Cochrane.

### Cochrane: Evidenze

Prevenzione		
Intervento	Fonte	Forza dell'evidenza
Crioterapia	Cochrane 2013	Qualche evidenza
KGF	Cochrane 2013	Qualche evidenza
Aloe Vera	Cochrane 2013	Deboli evidenze
Amifostina	Cochrane 2013	Deboli evidenze
Glutamina endovena	Cochrane 2013	Deboli evidenze
GCSF sottocute	Cochrane 2013	Deboli evidenze
Miele	Cochrane 2013	Deboli evidenze
LLLT	Cochrane 2013	Deboli evidenze
PTA	Cochrane 2013	Deboli evidenze
Sucralfato	Cochrane 2013	Deboli evidenze
Trattamento		
LLLT	Cochrane 2010	Limitate evidenze

Figura 8

### MASCC/ISOO: Evidenze e Raccomandazioni

Nella figura 9 sono rappresentate il livello di evidenza, la forza delle raccomandazioni e la gerarchia delle linee guida MASCC/ISOO

### Levels of Evidence, Grades of Recommendation, and Guideline Hierarchy\*

Measure	Source of evidence
Level of evidence	
I	Metaanalysis of multiple well designed, controlled studies; randomized trials with low false-positive and false-negative errors (high power)
II	At least one well designed experimental study; randomized trials with high false-positive or high false-negative errors or both (low power)
III	Well designed, quasiexperimental study, such as nonrandomized, controlled, single-group, pretest-posttest comparison, cohort, time, or matched case-control series
IV	Well designed, nonexperimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies
V	Case reports and clinical examples
Grade of recommendation	
A	Evidence of Type I or consistent findings from multiple studies of Type II, III or IV
B	Evidence of Type II, III or IV and findings are generally consistent
C	Evidence of Type II, III or IV, but inconsistent findings
D	Little or no systematic empiric evidence
Guideline classification / hierarchy	
Recommendation	A recommendation is reserved for guidelines that are based on Level I or Level II evidence
Suggestion	A suggestion is used for guidelines that are based on Level III, Level IV, and Level V evidence, this implies panel consensus on the interpretation of this evidence
No guideline possible	No guideline possible is used when there is insufficient evidence on which to base a guideline; this conclusion implies 1) that there is little or no evidence regarding the practice in question or 2) that the panel lacks a consensus on the interpretation of existing evidence

\* Adapted from: Somerfield M, Padberg J, Pfister D et al. ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects. *Classic Papers Comments*. 2000; 4:881-886<sup>4</sup>

Figura 9

### Generali (estensibili ai pazienti TCSE)

Prevenzione		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
Sviluppo di protocolli di igiene orale per la prevenzione della OM che includono l'educazione del paziente e la formazione degli operatori	III III B	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2004
Isegran sciacqui NON DEVE essere utilizzato per prevenire la OM	II	MASCC/ISOO 2014

Sucralfato sciacqui NON DEVE essere utilizzato per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia	I	MASCC/ISOO 2014
---	---	-----------------

Figura 10

Trattamento		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
Sciacqui con soluzione di Doxepina allo 0.5% per il trattamento del dolore	IV	MASCC/ISOO 2014
Sucralfato sciacqui NON DEVE essere utilizzato per il trattamento della OM nei pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia	I	MASCC/ISOO 2014
Fentanil Transdermico per il trattamento del dolore nei pazienti sottoposti a chemioterapia convenzionale o ad alto dosaggio, con o senza TBI	III	MASCC/ISOO 2014
Clorexidina sciacqui NON DEVE essere utilizzata per il trattamento della mucosite	III C	MASCC 2004

Figura 11

## Pazienti Sottoposti a TCSE

Prevenzione		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
KGf-1 (palifermin) per la prevenzione della OM in pazienti ematologici sottoposti a TCSE AUTOLOGO con MAC e TBI	II I A	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2007
Low Level Laser Therapy (LLLT) per la prevenzione della OM in pazienti sottoposti a TCSE con MAC, con o senza TBI	II II B	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2004
Crioterapia orale per la prevenzione della OM in pazienti sottoposti a TCSE che ricevono HD Melphalan, con o senza TBI	III II A	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2007
Glutamina endovenosa NON DEVE essere utilizzata per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a TCSE con MAC, con o senza TBI	II II B	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2004
GM-CSF in sciacqui NON DOVREBBE essere utilizzato per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a TCSE con MAC	II II C	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2007
Pentossifillina per os NON DOVREBBE essere utilizzata per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a TCSE	III II B	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2004
Isegran sciacqui NON DEVE essere utilizzato per prevenire la OM nei pazienti sottoposti a TCSE con MAC, con o senza TBI	II	MASCC/ISOO 2014
Pilocarpina per os NON DOVREBBE essere utilizzata per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a TCSE	II	MASCC/ISOO 2014

Figura 12

Trattamento		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
PCA (Patient Controlled Analgesia) con Morfina per il trattamento del dolore da OM in pazienti sottoposti a TCSE	II I A	MASCC/ISOO 2014 MASCC 2004

Figura 13

## Altri Ambiti

Prevenzione		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
30 minuti di crioterapia orale per la prevenzione della OM in pazienti che ricevono bolo di 5-FU	II	MASCC/ISOO 2014
Benzidamina Cloridrato in sciacqui per la prevenzione della OM in pazienti sottoposti a RX terapia per H&N Cancer	I	MASCC/ISOO 2014
LLLT per la prevenzione della OM nei pazienti sottoposti a RX terapia, senza concomitante chemioterapia, per H&N Cancer	III	MASCC/ISOO 2014
PTA (polimixina, tobramicina, amfotericina B) losanghe o pastiglie NON DEVONO essere utilizzate per la prevenzione della OM in pazienti H&N Cancer che ricevono RX terapia	II	MASCC/ISOO 2014
Clorexidina sciacqui NON DOVREBBE essere utilizzata nella prevenzione della OM in pazienti H&N Cancer che ricevono RX terapia	III	MASCC/ISOO 2014
Pilocarpina per os NON DOVREBBE essere utilizzata per la prevenzione della OM nei pazienti H&N Cancer che ricevono RX terapia	III	MASCC/ISOO 2014

20-30 minuti di crioterapia orale per la prevenzione della OM nei pazienti che ricevono bolo di Edatrexato	IV B	MASCC 2007
Acidovir NON DEVE essere utilizzato per prevenire OM	II B	MASCC 2004

Figura 14

Trattamento		
Oggetto	Livello Evidenza e Forza Raccomandazione	Fonte
Morfina sciacqui al 2% per il trattamento del dolore da OM nei pazienti H&N sottoposti a RX terapia	III	MASCC/ISOO 2014
Sucralfato NON DEVE essere utilizzato per il trattamento della OM nei pazienti sottoposti a RX terapia per H&N Cancer	IIA	MASCC 2007

Figura 15

## CONSIGLI PER LA PRATICA

Oltre alle indicazioni e alle suggestioni della letteratura, il presente documento intende fornire una serie di Consigli per la Pratica quotidiana che sono maturati sulla base di una condivisione ampia tra esperti all'interno del Gruppo Infermieristico GITMO. La convinzione di base è quella che, sebbene il tentativo di trovare sempre nuove soluzioni terapeutiche al problema sia comunque una strada da perseguire, al momento attuale delle conoscenze il focus dell'attenzione deve rimanere concentrato sulla condivisione multidisciplinare e sulla integrazione degli approcci, con sviluppo di percorsi e protocolli che puntino sulla sensibilizzazione, formazione, educazione dei professionisti sanitari e dei loro pazienti.

Quanto scritto di seguito risponde ai principi Evidence Based di diffusione di comportamenti, in cui le decisioni clinico-assistenziali sono il frutto della interpretazione e della mediazione tra diverse esigenze quali la presenza o meno di evidenze scientifiche, le preferenze e condizioni del paziente, l'expertise dei professionisti, senza dimenticare le risorse a disposizione.

Ambito	Azione	Beneficio
<b>Educazione/Informazione del paziente e della sua famiglia</b>	Colloquio pre TCSE in cui si tratta la tematica mucosite Interventi di counselling prima durante e dopo il ricovero Elaborazione e utilizzo di materiale info-educativo scritto	Rende il paziente edotto dei possibili rischi e benefici Modifica comportamenti sbagliati Stimola l'attenzione
<b>Formazione</b>	Formazione continua degli operatori sanitari Organizzazione e partecipazione ad eventi formativi specifici	Migliora le conoscenze degli operatori Stimola l'attenzione al problema
<b>Valutazione</b>	Valutare il grado di mucosite tutti i giorni e ogni volta sia necessario utilizzando una scala validata (preferibilmente WHO)	Permette lo scoring della mucosite Permette di individuare segni e sintomi Permette inizio precoce di strategie di "care"
<b>Igiene orale di base</b>	Scrittura, condivisione, attuazione, aggiornamento di protocolli specifici Condivisione con il paziente e la sua famiglia	Mantenimento della salute, integrità e funzione della mucosa Riduzione del rischio infettivo Educazione Uniformità di comportamento
	Igiene orale più volte al giorno specie dopo tutti i pasti	Riduzione del rischio infettivo
	Utilizzo di spazzolino morbido o molto morbido (in relazione alla pancitopenia) e dentifricio non irritante o abrasivo e con sapore tollerato	Riduce carica batterica Non provoca lesioni Non provoca sanguinamenti Rimuove residui di materiale organico, cibo e placca
	Utilizzo di preparati fluorurati	Previene carie nei pazienti pediatrici
	Sciacquare, inumidire spesso la bocca con acqua	Mantiene la mucosa umida e idratata Favorisce l'eliminazione di residui
	Cura delle labbra con creme o sticks ammorbidenti	Previene secchezza Previene lesioni
<b>Odontoiatrico</b>	Visita e trattamento pre ricovero	Elimina focolai infettivi Profilassi dentale Revisione protesi rimovibili Riduce il rischio di complicanze orali
	Consulenza durante il ricovero	Approccio multidisciplinare Fornisce indicazioni su come affrontare la mucosite

<b>Alimentazione Nutrizione Idratazione</b>	Evitare cibi troppo caldi, salati, speziati, acidi, irritanti, abrasivi	Evitare lesioni alle mucose
	Monitoraggio status nutrizionale Potenziare apporto calorico Frazionare i pasti Utilizzare ONS o NA in base ai casi	Mantenimento della integrità mucosa Evitare malnutrizione
	Mantenere adeguata idratazione Bilancio idrico (se necessario)	Previene secchezza Previene lesioni
	Uso di sostitutivi della saliva più volte al giorno	Migliora xerostomia
<b>Dolore</b>	Valutare il dolore ogni volta che sia necessario utilizzando una scala validata (es. NRS)	Permette di individuare strategie per il trattamento Permette il confronto con altre realtà
	Terapia sistemica del dolore secondo Linee Guida: paracetamolo, tramadolo, fentanil, oppiacei secondo l'intensità della mucosite	Diminuisce il disagio Diminuisce l'ansia Migliora QoL
	Possibile utilizzo di soluzioni topiche (lidocaina)	Può coadiuvare la terapia sistemica e contribuire a diminuire il disagio
<b>Vomito</b>	Attenzione all'utilizzo di antifungini topici e colluttori che possono stimolare il vomito di conseguenza peggiorare la mucosite	Può prevenire il peggioramento della mucosite
	Sciacquare la bocca dopo ogni episodio di vomito Possibile utilizzo di soluzioni diluite di NaHCO <sub>3</sub>	Riduce acidità Riduce carica microbica Ristabilizza ph
<b>Prevenzione</b>	Anti fungino topico: utilizzare prodotti completamente o parzialmente assorbibili dal tratto GI, l'utilizzo di prodotti non assorbibili (es. Nistatina) non ha mostrato evidenze	Prevenire infezioni micotiche
	Utilizzo di colluttori in fase pre trattamento in pazienti con problematiche infiammatorie, infettive o di scarsa igiene orale	Abbatte carica microbica
	Possibile utilizzo di colluttori alcolici (se tollerati) fino alla comparsa del minimo segno di mucosite	Riduce carica microbica in modo transitorio
	Prodotti barriera	Possono proteggere la mucosa da agenti esterni e piccoli traumi
<b>Trattamento</b>	Anti fungino sistemico	Previene infezioni micotiche
	Sospendere eventuali colluttori alcolici al minimo segno di mucosite preferendo soluzioni non alcoliche o saline (es. fisiologica)	Previene irritazioni Previene dolore Idrata Favorisce guarigione delle ulcere
	Aciclovir crema su lesioni Herpetiche labiali	Favorisce la guarigione dell'H.Labialis

Figura 16

Una menzione particolare occorre farla per quanto riguarda il largo utilizzo di Nistatina per sciacqui nella convinzione di prevenire le infezioni micotiche locali (cavo orale), del tratto GI o addirittura sistemiche.

I più autorevoli autori mondiali sostengono la inutilità di questo accorgimento sia in fase preventiva delle micosi del cavo orale, sia soprattutto in fase di trattamento. Le Reviews Cochrane fanno addirittura riferimenti specifici alla inutilità del farmaco, sostenendo l'evidenza nell'utilizzo di antimicotici che vengono totalmente o parzialmente assorbiti dal tratto GI.

A questo scopo il nostro Gruppo di Ricerca vorrebbe stimolare una riflessione anche su altri aspetti: come molti antimicotici orali in formulazione liquida la Nistatina è pochissimo tollerata per sapore e consistenza, il suo utilizzo in pazienti con importanti problematiche di nausea e vomito, come nel caso dei pazienti oncoematologici e dei pazienti sottoposti a TCSE, può solo provocare un peggioramento dell'emesi. Se si considera poi che il vomito, come è ampiamente dimostrato in letteratura, è uno dei fattori principali che predispongono allo sviluppo di mucosite e al suo peggioramento, possiamo ragionevolmente porci dei dubbi sulla effettiva utilità della somministrazione di Nistatina in questo setting. Inoltre non dimentichiamo che, e questa è esperienza quotidiana comune a tutti gli operatori delle Ematologie e Programmi Trapianto, il paziente con nausea, vomito, mucosite, aderisce molto a fatica alla terapia con antimicotici orali in sciroppo, lasciando spazio al possibile sviluppo di resistenze e alla non adeguatezza della terapia.

Sulla base di queste riflessioni, ma soprattutto su quella delle chiare indicazioni della letteratura, il Gruppo di Ricerca Infermieristico GITMO, sconsiglia l'utilizzo di Nistatina nella prevenzione e trattamento della mucosite del cavo oro-faringeo dei pazienti ricoverati nei Programmi Trapianto.

## ALTRE SUGGERIMENTI DAL GRUPPO DI LAVORO

Il gruppo di lavoro ha voluto sviluppare un semplice protocollo gestionale condiviso riguardante la cura e l'igiene del cavo orale basato sull'opinione degli esperti. Nella convinzione comune che nella pratica infermieristica gli interventi di igiene orale costituiscano parte imprescindibile dei protocolli di prevenzione della Mucosite, si è strutturata una scaletta di interventi di

base che potesse risultare applicabile in ogni situazione. I tre ambiti sono appunto l'igiene orale, il trattamento precoce della secchezza, il care gastrointestinale.

