



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**L'IMPORTANZA DELLE
MISURE DI PREVENZIONE
DAL RISCHIO INFETTIVO
NEI PAZIENTI
NEUTROPENICI**

Relatore: Chiar.ma
**Dott.ssa Katia
Manocchi**

Tesi di Laurea di:
Chiara Passeri

Correlatore: Chiar.ma
Dott.ssa Tiziana Traini

A.A. 2019/2020

Alla mia famiglia

A zia Mauri

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
--------------------------	----------

Evoluzione del Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche.....	2
---	---

CAPITOLO 1: CELLULE STAMINALI.

1.1. Che cosa sono le cellule staminali emopoietiche.....	4
1.2. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche.....	6
1.3. Come avviene il trapianto.....	8
<i>1.3.1 Il trapianto autologo.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3.2. Il trapianto allogenico.....</i>	<i>10</i>
1.4. Complicanze.....	11
<i>1.4.1. Complicanze del trapianto allogenico.....</i>	<i>12</i>
<i>1.4.2. Complicanze del trapianto autologo.....</i>	<i>13</i>

CAPITOLO 2: RUOLO INFERMIERISTICO.

2.1. Guida alla degenza.....	15
2.2. Prevenzione e trattamento delle infezioni.....	16
<i>2.2.1. La neutropenia.....</i>	<i>18</i>
2.3. Trattamento delle complicanze.....	23

CAPITOLO 3: REVISIONE DELLA LETTERATURA – PREVENIRE IL RISCHIO INFETTIVO NEI PAZIENTI NEUTROPENICI.

3.1. Introduzione allo studio.....	25
3.2. Obiettivo dello studio.....	25
3.3. Materiali e metodi.....	26
3.4. Fonti della ricerca.....	26
3.5. Criteri di selezione del materiale bibliografico.....	26
3.6. Limiti della ricerca.....	27
3.7. Risultati.....	27
3.8. Discussione.....	38
3.9. Riflessioni e conclusioni.....	41

BIBLIOGRAFIA	43
SITOGRAFIA	45
RINGRAZIAMENTI	47

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, ci sono state modifiche rilevanti per quanto riguarda la gestione e la terapia dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali; di conseguenza anche le raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni in questo tipo di pazienti sono cambiate e si sono sviluppate. Questi cambiamenti sono portati dalla maggiore conoscenza della ricostituzione immunologica, da nuovi agenti antimicrobici e dall'ampliamento dei regimi di condizionamento e quindi l'aumento delle persone che possono beneficiare di questo trattamento. Nonostante questi progressi però, le infezioni rimangono la prima causa di morte in circa l'8% dei pazienti sottoposti a trapianto autologo e in circa il 17- 20% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. Il trapianto di cellule staminali svolge un ruolo centrale nel trattamento di più patologie benigne e maligne ed è in continua evoluzione. La decisione di procedere con questo tipo di trattamento è molto complessa e richiede una piena considerazione del singolo caso con tutte le implicazioni specifiche.

Dopo il trapianto, le cure per il paziente sono gestite in modo ambulatoriale e quindi la responsabilità di riconoscere eventuali complicanze e di prevenzione delle infezioni attraverso per esempio l'igiene personale, l'igiene del cavo orale e l'alimentazione, è del paziente e dei familiari. Essi devono essere educati nella presa in carico tempestiva dei sintomi.

E' stato deciso di focalizzare l'attenzione sulla prevenzione delle infezioni perché è una delle cause principali di mortalità e morbilità nel paziente onco-ematologico che si trova in uno stato di neutropenia a seguito di un trapianto di cellule staminali.

EVOLUZIONE DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE.

La storia delle cellule staminali inizia a metà Ottocento quando il biologo tedesco Ernst Haeckel usa per la prima volta nella letteratura scientifica questo termine, come l'antenato unicellulare di tutti gli organismi. Successivamente, altri importanti scienziati iniziarono a usare il termine cellula staminale per riferirsi a singole cellule capostipiti di una discendenza cellulare, come per esempio le cellule progenitrici del sangue. Questa idea rimane non dimostrata fino al 1963, quando Ernest McCulloch e James Till dimostrarono la presenza di cellule progenitrici capaci di rinnovarsi nel midollo osseo di topo. In particolare, coltivarono la blastocisti (cioè l'insieme di cellule che si ottiene dopo la fecondazione) di topo ottenendo cellule staminali embrionali pluripotenti. Alcuni anni dopo nel 1981, con il miglioramento delle tecniche di laboratorio, Martin Evans riuscì per la prima volta ad isolare le staminali da embrioni di topo e a farle crescere in laboratorio fino ad ottenerne migliaia: le cosiddette cellule staminali embrionali. Al biologo James Thomson, dell'Università del Wisconsin a Madison, ci vollero altri 14 anni per realizzarlo nelle scimmie, nel 1995.

Nel 1998 la svolta: usando embrioni donati per trattamenti di fertilità che erano rimasti inutilizzati, Thomson crea la prima linea al mondo di cellule staminali embrionali umane. Per la prima volta vengono isolate e coltivate cellule staminali embrionali a partire da blastocisti umane creando linee cellulari stabili nel tempo. È il primo studio ad avere successo e viene accolto dalla comunità scientifica come una svolta. Dall'altra parte, questa scoperta ha anche sollevato alcune questioni etiche in quanto per ottenere questa linea cellulare fu distrutto un embrione umano. Anche per questo gli anni successivi ci si è concentrati sulle cellule staminali adulte, e intorno agli anni 2000 vengono pubblicati numerosi studi sulla plasticità di staminali adulte, volti ad identificarne la potenzialità terapeutica. Sulla base di questi importanti studi, nel 2006 il gruppo di Thomson riesce a riprogrammare (cioè a riportare il nucleo di cellule somatiche differenziate a una condizione indifferenziata) cellule adulte in cellule staminali.

Introducendo in cellule umane adulte quattro dei geni chiave delle cellule staminali embrionali, lo scienziato le fa regredire indietro nel tempo fino allo stadio di pluripotenza, cioè ad un livello simile a quella delle cellule staminali embrionali

presenti nella blastocisti. Queste cellule hanno preso il nome di cellule staminali adulte riprogrammate e possono essere cresciute indefinitamente in vitro e, a seconda delle condizioni di coltura modificabili artificialmente, possono generare diversi tipi di cellule differenziate.

Queste scoperte hanno aperto la strada a infinite possibilità di cura, attualmente in studio per diversi tipi di patologie.

CAPITOLO 1: CELLULE STAMINALI

1.1 Che cosa sono le cellule staminali emopoietiche?

Il sangue umano contiene una grande varietà di cellule, ognuna delle quali ha una funzione vitale da svolgere.

Gli eritrociti (o globuli rossi) trasportano l'ossigeno in tutto il corpo, le piastrine promuovono la coagulazione del sangue in caso di emorragie, i leucociti (o globuli bianchi) sono gli elementi costitutivi del sistema immunitario, che protegge l'individuo da virus e vari microrganismi.

Tutte queste cellule originano da un'unica categoria di cellule capostipiti, le cellule staminali emopoietiche, la cui sede primaria è il midollo osseo.

Le cellule staminali sono cellule primitive, ossia non specializzate, dotate della singolare capacità di trasformarsi, a partire dall'embrione e per tutta la durata della vita di ogni individuo, nei circa 200 diversi tipi cellulari che formano l'organismo: neuroni, cellule della pelle, cellule muscolari, cellule dell'osso, cellule del fegato e così via. Si tratta quindi di cellule il cui destino non è stato ancora deciso. In altre parole, una cellula staminale è come una cellula bambina che non ha ancora deciso cosa fare da grande. Ma, superata la fase dell'"adolescenza", la cellula staminale si specializza in un tipo di cellula ben definito, attraverso un processo chiamato differenziamento. In un certo senso, la cellula decide "cosa farà da grande", ovvero sceglie il suo ruolo nell'organismo.

Come le radici di una pianta, le cellule staminali alimentano la vita grazie a due fondamentali proprietà:

- la capacità di autorinnovarsi, per cui c'è sempre una riserva di staminali a disposizione;
- la capacità di specializzarsi in tutti i tipi cellulari di cui è costituito l'organismo.

Sono queste le due caratteristiche essenziali per poter definire una cellula staminale e per poterla distinguere dagli altri tipi di cellule. Cerchiamo di capire meglio cosa significa ciascuna di queste singolari qualità.