#### **Interventi di Igiene Orale:**

- Tutti i pazienti sottoposti a TCSE devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale: spazzolare delicatamente i denti almeno due volte al giorno e dopo ogni pasto con uno spazzolino a setole morbide e un dentifricio al fluoro.
- Spazzolare accuratamente e delicatamente anche la lingua quando si esegue l'igiene orale
- Cambiare lo spazzolino spesso, durante la pancitopenia è consigliabile spazzolino monouso morbido
- Gli spazzolini non devono essere lasciati in soluzioni disinfettanti
- Valutare l'utilizzo di dentifrici pediatrici se il normale dentifricio non è tollerato
- Rimuovere il dentifricio accuratamente risciacquando con acqua
- I colluttori normalmente non sono necessari
- Filo interdentale o stuzzicadenti non devono essere utilizzati in pancitopenia
- Le protesi mobili dovrebbero essere indossate il minor tempo possibile, accuratamente pulite dopo ogni pasto e lasciate in soluzioni per protesi durante la notte
- Qualora i pazienti non siano autonomi nella igiene della bocca occorre che un infermiere o CG adeguatamente formato provvedano ad assisterlo

#### **Trattamento precoce della secchezza:**

- Creme o burro di cacao per le labbra
- Incoraggiare idratazione orale sorseggiando acqua
- Sciacqui frequenti con soluzione fisiologica
- Sostitutivi della saliva o lubrificanti artificiali nei casi più gravi
- Ghiaccioli se non arreca disagio
- Gomme da masticare senza zucchero o succhiare pezzi di frutta tipo ananas o limone
- Garantire la rimozione di secrezioni dense mediante aerosol con sol. Fisiologica o sciacqui con sol. Bicarbonato

#### **Care Gastro-Intestinale:**

- Valutazione nutrizionale potrebbe essere utile per prevenire esacerbazioni precoci di MO e in caso di elevato rischio di MO severa
- Affrontare le cause della alterazione del gusto incoraggiando al contempo il mantenimento dell'assunzione orale di cibo e acqua
- Prevenire e trattare l'emesi
- Incoraggiare il paziente a mantenere una dieta equilibrata
- Monitorare assunzione orale di cibo e acqua
- Evitare cibi piccanti, molto acidi o troppo caldi, attenzione agli alimenti abrasivi o croccanti che possono danneggiare le mucose
- Evitare alcool e tabacco

---

## **Bibliografia**

1. Cawley MM, Benson LM "Current trends in managing oral mucositis". Clin J Oncol Nurs. 2005 Oct;9(5):584-92.
2. Trotti A et al. "Mucositis incidences, severity and associated outcome in patients with head and neck cancer received radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review". Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):253-62.
3. Rubenstein EB et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. "Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis". Cancer. 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46
4. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979:15-22.
5. Blijlevens NM, Sonis ST "Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor -1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy and radiotherapy induced mucositis". Annals of Oncology 18: 817-826, 2007 doi:10.1093/annonc/mdl332. Published online 9 October 2006. Review.
6. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al.: Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing Haematopoietic SCT – Results of a multicentre study. Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 727-732
7. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB "The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis". Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1531-9.
8. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS "Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies". Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 15;68(4):1110-20. Epub 2007 Mar 29.
9. Blijlevens N et al. "Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group". J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1519-25. Epub 2008 Feb 11.
10. Sonis ST "Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis". Oral Oncol. 2009 Dec;45(12):1015-20. Epub 2009 Oct 13. Review.
11. Sonis ST "Oral Mucositis". Anticancer Drugs. 2011 Aug;22(7):607-12. Review.
12. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new Hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998;34:39-43.1998

13. Sonis ST "The pathobiology of mucositis". *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277-84. Review
14. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995-2025
15. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006 Jan;43(1):3-10.
16. Treister N, Sook-Bin W. Chemotherapy-Induced oral mucositis, 2008. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1079570-overview>. LastaccessedJanuary2010
17. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB et al (2002) Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. *Cancer Nurs* 25(6):461-467. doi:10.1097/00002820-200212000-00010
18. Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C et al (2001) A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage* 21(6):498-505. doi:10.1016/S0885-3924(01)00277-9
19. Kwan, EPH, Cheng KKF (2008) Oropharyngeal mucositis, quality of life, and psychological distress of Hong Kong Chinese patients with head and neck cancer. The 4th Pan Pac Nurs Conf and the 6th Hong Kong Nurs Sym Cancer Care
20. Borbasi S, Cameron K, Quested B et al (2002) More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum* 29(7):183-205. doi:10.1188/02.ONF.1051-1057
21. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Version 2.0, June 1, 1999
22. Tardieu C et al. "Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation". *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 Nov;32B(6):381-7.
23. Eilers J et al. "Development, testing, and application of the oral assessment guide". *Oncol Nurs Forum*. 1988 May-Jun;15(3):325-30.
24. WCCNR. [No authors listed]. Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. Western Consortium for Cancer Nursing Research. *Cancer Nurs*. 1991 Feb;14(1):6-12.
25. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med*. 1989 Mar;18(3):167-71.
26. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer*. 1992 May 15;69(10):2469-77.
27. Sonis ST, Eilers JB, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2103-13.
28. [http://painconsortium.nih.gov/symptomresearch/chapter\\_17/sec7/cghs7pg1.htm](http://painconsortium.nih.gov/symptomresearch/chapter_17/sec7/cghs7pg1.htm)
29. HV Worthington, JE Clarkson, G Bryan, S Furness, AM Glenny, A Littlewood, MG McCabe, S Meyer, T Khalid "Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review)" - The Cochrane Collaboration - April 2011
30. Repubblica Italiana. Ministero della Salute. Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio. Giugno 2010.
31. Repubblica Italiana. Ministero della Salute. Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Gennaio 2014.
32. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592. Epub 2014 Feb 25. Review.
33. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31.
34. JE Clarkson, HV Worthington, S Furness, M McCabe, T Khalid, S Meyer: "Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review)" - The Cochrane Collaboration - October 2010

# La gestione infermieristica della GVHD acuta cutanea

**Gianpaolo Gargiulo**, Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU Federico II, Napoli; **Antonio Errico**, Centro Trapianti di Midollo Osseo, AOU "Careggi", Firenze; **Valentina De Cecco**, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S.Matteo, Pavia; **Stefano Botti**, UOC Ematologia, "ASMN-IRCCS", Reggio Emilia; **Laura Orlando**, Unità di Oncoematologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano. Responsabile GITMO Sez. Infermieristica.

## INTRODUZIONE

La Graft-versus-Host Disease Acuta (aGVHD) Cutanea è una delle più frequenti complicanze del Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) Allogene che può manifestarsi nei primi 100 giorni dall'infusione di CSE. L'incidenza è di circa il 30-40% nel TCSE da donatore correlato e può aumentare fino al 60-70% dei pazienti nei TCSE MUD – Aploidentici. Nell'approccio alla GvHD occorre innanzitutto distinguere la GvHD Acuta (acute GVHD o aGVHD) da quella Cronica (chronic GVHD o cGVHD), in quanto con le ultime definizioni di quest'ultima, il limite dei 100 giorni post trapianto pare non essere più un elemento determinante. Inoltre nella fase di assessment e di monitoraggio si rende necessario l'utilizzo di strumenti di assessment validati quali la scala Glucksberg che rimane lo strumento di riferimento per la valutazione della aGVHD.

**Tab. 1 - NIH Criteria for acute and chronic GVHD, 2009**

Categoria	Timing sintomi	Presenza elementi caratteristici GVHD	Presenza elementi caratteristici GVHD CRONICA
<u>GVHD Acuta</u> Acuta classica	< 100 giorni	SI	NO
Persistente Ricorrente Insorgenza acuta ritardata	>100 giorni	SI	NO
<u>GVHD CRONICA</u> Cronica classica	Nessun limite di tempo	NO	SI
Sindrome da sovrapposizione	Nessun limite di tempo	SI	SI

**Tab. 2 - Przepiorka et al. 1995**

Stage	Skin	Liver (bili mg/dl)	Intestinal tract (diarrhea ml/day)
1	Maculopapular rash <25% of Body surface	2 to < 3	> 500 or persistent nausea
2	Maculopapular rash 25-50% of body surface	3 to < 6	> 1000
3	Generalized erythroderma	6 to < 15	> 1500
4	Generalized erythroderma with bullous formation and desquamation	>= 15	Severe abdominal pain +/- ileus
Grade	Skin	Liver	Intestinal tract
I	Stage 1-2	None	None
II	Stage 1-3 and/or	Stage 1 and/or	Stage 1
III	Stage 2-3 and/or	Stage 2-3 and/or	Stage 2-3
IV	Stage 1-4 and/or	Stage 4 and/or	Stage 4

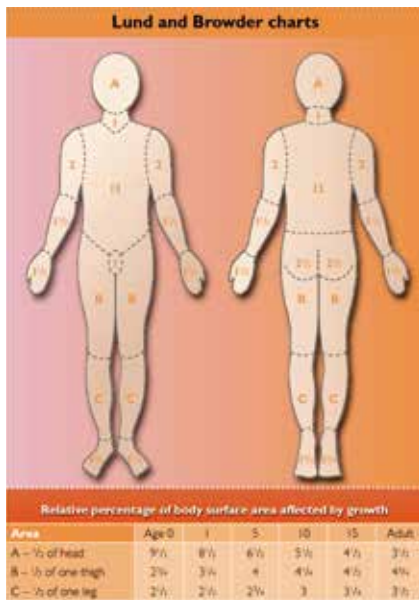


Figura 1 - Superfici corporee

L'intensità della GvHD Acuta Cutanea è classificabile in relazione alla superficie cutanea interessata e alla tipologia delle lesioni:

Stadio 1 → Interessamento di meno del 25% della superficie corporea

Stadio 2 → Interessamento tra il 25 e 50% della superficie corporea

Stadio 3 → Interessamento tra il 50 e il 100% della superficie corporea con eritoderma diffuso

Stadio 4 → Formazione di vescicole, flittene, desquamazione ed epidermolisi

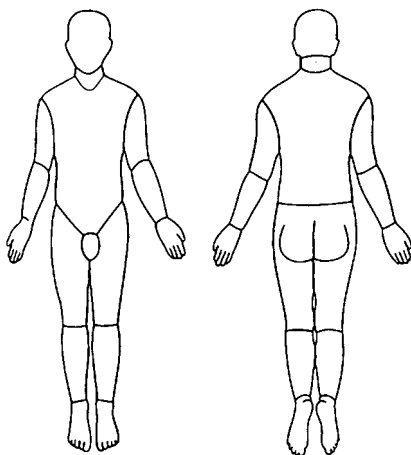
I primi segni e sintomi sono eritema, prurito, bruciore con eruzioni eritematose al palmo delle mani, alle piante dei piedi, a padiglioni auricolari, collo e superficie cervico-dorsale della schiena. Le lesioni precoci consistono prevalentemente in follicoliti e sottili maculo-papule eritematose che possono regredire, spontaneamente o grazie alla terapia immunosoppressiva, lasciando una depigmentazione post-infiammatoria delle zone colpite. Il quadro può anche intensificarsi, con formazione di grandi chiazze eritematose e placche che coinvolgono gli strati cutanei più profondi con conseguente desquamazione, oppure evolvere verso forme più gravi con formazione di bolle, flittene, eritoderma generalizzata o desquamazione epidermica con epidermonecrosi.

AREA	Age 0	1	5	10	15	Adult
A-1/2 of head	9 1/2	8 1/2	6 1/2	5 1/2	4 1/2	3 1/2
B-1/2 of one thigh	2 3/4	3 1/4	4	4 1/4	4 1/2	4 3/4
C-1/2 of one leg	2 1/2	2 1/2	2 3/4	3	3 1/4	3 1/2

Le manifestazioni cliniche iniziali possono essere sovrapponibili a reazioni cutanee di diversa natura, da farmaci o alimenti; pertanto il primo step di un percorso terapeutico-assistenziale è la diagnosi differenziale tra una sospetta GVHD acuta e una reazione cutanea di altra natura. In tale ottica la procedura fondamentale è l'esecuzione di una biopsia della cute; la complessità del quadro clinico richiede necessariamente una gestione multidisciplinare che coinvolga specialisti con comprovata esperienza in ambito trapiantologico.

La GVHD Cutanea non va intesa unicamente come una complicanza di natura dermatologica, ma richiede un'azione globale correlata alle problematiche immunitarie caratteristiche del TCSE; in tale ottica l'approccio clinico alle manifestazioni cutanee va declinato nell'ambito dell'evoluzione dell'intero decorso trapiantologico e gli stessi interventi terapeutici e assistenziali mirati alla cute vanno considerati come complementari alla terapia sistemica.

Per una appropriata valutazione della estensione cutanea del fenomeno è utile l'utilizzo di scale specifiche quali la scala di Lund e Browder, che consentono rapidamente di valutare la percentuale di superficie cutanea coinvolta.



Indicare sulla figura stilizzata la zona interessata e identificarla con la lettera

Tipo lesione	Eritema = ER	Abrusione = AB	Vescicola = VE	Ulcera = UL	Escara = ES
--------------	--------------	----------------	----------------	-------------	-------------

Causa	Allergia = AL	Infezione = IN	Trauma = TR	GVH	
-------	---------------	----------------	-------------	-----	--

Stadio	I	II	III	IV	
--------	---	----	-----	----	--

Dimensione: segnalare il diametro max (Ø) e la lunghezza max (←→) in cm

## POLICY PER LA GESTIONE DELLA GVHD ACUTA CUTANEA

La gestione della GVHD Acuta Cutanea necessita di un approccio globale e multidisciplinare, capace di pianificare i principali interventi clinici e organizzativi. Pertanto è necessario:

- Predisporre una scheda per il monitoraggio quotidiano dell'integrità cutanea in cartella clinica/infermieristica, anche in assenza di manifestazioni cutanee (es. Fig. 2).
- Osservare ogni giorno accuratamente la cute del paziente segnalando e registrando eventuali segni e sintomi,





Figura 3 - aGVHD cutanea lieve palmi delle mani

anche solo sospetto di reazione cutanea

- Educare il paziente e i familiari a riconoscere i segni e i sintomi precoci della GVHD, raccomandando di comunicare tempestivamente qualsiasi manifestazione cutanea, anche lieve
- Valutare il livello di conoscenza del paziente riguardo le misure igieniche da adottare e verificarne la corretta applicazione
- Costruire un rapporto di collaborazione con i care-givers per il monitoraggio della cute anche a domicilio
- Garantire la disponibilità di un consulente dermatologo e di infermieri esperti nel wound-care con consolidate esperienze in problematiche trapiantologiche
- Garantire la disponibilità di un laboratorio di anatomia patologica, eventualmente anche extra-aziendale, con consolidate esperienze in problematiche trapiantologiche per la valutazione del reperto biotico per la diagnosi
- Formazione continua dell'equipe sanitaria e dei consulenti
- Verificare la disponibilità immediata di farmaci e presidi per un rapido supporto assistenziale al paziente con lesioni cutanee

## GESTIONE DELLA GVHD ACUTA CUTANEA DI GRADO I E GRADO II

### Obiettivi assistenziali:

- Collaborare alla diagnosi e alla stadiazione della GVHD
- Garantire l'integrità cutanea e il comfort del pz.
- Assicurare gli interventi terapeutici per via topica e sistemica
- Ridurre l'intensità della GVHD acuta cutanea

### Interventi

- Monitorare costantemente più volte nel corso della giornata tutta la superficie corporea, registrando le aree interessate da manifestazioni cutanee e le relativa tipologia ed intensità
- Valutare l'evoluzione delle manifestazioni cutanee soprattutto dopo la somministrazione di farmaci per via topica e sistemica per testarne l'efficacia e la compliance terapeutica
- Eseguire una digitopressione sulle aree eritematose: se l'eritema non scompare alla digitopressione è in atto un interessamento degli strati più profondi della cute
- Valutare con attenzione le aree a maggior rischio di lesione: inguine, articolazioni, sede inserzione CVC, zona peri-orbitale, orecchie, collo, pube, pliche cutanee
- Coprire il punto di fuoriuscita del CVC con pellicole o cerotti al silicone in caso di cute arrossata e/o urente, limitando comunque l'uso di cerotti e pellicole adesive
- Risulta estremamente utile, previo consenso del paziente, fotografare almeno ogni due giorni le aree interessate per verificare l'evoluzione delle manifestazioni cutanee
- Collaborare all'esecuzione di una biopsia cutanea per la diagnosi di GVHD cutanea
- Oltre alla terapia sistemica, lo stadio I e II prevede il ricorso a steroidi topici (ad esempio, alclometasone crema sul viso, o creme Fluocinonide o Clobetasol o unguenti per il corpo) o inibitori della calcineurina (Pimecrolimus o Tacrolimus pomata)
- Applicare la terapia topica in relazione alla regione interessata e all'intensità della reazione cutanea: creme, pomate, lozioni a base di cortisonici e/o antistaminici;
- Utilizzare prodotti di facile e completo assorbimento, che non richiedano di essere rimossi per una nuova successiva applicazione e che garantiscano anche un'adeguata e costante idratazione della cute

Tab. 4 - Steroidi topici impiegabili nella GVHD acuta

Intensità Steroide	Molto potente	Potente	Moderatamente potente	Debolmente potente
Regione	CLOBETASOLO PROPIONATO 0,05%	BETAMETASONE	CLOBETASONE BUTIRRATO 0,05	IDROCORTISONE 1%
Volto	Di norma dovrebbe essere evitato	Due volte al giorno per 4 - 12 settimane	Due volte al giorno 6 - 12 settimane	Due volte al giorno Possibile terapia prolungata
Corpo	Due volte al giorno per 4-12 settimane	Due volte al giorno Appropriato per terapia prolungata		
Palmi delle mani e piante dei piedi	Due volte al giorno Può essere usato con bendaggio occlusivo per migliorare l'efficacia. Appropriato per terapia prolungata	Due volte al giorno Appropriato per terapia prolungata		

Nei bambini di norma è raccomandato uno steroide a media / bassa intensità

©2012 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology



Figura 4 - aGVHD stadio III - IV

- Educare il paziente ad eseguire un'accurata igiene personale, impiegando esclusivamente detergenti neutri, supportandolo se occorre
- Porre la massima attenzione ad asciugare accuratamente la cute; tendere a "tamponare" la superficie corporea piuttosto che a "frizionare", per evitare che l'azione di sfregamento stimoli ulteriormente lo sviluppo di eritema e micro-traumi e lesioni
- Assicurarsi che il paziente cambi ogni giorno il pigiama e la biancheria intima (anche più volte al giorno se occorre) invitandolo ad indossare biancheria intima a fibre naturali, non sintetiche
- Garantire il cambio quotidiano della biancheria del letto del paziente, anche più volte al giorno se occorre
- Somministrare la terapia sistemica
- Monitorare, registrare e comunicare allo staff sanitario altri segni e sintomi di GVHD acuta (manifestazioni gastro-intestinali, ittero...)
- Garantire adeguato supporto psicologico a paziente e care-giver

## GESTIONE DELLA GVHD ACUTA CUTANEA DI GRADO III E GRADO IV

### Obiettivi assistenziali:

- Promuovere il pieno recupero dell'integrità cutanea
- Evitare lo sviluppo di infezioni
- Garantire il comfort e un'adeguata qualità di vita del paziente
- Assicurare un adeguato supporto nutrizionale in considerazione dell'aumentato fabbisogno calorico
- Ridurre l'intensità della GVHD acuta cutanea
- Valutare gli interventi in relazione anche alle altre manifestazioni cliniche correlate eventualmente sviluppatesi (diarrea, immunodepressione, dolore, piastrinopenia, mucosite, emorragie, ecc.)

### Interventi:

- Accertarsi che la camera di degenza sia adeguatamente e costantemente riscaldata e umidificata: se sono presenti fluttuazioni e/o aree con distacco dello strato dermo-epidermico sul almeno il 50% della superficie corporea la cute perde la propria funzione di termo-regolazione comportando al paziente una perenne sensazione di percepire freddo
- Isolare le superfici cutanee lesionate dalle sorgenti di contaminazione esterna
- Controllare l'eventuale sviluppo della flora batterica delle superfici lesionate
- Programmare le pratiche igieniche in base al Performance Status, al grado di dipendenza e alle necessità del paziente
- Controllare il bilancio idro-elettrolitico, verificando con attenzione se sono presenti le indicazioni per procedere ad un eventuale intervento di cateterismo vescicale
- Preferire Metalline e coperte termiche in quanto atraumatiche e non aderenti alla cute, e pertanto capaci di assicurare maggior comfort e calore rispetto alla biancheria di cotone
- Valutare di non utilizzare la biancheria intima
- Monitorare e registrare le manifestazioni cutanee almeno una volta per turno e comunque più volte nel corso delle 24 ore
- Monitorare e registrare il dolore del paziente intervenendo con un'adeguata terapia anti-dolorifica; prevedere l'impiego di un anti-dolorifico ad azione rapida prima di eseguire procedure assistenziali particolarmente invasive e che potrebbero aumentare il disagio del paziente (medicazioni, cure igieniche, biopsia, ecc.)
- Se presenti ulcere o lesioni più gravi documentarle quotidianamente con l'uso della macchina digitale, previa autorizzazione del paziente
- Valutare il grado di autonomia e dipendenza almeno una volta al giorno; valutare l'uso di presidi anti-decubito (posizionare materassini o altri interventi) e la necessità di ulteriore supporto assistenziale
- Supportare psicologicamente il paziente
- Somministrare collirio per gestire complicanze congiuntivali (GVHD oculare, infezioni, secchezza, ecc.)
- Assicurare un adeguato supporto nutrizionale in considerazione di un notevole aumento del fabbisogno calorico stimato in circa il 30-40 %
- Valutare gli interventi in relazione anche alle altre manifestazioni cliniche correlate eventualmente sviluppatesi (diarrea, immunodepressione, dolore, piastrinopenia, mucosite, emorragie, ecc.)
- Favorire e garantire la mobilitazione del paziente per prevenire lo sviluppo di lesioni da pressione in considerazione dell'estrema fragilità della cute

## WOUND CARE NELLA GVHD ACUTA CUTANEA DI GRADO III E GRADO IV

La letteratura internazionale non fornisce evidenze sufficienti per validare la scelta di un protocollo di trattamento topico o prodotti specifici rispetto ad altri. Le cure si basano essenzialmente su un approccio empirico, sulla condivisione di esperienze

assistenziali diffuse e consolidate dimostratesi efficaci nel tempo nonché dalle indicazioni fornite in particolari case-report. Un altro possibile approccio assistenziale è considerare l'analogia e il quadro clinico complessivo della lesioni cutanee della GVHD cutanea acuta di grado III e IV con quelle dei pazienti ustionati.

I principi su cui fondare la scelta degli interventi terapeutici in relazione alla specifica manifestazione cutanea del paziente possono essere:

- l'atraumaticità del trattamento
- la capacità di detersione e di assorbimento degli essudati
- la riduzione della carica microbica
- lo stimolo all'attività di granulazione e di riepitelizzazione

#### Obiettivi Assistenziali:

Creare un microambiente ottimale che favorisca il processo di completa guarigione delle lesioni cutanee

#### Interventi:

- Utilizzare guanti, garze e telini sterili per ridurre la carica microbica e il rischio infettivo
- Detergere la cute utilizzando Soluzione di Ringer lattato e/o Soluzione Fisiologica preriscaldate ad una temperatura non inferiore ai 25° e non superiore ai 30-32°, evitando saponi o detergenti
- Utilizzare, se possibile garze e presidi in TNT per lavare e asciugare la cute; evitare qualsiasi manovra abrasiva, tamponando delicatamente le aree con cute tesa, escludendo l'impiego di cerotti o pellicole (ricorrere a bende di fissaggio leggere)
- Non è possibile indicare genericamente una tipologia di medicazione o di pomata/crema/lozione da somministrare: la scelta va effettuata in riferimento alla tipologia della lesione cutanea (cute detersta, secca, umida, essudante, sanguinante, necrotica) e alla fase della manifestazione clinica (infiammatoria, granulazione, riepitelizzazione, necrosi)

Medicazione Tradizionale	Medicazione Avanzata
<p>(garze paraffina/vasellina, garze medicate, garze e pomate di acido ialuronico, creme (crema base, sulfadiazina d'argento, lipidi purificati omento ...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiale posto direttamente sul letto della lesione come copertura di questa</li> <li>• Presupposti della medicazione tradizionale: Assorbimento dei liquidi sino all'essiccamento, Emostasi e Antisepsi, Occultamento della ferita</li> <li>• Incide scarsamente sui processi riparativi</li> <li>• Richiede sostituzione giornaliera con aumentato disagio per il paziente</li> </ul>	<p>(schiuma/membrana di poliuretano in placche, Idrocolloidi, Idrogel, Alginati di calcio, Medicazioni al collagene/silicone/carbone attivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiale di copertura biocompatibile</li> <li>• Capacità di realizzare un ambiente caldo-umido in grado di interagire con il letto della lesione</li> <li>• Stimola una reazione specifica in grado di: gestire l'essudato, preservare i margini, prevenire o trattare l'infezione, rimuovere il tessuto devitalizzato</li> <li>• Alcuni prodotti richiedono sostituzione dopo 48/72 ore riducendo i disagi per il paziente</li> </ul>

Tab. 5 - Medicazioni

### PROTOCOLLO DI BENDAGGIO UMIDO (Wet Wrap Protocol)

- Coprire le aree di cute interessate al livello di schiena, tronco, braccia e gambe con TRIAMCINOLONE 0,1% CREMA, evitare l'uso su volto, ascelle e inguine
- Dopo che lo steroide è stato applicato, coprire la cute del paziente con garze di cotone bagnate con soluzione salina a temperatura ambiente (collo e -porzione anteriore e posteriore di tronco, braccia e gambe)
- In alternativa, se l'utilizzo di crema risulta traumatico e non gradito al paziente impiegare esclusivamente garze bagnate con soluzione salina con l'aggiunta di ipoclorito di sodio ad una concentrazione massima del 2% per garantire sia l'idratazione dei tessuti che un'azione antisettica
- Lasciare agire per 90 - 120 minuti, posizionando coperte e altri presidi e aumentando la temperatura interna della stanza per tenere il paziente caldo
- Dopo il tempo di azione previsto distaccare le garze bagnandole ulteriormente con soluzione salina laddove appaiano adese alla cute
- Tamponare delicatamente la cute per assorbire l'eccesso di umidità e rimuovere i tessuti necrotici
- Il Debridement può favorire la riduzione della carica batterica sulla superficie cutanea; a tal fine usare prodotti enzimatici (POMATA DI FIBRINOLISINA), idrogel o idrocolloidi
- Per la detersione della cute non utilizzare soluzioni disinfettanti come iodopovidone o ipoclorito a concentrazione superiore al 2-3% in quanto istolesivi
- Evitare gli intervalli di medicazioni troppo lunghi

### INDICAZIONI GENERALI RELATIVE ALL'IMPIEGO DI STEROIDI TOPICI NELLA GVHD CUTANEA (ACUTA E CRONICA)

Lesioni cutanee non-sclerotiche senza erosioni o ulcerazioni (simil lichen planus o placche papulo-squamose) possono rispondere bene agli steroidi topici ed emollienti. L'uso a lungo termine di steroidi topici può essere complicato da atrofia cutanea locale e lo sviluppo di strie.

- a. Dal collo in giù: Il trattamento deve iniziare con steroidi topici di media intensità (ad esempio, triamcinolone 0,1 % crema o unguento). Nei casi non-risponder prevedere “bendaggio umido” breve termine di steroidi di media intensità con garze (“impacchi umidi”) aumenta l’idratazione cutanea e la penetrazione di steroidi. Quando questo è poco praticabile, possono essere utilizzati steroidi ad intensità più elevata (ad esempio, fluocinonide .05 % crema o unguento). Gli steroidi topici più potenti (per esempio, clobetasoldipropionato .05 %, halobetasolpropionato .05 %) non deve essere usato con bendaggi occlusivi. L’uso di impacchi umidi e steroidi elevate potenza dovrebbe essere limitato a 14 giorni consecutivi, se possibile.
- b. Viso, ascelle e inguine: steroidi potenza inferiore ( idrocortisone 1-2,5 %, desonide 0.05 %) sono preferibili per uso a lungo termine.
- c. Emollienti: Questi possono essere usati dopo l’applicazione di steroidi. Emollienti sono occlusivi e possono aumentare la potenza di steroidi.

#### FASE DI RIEPITELIZZAZIONE

Quando l’attività istolesiva della GVHD è regredita comincia una fase di riepitelizzazione per il pieno recupero degli strati superficiali della cute; occorre pertanto favorire tale processo fisiologico per garantire la *restitutio ad integrum* della cute.

Interventi assistenziali:

- Detergere la cute **ESCLUSIVAMENTE** con soluzione fisiologica (soluzioni disinfettanti possono essere istolesive) eliminando con estrema delicatezza l’eventuale presenza di essudati o tessuti necrotici ancora presenti
- Applicare medicazioni umide con garze a base di acido ialuronico o prodotti simili

#### ALTRI INTERVENTI

- Somministrazione di farmaci Antipruriginosi: sebbene il prurito da GVHD risponde generalmente alla terapia immunosoppressiva, altri trattamenti adiuvanti possono essere utili:
  - Topici: Idrocortisone / pramoxine o creme e lozioni a base di mentolo
  - Sistemici: antistaminici (difenidramin, idrossizina, doxepina agente tricyclico)
- Adeguato supporto di liquidi
- Monitoraggio della glicemia soprattutto nei pazienti diabetici

---

#### Bibliografia

1. 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: 945–956.
2. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
3. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. Consensus Conference on Acute GvHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–828
4. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Shaw BE, Potter MN, et al.; *Br J Haematol*. 2012 Jul; 158(1):46-61.
5. Cutaneous graft-versus-host disease--clinical considerations and management. Wu PA, Cowen EW; *Curr Probl Dermatol*. 2012; 43:101-15.
6. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. Chavan R, el-Azhary R; *Dermatol Ther*. 2011 Mar-Apr; 24(2):219-28.
7. Graft-versus-host disease: a dermatologic view of an interdisciplinary problem. Rupec RA, Plewig G.J; *Dtsch Dermatol Ges*. 2004 Apr; 2(4):249-59.
8. Graft-versus-host disease: part II. Management of cutaneous graft-versus-host disease. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW; *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr; 66(4):535.
9. Graft-versus-host disease: a dermatologic view of an interdisciplinary problem. Rupec RA, Plewig G.J; *Dtsch Dermatol Ges*. 2004 Apr; 2(4):249-59.
10. Acute and chronic skin graft-versus-host disease--pathophysiological aspects. Socie G, Peffault de Latour R, Bouziz JD, Rybojad M; *Curr Probl Dermatol*. 2012; 43:91-100.
11. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. Chavan R, el-Azhary R; *Dermatol Ther*. 2011 Mar-Apr; 24(2):219-28.
12. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH; *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct; 65(4):726-32.
13. The impact of histopathologic examination of graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning regimen: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Massi D et al; *Hum Pathol*. 2011 Feb; 42(2):254-68.
14. The NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease: far more than just another classification; *Leukemia* (2009) 23, 1–2; doi:10.1038/leu.2008.277
15. European Practice Guidelines for Burn Care, Pavel Brychta, André Magnette, Executive Committee and PAM Committee of European Burns Association (EBA), 2011
16. Management of burns and scalds in primary care, New Zealand Guidelines Group, 2007.
17. Relieving the pain of stage 4 graft-versus-host disease of the skin: the role of soft silicone dressing as an adjunct to medical management. Vendlinski S; *Ostomy Wound Manage*. 2004 Dec; 50(12):14-8.
18. The effective management of pressure ulcers. Niezgoda JA, Mendez-Eastman S; *Adv Skin Wound Care*. 2006 Jan-Feb; 19(Suppl 1):3-15.
19. Prevenzione e Trattamento lesioni da pressione, Centro Studi EBHC AOU Sant’Orsola-Malpighi, Bologna, 2010

# Isolamento protettivo

Erica Gori, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "L. & A. Seragnòli", Bologna

## INTRODUZIONE

Il termine "Isolamento Protettivo" descrive una serie di pratiche e/o misure utilizzate per proteggere dalle infezioni ospiti particolarmente suscettibili (immunocompromessi). L'isolamento Protettivo può includere: la separazione fisica dagli altri ambienti; misure di barriera per prevenire l'ingresso di microorganismi; restrizione nell'ingresso dei visitatori nella stanza, nella dieta e nel movimento del paziente; profilassi antimicrobica e decontaminazione del tratto gastrointestinale del paziente; misure di supporto per mantenere integre cute e mucose.

Già alla fine degli anni '60 le infezioni vennero riconosciute tra le principali cause di morte nei pazienti neoplastici e la principale nei pazienti affetti da leucemia acuta, che nel 70% dei casi andavano in contro a decesso per infezione ancor prima di ricevere un trattamento chemioterapico adeguato. (\*1)

Tab. 1 - Evidence-Based Rating System Used in the Hematopoietic cell Transplantation (HCT) Guidelines [2]

Strength of Recommendation	
Category	Definition
A	Both strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit support recommendation for use. <i>Should always be offered</i>
B	Moderate evidence for efficacy - or strong evidence for efficacy, but only limited clinical benefit - supports recommendation for use. <i>Should generally be offered</i>
C	Evidence for efficacy is insufficient to support a recommendation for or against use, or evidence for efficacy might not outweigh adverse consequences (eg. drug toxicity, drug interactions), or cost of the chemoprophylaxis or alternative approaches. <i>Optional</i>
D	Moderate evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. <i>Should generally not be offered</i>
E	Good evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. <i>Should never be offered</i>

Quality of evidence supporting the recommendation	
Category	Definition
I	Evidence from at least one well-executed randomized, controlled trial
II	Evidence from at least one well-designed randomized, clinical trial without randomization; cohort or case controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

## QUALI PAZIENTI?

Il vasto numero di pazienti considerati a rischio, rende necessaria la valutazione di tutte le proposte di regimi protettivi, in relazione ad efficacia, applicabilità e costo beneficio. (\*2)

L'efficacia di specifiche precauzioni di isolamento nella prevenzione delle infezioni in questo tipo di pazienti non è stata valutata. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) dovrebbero essere posizionati in stanza singola (BIII) (\*3), se possibile. Se la disponibilità di una stanza singola è limitata, il suo uso dovrebbe essere prioritario per i pazienti più severamente immunocompromessi (es. pazienti sottoposti a trapianto durante la fase di neutropenia severa in particolar modo nel caso dei trapianti allogenici, o pazienti che stanno ricevendo terapia immunosoppressiva per GVHD in regime di ricovero) (BIII) (\*3).