Primo, le cellule staminali sono capaci di autorinnovarsi, ovvero rinnovare sé stesse attraverso la divisione cellulare, a volte dopo lunghi periodi di inattività detti di latenza o dormienza. La capacità di auto-rinnovamento implica il fatto che almeno una delle

due cellule che si originano in seguito alla divisione cellulare, debba restare staminale. (Figura 1). Quando una cellula staminale si divide, ogni cellula figlia ha due possibilità: o rimanere staminale oppure diventare una cellula con una funzione specializzata. Se entrambe le cellule figlie si specializzassero, assumendo cioè un ruolo ben preciso nell'organismo, il serbatoio di cellule staminali si esaurirebbe in breve tempo. Per spiegare queste due possibilità, gli scienziati parlano di due tipi di divisione cellulare per le staminali: divisione simmetrica e asimmetrica. Nel primo caso, da una cellula staminale originano due cellule staminali; nel secondo caso, una delle due cellule resta staminale mentre l'altra inizia un processo di differenziazione, che attraverso diversi stadi di maturazione per cui si parla di progenitori e poi di precursori cellulari, diventa "adulta", ossia una cosiddetta cellula somatica.

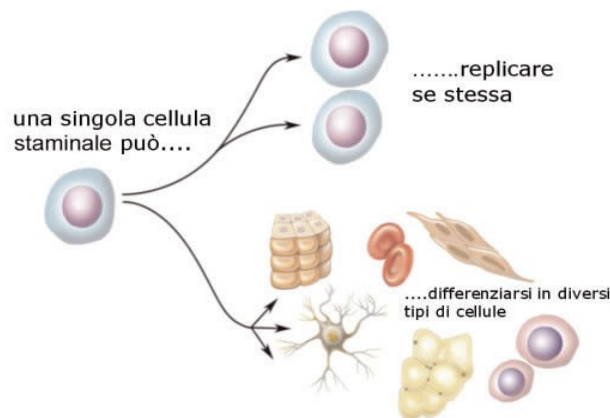


Fig. 1 Proprietà fondamentali di una CSE

La seconda caratteristica fondamentale che contraddistingue le cellule staminali è la loro capacità di specializzarsi, di diventare cioè cellule di tessuti o di organi specifici con funzioni particolari.

Questa proprietà è detta potenza e può essere presente a diversi livelli:

- il livello massimo è la totipotenza, per cui una singola cellula staminale può dare origine ad un intero organismo;
- i livelli intermedi sono detti pluripotenza e multipotenza, se la cellula può specializzarsi rispettivamente in tutti o in alcuni dei tipi di cellula che costituiscono l'organismo;
- il livello minimo è detto di unipotenza, per cui la cellula può trasformarsi in una sola specie cellulare tipica di un tessuto.

1.2. Il trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è una tecnica in rapida evoluzione che offre una possibile guarigione in caso di neoplasie ematologiche maligne (leucemia, linfomi, mieloma) e di altre malattie ematologiche (immunodeficienza primitiva, aplasia midollare, mielodisplasia ..).

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è anche talvolta utilizzato nei tumori solidi che rispondono alla chemioterapia (es. alcuni tumori delle cellule germinali).

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche contribuisce a curare attraverso:

- il ripristino del midollo osseo dopo trattamenti mieloablativi contro il cancro;
- la sostituzione dell'anormale midollo osseo con midollo osseo normale nei disturbi ematologici non maligni.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche può essere:

- autologo, il tessuto che viene trapiantato può provenire dal medesimo individuo in cui il trapianto viene effettuato;
- allogenico, con cellule staminali da un altro individuo della stessa specie compatibile per gli antigeni di istocompatibilità.

Del trapianto allogenico esistono diverse tipologie:

- trapianto singenico, quando il donatore è rappresentato da un gemello identico omozigote;
- trapianto da donatore familiare compatibile, quando il donatore HLA-compatibile viene trovato all'interno del nucleo familiare del paziente;
- trapianto da donatore volontario, quando il donatore è un volontario iscritto nei Registri Internazionali di Donatori di cellule staminali emopoietiche;
- trapianto da sangue di cordone ombelicale (SCO), quando la fonte di cellule staminali è costituita dal SCO prelevato al momento del parto da donatrici sane e accuratamente selezionate e conservato in Banche di SCO;
- trapianto da familiare non compatibile (aploidentico), quando il donatore condivide con il paziente almeno un aplotipo del sistema HLA.

In merito al trapianto autologo non ci sono controindicazioni.

Invece per quanto riguarda il trapianto allogenico le controindicazioni sono relative e comprendono età > 50 anni, un pregresso trapianto di cellule staminali emopoietiche e comorbilità gravi.

Il trapianto allogenico è limitato soprattutto dalla mancanza di donatori istocompatibili. Il donatore ideale è un fratello HLA-identico, seguito da un fratello donatore HLA-compatibile.

L'istocompatibilità è la proprietà delle cellule di un tessuto di essere riconosciute come proprie da parte dell'organismo e non essere quindi identificate ed eliminate dal sistema immunitario.

Tale condizione si realizza tramite l'espressione di proteine di membrana appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

Il complesso maggiore di istocompatibilità è un gruppo di geni coinvolti nel meccanismo di difesa immunitaria. Grazie alla presenza sulla superficie delle cellule di peptidi riconosciuti dai linfociti T, consentono al sistema immunitario di distinguere tra componenti estranei (Non-self) e parti dell'organismo stesso (Self).

Nell'uomo l'MHC prende il nome di Human leukocyte antigen (HLA); questo sistema è alla base del rigetto nel trapianto. Se le cellule del tessuto trapiantato non hanno i medesimi antigeni HLA del ricevente (ovvero il tessuto non è HLA-compatibile), il tessuto viene riconosciuto come estraneo. Per questa ragione, per mezzo di un procedimento detto di tipizzazione tissutale, prima delle operazioni si accerta che i due soggetti (donatore e ricevente) siano HLA-compatibili.

Le cellule staminali possono essere raccolte dal midollo osseo, dal cordone ombelicale e dal sangue periferico.

Nel caso di un trapianto di midollo osseo, le cellule ematopoietiche vengono prelevate dalla cresta iliaca del donatore attraverso un ago con il quale si aspira "sangue midollare" (circa 1 litro).

Il prelievo dura, di norma, meno di un'ora; la tecnica viene eseguita generalmente in anestesia generale e il donatore viene tenuto ospedalizzato per un periodo di 48 ore.

Il sangue del cordone ombelicale, si ottiene, dopo il parto, quando una madre dona il cordone ombelicale del suo bambino e la placenta; questo tipo di trapianto avviene attraverso una piccola puntura del cordone ombelicale a taglio avvenuto. Dal prelievo si

ottiene una quantità di circa un decimo di litro. Una volta raccolto, il campione viene inviato presso la banca per essere valutato e, se idoneo, per essere congelato.

Questo tipo di prelievo è riservato principalmente ai bambini perché il numero di cellule staminali nel cordone ombelicale è troppo esiguo per un adulto.

Invece, le cellule staminali del sangue periferico vengono raccolte dal sangue attraverso un processo noto come aferesi. Il sangue del donatore viene estratto da un braccio e passato attraverso una macchina che trattiene le cellule bianche del sangue. I globuli rossi vengono restituiti al donatore. La resa di cellule staminali periferiche è potenziata con quotidiane iniezioni sottocutanee di farmaci in grado di mobilitare le cellule staminali dal midollo osseo del donatore nella circolazione periferica.

L'estrazione di cellule staminali da sangue periferico ha largamente sostituito quelle del midollo osseo perché il prelievo è più semplice e le conte di neutrofili e piastrine risalgono più rapidamente.

1.3 Come avviene il trapianto.

1.3.1 Il trapianto autologo.

Il processo relativo al trapianto autologo di cellule staminali può essere suddiviso in 6 fasi distinte:

1. somministrazione di farmaci per la mobilitazione.

La mobilitazione è una procedura che serve a stimolare la crescita delle cellule staminali così da incrementare il loro numero; si può ottenere in diversi modi:

- somministrando un ciclo di chemioterapia;
- somministrando al paziente farmaci detti “fattori di crescita”;
- somministrando sia la chemioterapia che i “fattori di crescita”.

Se il paziente non riesce a produrre un numero di cellule sufficienti, per la stimolazione viene usato un farmaco specifico, il Mozobil.

2. raccolta (o aferesi);

Quando la quantità di cellule staminali avrà raggiunto il livello richiesto il paziente potrà essere inserito in un programma di sedute presso il centro di aferesi.

In caso di prelievo da sangue periferico, le cellule staminali vengono prelevate e separate mediante un separatore cellulare. La macchina separa le cellule staminali dal sangue e restituisce il sangue al paziente senza le cellule. Non ci sono effetti collaterali

immediati e il prelievo non richiede nessuna preparazione. Tuttavia, può essere necessaria più di una seduta per raggiungere il numero di cellule necessarie.