In generale, per i pazienti sottoposti a TCSE dovrebbero essere seguite le misure di isolamento protettivo (Protective Environment), includendo i filtri HEPA e/o flusso di aria laminare, per ridurre l'esposizione a funghi ambientali (es. *Aspergillus* sp.) e ridurre la mortalità legata al trattamento (TRM) (BIII) (\*3). L'efficacia di misure di isolamento protettivo per pazienti sottoposti ad autotrapianto non è ben affermata (BIII) (\*3), e dovrebbero essere considerate le circostanze individuali nelle priorità di stanze ad isolamento protettivo in ambienti dove il numero di queste stanze è limitato (es. alcuni pazienti che ricevono multipli autotrapianti possono essere più immunodepressi di quelli che ricevono un trapianto allogenico non mieloablativo) (BIII). (vedere table 2). (\*3)

**Tab. 2 - Factors Affecting the Risk of Infection**

Factor	Risk of infection
Type of transplant	Higher risk with allogeneic, lower risk with autologous or syngeneic, depending on graft manipulation and clinical setting, including previous therapy
Time from transplant	Lower risk with more time elapsed from transplant
Pretransplant factors	Higher risk with extensive pretransplant immunosuppressive therapy, (eg, fludarabine, dofaribine), prolonged pretransplant neutropenia, ore pretransplant infection
GVHD	High risk with grade III-IV acute GVHD or extensive chronic GVHD
Disease (eg. leukemia) status	Higher risk with more advanced disease at the time of transplant
Donor type	Higher risk with marrow unrelated donor than with a fully matching sibling donor
Graft type	Highest risk with cord blood, intermediate risk with bone marrow and lowest risk with colony stimulating factor-mobilized bloom stem cells. Higher risk with T cell-depleted grafts (depending upon method used)
Immunosuppression after transplant	Hiogher risk with immunosuppressive drugs, in particular with corticosteroids, antithymocyte globulin, alemtuzumab
Conditioning intensity	Lower risk in the first 1-3 months posttransplant with low-dose chemo/radiotherapy
Neutrophil engraftment	Higher risk with delayed engraftment/non engraftment

GVHD indicates graft-versus-host disease

## CARATTERISTICHE DELLA STRUTTURA

I Programmi Trapianto (PT) dovrebbero seguire delle linee guida per le pratiche ospedaliere di isolamento, includendo le linee guida del CDC per la prevenzione delle infezioni associate all'assistenza **(AIII)** e dovrebbero seguire le linee guida pubblicate riguardo il design e la ventilazione della stanza **(BIII) (\*3)**. I pazienti inoltre dovrebbero essere ricoverati in stanza di Ambiente Protettivo, che include le seguenti caratteristiche **(\*3)**:

- Almeno 12 ricambi d'aria all'ora
- Filtri HEPA centralizzati o locali, in grado di rimuovere particelle con diametro  $\geq 0,3$  mcm di diametro (efficienza 99,97%). I filtri dovrebbero essere sostituiti regolarmente in base alle indicazioni del produttore e dovrebbero essere controllati dopo periodi di ristrutturazione **(AIII)**
- Flusso di aria diretto, tale da entrare da un lato della stanza e uscire dal lato opposto **(BIII)**
- Differenza di pressione positiva consistente tra la stanza del paziente e il corridoio esterno **(BIII)**
- Stanza ben sigillata, in modo tale da evitare ingresso di aria dall'esterno **(BIII)**
- Continuo monitoraggio della pressione presente all'interno della stanza, soprattutto quando è occupata **(BIII)**
- Porte auto-chiudenti, in modo da mantenere costante la differenza di pressione **(BIII)**

L'uso abituale di LAF (laminar air flow, flusso laminare) non ha dimostrato miglioramenti sulla sopravvivenza e non è raccomandato nella costruzione di nuovi centri **(DII) (\*3)**

L'anticamera serve solo per bilanciare meglio la differenza di pressione tra l'interno e l'esterno della stanza e il suo uso è opzionale, eccetto per i pazienti che richiedono precauzioni per Isolamento Respiratorio **(BIII) (\*3)**

I lavori di costruzione e ristrutturazione possono essere legati ad un aumentato rischio di infezioni fungine ( in particolare aspergilloso), perciò dovrebbero essere seguite le raccomandazioni pubblicate riguardo i controlli ambientali in questo particolare tipo di situazione **(AIII) (\*3)**

I pazienti trapiantati sono ad alto rischio di morte per Legionellosi, quindi sono consigliati controlli culturali periodici dell'acqua potabile **(CIII)**, anche se non ci sono dati che sostengano il rischio di contrarla, in assenza di epidemia, bevendo l'acqua del rubinetto. Non è indicato il metodo migliore di sorveglianza (in termini di tempo e quantità di campioni), ma dato che una concentrazione "safe" di Legionella nell'acqua potabile non è stabilita, l'obiettivo è mantenere il microorganismo non detectabile **(AIII) (\*3)**.

Le superfici dei pavimenti e le finiture dovrebbero essere lisce, non porose, lavabili (es. vinile, linoleum, piastrelle) per minimizzare i livelli di polvere **(BIII) (\*3)**. La moquette non dovrebbe essere installata nel corridoio esterno alle camere dei pazienti e dentro le stanze **(DIII) (\*3)** in quanto la moquette contaminata è stata associata a epidemie di aspergilloso nei pazienti sottoposti a HSCT.

Il design e la selezione dell'arredamento dovrebbero essere concepiti in modo da mantenere un ambiente libero da polvere. La tappezzeria dovrebbe essere liscia, non porosa, e facilmente disinfettabile al fine di minimizzare la contaminazione da potenziali microorganismi nosocomiali. Anche le finiture (copertura dei muri, copri finestre, controsoffitti) usate all'interno del centro dovrebbero essere lavabili, non porose, e facilmente disinfettabili al fine di ridurre l'accumulo di polvere **(BIII) (\*3)**.

## PULIZIA DELLA STRUTTURA

I centri per il TCSE dovrebbero essere puliti almeno una volta al giorno, con particolare attenzione al controllo della polvere **(BIII) (\*3)**

Molti studi dimostrano che la superficie contaminata è associata ad infezioni nosocomiali, ma non ci sono dati sufficienti a dimostrare che la disinfezione routinaria delle superfici riduca il rischio di infezioni. Comunque, vie di scappamento, davanzali, ed ogni superficie orizzontale dovrebbero essere pulite con panni e moppini imbevuti con un disinfettante ospedaliero approvato **(BIII) (\*3)**

La pulizia completa durante e dopo qualsiasi attività di costruzione, incluse minime ristrutturazioni, è cruciale **(BIII) (\*3)**

I pazienti non dovrebbero essere esposti ad aspirazione che può causare aerosolizzazione di spore fungine (es. *Aspergillus species*) **(EIII) (\*3)**. Ogni aspirapolvere utilizzato all'interno del centro dovrebbe essere munito di filtro HEPA. Dovrebbe essere utilizzato quotidianamente un disinfettante approvato sia per la disinfezione ambientale che durante l'aspirazione umida **(BIII) (\*3)**. Se all'interno del centro vi sono ricoverati bambini, può essere utilizzato un disinfettante fenolico per la pulizia del pavimento, avendo cura di diluirlo secondo le indicazioni del produttore. I composti fenolici comunque non dovrebbero essere utilizzati per pulire i bacinetti o le incubatrici **(DIII) (\*3)**.

Le perdite di acqua dovrebbero essere pulite e riparate appena possibile, comunque entro 72 ore per prevenire la proliferazione di muffe sul pavimento e sul rivestimento, sulle piastrelle del soffitto e sugli armadi dentro e attorno l'area di assistenza del paziente **(BIII) (\*3)**. Se la pulizia e la riparazione ritardano per più di 72 ore dopo la perdita di acqua, la parte interessata del muro dovrebbe essere rimossa **(BIII) (\*3)**.

## PIANTE, AREE GIOCO E GIOCATTOLI

Sebbene non sia certo che l'esposizione a piante e fiori causi infezioni fungine invasive nei pazienti sottoposti a TCSE, molti esperti hanno raccomandato che piante e fiori secchi o freschi non entrino all'interno della stanza del paziente durante il condizionamento o dopo il trapianto (fase I-II del recupero immunitario) perché *l'Aspergillo sp.* è stato isolato nel terreno di piante ornamentali (es. cactus), nella superficie di collocazione di fiori secchi e freschi **(DIII) (\*3)**. In aggiunta, è stata trovata un'alta conta di *batteri Gram – negativi* nell'acqua dei fiori recisi, con *Pseudomonas* isolato con maggior frequenza. Per ridurre il rischio di infezioni fungine, i pazienti trapiantati e i candidati al trapianto, dovrebbero evitare il contatto con prodotti contenenti terra (es. argilla o vasi di terra) **(DIII) (\*3)**.

I giochi sono comunemente colonizzati da batteri (es. *S. aureus*, *Enterococcus*) e da virus associati a patologie respiratorie e gastrointestinali (GI). Non ci sono evidenze che indichino che i giochi possano essere una sorgente di infezioni fungine. I giocattoli da bagno che trattengono acqua non dovrebbero essere utilizzati dai pazienti immunocompromessi dopo il trapianto e dai candidati, in quanto sono stati associati a epidemie di *Pseudomonas aeruginosa* **(DII) (\*3)**. Dovrebbero essere seguite le raccomandazioni pubblicate per la pulizia e la disinfezione dei giocattoli **(BIII) (\*3)**. I giocattoli di panno o di straccio dovrebbero essere lavati in acqua calda in lavatrice almeno una volta alla settimana, o più spesso se necessario **(BIII) (\*3)**. In alternativa possono essere eseguiti cicli in acqua fredda in lavatrice, se vengono utilizzati prodotti chimici per acqua fredda nella giusta concentrazione. I giocattoli di plastica dura dovrebbero essere lavati con cura con acqua calda e sapone utilizzando uno spazzolino per pulire le crepe, risciacquati in acqua pulita, immersi in una soluzione di candeggina gentile che dovrebbe essere messa fresca ogni giorno per un tempo da 10 a 20 minuti, risciacquati ancora e lasciati asciugare all'aria. In alternativa, i giocattoli di plastica dura, possono essere lavati in lavastoviglie o in acqua calda in lavatrice **(BIII) (\*3)**. Le bambole Broviac (che vengono usate per le dimostrazioni delle procedure medicali (es. inserzione del catetere) ai bambini per diminuire le loro paure) dovrebbero essere smontate alla fine del gioco e lavate e disinfettate prima che altri bambini giochino con esse **(BIII) (\*3)**. Neonati e bambini che si infilano i giochi in bocca non dovrebbero condividere i giochi **(BIII) (\*3)**. I giochi che non possono essere lavati o disinfettati dopo l'uso, dovrebbero essere evitati **(DIII) (\*3)**. Gli oggetti utilizzati per la terapia fisica e occupazionale dovrebbero essere puliti e disinfettati come descritto in precedenza **(BIII) (\*3)**.

Le aree di gioco per i bambini sottoposti a TCSE e i candidati in regime di terapia di condizionamento dovrebbero essere pulite e disinfettate quotidianamente, o più frequentemente se necessario **(BIII) (\*3)**. I giocattoli, i giochi e i video dovrebbero essere lasciati in un'area giochi nel centro trapianti solo se possono essere puliti e disinfettati **(BIII) (\*3)**. Giocattoli, giochi e video che sono mantenuti nella stanza del paziente dovrebbero essere puliti a fondo prima di essere portati dentro la stanza e di lì in poi, almeno una volta alla settimana o più frequentemente se necessario **(BIII) (\*3)**. I giochi usa e getta dovrebbero essere offerti quando possibile ai bambini in isolamento per contatto **(BIII) (\*3)**. Se un bambino in isolamento per contatto ha usato un giocattolo, un gioco o un video, il prodotto dovrebbe essere pulito a fondo e disinfettato prima di essere utilizzato da un altro bambino **(BIII) (\*3)**. Quando un bambino non richiede più isolamento per contatto, ogni giocattolo, gioco, e video utilizzato durante il periodo di isolamento dovrebbe essere pulito a fondo e disinfettato **(BIII) (\*3)**. Ogni giocattolo di panno o di stoffa utilizzato da un bambino in isolamento per contatto dovrebbe essere lavato in lavatrice prima di essere dato ad un altro bambino o messo in un'area giochi **(BIII) (\*3)**. I giocattoli che sono stati usati in una stanza di isolamento e che non possono essere disinfettati a fondo dovrebbero essere eliminati **(BIII) (\*3)**.

## GESTIONE DELL'ATTREZZATURA

L'attrezzatura e i presidi dovrebbero essere puliti, disinfettati o sterilizzati, e mantenuti come indicato nelle linee guida stabilite **(AIII) (\*3)**. Le medicazioni utilizzate per lesioni della pelle aperte e chiuse (es. bendaggi adesivi, nastro adesivo chirurgico ed elastico) dovrebbero essere controllate per evitare contaminazione da funghi e possibile trasmissione cutanea al paziente **(BII) (\*3)**. Questo dovrebbe consistere nell'eliminare tutti i bendaggi e le medicazioni che sono scadute, danneggiate, o che sono visibilmente contaminate da polvere o umidità **(BIII) (\*3)**.

## PRECAUZIONI DI INGRESSO ALL'UNITÀ

Le PRECAUZIONI STANDARD dovrebbero essere seguite da tutti i contatti del paziente **(AIII) (\*3)**. Tali precauzioni includono l'IGIENE DELLE MANI e l'utilizzo di appropriati dispositivi di protezione individuale (guanti, mascherina chirurgica o protezione facciale, e camice) durante le procedure e attività che possono produrre schizzi o spruzzi di sangue, liquidi corporei, secrezioni o escrezioni, o causare contaminazione degli indumenti. Alcuni centri utilizzano protezioni precauzionali aggiuntive (es. guanti e mascherina, alcuni durante la stagione influenzale o durante tutto l'anno) con l'intento di ridurre ulteriormente il rischio di trasmissione di virus respiratori dagli operatori e dai visitatori ai pazienti. Comunque, non ci sono dati sufficienti a fornire

raccomandazioni riguardo l'uso di addizionali protezioni precauzionali. Quando è indicato, sulla base di condizioni concomitanti, ai pazienti trapiantati potrebbero essere applicate le precauzioni per droplet/aria/contatto in aggiunta alle precauzioni standard **(AIII) (\*3)**. Rispettare le precauzioni di isolamento è cruciale nella prevenzione della trasmissione delle infezioni tra pazienti, operatori e visitatori **(AIII) (\*3)**. I pazienti con patologie del tratto respiratorio o con virus gastrointestinali possono avere prolungata o episodica escrezione di organismi (es. RSV, adenovirus, rotavirus). Sono fornite regole riguardo la durata delle precauzioni di isolamento per ogni specifico patogeno nella sezione dedicata al Controllo di Specifiche Infezioni Associate all'Assistenza.

## **PRECAUZIONI PER I PAZIENTI CHE ESCONO TEMPORANEAMENTE DALL'UNITÀ**

I pazienti sottoposti a TCSE possono trarre vantaggio dall'indossare filtrante facciale FFP2 durante il periodo prima dell'attecchimento, quando sono fuori dalla stanza, specialmente durante i periodi di costruzione e ristrutturazione **(CIII) (\*3)**. Tutti i pazienti sottoposti a TCSE che sono immunocompromessi (fase I-II del recupero del sistema immunitario) e i candidati al trapianto sottoposti a terapia di condizionamento dovrebbero ridurre il tempo trascorso in zone affollate per evitare l'esposizione a persone con infezioni da CRV (community respiratory virus) **(BIII) (\*3)**.

## **INDICAZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO**

I centri trapianto dovrebbero fornire una politica scritta e comprensibile riguardo l'immunizzazione e le vaccinazioni per i centri aderenti che rispecchi i criteri del CDC, dell'Advisory Committee on Immunization Practices e le raccomandazioni del Healthcare Infection Control Practice Advisory Committee **(BIII) (\*3)**. L'immunizzazione di tutti gli operatori con i vaccini raccomandati è importante per prevenire la trasmissione delle patologie prevenibili con il vaccino ai pazienti trapiantati e ai candidati sottoposti a terapia di condizionamento. Quando esiste un'opzione di equivalente efficacia, gli operatori che prestano assistenza ai pazienti sottoposti a TCSE dovrebbero preferire i vaccini inattivati (es. vaccino antinfluenzale inattivato trivalente, vaccino antipolio inattivato) piuttosto che i vaccini vivi, per ridurre il rischio teorico di trasmissione di virus al paziente **(AIII) (\*3)**. Dovrebbero essere tenuti lontano dall'assistenza diretta al paziente gli operatori con infezioni potenzialmente trasmissibili ai trapiantati o ai candidati **(AII) (\*3)**. La lunghezza della restrizione lavorativa (es. congedo dal lavoro con assegnazione temporanea a compiti non assistenziali) dipende dall'infezione specifica. Gli operatori con infezioni suppurate della pelle o dei tessuti molli o altre lesioni di cute o mucose (es. lesione labiale da HSV) che non possono essere completamente coperte non dovrebbero avere contatto con il paziente **(BIII) (\*3)**. Dovrebbero essere seguite le raccomandazioni pubblicate riguardo la durata della restrizione lavorativa per gli Operatori Sanitari che presentano infezioni **(BIII) (\*3)**. Gli operatori dei Programmi Trapianto con infezioni virali ematiche (es. HIV o epatite B o C) non dovrebbero limitare il contatto con il paziente **(DIII) (\*3)**. Le politiche di esclusione dal lavoro dovrebbero essere progettate in modo da incoraggiare gli operatori a segnalare le malattie o le esposizioni **(AII) (\*3)**.

## **VISITATORI DEL CENTRO TRAPIANTI**

I PT dovrebbero dotarsi di linee guida scritte riguardo lo screening di tutti i visitatori **(BIII) (\*3)**. In alcuni istituti, personale esperto (es. amministrativo o infermieristico) esegue uno screening attivo al punto di ingresso dell'unità trapianti, in particolare durante la stagione dei virus respiratori. Dovrebbero almeno esserci cartelli informativi per allertare i visitatori riguardo le condizioni che impediscono l'ingresso nelle camere dei pazienti. Lo staff dovrebbe, idealmente, controllare i visitatori una volta al giorno. I visitatori con segni o sintomi compatibili con infezioni trasmissibili (es. febbre, infezione delle alte vie respiratorie, o sintomi simil influenzali, diarrea, vomito) o a conoscenza di essere stati esposti recentemente a infezioni trasmissibili (es. varicella, parotite, morbillo, pertosse) dovrebbero evitare il contatto diretto con il paziente trapiantato o il candidato al trapianto sottoposto a terapia di condizionamento **(BII) (\*3)**. Questo è particolarmente importante durante il periodo di diffusione di CRV nella popolazione circostante o nel sospetto di epidemia da CRV. Il personale dovrebbe chiedere ai visitatori, che presentino segni di infezione respiratoria, di lasciare il centro fino a quando i segni e sintomi dell'infezione non siano risolti o, nel caso di esposizione recente ad infezioni trasmissibili, fino a quando il periodo di incubazione non sia passato senza segni o sintomi suggestivi per infezione **(AII) (\*3)**. Il procedimento di screening dovrebbe includere tutti i visitatori che rimangono per tutta la notte all'interno della stanza dei trapiantati o dei candidati al trapianto. Non esiste un'età minima come requisito di accesso per i visitatori; comunque tutti i visitatori devono essere in grado di eseguire un'accurata igiene delle mani e di seguire le precauzioni di isolamento **(AIII) (\*3)**. Il numero di visitatori che entrano nello stesso momento nel centro deve essere limitato in modo da permettere al personale infermieristico di eseguire un appropriato controllo e un'adeguata educazione e supervisione riguardo il lavaggio delle mani, e l'uso appropriato di guanti e mascherina **(BIII) (\*3)**. Gli ospedali che hanno nelle vicinanze un alloggio per i famigliari (tipo casa AIL), dovrebbero dare informazioni riguardo le misure da adottare per prevenire epidemie all'interno di queste strutture e negli ospedali **(BIII) (\*3)**.

## **CURA DELLA CUTE E DEL CAVO ORALE**

Per ottimizzare la cura della cute, i trapiantati dovrebbero eseguire la doccia o il bagno quotidianamente utilizzando un sapone delicato durante e dopo il trapianto **(BIII) (\*3)**. Per i pazienti con GVHD, la regolare lubrificazione della cute secca intatta con emollienti può alleviare il prurito e mantenere l'integrità cutanea. Gli unguenti e le creme sono più efficaci delle lozioni e bruciano meno quando applicati sulla cute delicata.

È raccomandata l'ispezione routinaria dei siti cutanei che possono essere ingresso di infezioni (es. perineo, accessi intravascolari)



durante la neutropenia **(BIII) (\*3)**. I trapiantati e i candidati sottoposti a terapia di condizionamento dovrebbero mantenere una buona igiene intima in modo da ridurre il rischio di lesioni cutanee e di infezioni **(BIII) (\*3)**. Per facilitare questo, i centri trapianto dovrebbero sviluppare dei protocolli per l'igiene intima del paziente, includendo raccomandazioni per una delicata ma accurata pulizia dopo ogni evacuazione, e per una accurata asciugatura dopo ogni minzione **(BIII) (\*3)**. Dopo essere state al bagno le donne dovrebbero asciugare il perineo dal davanti al dietro per prevenire contaminazioni fecali dell'uretra e infezioni delle vie urinarie **(AIII) (\*3)**. Le pazienti che presentano mestruazioni non dovrebbero utilizzare i tamponi per evitare irritazioni vaginali e per evitare il rischio di lesioni cervicali e vaginali, che potrebbero essere porte di ingresso per le infezioni **(DIII) (\*3)**. Sono controindicati, al fine di ridurre il rischio di lesioni di cute e mucose: l'uso di termometri rettali, clisteri o supposte, esami rettali interni **(DIII) (\*3)**.

Per ridurre il rischio di infezioni del cavo orale e dentali, i candidati al trapianto e le persone che si prendono cura di loro, dovrebbero essere educate sull'importanza di mantenere una buona igiene orale e dentale almeno per il primo anno dopo il trapianto **(AIII) (\*3)**. I candidati al trapianto dovrebbero essere informati sul fatto che il raggiungimento del miglior stato periodontale possibile prima del trapianto è molto importante per evitare infezioni del cavo orale a breve e lungo termine e che mantenere una buona igiene orale dopo il TCSE può ridurre la gravità delle infezioni e facilita la guarigione della mucosite, in particolar modo prima dell'attecchimento **(BIII) (\*3)**. Tempo permettendo, i candidati al trapianto dovrebbero eseguire una valutazione dentale e i trattamenti pertinenti prima di iniziare la terapia di condizionamento **(AIII) (\*3)**. Gli interventi odontoiatrici programmabili dovrebbero essere rinviati fino a che il paziente non presenti un adeguato recupero immunologico. Dovrebbero essere eliminate le sorgenti di infezioni dentali, per esempio il ripristino di denti con carie moderate o severe e riparare protesi dentali **(BIII) (\*3)**. Dovrebbero essere estratti denti compromessi da patologie periodontali moderate o severe, carie non curabili, e denti parzialmente compromessi. Dovrebbero trascorrere almeno 10-14 giorni tra il completamento delle procedure orali e l'inizio della terapia di condizionamento, per permettere un'adeguata guarigione e controllare le complicanze post-chirurgiche **(AIII) (\*3)**.

I pazienti trapiantati con mucosite e quelli sottoposti a terapia di condizionamento dovrebbero mantenere l'igiene orale eseguendo sciacqui 4/6 volte al giorno con acqua sterile, fisiologica, o soluzione di sodio bicarbonato **(AIII) (\*3)**. Tutti i pazienti dovrebbero spazzolarsi i denti 2/3 volte al giorno con uno spazzolino a setole morbide che deve essere sostituito regolarmente. Se il paziente non lo tollera, può utilizzare uno spazzolino con tampone di spugna **(CIII) (\*3)**, anche se controlla meno la placca e previene meno la carie di uno spazzolino normale, e può essere utilizzato delicatamente fino alla risoluzione della mucosite. L'uso del dentifricio è opzionale e dipende dalla tolleranza del paziente **(CIII) (\*3)**. I trapiantati e i candidati sottoposti a terapia di condizionamento che hanno buona manualità con il filo interdentale, possono usarlo tutti i giorni se non provoca traumi **(BIII) (\*3)**. Dovrebbe essere eseguita e incoraggiata la supervisione routinaria del cavo orale per controllare e guidare il paziente sull'igiene **(BIII) (\*3)**. Per ridurre il rischio di traumi meccanici e di infezione della mucosa del cavo orale, i pazienti non dovrebbero indossare protesi fisse o altri apparecchi ortodontici dall'inizio della terapia di condizionamento fino alla risoluzione della mucosite o durante ogni successivo periodo di mucosite **(EIII) (\*3)**. I teams dentale e trapianto insieme al dentista del paziente dovrebbero coordinare la rimozione di tali apparecchi e la riabilitazione a lungo termine di ogni lesione orale **(BIII) (\*3)**. I pazienti dovrebbero ridurre l'utilizzo di protesi mobili durante il condizionamento e il primo periodo post trapianto per ridurre il potenziale rischio di lesione della mucosa. È raccomandato che i pazienti ad alto rischio di sviluppare mucosite indossino le protesi solo per mangiare, le puliscano due volte al giorno con spazzolino a setole morbide e che quando non le indossano le tengano in ammollo in una soluzione antimicrobica per protesi che deve essere sostituita quotidianamente **(BIII) (\*3)**.

I pazienti con GVHD del cavo orale dovrebbero sottoporsi a frequenti controlli dentali per il rapido aumento delle carie a cui sono esposti **(BIII) (\*3)**. Carie, gengiviti e patologie periodontali devono essere gestite tempestivamente per evitare infezioni, incluse periodontiti e ascessi dentali. Elementi base dell'igiene orale del paziente con GVHD sono la spazzolatura, l'uso del filo interdentale, gli sciacqui, i trattamenti col fluoro e il controllo della xerostomia da eseguire regolarmente **(BIII) (\*3)**.

## **POLITICHE AZIENDALI E FORMAZIONE DEL PERSONALE (TRATTO DA LG CDC 2007 - \*4)**

Le organizzazioni aziendali dovrebbero assicurare ed implementare le raccomandazioni inerenti la prevenzione delle infezioni.

- Includere la prevenzione delle infezioni tra gli obiettivi aziendali **(IB/IC)**
- Fare della prevenzione delle infezioni una priorità; fornire il supporto amministrativo, economico e umano per mantenere il programma di controllo delle infezioni **(IB/IC)**
- Assicurare la presenza di personale formato sul controllo delle infezioni, in modo che il programma sia seguito da una o più persone qualificate **(IB/IC)**
- Includere la prevenzione delle infezioni associate all'assistenza tra le caratteristiche determinanti di composizione e livello dello staff infermieristico, in particolar modo nelle unità ad alto rischio **(IB)**
- In tutte le aree dove viene prestata assistenza, fornire il materiale adeguato affinché le Precauzioni Standard possano essere seguite, inclusi i prodotti per il lavaggio delle mani **(IB/IC)**
- Sviluppare e implementare politiche riguardanti l'adeguata disinfezione e pulizia di prodotti e attrezzature riutilizzabili **(IA/IC)**
- Sviluppare e implementare sistemi di sorveglianza precoce e di controllo di persone potenzialmente infette ai punti di accesso delle strutture o nelle aree di attesa degli ambulatori **(IB)**
- Sviluppare e implementare politiche e procedure per limitare gli accessi ai visitatori affetti da patologie trasmissibili e controllare i visitatori delle unità ad alto rischio **(IB)**
- Identificare degli indicatori per controllare l'efficacia dell'organizzazione **(IB)**
- Fornire educazione specifica e un training sulla prevenzione delle infezioni associate all'assistenza ed prevedere periodici aggiornamenti durante il programma di formazione continua. Tale programma deve essere rivolto a tutto il personale, inclusi medici, infermieri, tecnici e staff di laboratorio; al personale addetto alla lavanderia e al servizio mensa e distribuzione vivande, agli studenti, contrattisti e volontari. **(IB)**
- Includere informazioni riguardanti i vaccini nel programma di formazione e training **(IB)**

- Fornire materiale informativo per visitatori e pazienti riguardo l'igiene delle mani e le misure di prevenzione della trasmissione delle infezioni (II)

**Category IA** Strongly recommended for implementation and strongly supported by well-designed experimental, clinical, or epidemiologic studies.

**Category IB** Strongly recommended for implementation and supported by some experimental, clinical, or epidemiologic studies and a strong theoretical rationale.

**Category IC** Required for implementation, as mandated by federal and/or state regulation or standard.

**Category II** Suggested for implementation and supported by suggestive clinical or epidemiologic studies or a theoretical rationale.

**No recommendation; unresolved issue.** Practices for which insufficient evidence or no consensus regarding efficacy exists.

Sempre più evidenze dimostrano che il livello dello staff infermieristico influenza la qualità dell'assistenza. Se è presente uno staff adeguato è più probabile che le procedure per il controllo della trasmissione delle infezioni (lavaggio delle mani e applicazione delle precauzioni adeguate) siano applicate correttamente e in maniera consistente.

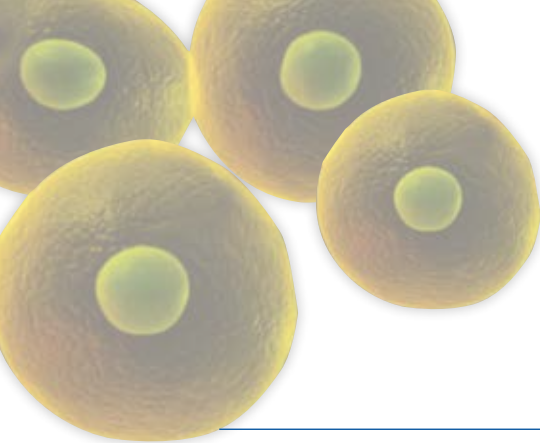
L'educazione e il training sono prerequisiti indispensabili affinché le raccomandazioni vengano comprese ed applicate. Comprendere il razionale scientifico delle raccomandazioni, consente al personale di applicarle correttamente e di adattarle ai vari contesti. L'educazione dovrebbe iniziare durante il percorso formativo di tutti i professionisti che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con i pazienti o con materiale medico e dovrebbe prevedere degli aggiornamenti per mantenere le competenze. Inoltre, update e training sono necessari ad ogni aggiornamento o revisione delle raccomandazioni o quando si verificano situazioni particolari (epidemie).

Pazienti, familiari e visitatori possono essere partners nella prevenzione della trasmissione delle infezioni e informazioni e materiale riguardante le Precauzioni da adottare, le vaccinazioni e altri tipi di strategie, dovrebbero essere forniti al momento dell'ingresso nella struttura. Tali informazioni risultano particolarmente utili al domicilio, dove i familiari rivestono un ruolo di primaria importanza. Il personale del servizio deve essere formato in modo da sapere spiegare il materiale e rispondere ad eventuali domande o perplessità.

---

## Bibliografia

1. Bodey GP. Studies of a patient isolator unit and prophylactic antibiotics in cancer chemotherapy. *Cancer*, 1968
2. Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *American Journal of Medicine*, 1981
3. Tomblyn M et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009
4. Siegel JD. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. CDC 2007



# Il processo info-educativo: cosa deve sapere il paziente che si sottoporrà a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche e cosa il caregiver

Margherita Venturini, Clinica Ematologica e Centro trapianti e terapie cellulari "Carlo Melzi" di Udine

## PERCHÉ INFORMARE E EDUCARE IL PAZIENTE CHE SI SOTTOPONE AL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (TCSE) ALLOGENICO?

Il primo motivo per cui è importante informare ed educare il paziente che si sottoporrà a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) è che è un suo diritto essere informato in merito alle procedure a cui verrà sottoposto per fornire un consenso informato in merito ai rischi e ai benefici del trapianto stesso<sup>1</sup>.

Altro motivo fondamentale per cui è necessario informare il paziente è che il TCSE allogenico stesso è una procedura complessa, associata a rischi di complicanze che possono essere fatali e proprio per questo motivo devono essere ben compresi dal paziente e dai suoi familiari<sup>2</sup>.

Coinvolgere il paziente in un processo info-educativo al TCSE lo rende protagonista attivo e quindi, lo rende maggiormente compliant e riduce il rischio di outcomes negativi come sostenuto in uno studio qualitativo con approccio ermeneutico fenomenologico su una popolazione di 60 pazienti che si sono sottoposti a TCSE<sup>3</sup>.

## PERCHÉ EDUCARE IL PAZIENTE PRIMA DELL'AMMISSIONE O DURANTE L'AMMISSIONE?

Grant et al.<sup>4</sup>, in uno studio qualitativo, giungono alla conclusione che un'adeguata educazione del paziente sul momento della dimissione a partire dal momento dell'ammissione al trapianto potrebbe influire sul numero delle riammissioni e sulla durata del ricovero di eventuali riammissioni.

Cooke et al.<sup>5</sup>, in uno studio qualitativo il cui obiettivo era quello di individuare le tematiche/problematiche che affliggono i pazienti al momento della dimissione, suggeriscono, nelle implicazioni per la pratica, che per la preparazione del paziente al trapianto è necessario migliorare l'educazione all'ammissione pre-TCSE, indirizzandola ai bisogni post-TCSE).

### Come si educa al TCSE: alcuni esempi tratti dalla letteratura

STUDIO	CHI?	QUANDO?	COSA?	COME?
Cooke et al., 2012	Infermiere con competenze avanzate (Advanced Practice Nurse)	Prima sessione al momento della dimissione	Diversi domini che riguardano pazienti sottoposti a TCSE allogenico: fisico, psicologico, sociale e spirituale	Sei sessioni individuali
Bevans M. et al., 2009 <sup>6</sup>	Infermiere che si occupa dell'assistenza diretta al paziente	Al momento dell'ammissione	Precauzioni e alla prevenzione delle infezioni e alle restrizioni alimentari	
Bevans et al., 2010 <sup>7</sup>	Infermieri formati	Prima sessione nel pre TCSE, seconda alla dimissione, terza e quarta a due e quattro settimane dalla dimissione	Procedure del CTMO, la procedura del trapianto, complicanze comuni e misure preventive	Intervento di educazione al problem solving in coppia (paziente-caregiver), colloqui e opuscoli
Kemp & Dickerson, 2002 <sup>8</sup>	Team interdisciplinare	Prima del TCSE	Tre fasi del trapianto: pre, trapianto e post	3 moduli e strumenti di documentazione per indirizzare i bisogni di informazione
Stiff et al., 2006	Equipe multidisciplinare (ematologo, infermiere con competenze avanzate, coordinatore infermieristico, psicologo)	Pre ammissione al TCSE	Anamnesi iniziale, discussione della malattia e della prognosi e successivamente opzione del TCSE	3 ore di colloqui pre TCSE con visita guidata al centro trapianti
Thompson et al., 2013 <sup>9</sup>	Esperti in TCSE	Prima di prendere decisione di sottoporsi a TCSE, sessione educativa di mezza giornata	Educazione sui rischi e sui benefici del TCSE	Lecture didattiche, con esperti in TCSE sessioni in piccoli gruppi, sessione per domande e risposte

## È NECESSARIO CREARE UN PROGRAMMA EDUCATIVO CONDIVISO

- Perché l'esperienza ci insegna che ci sono incoerenze in merito alle informazioni che vengono fornite al paziente e delle discrepanze nelle abilità del paziente e del caregiver di ricevere e fare proprie le informazioni. Per esempio: alcuni dei pazienti fanno fatica ad elencare i cibi permessi dalla dieta a bassa carica microbica o neutropenia, i farmaci da evitare e la comparsa di sintomi che necessitano di una chiamata al medico quando il paziente è stato dimesso<sup>8</sup>.
- Perché il team multidisciplinare ha diversi livelli di educazione e di esperienza clinica che potrebbero ulteriormente contribuire a produrre incoerenze in merito allo scopo, alla profondità e all'accuratezza con cui le informazioni vengono disseminate.
- Non esistono dei programmi ben definiti di insegnamento che guidano i professionisti sanitari nell'educare i pazienti che si sottopongono a TCSE.
- Inoltre, non esistono processi in atto, come una valutazione conclusiva, che ci consenta di documentare quanto il paziente e il caregiver abbiano compreso di quanto gli viene trasmesso in merito al TCSE<sup>8</sup>.