La raccolta può avvenire anche da midollo osseo o dal sangue del cordone ombelicale.

3. preparazione del prodotto per la crioconservazione;

Al termine dell'aferesi le cellule staminali vengono isolate dai globuli rossi e dai globuli bianchi e trasferite in sacche da infusione per la preparazione alla crioconservazione e allo stoccaggio. La crioconservazione consente di manipolare e di mantenere le cellule staminali vitali conservandole in contenitori contenenti azoto liquido fino al momento del trapianto. Le cellule umane possono essere conservate in azoto liquido a -196°C per più anni senza significativi cambiamenti delle loro caratteristiche biologiche. Questo perché i pazienti potrebbero averne ancora bisogno.

4. regime di condizionamento;

Prima di essere sottoposto al trapianto il paziente verrà ricoverato in ospedale in ambiente protetto per circa 3-4 settimane, periodo nel quale comincerà il regime di condizionamento.

Il condizionamento consiste nella somministrazione di chemioterapia +/- radioterapia a dosaggi sovra-massimali. Il condizionamento, se da una parte ha l'obiettivo di "preparare" il midollo osseo del paziente a ricevere le cellule staminali emopoietiche, ha anche come principale obiettivo quello di cercare l'eradicazione della quota di malattia che è ancora presente.

Dopo circa 10 giorni dall'inizio del regime di condizionamento i valori di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine cominciano a diminuire fino alla cosiddetta "aplasia midollare" (perdita completa delle difese immunitarie).

In questo arco di tempo, per prevenire infezioni, verranno dati ai pazienti antibiotici e antimicotici.

5. trapianto di cellule staminali;

Al termine della terapia di condizionamento, dopo un tempo sufficiente (1-2 giorni) per eliminare dal circolo ematico i metaboliti dei farmaci somministrati, le sacche di cellule staminali emopoietiche devono essere scongelate e reinfuse al paziente attraverso un catetere venoso centrale o, in alternativa, da una vena periferica di grosso calibro. Generalmente, il processo avviene in prossimità della stanza di degenza del paziente, immergendo la sacca in un bagno termostatico in cui l'acqua distillata è mantenuta a 37°C . La sacca viene mantenuta nel bagno termostatico fino alla scomparsa di tutti i cristalli di ghiaccio. La reinfusione delle cellule staminali emopoietiche dovrebbe

avvenire il più rapidamente possibile dopo lo scongelamento e, comunque, non oltre i 45 minuti dallo stesso.

6. attecchimento e recupero.

Durante questa fase le cellule staminali infuse ritornano nel midollo osseo e ripopolano le riserve di midollo svuotate. Il primo segno che il trapianto ha funzionato è il ritorno dei globuli bianchi ad un livello sufficiente, normalmente questo avviene dopo 7-14 giorni dall'infusione. L'aumento dei livelli di piastrine è un altro indicatore del recupero e si verifica in un momento successivo che in media corrisponde a 2-3 settimane dal trapianto.

1.3.2 Il trapianto allogenico.

Il processo relativo al trapianto allogenico di cellule staminali può essere suddiviso in 6 fasi distinte:

1. individuazione di un donatore idoneo.

Individuare un donatore di cellule staminali ematopoietiche idoneo significa tipizzare sia donatore che ricevente, ovvero verificare, con tecniche di biologia molecolare in alta risoluzione, che le cellule dell'uno e dell'altro siano HLA compatibili, ovvero presentino gli stessi antigeni di istocompatibilità.

Tuttavia, per dare la possibilità di trovare un donatore compatibile anche a quei pazienti che non dispongono di un donatore HLA-compatibile all'interno del nucleo familiare, sono stati creati i Registri Internazionali di Donatori Volontari di cellule staminali ematopoietiche o i Network di Banche di Sangue di Cordone Ombelicale.

2. raccolta di cellule staminali da donatore compatibile.

Le cellule staminali possono essere raccolte da tre fonti principali: dal midollo osseo, attraverso ago-aspirati multipli di sangue midollare dalle creste iliache posteriori, dal sangue periferico, incannulando una vena come in un normale prelievo di sangue e dal sangue del cordone ombelicale, incannulando la vena ombelicale al momento del parto.

3. regime di condizionamento pre-trapianto.

Prima dell'infusione delle cellule staminali emopoietiche il paziente verrà sottoposto a un regime di condizionamento pre-trapianto che consiste nella somministrazione, in un periodo di tempo variabile tra 2 e 9 giorni, di alte dosi di chemioterapia +/- radioterapia al fine di raggiungere due obiettivi principali:

- l'eradicazione della malattia di base e la "creazione di uno spazio" per le cellule progenitrici del donatore sano;
- il superamento della barriera immunologica dell'ospite mediante l'uso di agenti chemioterapici con potente effetto immunosoppressore.

4. trapianto di cellule staminali

Dopo 24-48 ore dal termine della chemioterapia di condizionamento avviene l'infusione delle cellule staminali emopoietiche, generalmente mediante un catetere venoso centrale.

5. fase di aplasia.

Il condizionamento comporta la cosiddetta "fase di aplasia", con abbassamento del valore dei globuli bianchi, delle piastrine e dell'emoglobina e conseguente esposizione ad un elevato rischio di infezioni e di emorragie che possono essere anche fatali.

L'aplasia midollare termina quando le cellule staminali emopoietiche infuse proliferando maturano e si differenziano in globuli bianchi, piastrine e globuli rossi. La durata della fase di aplasia midollare è variabile e dipende dall'intensità del condizionamento, dal numero e dalla fonte di cellule staminali infuse e dal tipo di donatore.

6. attecchimento.

Dopo 12-24 giorni dal giorno del trapianto si verifica l'attecchimento che è la fase di recupero ematologico con salita dei valori dei globuli bianchi e delle piastrine. Fino a quando l'attecchimento non è completo, il paziente è a rischio di infezioni ed emorragie e quindi necessita di un controllo particolarmente accurato.

1.4 Complicanze

Molte complicanze possono verificarsi nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali. Vengono definite complicanze precoci del trapianto di cellule staminali, quando si verificano nei primi 100 giorni dopo il trapianto e tardive quando si verificano dopo 100 giorni dal trapianto.

A seconda del tipo di trapianto, allogenico o autologo, esistono diversi tipi di complicanze.

1.4.1 Complicanze del trapianto allogenico.

Il trapianto allogenico può essere associato a diverse complicanze secondarie alla stessa procedura, la cui insorgenza dipende da diversi fattori riferibili sia a caratteristiche del paziente (età, diagnosi, stato della malattia al momento del trapianto, presenza di comorbidità), sia a caratteristiche della combinazione donatore/ricevente (es. tipo di compatibilità), sia a caratteristiche specifiche della procedura trapiantologica (es. intensità del regime di condizionamento pre-trapianto, fonte di cellule staminali emopoietiche impiegate, eventuale manipolazione cellulare in vitro prima dell'infusione).

Tra le principali complicazioni di questo tipo di trapianto troviamo: il rigetto, la GvHD, la malattia veno occlusiva, la microangiopatia trombotica, la cistite emorragica e le infezioni.

Il rigetto è una complicanza dovuta a una reazione negativa dell'organismo nei confronti di un organo trapiantato, in particolare il sistema immunitario di un paziente che è stato sottoposto a trapianto attacca il nuovo organo, riconoscendolo come non-self alla stregua di batteri o virus. Un caso particolare di rigetto del trapianto è la malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease, GvHD).

La Graft-vs-host disease (GvHD) è una delle complicanze più debilitanti che può insorgere nei riceventi di trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche. La malattia del trapianto contro l'ospite è una risposta immunologica al nuovo sistema immunitario, i linfociti T del donatore aggrediscono i tessuti del ricevente. Essa può colpire la cute, il fegato, il tratto gastrointestinale, la mucosa orale, i muscoli, gli occhi, i nervi, i reni, i polmoni e la funzione del midollo. Può determinare febbre, rash, epatite con iperbilirubinemia, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di peso. Questa complicanza può essere acuta quando si verifica entro i primi 100 giorni dopo il trapianto oppure cronica quando si verifica dopo 100 giorni dal trapianto.

La malattia veno-occlusiva è una complicanza ad insorgenza precoce che compare entro 20-30 giorni post-trapianto; è caratterizzata dall'occlusione di piccole vene, associata ad alte dosi di chemioterapia e radioterapia. Il quadro clinico è caratterizzato da ittero, epatomegalia dolente, ascite, aumento del peso corporeo e ritenzione idrica.

La microangiopatia trombotica è caratterizzata da un danno endoteliale diffuso che provoca la formazione di trombi a livello del microcircolo con fenomeni ischemici principalmente a carico del rene e del sistema nervoso centrale.