## COMPETENZE RICHIESTE ALL'INFERMIERE

Oltre ad ampliare i contenuti all'ambito psicosociale-spirituale, è essenziale che l'infermiere che si occupa di trapianti sia preparato nell'arte dell'educazione<sup>5</sup>.

Eccellenti capacità di accertamento dei bisogni educativi, abbinati a "cosa insegnare sul momento", la competenza con una base di conoscenze profonde comporta l'abilità di insegnare contenuti complicati. Sono necessarie la flessibilità per adattarsi alla complessità del cambiamento dei contenuti in base alle necessità dei pazienti e il comfort di fronte a contenuti sfidanti<sup>5</sup>.

## IL PROCESSO EDUCATIVO DEL PAZIENTE E DEL CAREGIVER: COME PROCEDERE

Si è voluto quindi provare a individuare un percorso che possa essere utile per capire come educare il paziente che si sottoporrà a TCSE e il suo caregiver.

L'educazione al paziente ematologico è stata associata all'educazione alla persona con malattia cronica. Con questi pazienti, infatti, l'educazione basata solo sul tradizionale passaggio di conoscenze viene superata dal supporto all'autogestione (self management) che punta a dare la capacità di affrontare e risolvere problemi, aumentare la fiducia in se stessi e sperimentare l'applicazione nella vita reale del paziente<sup>10</sup>.

Quindi dall'educazione intesa come istruzione si è passati al concetto di educazione terapeutica, ovvero un insieme di attività di sensibilizzazione, informazione, educazione ed aiuto psicologico e sociale al paziente che verrà sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche e al caregiver.

Il processo educativo del paziente che si sottoporrà a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche potrebbe basarsi sulle fasi del processo educativo stilate da D'Ivernois<sup>11</sup>. Le fasi del processo educativo potrebbero essere le seguenti:

1. la conoscenza del paziente e del caregiver
2. la formulazione di una diagnosi educativa
3. la definizione degli obiettivi e del contratto educativo
4. la selezione dei contenuti da far apprendere e la scelta dei metodi di insegnamento
5. l'organizzazione dell'intervento educativo e del follow-up
6. la valutazione dell'apprendimento.

La prima fase prevede la **conoscenza del paziente e del caregiver**, l'accertamento dei bisogni educativi, la valutazione delle potenzialità e l'esplorazione dei progetti ed eventuali richieste con l'obiettivo di creare un progetto educativo personalizzato<sup>11</sup>. Questa prima fase implica la realizzazione di colloqui individuali nei quali l'equipe multi professionale indaga alcune aree relative alla percezione dello stato di salute, alla condizione clinica, alle conoscenze, al vissuto della persona sulla sua malattia, alle abitudini, potenzialità e risorse della persona per affrontare il piano educativo. In questo accertamento iniziale i dati a cui bisognerebbe dare maggiore enfasi sono: lo stato attuale della malattia, l'anamnesi dei trattamenti precedenti che includa le precedenti terapie effettuate, il supporto trasfusionale passato e complicanze quali le infezioni e le ospedalizzazioni, la situazione familiare e il supporto sociale, la valutazione psicologica per determinare le modalità di supporto del paziente durante il processo del trapianto<sup>12</sup>.

La seconda fase consiste nella **formulazione di una diagnosi educativa** a partire dalla sintesi dei dati precedentemente raccolti, consapevoli che la diagnosi formulata potrebbe modificarsi nel tempo, a seconda della situazione clinica, emotiva e sociale del paziente.

La fase successiva è di fondamentale importanza ed è costituita dalla **definizione degli obiettivi e del contratto educativo**. Gli obiettivi rappresentano i risultati di apprendimento che il paziente e il caregiver dovranno raggiungere e spaziano nel campo intellettuale (conoscenza), in quello psicomotorio e in quello affettivo relazionale. È necessario formalizzare gli accordi con il paziente, attraverso la stesura di un contratto di apprendimento che definisca i comportamenti da apprendere, le responsabilità dell'equipe multi professionale e l'impegno richiesto al paziente e al caregiver, concordando tempi e modalità di controllo e valutazione<sup>11</sup>.

Successivamente si procede con la **selezione dei contenuti da far apprendere e con la scelta dei metodi di insegnamento**. Di fondamentale importanza in questa fase è valutare le conoscenze già in possesso dal paziente e dal caregiver attraverso una continua comunicazione che permetta di correggere conoscenze errate e di integrare informazioni mancanti. I contenuti del messaggio educativo devono essere scientificamente rigorosi, ma presentati seguendo una sequenza logica e un linguaggio adeguato per paziente e caregiver. In uno dei primi colloqui, oltre ad illustrare la procedura del trapianto in sé e a discutere del

regime di condizionamento al trapianto e dei suoi effetti collaterali, sarebbe importante presentare le complicanze precoci e tardive della procedura, l'eventuale necessità del supporto trasfusionale, la durata dell'ospedalizzazione, la necessità di rimanere in prossimità del centro trapianti una volta avvenuta la dimissione e il processo di guarigione ed eventuale riabilitazione<sup>12</sup>. È fondamentale proporre i contenuti in maniera graduale e non anticipare troppe informazioni che potrebbero provocare uno stress emozionale; le informazioni dovranno essere proposte seguendo un ritmo adeguato allo stile di apprendimento e di attenzione del paziente e del caregiver. Per esempio, alcune informazioni quali la cura del catetere venoso centrale, i nomi e gli effetti collaterali dei farmaci maggiormente utilizzati, le precauzioni durante il periodo di neutropenia e di trombocitopenia, sono talmente dettagliate che la loro inclusione in un primo colloquio potrebbe rendere difficoltoso, per il paziente, il processo di assimilazione delle informazioni in merito alla procedura stessa del trapianto, ai rischi e ai benefici e agli effetti collaterali del trapianto stesso<sup>12</sup>.

Sulla base degli obiettivi educativi condivisi con il paziente e il caregiver, verranno scelti i metodi di insegnamento più adeguati, quelli accettati dal paziente stesso e meglio padroneggiati dall'equipe, sia individuali che collettivi.

La quinta fase consiste **nell'organizzazione dell'intervento educativo e nel follow-up** e avviene mediante la definizione degli aspetti tecnico-operativi: la struttura e la durata degli incontri, il setting dell'incontro e la sua preparazione, i partecipanti e il materiale necessario. L'utilizzo di materiale scritto e audiovisivo potrebbe essere utilizzato come supplemento e come rinforzo alle informazioni fornite durante gli incontri a tu per tu<sup>12</sup>.

È necessario prevedere un momento di monitoraggio o follow-up allo scopo di valutare lo sviluppo delle capacità/competenze definite nel contratto educativo, l'insorgenza di eventuali problemi, quali una scarsa aderenza al progetto educativo per i quali attivare un rinforzo educativo. Il follow-up può essere realizzato tramite incontri programmati oppure su richiesta del paziente o del caregiver; fondamentale è l'automonitoraggio, tramite l'utilizzo di schede di annotazioni specifiche e di diari, che permette al paziente di identificare eventuali difficoltà che incontra durante il percorso di formazione al trapianto di cellule staminali allogeniche.

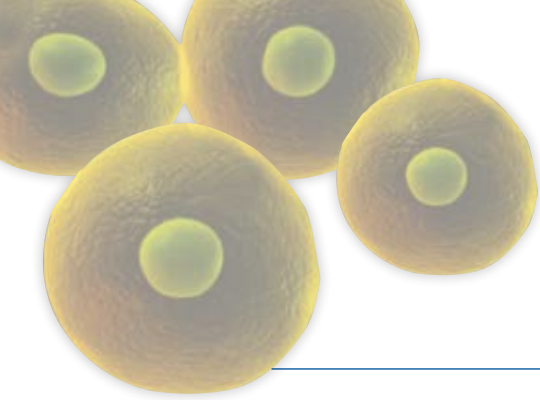
L'ultima fase del processo educativo del paziente e del caregiver prevede la **valutazione dell'apprendimento**, che deve essere sistematica, pratica e continua, basata sugli obiettivi educativi individuati inizialmente. Esistono due tipologie di valutazioni, quella di processo e quella di risultato. La valutazione di processo è una valutazione che viene effettuata in itinere e ha lo scopo di adattare e migliorare il processo educativo. Invece, l'obiettivo della valutazione di risultato è quello di approfondire il grado di apprendimento dei destinatari e la dimensione bio-clinica, andando a valutare quanto il processo educativo ha inciso sulle dimensioni clinica, emotiva e psicosociale, attraverso colloqui strutturati o questionari<sup>13;14</sup>.

---

## Bibliografia

1. Stiff P.J., Miller L.A., Mumby P., Kiley K., Batiste R., Porter N., Potocki K., Volle M., Lichtenstein S., Wojtowicz S., Zakrzewski S., Toor A., and Rodriguez T. (2006). Patients' understanding of disease status and treatment plan at initial hematopoietic stem cell transplantation consultation. *Bone Marrow Transplantation*, 37, 479-484.
2. Brinch L. (1995). Patient information and conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Nordisk Medicin*, 110(12), 318-319, 322.
3. Cohen M.Z., Jenkins D., Holston E.C. Carlson E.D. (2013). Understanding health literacy in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Oncology Nursing Forum*, 40(5), 508-515.
4. Grant M., Cooke L., Bathia S., Forman S.J. (2005). Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing intervention. *Oncology Nursing Forum*, 32(1), E1-E8.
5. Cooke L., Grant M., Gemmill R. (2012). Patient-Initiated Discharge Needs of Allogeneic Transplant Patients. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 16(4), E142-E149.
6. Bevans M., Tierney D.K., Bruch C., Burgunder M., Castro K., Ford R., Miller M., Rome S., Schmit-Pokorny K. (2009) Hematopoietic stem cell transplantation nursing: a practice variation study. *Oncology Nursing Forum*, 36(6), E317-325.
7. Bevans M., Castro K., Prince P., Shelburne N., Prachenko O., Loscalzo M., Soeken K., and Zabora J. (2010). An Individualized Dyadic Problem-Solving Education Intervention for Patients and Family caregivers during allogeneic HSCT: a Feasibility Study. *Cancer Nursing*, 33(2), E24-E32.
8. Kemp J., Dickerson J. (2002). Interdisciplinary modular teaching for patients undergoing progenitor cell transplantation. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 6(3), 157-160.
9. Thompson A.L., Bridley A., Twohy E., Dioguardi J., Sande J., Hsu L.L., Kamani N., Meier E.R. (2013). An educational symposium for patients with sickle cell disease and their families: results from surveys of knowledge and factors influencing decisions about hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Blood Cancer*, 60(12), 1946-1951.
10. Coleman M.T. and Newton K.S. (2005). Supporting self management in patients with chronic illness. *American Family Physician*, 15,72,1454-56.
11. D'Ivernois J.F, Gagnayre R. Educare il paziente, un approccio pedagogico, Ed. McGraw-Hill, III Ed. Milano, 2009, pag. 33-51, pag. 53-103.
12. Mitchell S.A., Hematopoietic Stem Cell Transplantation; in Esther Muscari Lin, Oncology Nursing Society. Advanced practice in oncology nursing: case studies & review, Ed. Saunders, 8 Ed., Michigan, 2001, pag. 151-209.
13. Pedrotti D, Saiani L. Educazione del paziente, dei famigliari e continuità assistenziale; in Saiani L, Brugnolli A. Trattato di cure infermieristiche, Ed. Idelson Gnocchi, I Ed., Napoli, 2010.
14. Magri M. Assistenza infermieristica in oncologia- Linee guida, procedure e protocolli di assistenza. Elsevier Masson (seconda edizione): Milano, 2007





# Le “core-competencies” degli infermieri che lavorano in un programma trapianti di cellule staminali emopoietiche

**C. Nin**, AOU S.Maria della Misericordia, Udine; **M. Venturini**, AOU S.Maria della Misericordia, Udine; **S. Bertelli**, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; **L. Cappucciati**, AUSL Piacenza; **C. Catellani**, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia; **S. Fondi**, Ospedale Bambin Gesù, Roma; **V. Galuppini**, Az. Spedali Civili, Brescia; **L. Lubiato**, CRO Aviano; **M. Marsullo**, Ospedale Careggi, Firenze; **E. Samarani**, Az. Spedali Civili, Brescia; **L. Orlando**, Istituto Europeo di Oncologia, Milano.

## BACKGROUND

### CORE COMPETENCIES: DEFINIZIONE

Le *Core Competencies* sono le caratteristiche intrinseche e salienti all'interno di un ambito, ovvero le attitudini, le abilità e le conoscenze, configurabili come qualità “speciali” che di norma sono affidate ad un certo numero di specialisti (Vettore, 2001). Esse non sono facilmente imitabili. L'infermiere con competenze avanzate caratterizza la sua azione ed evoluzione all'interno di un ambito, di una specifica disciplina, sviluppando esperienza e conoscenze al più alto livello. Diventa leader nella gestione clinica dei pazienti ematologici, fornendo un approccio olistico alla salute migliorando gli outcome clinici, impattando sulla qualità e sul costo-efficacia (Knof et al., 2011). Inoltre, possiede abilità nella presa di decisioni complesse ed ha competenze cliniche per mettere in atto assistenza infermieristica avanzata (Schober et al., 2006).

Per essere valutabile, la competenza, deve però essere declinata e strutturata in elementi oggettivabili rispetto alle sue componenti basilari e contestualmente esclusive: conoscenze, abilità, modi di agire, risultati, metodi e strumenti. Le competenze del professionista vengono verificate in maniera continua a intervalli definiti e regolari, definendo degli standard o degli indicatori.

Gli standard sono i livelli di cura che devono essere raggiunti per ogni parametro misurabile dell'assistenza che descrive la qualità dei servizi, definiscono i comportamenti verso cui tende la competenza, misurando quindi il grado di applicazione della stessa e definendo gli obiettivi verso cui devono tendere l'apprendimento e lo sviluppo delle nuove abilità.

Gli indicatori sono variabili ad alto contenuto informativo, che consentono una valutazione sintetica di fenomeni complessi e forniscono gli elementi necessari ad orientare le decisioni (Focarile F, 2000).

Il concetto di indicatore è legato a quello di controllo e quindi di elemento che deve permettere di rilevare e misurare i processi assistenziali nel loro insieme di azioni e risultati, al fine di promuovere iniziative di valutazione e cambiamento.

Conoscere le *Core Competencies* per area, permetterà di individuare strumenti di allocazione del personale, di valutazione e valorizzazione delle performances specifiche per ogni singola area funzionale, nonché di progettare e attuare percorsi formativi mirati in funzione di particolari esigenze.

### CORE COMPETENCIES IN AREA TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Le *Core Competencies*, chiamate anche “*Competenze Distintive*”, rappresentano per l'infermiere che si occupa di trapianto, un'opportunità per:

- diventare “*leader*” nella gestione clinica dei pazienti ematologici;
- fornire un approccio olistico alla salute migliorando gli outcome clinici, impattando sulla qualità e sul costo-efficacia (Knof et al., 2011);
- valorizzare l'infermiere stesso che lavora in ambito trapiantologico.

La declinazione delle Competenze Distintive in area trapianti rende possibile lo sviluppo di percorsi formativi finalizzati all'inserimento e all'addestramento del personale, allo sviluppo delle competenze e alle capacità professionali.

L'individuazione di Core Competencies permette anche di supportare il coordinatore dell'unità operativa nella valutazione delle competenze di ciascun professionista e nella verifica del loro mantenimento nel tempo. Inoltre, permette un'adeguata allocazione delle risorse in relazione alla complessità assistenziale dei pazienti trapiantati che gli infermieri si trovano ad assistere ovvero consente l'applicazione del “*Case Method*” (es. assegnare pazienti con bassa complessità all'infermiere con meno competenze).

Un ulteriore motivo per identificare le competenze distintive è quello di individuare nel piano di studi di base le competenze funzionali all'infermiere che assisterà pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE).

Nella realtà dei Programmi Trapianto (PT) italiani aderenti al Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo (GITMO), ciascun centro utilizza un proprio strumento di valutazione delle performance, declinando competenze e indicatori propri.

Il Sistema di Accreditamento Volontario JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT Europe), richiede per gli infermieri che operano in un'unità di TCSE una formazione ad hoc in ambito trapiantologico e di questa formazione ci deve essere “*evidenza*”. L'accREDITAMENTO JACIE è un accREDITAMENTO volontario all'eccellenza che ha come scopo primario il miglioramento della qualità del lavoro dei PT europei e dei servizi che con loro collaborano (centri di raccolta e laboratori di terapia cellulare). Prevede un

lavoro di preparazione del centro per giungere all'invio on-line della documentazione e alle successive visite ispettive in sede da parte di ispettori. Alle visite ispettive seguono i report degli ispettori accreditati dal JACIE e le correzioni effettuate dai centri stessi in adeguamento alle loro osservazioni. Gli *standard* JACIE coprono ogni aspetto della clinica trapiantologica, a partire dalla raccolta e manipolazione dei progenitori emopoietici, e procedono secondo *item* molto dettagliati, fornendo i minimi requisiti di un'assistenza di qualità per chi lavora in questo ambito. Con un manuale per la loro corretta interpretazione, gli standard diventano per il centro una lista di contenuti clinico-organizzativi rispetto ai quali adeguare le proprie modalità operative.

Alla luce del contesto valutato è stata effettuata una ricerca nella banca dati MEDLINE con motore di ricerca PUBMED e nella banca dati CINAHL con i seguenti termini chiave: *Bone Marrow Transplantation, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Core Competencies, Clinical Competence, Nursing Role, Nursing Practice*. Tra gli articoli emersi da questa ricerca, uno in particolare si è dimostrato interessante e applicabile a questo progetto: Knopf KE, 2011. Knopf sottolinea l'importanza di individuare delle competenze core per l'infermiere che si occupa di pazienti che si sottopongono a trapianto. L'articolo propone una serie di competenze distintive dell'infermiere che lavora con i pazienti trapiantati. Knopf individua sei macro-competenze: gestire la relazione infermiere-paziente, assicurare l'educazione del paziente, garantire il ruolo professionale, coordinare il sistema sanitario, sostenere una qualità adeguata della pratica assistenziale, assistere diverse popolazioni di pazienti.

Partendo da queste sei macro-competenze la finalità di questo lavoro è quella di individuare le competenze che distinguono un infermiere che opera in un PT, attraverso un lavoro di analisi e di riflessione sulle proprie attività quotidiane e di revisione della letteratura sulle *Core Competencies*.

## OBIETTIVI

Gli obiettivi primari di questo lavoro sono stati:

- la definizione di un modello basato sulle competenze per lo sviluppo infermieristico in area trapiantologica, utile a stabilire *le competenze core*, che certificano le attività, non solo rafforzando la loro pratica delle attività stesse, ma fornendo ulteriori occasioni di apprendimento e opportunità di sviluppo.
- la definizione ed implementazione di uno strumento comprensivo di indicatori, standard e tempi di raggiungimento dei risultati, utili per valutare le *performance* e le *competenze*, valorizzando l'infermiere che lavora in ambito trapiantologico. Questo strumento potrà supportare il coordinatore nel processo di valutazione, permettendogli di allocare le risorse per competenze e non per numero di infermieri presenti in turno.

## MATERIALI E METODI

### Creazione gruppo di lavoro permanente

I referenti della sezione infermieristica GITMO hanno creato un **Gruppo di Lavoro Permanente** (GdLP), con lo scopo di individuare ed implementare le competenze distintive dell'infermiere che lavora in ambito trapiantologico, perfezionando strumenti di valutazione delle competenze acquisite nel tempo come richiesto da JACIE (matrice delle competenze).

### Percorso del gruppo di lavoro

Le tappe del percorso sono state le seguenti:

1. Definizione Progetto
2. Definizione Diagramma GANTT come strumento di supporto per l'ideazione del progetto
3. Revisione della letteratura
4. Audit delle competenze documentate relative all'esperienza clinica
5. Brainstorming e condivisione del materiale
6. Condivisione della documentazione prodotta singolarmente
7. Identificazione e condivisione delle **COMPETENZE CORE**
8. Produzione Abstract per Riunione Nazionale GITMO
9. Presentazione alla Riunione Nazionale dei risultati raggiunti
10. Identificazione del "Percorso Educativo Specifico" (decidere le metodiche per la valutazione, quali indicatori utilizzare, quali attività formative)
11. Identificazione dello strumento da implementare
12. Produzione prima Draft
13. Revisione Draft
14. Presentazione e condivisione al Consiglio dei Referenti Sezione Infermieristica GITMO
15. Presentazione alla Riunione Nazionale GITMO del progetto concluso

## RISULTATI

### Core competencies dell'infermiere che lavora in un PT: descrizione dello strumento

Lo strumento che ci permette di misurare le competenze distintive di area è composto da una scheda dove vengono riportate le competenze distintive dell'infermiere che lavora nei PT.

La scheda viene strutturata in diversi elementi che vengono descritti in questo paragrafo.

### Indicazioni generali

Che comprendono per esempio, nome e cognome del professionista, qualifica e tempi di valutazione. La scheda di valutazione delle competenze distintive, va elaborata singolarmente per ogni infermiere che lavora nel PT.



## Dati anagrafici

Da compilare obbligatoriamente indicando i dati generali inerenti la struttura, il professionista e il rapporto di lavoro.

## Competenze distintive

Elenco di singole competenze descritte secondo gli *standard* JACIE. Le competenze distintive sono raggruppate in MACRO AREE/PROBLEMI e in MICRO AREE/PROBLEMI ovvero attività e competenze che riguardano i processi assistenziali infermieristici con riferimento all' *"International Standards for cellular therapy product collection, processing and administration accreditation manual"*; le macro aree individuate sono state integrate con gli standard elencati dagli *standard* JACIE.

Le **MACRO AREE/COMPETENZE** individuate si riferiscono ad aree generali dei processi assistenziali infermieristici, mentre all'interno di ciascuna MACRO-AREA, sono elencate le singole attività/competenze chiamate **MICRO AREE/COMPETENZE** che riportiamo di seguito.

### 1. Gestione del ricovero (nuovo ingresso)

Gestisce l' "accoglienza del paziente e/o del caregiver in reparto"

Effettua la valutazione infermieristica del paziente (assessment of patient): scala ADL-IADL, Scala di Conley, Scala di Norton, rischio di malnutrizione, oltre a tutti gli altri parametri per un adeguato assessment; valuta la necessità di una eventuale dimissione protetta

Educa il paziente alla cura del cavo orale, all'igiene personale, alle norme di accesso al reparto e a tutte le attività relative al Self-care

Gestisce del paziente sottoposto a biopsia osteomidollare o altre procedure invasive

### 2. Gestione del paziente immunocompromesso

Valuta/attua interventi a sostegno delle difese immunitarie (monitoraggio rischio infettivo, analisi e prelievo campioni ematici e biologici, corretta assunzione della terapia ecc.)

Adotta i comportamenti per l'isolamento dell'assistito (ambientale, professionale, personale, familiare, emotivo-relazionale)

Supporta il paziente nella ricerca di strategie di coping adeguate per affrontare l'isolamento e il decorso del trapianto

Fornisce supporto emotivo al paziente in isolamento, valutando la necessità di supporto da parte dello psicologo

### 3. Gestione degli accessi vascolari

Gestisce gli accessi vascolari (periferico e centrale)

Sostituisce le vie infusive secondo protocollo

Esegue correttamente la procedura per l'esecuzione dei prelievi ematici

### 4. Gestione del dolore

Applica correttamente il protocollo per la gestione del dolore

### 5. Preparazione e somministrazione farmaci e terapie di supporto per la cura dei pazienti soggetti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)

Gestisce in maniera adeguata la terapia endovenosa di supporto dei pazienti sottoposti a trapianto

Gestisce i farmaci immunosoppressivi e la terapia immunosoppressiva (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato, terapia steroidea)

### 6. Somministrazione dei cicli di condizionamento al TCSE

Gestisce la procedura per la cicloclisi nel caso di somministrazione di ciclofosfamide ad alte dosi

Somministra i farmaci chemioterapici e terapia ormonale, rispettando il protocollo per la gestione della terapia chemioterapica antitumorale

Gestisce lo stravasamento e/o spandimento della terapia antitumorale

### 7. Gestione degli effetti collaterali della terapia di condizionamento al TCSE

Gestisce il paziente con cefalea da chemioterapia (ciclofosfamide)

Gestisce il paziente con nausea e vomito da chemioterapia

---

Gestisce il paziente con stipsi da chemioterapia

Gestisce il paziente con diarrea da chemioterapia

Attua interventi di monitoraggio di assunzione del cibo, tramite il monitoraggio delle Kcal assunte quotidianamente dal paziente

---

## 8. Gestione esomministrazione delle CSE

Gestisce la procedura per la somministrazione di cellule staminali autologhe (recupero e reinfusione di cellule staminali, etc.) come da protocollo

Gestisce la procedura per la somministrazione di cellule staminali allogeniche (recupero e reinfusione di cellule staminali, esecuzione prelievi ematici urgenti, etc.) come da protocollo

---

## 9. Gestione della fase di aplasia post-TCSE

Applica il protocollo interno per la gestione delle emocolture

Gestisce il paziente con mucosite

Somministra i fattori di crescita granulocitari

---

## 10. Gestione e somministrazione degli emoderivati

Somministra emoderivati (sangue, piastrine, plasma, albumina, immunoglobuline, etc.)

---

## 11. Riconoscimento e gestione delle complicanze post TCSE

Assiste il paziente con GRAFT VERSUS HOST DISEASE acuta (aGVHD) intestinale, cutanea e del fegato

Assiste il paziente con GRAFT VERSUS HOST DISEASE cronica (cGVHD)

Assiste il paziente affetto da Venoso-Occlusive Disease

Assiste il paziente affetto da cistite emorragica

Assiste il paziente sottoposto a fotoafesi extracorporea (ECP)

Gestisce la neutropenia febbrile

---

## 12. Gestione delle emergenze nel paziente sottoposto a TCSE

Gestisce le principali emergenze del paziente sottoposto a TCSE (sepsi severa, shock settico, insufficienza respiratoria, arresto cardiaco)

---

## 13. Gestione delle infezioni e della profilassi nei pazienti sottoposti a TCSE

Garantisce la profilassi per infezioni batteriche, micotiche e virali

Assiste il paziente con infezione batterica, micotica e virale

---

## 14. Assistenza al paziente terminale e supporto ai familiari

Fornisce supporto emotivo al paziente e ai familiari

Monitorizza le capacità residue

Monitorizza lo stato di coscienza come da procedura (scala semplificata delle alterazioni dello stato di coscienza e la glasgow coma scale)

---

### Indicatori macro

È previsto un indicatore per ogni area; qualora venissero identificate ulteriori aree, deve essere esplicitato il relativo indicatore. Se necessario, possono essere individuati indicatori per specifica competenza, coerenti all'indicatore principale.

### Timing di apprendimento

È necessario definire il tempo necessario al raggiungimento del livello di competenza atteso secondo il programma di inserimento del neoassunto/neo inserito e il programma di sviluppo individuale delle competenze (annuale). Inoltre, è fondamentale indicare la data di valutazione periodica del professionista.

### Modalità della valutazione

Va selezionata la modalità più coerente di verifica della competenza distintiva individuata nel PT.

Il modello ideato dal Gruppo di Lavoro Permanente prevede 4 tipologie di verifica:

- OSSERVAZIONE (es.: infusione delle cellule staminali emopoietiche, somministrazione fattore di crescita)
- INTERVISTA (es.: definizione patologie, complicità della terapia chemioterapica antitumorale ovvero dei regimi di condizionamento)
- AUDIT/Analisi Documentazione, ovvero definire nella colonna "AUD\_N. Minimo\_doc" il numero minimo di documenti da analizzare
- CERTIFICAZIONE (es.: BLS, corso di formazione per la somministrazione dei chemioterapici)

Nella colonna "ALTR\_Modalità\_Verifica" è possibile indicare un'ulteriore metodologia di verifica che la struttura ritiene di adottare.

### Sviluppo professionale

Quest'area prevede la stesura di eventuali attività formative in base alle competenze richieste. In quest'area vanno inserite le competenze distintive che possono essere acquisite in autonomia dal professionista tramite autoapprendimento. Inoltre, esiste una voce che riguarda le competenze di tutorship (studenti, neoassunti, colleghi, operatori di supporto) che viene valutata e documentata.

## CONCLUSIONI

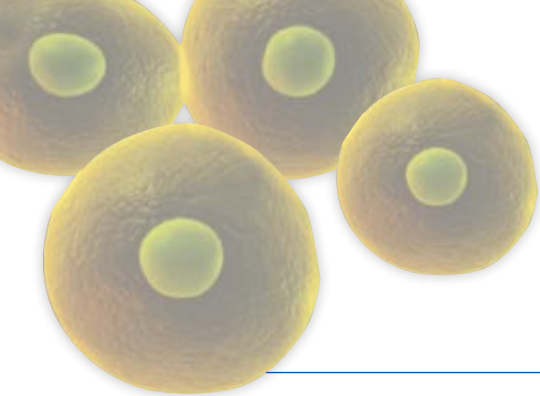
Le competenze descritte nei risultati sono quelle che distinguono un infermiere che opera in un centro trapianti da altre unità operative. Le macro e micro-competenze permettono all'infermiere che lavora in un PT di individuare dei percorsi formativi specifici con lo scopo di facilitare l'inserimento di un nuovo professionista. Inoltre, rappresentano un valido strumento per la valutazione delle performance individuali e il monitoraggio del loro mantenimento nel tempo. È auspicabile che lo strumento progettato dal Gruppo di Lavoro Permanente e qui descritto possa essere applicato in tutti i PT, in modo da uniformare le attività nel territorio italiano.

---

## Bibliografia

1. Ascolese F, Binetti P, Beomonte Zobel B. (2008). Dal core competence al core curriculum : il corso di laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia in prospettiva europea. Società Editrice Universo, Roma.
2. Focarile F. (2000). Indicatori di qualità nell'assistenza sanitaria, Centro Scientifico. Editore, Torino.
3. Knopf K.E.(2011).Core competencies for bone marrow transplantation nurse practitioners. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 15(1): 102-5.
4. Schober M., Affara F.(2006) *Advanced Nursing Practice*, ICN, BlackwellPublishing., p.2
5. Tommasi A. , Gaddi A, Vettore L. (2001). Core curriculum degli studi medici. *Med.Chir.* 16:566-74.
6. FACT-JACIE International Standards Accreditation Manual Fifth Edition – Version 5.3 . (2012)





# Il monitoraggio della veno-occlusive disease epatica nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche

**Laura Orlando**, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; **Valentina De Cecco**, Policlinico S.Matteo, Pavia; **Gianpaolo Gargiulo**, AOU Federico II, Napoli; **Stefano Botti**, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia; **Marina Banfi**, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano; **Maria Giovanna Netti**, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; **Lorenzo Duranti**, Ospedale Silvestrini, Perugia; **Marco Deiana**, IRCCS G.Gaslini, Genova; **Vera Galuppini**, Azienda Spedali Civili, Brescia; **Emanuela Samarani**, Azienda Spedali Civili, Brescia; **Adriana Concetta Pignatelli**, Istituto Regina Elena, Roma; **Rosanna Ceresoli**, Azienda Spedali Civili, Brescia; **Monia Vacchelli**, Azienda Spedali Civili, Brescia; **Alessio Vedovetto**, Azienda Ospedaliera, Padova; **Elena Rostagno**, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna; **Cristina Dellaversana**, Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova; **Marilena Bambaci**, Ospedale Regina Margherita, Torino; **Sarah Jane Liptrott**, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; **Aleksandra Babic**, Presidente GIIMA e EBMT NG, Milano.

## BACKGROUND

La Veno Occlusive Disease (VOD) o Sindrome Ostruttiva Sinusoidale (SOS) è una complicanza potenzialmente pericolosa per la vita dei pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (TCSE)<sup>1</sup>. I regimi di condizionamento prima del TCSE aumentano l'attivazione cellulare endoteliale provocando un danno a carico dei sinusoidi e degli epatociti, l'accumulo di cellule e prodotti della degradazione cellulare nello spazio di Disse concorre ad aumentare l'infiammazione, a restringerne il lume con formazione di trombi, fino alla completa ostruzione dei sinusoidi. Questo porta in breve tempo alla diminuzione della pressione portale e alla riduzione del flusso ematico intraepatico<sup>1,2</sup>.