Il quadro clinico consiste in anemia emolitica, ittero, piastrinopenia, danno renale e sintomi neurologici.

La cistite emorragica deve essere considerata una complicanza maggiore del post-trapianto allogenico e può essere determinata da due possibili effetti causali:

1. effetto tossico dei farmaci impiegati nel ciclo di condizionamento sulle cellule della vescica;
2. infezioni provocate da virus che interessano il tratto urinario.

Mentre la cistite emorragica da farmaci appare precocemente dopo trapianto, la forma associata ad infezioni virali compare più tardivamente, in genere dopo il giorno +30 dal trapianto ed appare dovuta a BK poliomavirus e adenovirus.

Il quadro clinico è caratterizzato da ematuria, disuria e dolore al basso ventre con senso di pesantezza.

1.4.2 Complicanze del trapianto autologo.

Il trapianto autologo è oggi una procedura relativamente sicura grazie al miglioramento della terapia di supporto e della conoscenza dei principali effetti collaterali dei regimi di condizionamento che ha permesso di ridurre notevolmente le complicanze.

Tuttavia, nel trapianto autologo le principali complicanze sono dovute alla chemioterapia; infatti le più comuni complicanze sono: alopecia, mucosite, nausea e vomito, tossicità ematologica e infezioni.

L'alopecia è una complicanza temporanea caratterizzata dalla caduta parziale o totale dei capelli dovuta all'effetto del regime di condizionamento. Non tutti i trattamenti causano la caduta dei capelli e, soprattutto, si tratta sempre di un fenomeno transitorio in quanto i capelli ricresceranno dopo la fine della terapia.

La mucosite è una complicanza caratterizzata dall'infiammazione delle mucose dell'organismo, dalla bocca fino all'ano. Circa l'80% delle persone sottoposte a trapianto di cellule staminali sviluppa una mucosite orale, un'infiammazione della

mucosa della bocca che va dall'arrossamento a severe ulcerazioni. Il quadro clinico si manifesta con dolore, disagio e impossibilità di tollerare cibo e fluidi.

La nausea e il vomito rimangono tra le più comuni complicanze, in quanto la chemioterapia favorisce il rilascio di sostanze che stimolano un centro cerebrale responsabile di entrambi.

La tossicità ematologica è una complicanza legata ai farmaci chemioterapici, i quali risultano tossici per le cellule del sangue a causa della loro elevata capacità di replicarsi. L'effetto tossico della chemioterapia su queste particolari cellule si traduce nella leucopenia, abbassamento del numero dei globuli bianchi nel sangue, nell'anemia, abbassamento del numero di globuli rossi e quindi del livello di emoglobina nel sangue e nella piastrinopenia, abbassamento del numero di piastrine.

Per quanto riguarda la complicanza infettiva questa è presente in entrambi i tipi di trapianto, infatti è la principale causa di morbilità e mortalità nel paziente trapiantato. I principali fattori di rischio delle infezioni sono la neutropenia, la ridotta funzionalità dei linfociti B e T, la persistente immunodepressione e l'insorgenza della GvHD. Le infezioni batteriche sono la principale causa del primo episodio febbrile che compare nella fase di neutropenia post-trapianto e sono rappresentate nella maggior parte dei casi da sepsi batteriemiche da germi Gram positivi (stafilococchi, streptococchi) o Gram negativi (E. coli, Klebsiella).

Le infezioni fungine invasive sono rappresentate da polmoniti e sinusiti causate da funghi o muffe come aspergillus o candida. Queste infezioni insorgono o per riattivazione di funghi di cui il paziente è portatore o per inalazione di spore fungine presenti nell'ambiente, da cui l'indicazione ad assistere il paziente trapiantato in stanza protetta con flusso d'aria ad alta filtrazione microbica.

Le infezioni virali sono piuttosto rare e sono principalmente rappresentate da orofaringite, epatite, encefalite e cistite, variamente indotte da Herpes simplex virus, Herpes virus 6 (HHV6) e BK virus.

CAPITOLO 2: COMPETENZE INFERMIERISTICHE

2.1 Guida alla degenza

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche richiede un periodo d'isolamento che dura dall'inizio della terapia di condizionamento fino al termine del periodo di aplasia. Per diminuire il rischio di infezioni, i pazienti vengono assistiti in ambienti a bassa carica microbica (BCM).

La bassa carica microbica ambientale viene mantenuta attraverso:

- un sistema di condizionamento ad alta efficienza che filtra e purifica l'aria tramite filtri assoluti e mantiene costantemente una pressione positiva all'interno della stanza, controlla la temperatura ambientale e garantisce un elevato numero di ricambi/ora di aria;
- la chiusura costante di porte e finestre;
- appositi filtri antibatterici collocati nella doccia dei bagni e nei lavandini per la filtrazione dell'acqua;
- procedure specifiche di pulizia e disinfezione;
- procedure specifiche per l'ingresso nella stanza, dei materiali e delle persone;
- rigorose norme di antisepsi osservate dagli operatori.

Ogni camera è dotata di una zona filtro, di bagno singolo, di televisore, di telefono, di aria condizionata a pressione positiva con filtri HEPA, filtri di acqua per rubinetti e docce, strumentario (termometro, sfigmomanometro, fonendoscopio, bilancia) personalizzato per ogni paziente.

Le pareti e gli arredi sono costituiti da materiali lavabili.

Di norma, le uscite dalla propria stanza, per il paziente ricoverato, sono limitate all'esecuzione di esami strumentali o procedure terapeutiche. Il personale infermieristico provvederà ad informare per tempo il paziente che dovrà indossare sempre: calzari, camice e cuffia per proteggere i propri indumenti nell'ambiente esterno, inoltre, in caso di neutropenia, dovrà indossare anche la mascherina. Al rientro in reparto, il paziente toglierà gli indumenti di protezione nella zona filtro principale e provvederà ad un accurato lavaggio delle mani prima di rientrare nella propria stanza.

È ammesso un solo visitatore per volta all'interno della stanza ed è opportuno che vengano evitate le visite di "cortesia" da parte di amici e parenti. Un congiunto può stare nella stanza anche di notte e riposare nel letto/poltrona a disposizione purché mantenga le precauzioni.

Le persone affette da raffreddore, bronchiti, febbre si devono astenere dalle visite.

Nella zona filtro all'ingresso i visitatori devono togliersi cappotti, soprabiti e appenderli nell'apposito appendiabiti; questo vale anche per eventuali borse.

In camera ridurre al minimo i contatti fisici con il paziente.

E' assolutamente vietato introdurre fiori o piante.

Al ricovero è necessario presentarsi con capelli rasati nel caso che gli stessi siano ancora presenti, con la barba fatta, senza smalto sulle unghie, senza anelli o orecchini o piercing. Al momento dell'ingresso verrà effettuata una doccia con sapone e antiseptico.

2.2 Prevenzione e trattamento delle infezioni.

Le infezioni rimangono la causa principale di morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche; questo è dato dalla combinazione tra malattia, alte dosi di chemioterapia e radioterapia e immunosoppressione.

I pazienti che vanno incontro a trapianto di cellule staminali emopoietiche sono in uno stato transitorio d'immunodepressione notevole. Spesso, sono necessari anni prima che avvenga un recupero completo dalla condizione d'immunodepressione.

Immediatamente dopo il trapianto, i pazienti diventano particolarmente suscettibili alle infezioni batteriche e fungine, a causa dell'instaurarsi di un'importante neutropenia. Per tale ragione, molti centri iniziano un trattamento profilattico antibiotico e antimicotico durante il regime di condizionamento. Nonostante queste misure preventive, la maggior parte dei pazienti sviluppa febbre e segni d'infezione nel periodo successivo al trapianto.

La complicità infettiva può insorgere in tre diversi periodi, caratterizzati dalla predominanza di specifici patogeni in ogni fase.

1. La fase di pre-attecchimento, è il periodo compreso tra l'inizio del regime di condizionamento e il trentesimo giorno dopo il trapianto, è caratterizzata da una severa neutropenia e da una leucopenia, che favoriscono l'insorgenza di infezioni batteriche; a ciò si aggiunge il danno a carico dei meccanismi di barriera, causato dall'insorgenza di mucositi e dall'utilizzo del catetere venoso centrale, in grado di favorire la penetrazione di microrganismi in siti corporei altrimenti sterili. I principali microrganismi responsabili dei processi infettivi in

questa fase sono rappresentati dai costituenti della flora cutanea e gastrointestinale.