Ha una prevalenza media nei pazienti sottoposti a TCSE intorno al 13.7%<sup>2</sup>, con una mortalità delle forme severe che arriva all'80% dei casi<sup>3</sup>. È associata inoltre ad un aumento dei costi relativi al TCSE<sup>4,5</sup>.

La VOD o SOS è caratterizzata da un rapido aumento di peso, ascite, epatomegalia, ittero, dolore al quadrante superiore destro e tendenza al sanguinamento<sup>6,7</sup>. Sono numerosi i fattori di rischio per lo sviluppo della VOD che concorrono ad aumentarne l'incidenza<sup>8,9</sup>.

La VOD è una complicanza che nelle sue forme severe ha un alto tasso di mortalità e dunque necessita di un'attenzione particolare per quanto riguarda l'assessment e il monitoraggio<sup>10,11</sup>.

I fattori di rischio sono di tipo diretto o indiretto e lo sviluppo della VOD dipende dall'interazione dei fattori relativi al paziente con quelli relativi al condizionamento e al trapianto. L'individuazione di questi fattori di rischio è di vitale importanza in fase di assessment iniziale perché può condurci ad una diagnosi precoce del problema<sup>10</sup>.

Per quanto riguarda il paziente i fattori di rischio sono: le malattie del fegato, le transaminasi elevate, l'età, le patologie maligne, la mancata remissione, le precedenti irradiazioni epatiche, la predisposizione genetica. I fattori di rischio relativi alla terapia sono: il tipo di TCSE, l'intensità del condizionamento, la durata e la tipologia di farmaci utilizzati, la loro epatotossicità, il tipo di donore e la provenienza delle cellule staminali, la febbre durante il condizionamento, i precedenti TCSE, l'irradiazione addominale e i precedenti trattamenti con gemtuzimab<sup>8,9</sup>.

Approcciandosi alla VOD la cosa più importante è riconoscere precocemente i segni e i sintomi, che si manifestano solitamente nei primi 35-40 giorni post TCSE<sup>12</sup> ma possono presentarsi anche dopo; ci sono esperienze con segni di VOD al giorno +500<sup>13</sup>. La diagnosi di VOD viene definita sulla base della clinica, con i criteri di Seattle (modificati)<sup>14</sup> e Baltimora<sup>15</sup> (Fig 1).

**Tabella 1: criteri di Seattle modificati e Baltimora**

Modified Seattle Criteria	Baltimore Criteria
Two of the following criteria must be present within 20 days of transplant:	Bilirubin must be > 34.2 μmol/l (2mg/dL) within 21 days of transplant and two of the following criteria must be present
<ul style="list-style-type: none"><li>- Bilirubin &gt; 34.2 μmol/l (2mg/dL)</li><li>- Hepatomegaly or Right Upper Quadrant pain</li><li>- Weight gain &gt; 2% from pre-transplant weight</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hepatomegaly</li><li>- Ascites</li><li>- Weight gain &gt; 5% from pre-transplant weight</li></ul>

Ma i segni e i sintomi sono tuttavia eterogenei e possono essere espressione di altre condizioni patologiche per cui occorre anche fare diagnosi differenziale<sup>9,16,17</sup>. Ci sono molte condizioni che possono mimare una VOD tra cui la GvHD acuta epatica, le infezioni fungine e virali, le colangiti, le infiltrazioni di malattia, la tossicità da farmaci, la colestasi da nutrizione parenterale ecc. Il processo di diagnosi differenziale può mettere in difficoltà il clinico ritardando gli interventi a favore del paziente con conseguenze a volte molto gravi. In questo senso la possibilità di individuare precocemente i segni di VOD può giocare un ruolo fondamentale.

Sono considerati sintomi precoci la ritenzione idrica, l'ascite, l'ittero, la tendenza all'epatomegalia, l'incremento ponderale, gli edemi, il dolore al quadrante superiore destro. Più tardivamente possono manifestarsi la trombocitopenia e la sindrome da

insufficienza multiorgano<sup>6</sup>.

La VOD può anche essere classificata in base alla gravità: la VOD lieve è considerata una patologia rispondente ai criteri diagnostici, che non richiede trattamento per l'eccesso di liquidi né farmaci per il dolore epatico, e il cui decorso è solitamente auto-limitante. La VOD moderata è una patologia con evidenze di danno epatico che richiede un trattamento per l'eccesso di liquidi o farmaci per il dolore epatico, ma che si risolve in modo completo. La VOD grave è definita come una patologia che porta al decesso o che non si risolve entro il Giorno 100 post TCSE<sup>14;18</sup>.

Una VOD che aumenta il suo grado di severità può avviare il paziente verso una Sindrome da insufficienza multi organo con sviluppo di epatomegalia e aumento ponderale, la comparsa progressivamente di infiltrati polmonari e pleurici, edema diffuso, insufficienza cardiaca, insufficienza renale, ascite, sanguinamenti, sindromi neurologiche; questa condizione è veramente difficile da trattare e recuperare<sup>6</sup>.

Le attuali strategie di gestione sono costituite da misure prevalentemente di supporto: si forza la diuresi per limitare l'edema, riducendo contemporaneamente l'apporto di liquidi e sodio; inoltre si utilizzano tecniche dialitiche o di emofiltrazione per scaricare l'albero polmonare e gli antidolorifici per l'analgesia<sup>16;18</sup>.

L'associazione tra eparina e attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante ha mostrato risposte nel 30% dei pazienti ma con scarsa sopravvivenza globale<sup>16,19,20</sup>, è associata inoltre ad un aumentato rischio di emorragia<sup>16;19</sup> e non è raccomandata nei pazienti con insufficienza multiorgano specie se polmonare o renale<sup>16;19;20</sup>.

La prima, ed al momento unica, terapia approvata per il trattamento della VOD severa per i pazienti a partire da 1 mese di vita è il Defibrotide al dosaggio di 25mg/kg/die per almeno 21 giorni e fino alla risoluzione dei sintomi.

## RAZIONALE

Gli infermieri sono fortemente coinvolti sia nella fase di valutazione che di gestione della VOD; un infermiere formato al riconoscimento dei segni e sintomi della VOD sicuramente potrà concorrere positivamente ad una diagnosi precoce della complicanza.

Gli infermieri sono indispensabili nelle fasi di monitoraggio per rilevare le variazioni di peso, valutare l'ittero, gli aspetti nutrizionali, la circonferenza addominale, eseguire i bilanci idroelettrolitici, valutare il dolore e osservare eventuali sanguinamenti. Per quanto riguarda la gestione occorre limitare l'apporto di liquidi, predisporre per il digiuno o la dieta personalizzata, favorire una postura idonea e la mobilizzazione corretta del paziente, somministrare analgesici, emoderivati, elettroliti, farmaci. A tutto ciò si aggiunge il supporto al paziente dal punto di vista psicologico<sup>16;17</sup>.

Da una recente survey infermieristica in ambito Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo e Terapia cellulare (GITMO) è emerso un quadro di approccio al monitoraggio piuttosto eterogeneo tra i diversi Programmi Trapianto (PT); i criteri diagnostici sono poco utilizzati dagli infermieri, con una sostanziale mancanza di strumenti specifici. Pertanto il monitoraggio del paziente è frutto di procedure standard realizzate per la valutazione generale del paziente.

In letteratura esistono lavori<sup>11;16;17;21</sup> che elencano i parametri da monitorare e che accennano in maniera generica alla necessità di eseguire monitoraggi stretti in particolare nei pazienti con VOD severa, ma nessuno di questi ha fornito finora uno strumento applicabile nella realtà che possa definire accuratamente i diversi interventi da approntare in base al livello di rischio, del timing di insorgenza della complicanza e delle sue evoluzioni nel tempo.

Razionale di questo lavoro è la volontà di realizzare uno strumento di lavoro specifico, semplice e condiviso all'interno di un gruppo di infermieri esperti, per promuovere un adeguato approccio e lo sviluppo di un protocollo di monitoraggio del paziente sottoposto a condizionamento per trapianto di cellule staminali in base ai livelli di rischio pre-condizionamento e alla severità della malattia veno occlusiva epatica.

---

## Bibliografia

1. Richardson PG et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013 Jan;12(1):123-36. doi: 10.1517/14740338.2012.749855. Epub 2012 Dec 10.2013;12:123-136
2. Coppel JA et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Feb;16(2):157-68.
3. Baron F et al. The veno-occlusive disease of the liver. *Haematologica* 1997; 82: 718-725
4. Khera N et al. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 1545-1551. Epub 2012 Jun 13.
5. Saito AM et al. Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 209-217 Epub 2007 Jun 11.
6. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation *Blood* 1995;85:3005-3020;
7. McDonald GB et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-122
8. Dignan 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: 444-457; Epub 2013 Sep 17.
9. Carreras E. Chapter 11: Early complications after HSCT. *EBMT-ESH Handbook* 2012.
10. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2014; 168: 481-491.
11. Mothly 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
12. Richardson PG et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012;3:253-265.

13. Hasegawa S et al. Venous-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1998 Dec;22(12):1191-7.
14. McDonald GD et al. Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients *Ann Intern Med*1993;118:255-267.
15. Jones RJ et al. Venous-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-783.
16. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*2006;23:11-25
17. Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum* 2008;35:385-397.
18. De Leve LD et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*2009;49:1729-1764
19. Bearman SI et al. Treatment of hepatic venous-occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997;89:1501-1506
20. Ho VT et al. Hepatic venous-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;32:373-388
21. Sosa EC. Venous-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16:507-13.

## I fattori di rischio per la VOD sono correlati sia al trapianto che al paziente<sup>1,2</sup>

- ▶ Lo sviluppo di VOD dipende dall'interazione tra fattori di rischio relativi al paziente e il regime di condizionamento pre TCSE<sup>1,2</sup>
- ▶ L'identificazione dei fattori di rischio aiuterà la diagnosi precoce<sup>1,2</sup>

### Fattori di Rischio correlati al PAZIENTE<sup>1,2</sup>

- Condizioni del fegato (fibrosi, cirrosi o infiltrati)
- Alti livelli di AST/ALT
- Età (donne anziane sono ad alto rischio)
- Patologie maligne vs. non-maligne
- Livello di remissione
- Precedente irradiazione epatica
- Predisposizione genetica

**VOD:** Veno-occlusive Disease Epatica; **TCSE:** trapianto di cellule staminali ematopoietiche; **Bu:** Busulfano; **TBI:** Total body irradiation; **AST:** Aspartato aminotransferasi; **ALT:** Alanina transaminasi

### Fattori di Rischio correlati al TRAPIANTO<sup>1,2</sup>

- TCSE Allogeneico
- Regime di condizionamento (intensità, TBI, busulfano, timing)
- Epatotossicità dei farmaci
- Tipo di donatore
- Midollo osseo vs. PBSC
- Febbre durante il condizionamento
- Precedente TCSE
- Irradiazione addominale
- Precedenti trattamenti con gemtuzumab (Mylotarg®)

## È importante riconoscere precocemente segni e sintomi della VOD<sup>1</sup>

- ▶ Segni e sintomi di VOD si verificano tipicamente nei primi 35-40 giorni dal TCSE ma possono presentarsi anche dopo<sup>1</sup>
- ▶ Gli indicatori di VOD includono

#### SINTOMI PRECOCI

- Ritenzione idrica
- Ascite
- Ittero
- Tendenza all'epatomegalia
- Incremento ponderale
- Edemi
- Dolore al quadrante superiore destro
- Trombocitopenia
- MOF



Ascite



Ittero



Epatomegalia

## Criteri diagnostici per la VOD<sup>1,2</sup>

### Criterio Seattle (modificato)

- Presenza prima del giorno 20 post-TCSE di due dei seguenti:
  - Bilirubina >2 mg/dL (>34 μmol/L)
  - Epatomegalia o Dolore al quadrante superiore destro
  - Aumento di peso (>2% del basale)

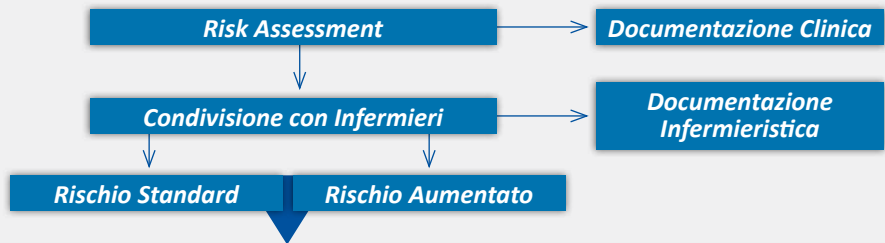
### Criterio Baltimora

- Livello di bilirubinemia >2 mg/dL (>34 μmol/L) prima del giorno 21 post-TCSE e almeno due dei seguenti:
  - Epatomegalia dolente
  - Ascite
  - Aumento di peso (≥5% del basale)

1. Carreras E. Early complications after HSCT. In: EBMT-ESH Handbook 2012:177–195.

2. Helmy A. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:11–25





**Anamnesi/Assessment Infermieristico**

- Parametri vitali: PA, FC, FR, TC
- Peso: definire valore soglia del 5%
- Valutazione dolore addominale (quadrante superiore destro - QSD)
- Valutazione della cute: eritema, lesioni cutanee, emorragie, discromie
- Valutazione delle sclere: microemorragie, ittero
- Valutazione dell'addome: circonferenza addominale, voluminosità, presenza di circoli collaterali e/o spiders, trattabilità
- Valutazione del quadrante superiore destro: trattabilità, dolorabilità, percussione (ottusità), margini epatici, dimensioni, consistenza

**Alert conferma rischio**

Rischio Standard	Rischio Aumentato
<p><b>Almeno 1 volta/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso</li> <li>• Circonferenza addominale</li> <li>• Dolore addominale e QSD</li> <li>• Esame obiettivo Cute - sclere - addome</li> <li>• Bilancio idrico, diuresi</li> </ul>	<p><b>Almeno 2 volte/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso</li> <li>• Stato di coscienza</li> <li>• Circonferenza addominale</li> <li>• Dolore addominale e QSD</li> <li>• Esame obiettivo Cute - sclere - addome</li> <li>• Bilancio idrico, diuresi</li> </ul>
<p>Segnalare tempestivamente variazioni anche minime Educare il paziente e i Care-Givers (GCs) alla comunicazione tempestiva</p>	<p>Segnalare tempestivamente variazioni anche minime Educare il paziente e i CGs alla comunicazione tempestiva</p>

**Criteri di Seattle modificati e Baltimora** → **Diagnosi Differenziale**

**Sospetto di VOD**

**Intensificazione del Monitoraggio**

<p><b>Almeno 2 volte/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stato di coscienza</li> <li>• Circonferenza addominale</li> <li>• Esame obiettivo Cute - sclere - addome</li> </ul>	<p><b>Almeno 3 volte/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso</li> <li>• Dolore QSD</li> </ul> <p><b>Almeno 4 volte/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilancio Idrico, diuresi</li> <li>• Sat O2</li> </ul>	<p><b>Almeno 4 volte/die</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametri vitali: PA, FC, FR, TC</li> </ul>
---	---	---

- Predisporre per eventuale monitoraggio continuo
- Prelievi ematici per esami bio-umorali frequenti
- Rassicurare paziente e CGs

**NO VOD**

Monitoraggio secondo gli standards del quadro clinico presente

**VOD**

**Intensificazione ulteriore del monitoraggio. Stessi parametri**

- Monitoraggio Continuo (Monitors) dei PV
- Supporto ventilatorio se necessario (O2, NIV)
- Riduzione drastica apporto idrico
- Assicurare accessi vascolari in numero adeguato
- Monitorare scrupolosamente diuresi: Catetere Vescicale, urometro
- Valutare il performance status
- Monitoraggio Multi Organ failure: funzionalità cardiaca, respiratoria e renale
- Supporto psicologico
- Predisporre per trasferimento in terapia intensiva

### **Comitato Scientifico**

Aleksandra Babic – Presidente GIIMA  
Stefano Botti – ASMN-IRCCS Reggio Emilia  
Cristian Dall’Olmo – Ospedale S.Bortolo Vicenza  
Valentina De Cecco – Policlinico S.Matteo Pavia  
Silvana De Donno – Ospedale S.G.Moscati Taranto  
Letizia Galgano – Ospedale Careggi Firenze  
Gianpaolo Gargiulo – AOU Federico II Napoli  
Cristina Nin – AOU S.Maria della Misericordia Udine  
Laura Orlando – Resp. Sez. Inf. GITMO - Istituto Europeo di Oncologia Milano  
Angela Trunfio – HPG XIII Bergamo  
Dott.sa Francesca Bonifazi – Policlinico S.Orsola Malpighi Bologna  
Prof. Alessandro Rambaldi – Presidente GITMO – HPG XIII Bergamo

### **Si ringrazia**



**GRADE**  
Onlus

Reggio Emilia  
[www.grade.it](http://www.grade.it)





[www.gitmo.it](http://www.gitmo.it)

Segreteria Nazionale (Genova)  
+39 010 555 4423

Sperimentazioni Cliniche (Genova)  
+39 010 555 3577

Registro Nazionale GITMO (Bergamo)  
+39 035 267 4650