2. La fase del post-attecchimento si considera iniziare dal momento del recupero della neutrofilia (+30) a circa 100 giorni dopo il trapianto (periodo di attecchimento), nel momento in cui si rende evidente il ripristino della funzionalità delle cellule B e T. Il tasso di infezioni durante questa fase è più alto tra gli allotrapianti, tra i quali una delle principali cause di morte è da imputare all'insorgenza di polmonite interstiziale, dovuta a infezioni da citomegalovirus (CMV), virus influenzali e adenovirus.
3. La fase tardiva inizia circa 100 giorni dopo il trapianto e termina con l'acquisizione di un sistema immunitario funzionale. Le infezioni in questa fase sono correlate allo stato di grave immunodepressione associato all'insorgenza di una GvHD cronica e alla terapia immunosoppressiva ad essa correlata. Le infezioni tipiche sono causate da riattivazioni del Virus della Varicella Zoster, da batteri incapsulati (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) e da virus respiratori. Tra le manifestazioni cliniche in questa fase troviamo sinusiti, bronchiti, polmoniti e otiti medie.

Per prevenire l'insorgenza di infezione e per ridurre il rischio di trasmissione di questi microrganismi è importante educare i pazienti e i caregivers nell'attuare misure che possono essere adottate per limitare la portata e la durata della neutropenia e il rischio d'infezione.

Tra le misure che devono essere adottate ci sono:

- il lavaggio delle mani, in quanto esse sono il principale veicolo d'infezione e di conseguenza un accurato lavaggio prima e dopo ogni pasto, dopo l'utilizzo dei servizi igienici, prima dell'assunzione della terapia orale, dopo ogni uscita dal reparto, dopo aver toccato oggetti potenzialmente sporchi, dopo aver toccato una propria ferita, riduce notevolmente la diffusione di germi nocivi;
- l'igiene completa giornaliera che ha lo scopo di allontanare i germi presenti sulla pelle;
- il cambio della biancheria ogni giorno;
- l'igiene intima, ripetuta anche più volte al giorno e in particolare dopo ogni evacuazione;

- una buona igiene dentale e del cavo orale per prevenire la mucosite e il sanguinamento delle gengive.

Anche l'alimentazione riveste un ruolo importante nella prevenzione delle infezioni poiché i microrganismi sono presenti anche nel cibo. Per questo motivo durante il ricovero e per un periodo di 100 giorni dal giorno del trapianto, è importante seguire alcune regole alimentari, in quanto alcuni alimenti sono particolarmente ricchi di microorganismi e quindi sono "vietati", altri molto meno per cui possono essere assunti senza rischi. Nel loro insieme, gli alimenti che contengono meno germi, formano la dieta a bassa carica batterica.

2.2.1 La neutropenia

La neutropenia è la riduzione del numero di neutrofili circolanti nel sangue. Se di grave entità, aumenta il rischio e la gravità di infezioni batteriche e fungine.

I neutrofili costituiscono il 50-80% della popolazione leucocitaria (insieme di globuli bianchi presenti nel sangue), essi sono capaci di operare la fagocitosi, ossia inglobano e digeriscono microrganismi e particelle anomale presenti nel sangue e nei tessuti, per questo in condizioni fisiologiche, queste cellule immunitarie giocano un ruolo cruciale nei meccanismi di difesa dell'organismo contro gli agenti estranei, soprattutto infettivi.

Il sangue del soggetto adulto contiene normalmente dai 3000 ai 7000 neutrofili per microlitro. L'organo che produce queste cellule è il midollo osseo, dove le cellule staminali proliferano e si differenziano in mieloblasti. Attraverso una serie di processi maturativi, questi diventano granulociti.

Il minimo valore dei granulociti neutrofili considerato normale è pari a 1500 per microlitro di sangue.

La gravità della neutropenia è direttamente correlata al relativo rischio di infezioni, che risulta tanto maggiore quanto più il numero dei neutrofili per microlitro si avvicina a zero; essa viene classificata come segue:

- lieve, da 1000 a 1500/mcL;
- moderata, da 500 a 1000/ mcL;
- grave, < 500/mcL.

Quando la conta dei neutrofili scende a valori inferiori di 500 mcL, la flora microbica endogena, (come quella presente nel cavo orale o a livello intestinale) può instaurare delle infezioni.

Se il valore dei neutrofili diminuisce oltre i 200/mcL, la risposta infiammatoria potrebbe essere inefficiente o assente.

La forma più estrema di neutropenia è l'agranulocitosi (conta dei neutrofili <100 mcL).

I principali meccanismi fisiopatologici da cui può dipendere la neutropenia sono:

- difetto di produzione dei granulociti neutrofili. La produzione alterata può essere espressione di una carenza nutrizionale (es. Vitamina B12) o di un orientamento in senso neoplastico della cellula staminale emopoietica (es. mielodisplasie e leucemie acute). Inoltre, la mancata o ridotta produzione di neutrofili può essere l'effetto di alterazioni genetiche (come accade nell'ambito di differenti sindromi congenite), danni a carico della cellula staminale (aplasia midollare) o sostituzione del tessuto emopoietico da parte di cellule neoplastiche (es. malattie linfoproliferative o tumori solidi).
- abnorme distribuzione. L'eccessiva distribuzione si può verificare per un eccessivo sequestro nella milza dei neutrofili circolanti; tipico esempio è l'ipersplenismo caratteristico delle epatopatie croniche.
- ridotta sopravvivenza. La ridotta sopravvivenza è dovuta ad un' aumentata distribuzione o maggiore utilizzazione; riconosce una genesi immune di varia natura da farmaci, infezioni virali, idiopatica, in corso di malattie autoimmuni.

La neutropenia può essere di breve o lunga durata.

La neutropenia acuta si manifesta entro un periodo di alcune ore o pochi giorni; questa forma si sviluppa prevalentemente quando l'utilizzo dei neutrofili è rapido e la produzione degli stessi è alterata.

La neutropenia cronica ha una durata di mesi o anni e, in genere, deriva da una ridotta produzione, da una distruzione aumentata o da un eccessivo sequestro splenico dei neutrofili.

Le neutropenie possono essere distinte in (tabella 1):

- neutropenie congenite, dovute a difetti intrinseci delle cellule mieloidi o dei loro precursori;
- neutropenie acquisite, dovute a fattori estrinseci ai progenitori mieloidi.

Tabella 1. Classificazione della neutropenia

Neutropenia congenita	Neutropenia acquisita
Neutropenia severa congenita (o sindrome di Kostmann).	Post-infezione
Neutropenia familiare benigna di Gänsslen	Da farmaci
Neutropenia familiare severa di Hitzig	Alcolismo
Disgenesia reticolare (neutropenia alinfocitica)	Ipersplenismo
Sindrome di Shwachman-Diamond-Oski	Autoimmune (compresa la neutropenia cronica secondaria nell' <u>AIDS</u>)
Neutropenia ciclica familiare	Associata a carenza di folati o vitamina B12
Discheratosi congenita	Neutropenia secondaria a radiazioni, chemioterapia citotossica ed immunosoppressione
Neutropenia associata a disgammaglobulinemia	Sostituzione midollare da tumori maligni o mielofibrosi
Mielodisplasia	Malattia linfoproliferativa a cellule T-γ

Fra le forme congenite, che si identificano solitamente nell'infanzia e nell'adolescenza, la causa principale è un difetto della produzione dei neutrofili dovuta a mutazioni di numerosi geni che, come riportato in tabella 1, portano a diverse malattie e sindromi.

Fra le forme acquisite, che invece insorgono dopo la nascita, le cause più frequenti sono probabilmente l'uso di farmaci, le infezioni e i processi infiltrativi del midollo.

Neutropenie post-infezione. Le infezioni che provocano neutropenia sono più frequentemente quelle virali, in particolare varicella, rosolia, morbillo, mononucleosi, influenza, citomegalovirus, malattia di Kawasaki ed epatite A, B e C.

I meccanismi possono compromettere la produzione, la distribuzione o la sopravvivenza (inducendo una distruzione immuno-mediata o un rapido utilizzo) dei neutrofili. Inoltre, i virus possono indurre la formazione di anticorpi e causare neutropenia immune cronica.

Altre infezioni che possono provocare una condizione di neutropenia sono quelle da *Staphylococcus aureus*, brucellosi, rickettsiosi e tubercolosi.

Neutropenia da farmaci. Quella indotta da farmaci è una delle più frequenti forme di neutropenia. Alcuni medicinali possono diminuire la produzione o aumentare la distruzione di neutrofili, attraverso un'inibizione diretta e/o anticorpo mediata a livello di precursori midollari o dei granulociti periferici. Certi farmaci possono produrre, inoltre, reazioni di ipersensibilità.

In alcuni casi, la neutropenia può essere dose-dipendente, soprattutto quando si instaurano protocolli terapeutici che sopprimono l'attività del midollo osseo.

Tra i farmaci che possono indurre neutropenia rientrano gli antitumorali (antracicline, metotrexato, etoposide..), gli antibiotici (penicilline, cefalosporine..), gli antiaritmici (amiodarone, procainamide..), gli antiepilettici, e gli ACE-inibitori.

Neutropenia da infiltrazione del midollo osseo. Pazienti affetti da neoplasie con interessamento diffuso del midollo osseo come leucemia, mieloma multiplo, linfomi o tumori solidi metastatizzati presentano spesso neutropenia e sono a rischio elevato di sviluppare una neutropenia febbrile a causa della terapia citotossica.

Neutropenie autoimmuni. La neutropenia autoimmune è spesso secondaria a malattie autoimmuni sistemiche come il Lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn.

Il meccanismo autoimmune è generalmente dato dalla produzione e presenza di anticorpi antineutrofili IgG e IgM.

La neutropenia di per sé non provoca alcun sintomo, ma aumenta il rischio e la gravità di contrarre infezioni, soprattutto batteriche e fungine; questa predisposizione è strettamente correlata alle cause, al grado e alla durata della condizione.

La febbre è spesso la sola indicazione di un'infezione in atto.

Il paziente con neutropenia può soffrire di otite media, tonsillite, faringite, stomatite, gengivite, colite, sinusite. Queste complicazioni infettive sono spesso pericolose per i soggetti che presentano una compromissione del sistema immunitario in quanto possono manifestarsi gravi setticemie rapidamente fatali.

Anche l'integrità di cute e mucose, la vascolarizzazione dei tessuti e lo stato nutrizionale del paziente influenzano il rischio di infezioni; i più comuni batteri coinvolti sono gli stafilococchi.

Pazienti con neutropenia prolungata dopo un trapianto di midollo osseo o chemioterapia, e soggetti trattati con alte dosi di corticosteroidi, sono maggiormente predisposti alle infezioni micotiche.

La neutropenia va sospettata in soggetti che manifestano infezioni frequenti, gravi o atipiche, soprattutto se considerati a rischio (es. pazienti in terapia con farmaci citotossici).

La conferma è data dall'emocromo con formula leucocitaria.

Comunemente, la diagnosi di neutropenia si pone quando il numero assoluto dei granulociti neutrofili è inferiore a 1500 per microlitro di sangue. L'osservazione dello striscio del sangue periferico permette anche un primo inquadramento patogenetico, che andrà poi approfondito attraverso l'esame istologico e citologico del midollo osseo.

Per verificare se è presente un'infezione, le indagini di laboratorio devono essere eseguite rapidamente. Ai fini della valutazione, sono necessarie emocolture, analisi delle urine e studi di imaging (RX del torace, TC seni paranasali e dell'addome).

Successivamente, vanno determinati il meccanismo e la causa della neutropenia, per instaurare il trattamento più adeguato.

Lo studio del campione di aspirato midollare o di biopsia osteomidollare consente di stabilire se la neutropenia è dovuta ad una ridotta produzione oppure se è secondaria ad un'incrementata distruzione o utilizzo dei granulociti. L'analisi citogenetica e gli studi immunofenotipici sul midollo emopoietico possono contribuire anche ad identificare la causa specifica (es. anemia aplastica, mielofibrosi e leucemie).

In presenza di una neutropenia grave, è necessaria la tempestiva somministrazione di un'antibiotico-terapia empirica ad ampio spettro.

La terapia antifungina va aggiunta se la febbre persiste dopo quattro giorni dall'applicazione del regime antibiotico.

Il trattamento va poi adattato in base ai risultati delle colture e dell'antibiogramma, a causa del rischio di selezione di microrganismi resistenti.

La terapia antibiotica/antimicotica può essere associata all'utilizzo di fattori di crescita mieloidi come il G-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti) o il GM-CSF (fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche) che favoriscono la differenziazione dei precursori dei neutrofili e attivano la mobilitazione nel midollo osseo delle staminali.

A volte, per influenzare la produzione, la distribuzione e la distruzione dei neutrofili, possono essere utilizzate vitamine, immunoglobuline, farmaci immunosoppressivi, corticosteroidi e trasfusioni di granulociti.

2.3 Trattamento delle complicanze

Le complicanze legate al trapianto allogenico o autologo possono essere fatali e possono indurre quella che viene comunemente definita con il termine tecnico Transplant-Related Mortality (TRM) o mortalità trapianto correlata, per questo è importante prevenire e trattare le complicanze.

Il rigetto viene prevenuto da una combinazione di farmaci a base di inibitori della calcineurina, anti-proliferativi e corticosteroidi; vengono usati anche gli inibitori mTOR e gli anticorpi.

Il rigetto acuto viene trattato con una breve somministrazione di steroidi ad alte dosi, che è normalmente sufficiente. In caso contrario il trattamento può essere ripetuto, e in casi più gravi possono essere necessarie infusioni di plasma sanguigno.

Il rigetto cronico è irreversibile e non può essere curato con successo; l'unica possibilità è un nuovo trapianto, se necessario.

La prima linea di prevenzione e trattamento per la GvHD sono sempre gli steroidi ad elevato dosaggio, in quanto la GvHD è un particolare tipo di rigetto. Quando non risponde agli steroidi vengono attuate terapie di seconda linea tra cui la somministrazione di cellule mesenchimali o la deplezione T-cellulare effettuata con tecniche di manipolazione ex-vivo, che però espone ad un maggior rischio di infezioni.

In caso di VOD, il principale trattamento di profilassi è l'uso di regimi di condizionamento meno epatotossici. Non è disponibile un trattamento specifico, viene spesso impiegata la terapia diuretica, la trasfusione di plasma e prociclide.

La terapia in caso di microangiopatia trombotica si basa sulla sospensione della terapia con eventuali inibitori della calcineurina ed infusione di plasma.

Per quanto riguarda la profilassi della cistite emorragica, essa si basa su iperidratazione, lavaggio endovesicale continuo e somministrazione di sodio mercaptoetansolfonato

durante il regime di condizionamento che includa anche la somministrazione di ciclofosfamide ad alte dosi.

Il trattamento comprende la terapia di supporto basata sulle trasfusioni di emazie concentrate e piastrine e, nelle forme ad eziologia virale, l'impiego di antivirali quali il Cidofovir.

Se la chemioterapia può provocare la caduta dei capelli è consigliabile tagliarli piuttosto corti prima di cominciare il trattamento, usare shampoo delicati, evitare di spazzolarsi o pettinarsi i capelli con troppo vigore, non usare arricciacapelli e bigodini. Discutere con personale specializzato per acquistare una parrucca, indossare eventualmente cappelli, foulard o turbanti.

La nausea e il vomito possono essere prevenuti o controllati con facilità grazie alla somministrazione di antiemetici; importante è l'alimentazione: è bene consumare un pasto leggero alcune ore prima della seduta di trattamento; evitare cibi fritti, grassi, oleosi, speziati o che abbiano sapori forti; consumare tanti piccoli pasti o spuntini più volte al giorno. Durante la giornata, bere molto ed evitare di coricarsi subito dopo i pasti.

Per quanto riguarda la mucosite importante è la corretta igiene del cavo orale e l'utilizzo di collutorio ad azione disinfettante.

Nel caso di tossicità ematologica si rendono necessari periodici prelievi di sangue per controllare i livelli di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Nel caso di un basso livello di globuli bianchi si può intervenire tempestivamente con antibiotici; inoltre, la produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine dette fattori di crescita (G-CSF o GM-CSF).

Se il livello dell'emoglobina è troppo basso si può intervenire con trasfusioni di sangue per permettere un immediato recupero di energie. Un aumento dei globuli rossi può essere ottenuto anche attraverso la stimolazione del midollo osseo con la somministrazione di eritropoietina.

Anche nel caso di un livello basso di piastrine è necessaria una trasfusione per ristabilire subito la normale capacità di coagulazione di sangue.

CAPITOLO 3: REVISIONE DELLA LETTERATURA - PREVENIRE IL RISCHIO INFETTIVO NEI PAZIENTI NEUTROPENICI.

3.1 Introduzione allo studio

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta una terapia salvavita consolidata e di grande successo per la cura di numerose e gravi malattie del sangue, ma come per ogni trapianto non è esente da complicazioni.

Per questo si è rivelato estremamente importante l' intervento infermieristico che ricopre una parte centrale della cura nella presa in carico del paziente affetto da malattia. Infatti come riportato da un articolo pubblicato nel *Clinical Journal of Oncology Nursing* (Laura J Zitella et al., 2006), gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione delle infezioni nei pazienti con neoplasie attraverso la pratica infermieristica, la ricerca e l' educazione del paziente.

Gli interventi assistenziali si rivolgono quindi a persone affette da una malattia; esse sono chiamate a gestire la propria patologia, il loro trattamento e le cure quotidiane in collaborazione con il personale curante.

In questo studio è stata presa in considerazione l'applicazione del modello bifocale dell' attività clinica ideato da Linda Juall Carpenito nel 1983. Secondo tale modello sono fondamentalmente due le tipologie di intervento che l' infermiere attua durante la sua pratica professionale: da un lato ci sono le situazioni nelle quali è protagonista e prescrittore e, dall' altro, situazioni durante le quali collabora con altri professionisti.

A tal proposito in merito alle situazioni nelle quali è protagonista e prescrittore sono stati individuati 6 articoli pubblicati su banche dati.

Mentre per quanto riguarda le situazioni durante le quali collabora con altri professionisti sono stati individuati 9 articoli pubblicati sempre su banche dati.

3.2 Obiettivo dello studio

L' obiettivo dello studio è quello di rilevare le migliori evidenze scientifiche riguardanti gli interventi assistenziali di prevenzione delle infezioni nei pazienti neutropenici.

3.3 Materiali e metodi

Il lavoro di ricerca si è sviluppato partendo dalla formulazione del quesito di ricerca, utilizzando il metodo del PICO (Patient group, intervention, comparison, outcome).

Il PICO formulato è stato il seguente:

P	Pazienti adulti neutropenici.
I	Applicazione di interventi assistenziali di prevenzione.
C	Confronto tra le diverse misure di prevenzione nel paziente neutropenico.
O	Vantaggio delle misure di prevenzione nel rischio infettivo

Quest' ultimo ha permesso la formulazione della seguente domanda di ricerca:

“Quale intervento assistenziale di prevenzione delle infezioni è efficace nel trattamento dei pazienti neutropenici?” .

3.4 Fonti della ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando la rete internet. Per la ricerca dati sono stati utilizzati il motore di ricerca Pubmed e sono stati selezionati articoli dalla banca dati Medline. Il browser web utilizzato è stato Google. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: “neutropenia, “prevention and control, “infections, “methods, “primary prevention, “therapeutics” , “Stem cell transplantation”, “Patient education”, “Nursing”, “Infection”.

L' operatore booleano che è stato utilizzato per la ricerca è sempre stato “AND” .

3.5 Criteri di selezione del materiale bibliografico

Sono stati reperiti in totale 300 articoli, la cui pertinenza è stata valutata in base al titolo e alla disponibilità dell' abstract.

Per arrivare a questi risultati i criteri di inclusione ed esclusione sono stati i seguenti:

- Disegno di studio: revisione della letteratura tramite consultazione bibliografica di revisioni e revisioni sistematiche.
- Data di pubblicazione: sono stati selezionati articoli scritti e rivisti dall' anno 2000 all' anno 2019.

- Formato degli studi: versione abstract free e free full text.
- Popolazione: sono stati esclusi gli articoli che trattavano di pazienti pediatrici.
- Lingua: italiano, inglese e spagnolo.
- Timing di ricerca: dal 1° agosto 2020 al 28 ottobre 2020.

Dopo un'attenta valutazione degli articoli, ne sono stati selezionati 15 coerenti nel soddisfare il quesito di ricerca.

I 15 articoli sono stati tradotti in lingua italiana.

3.6 Limiti della ricerca

Un limite della ricerca è rappresentato dalla scarsa quantità di articoli presenti in lingua italiana.

3.7 Risultati

I dati della ricerca sono stati sintetizzati nella tabella (Tabella 2):

Stringa di ricerca	Titolo e autore	Tipo di Studio	Risultati dello studio	Anno di pubblicazione
“Neutropenia” AND “prevention and control” AND “infections”	1) “ <i>Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.</i> ” Lise J Estcourt et al.	Revisione sistematica	Nelle persone neutropeniche a causa della chemioterapia mielosoppressiva o di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, vi sono prove di basso grado che le trasfusioni profilattiche di granulociti riducono il rischio di batteriemia o fungemia.	2018
“Neutropenia” AND “Infections”	2) “ <i>Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with</i>	Revisione sistematica	Al momento, nessuna evidenza da singoli RCT in adulti con	2019

	<p><i>chemotherapy causing episodes of neutropenia”</i></p> <p>Elvira C van Dalen et al.</p>		<p>diversi tumori maligni sottolinea l’uso di una dieta a basso contenuto batterico per la prevenzione delle infezioni.</p>	
<p>“Neutropenia” AND “Prevention and control” AND “Infections”.</p>	<p>3) “<i>Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and directions for its management”</i>.”</p> <p>Jeffrey Crawford et al.</p>	Linee guida	<p>L’epidemiologia della CIN e le sue conseguenze solo di recente hanno iniziato a essere chiarite perciò non è ancora possibile sviluppare un modello predittivo.</p>	2004
<p>“Neutropenia” AND “Infections” AND “Therapeutics”.</p>	<p>4) “<i>Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the infectious Diseases Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO).</i>”</p> <p>Matthias Kochenek et al.</p>	Linee guida	<p>Gli esiti dei pazienti onco-ematologici neutropenici possono essere migliorati dall’ottimizzazione dello screening, delle procedure diagnostiche, delle terapie e della gestione della sepsi.</p>	2019
<p>“Neutropenia” AND “Prevention and control” AND “Infections”</p>	<p>5) “<i>Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update”</i>.”</p> <p>Giulia Giustinetti e Malgorzata Mikulska.</p>	Revisione	<p>Una pronta terapia antibiotica empirica dovrebbe essere efficace contro le infezioni del flusso sanguigno.</p>	2016
<p>“Neutropenia” AND</p>	<p>6) “<i>Impact of Preemptive</i></p>	Studio comparativo	<p>Le infusioni preventive di</p>	2019

<p>“Prevention and control” AND “Infections”.</p>	<p><i>Granulocyte Infusions During Febrile Neutropenia in Patients Colonized with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Undergoing Haploidentical Transplantation.</i>”</p> <p>Sarita Rani Jaiswal et al.</p>	<p>prospettico</p>	<p>granulociti si sono rilevate fattibili per ridurre la mortalità associata a CRGNB-BSI rispetto all’uso di soli antibiotici diretti da CRGNB.</p>	
<p>“neutropenia” AND “infections” AND “therapeutics”.</p>	<p>7) “<i>Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia</i>”.</p> <p>Mical Paul et al.</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>la monoterapia con beta-lattamici è vantaggiosa rispetto alla terapia di associazione con beta-lattamici-aminoglicosidi per quanto riguarda la sopravvivenza, gli eventi avversi e le superinfezioni fungine.</p>	<p>2016</p>
<p>“Neutropenia” AND “Methods” AND “Prevention and control”.</p>	<p>8) “<i>Profilaxis con levofloxacin en pacientes neutropénicos</i>”.</p> <p>Alberto A Carena et al.</p>	<p>Studio prospettivo osservazionale</p>	<p>La profilassi con fluorochinoloni nella prevenzione delle infezioni in pazienti neutropenici si è rivelata efficace in quanto si è verificata una riduzione della percentuale di infezioni.</p>	<p>2016</p>
<p>“Prevention and control”.</p>	<p>9) “<i>Prophylactic</i>”.</p>	<p>Studio</p>	<p>Non sono state</p>	<p>2015</p>

control” AND “Neutropenia”.	<i>antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy</i> . Nicole Skoetz et al.	randomizzato controllato	trovate differenze tra la profilassi con G(M) CSF rispetto agli antibiotici per la prevenzione delle infezioni in pazienti oncoematologici sottoposti a chemioterapia.	
“prevention and control” AND “nursing” AND “neutropenia”.	10) <i>Putting evidence into practice: prevention of infection</i> Laura J Zitella et al.	Revisione	Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione dell'infezione nei pazienti con tumore attraverso la pratica infermieristica, la ricerca e l'educazione del paziente. In questa revisione sono stati inclusi interventi farmacologici e non farmacologici.	2006
“Stem cell transplantation” AND “patient education” AND “neutropenia”	11) <i>Evidence-Based Guidelines for the Management of Neutropenia Following Outpatient Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	Linee guida	L'educazione del paziente è essenziale per una gestione efficace della neutropenia; i pazienti dovrebbero essere in grado di comprendere	2004

	West, F., Mitchell S.A.		le complicazioni associate a neutropenia e le misure che possono essere adottate per limitare la portata e la durata della neutropenia e il rischio d'infezione.	
“Patient education” AND “Stem cell transplantation”	12) “ <i>An Individualized Dyadic Problem Solving Education Intervention for Patients and Family Caregivers During Allogeneic HSCT: A Feasibility Study</i> ” Bevans M. Et al.	Studio longitudinale prospettico	Le diadi o coppie hanno riportato di essere molto soddisfatte e che hanno beneficiato delle sessioni educative perché è stata un'occasione per conoscere, parlare e pensare in modo creativo.	2010
“Patient education” AND “Stem cell transplantation”	13) “ <i>Patient and family education in HSCT: improving awareness of respiratory virus infection and influenza vaccination. A descriptive study and brief intervention</i> ”. Ferguson et al.	Studio longitudinale prospettico	Una breve intervento di educazione pre-trapianto finalizzato ad aumentare le conoscenze e la consapevolezza riguardo le misure di prevenzione verso le infezioni da virus respiratori post-trapianto e ad accrescere l'adesione ai	2010

			vaccini per i membri della famiglia.	
“Stem cell transplantation” AND “nursing” AND “infection”	14) “ <i>Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective</i> ” Tomblyn, M. Et al.	Linee guida	Creare un documento di linee guida finalizzato all’educazione dei pazienti e dei caregivers per gestire la neutropenia e quindi l’esposizione ad agenti patogeni in quei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali.	2009
“Patient education” AND “nursing” AND “Stem cell transplantation”	15) “ <i>Management of Cancer-Related Distress in Patients with a Hematologic Malignancy. Miscellaneous Article. Journal of Hospice</i> ” Albrecht T. A. Et al.	Linee guida	Raccomandazioni infermieristiche per aiutare a identificare e gestire la presenza di disagio o sofferenza correlata al cancro in pazienti con neoplasie ematologiche.	2012

Tabella 2. presentazione dei documenti.

1) Questa revisione sistematica della letteratura (Lise J Estcourt et al., 2018) è stata realizzata poiché dalla fine degli anni ‘90 c’è stata una crescente domanda di trasfusioni di granulociti donati per trattare o prevenire le infezioni gravi in persone che non hanno i propri granulociti funzionanti.

Sono state confrontate persone adulte che hanno ricevuto trasfusioni di granulociti con un gruppo di controllo che non ha ricevuto trasfusioni di granulociti.

Dai dati ottenuti si è potuto evincere che nelle persone neutropeniche a causa della chemioterapia mielosoppressiva o di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non c'è differenza nella mortalità dovuta a infezione tra le persone che ricevono trasfusioni di granulociti profilattiche e quelle che non le ricevono; ci sono anche prove di basso grado che l'effetto delle trasfusioni profilattiche di granulociti può essere dose-dipendente e non ci sono prove sufficienti per determinare qualsiasi differenza nei tassi di mortalità dovuta a infezione, mortalità dovuta per seconde cause o eventi avversi gravi.

2) In questa revisione sistematica della letteratura (Elvira C van Dalen et al., 2019) è stato ipotizzato che una dieta a basso contenuto di batteri (LBD) possa prevenire il tasso di infezione e la mortalità correlata all'infezione nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia che causa episodi di neutropenia.

Sono stati selezionati tre studi randomizzati controllati (RCT) che confrontano l'uso di una LBD rispetto a una dieta di controllo in adulti con diversi tumori maligni ed al momento è emerso che nessuna prova dei tre RCT sottolinea l'uso di una LBD per la prevenzione delle infezioni e la riduzione del tasso di mortalità.

3) Gli autori di queste linee guida (Jeffrey Crawford et al., 2004) hanno elaborato queste raccomandazioni per riassumere le conseguenze cliniche della neutropenia indotta dalla chemioterapia (CIN) e descrivere gli sforzi attuali per prevedere quali pazienti potrebbero manifestare complicanze neutropeniche.

Dallo studio è emerso che l'epidemiologia della CIN e le sue conseguenze cliniche solo di recente hanno iniziato a essere chiarite e soltanto con ulteriori ricerche sui fattori che predicono in modo affidabile le complicanze neutropeniche sarà possibile sviluppare un modello predittivo che i medici possono incorporare facilmente nella loro pratica quotidiana, come ad esempio valutare accuratamente il rischio di un paziente per lo sviluppo di complicanze neutropeniche durante il corso della chemioterapia, in modo che possano essere attuate misure profilattiche appropriate prima del primo ciclo di trattamento in quei pazienti che sono a più alto rischio ed evitare le misure nei pazienti a minor rischio.

4) Queste linee guida (Matthias Kochenek et al., 2019) sono una versione delle Linee guida del 2013 del gruppo di lavoro sulle malattie infettive (AGIHO) e del Gruppo di Lavoro sulla terapia intensiva nei pazienti ematologici e oncologici (iCHOP) della Società tedesca di ematologia e oncologia medica (DGHO) che hanno lo scopo di fornire raccomandazioni basate sull' evidenza per gestire i pazienti adulti con neutropenia e sepsi.

Da queste raccomandazioni emerge che l' ottimizzazione dello screening, delle procedure diagnostiche, delle terapie e della gestione della sepsi può migliorare gli esiti dei pazienti onco-ematologici neutropenici.

5) Le autrici di questa revisione (Giulia Giustinetti e Malgorzata Mikulska, 2016) si sono concentrate sulle infezioni del flusso sanguigno (BSI) che si verificano durante la neutropenia indotta dalla chemioterapia e hanno cercato di offrire un aggiornamento pratico sui fattori di rischio e sui problemi di gestione.

Da questa revisione è emerso che le infezioni del flusso sanguigno sono tra le complicanze più frequenti nei pazienti con tumore neutropenico e, se causate da bastoncelli Gram-negativi, sono associate a un' elevata mortalità, perciò è importante una pronta terapia antibiotica empirica che dovrebbe essere attiva sia contro i Gram-negativi più frequenti sia come trattamento della febbre durante la neutropenia.

6) Uno studio comparativo prospettico (Aditi Chakrabarti, Sarita Rani Jaiswal, Prakash Bhakuni, Suparno Chakrabarti et al., 2019) ha valutato l' impatto delle infusioni preventive di granulociti (IGP) durante la neutropenia febbrile.

Sono stati analizzati 69 pazienti colonizzati da batteri gram-negativi resistenti ai carbapenemi (CRGNB) sottoposti a trapianto aploidentico di cellule ematopoietiche rispetto a una precedente coorte di 33 pazienti che avevano ricevuto solo antimicrobici diretti verso CRGNB all' inizio della febbre neutropenica (gruppo non IGP): tutti i pazienti hanno sviluppato febbre neutropenica dopo circa otto giorni dal trapianto.

Nonostante ciò, le infusioni preventive di granulociti si sono rivelate sicure e fattibili per ridurre la mortalità associata a CRGNB-BSI rispetto all' uso di soli antibiotici diretti da CRGNB.

7) In questa revisione sistematica della letteratura (Mical Paul et al., 2016) è stato ipotizzato che la monoterapia ad ampio spettro dovrebbe essere il trattamento standard per i pazienti con febbre e neutropenia.

Sono stati selezionati studi randomizzati controllati (RCT) che confrontavano qualsiasi monoterapia antibiotica beta-lattamica con qualsiasi combinazione di un antibiotico beta-lattamico con un antibiotico aminoglicosidico.

Dai risultati è emerso che la monoterapia con beta-lattamici è vantaggiosa rispetto alla terapia di associazione con beta-lattamici-aminoglicosidi per quanto riguarda la sopravvivenza, gli eventi avversi e le superinfezioni fungine.

8) In uno studio prospettico osservazionale (Alberto A Carena et al., 2016) sono state descritte le caratteristiche cliniche, microbiologiche e terapeutiche e gli esiti dei pazienti nel primo di neutropenia febbrile.

Sono stati confrontati quei pazienti che avevano ricevuto la profilassi con levofloxacina con quelli che non lo hanno fatto.

I risultati hanno dimostrato l'utilità della profilassi con flurochinoloni nella prevenzione delle infezioni in pazienti neutropenici ad alto rischio, infatti coloro che hanno ricevuto la profilassi con levofloxacina hanno presentato una frequenza simile di infezioni diagnosticate clinicamente ma una percentuale inferiore di infezioni microbiologicamente documentate (28,8% contro 37,5%, $p=0,012$) rispetto a coloro che non hanno ricevuto la profilassi.

9) Nello studio di Nicole Skoetz et al., del 2015, sono stati selezionati studi randomizzati controllati (RCT) che confrontavano la profilassi con G(M) CSF rispetto agli antibiotici, per la prevenzione delle infezioni in pazienti onco-ematologici sottoposti a chemioterapia.

Lo studio non ha riportato alcuna prova di una differenza tra le due opzioni profilattiche per gli esiti di mortalità correlata a infezioni o neutropenia febbrile.

L'unica differenza è stata trovata per la trombocitopenia degli eventi avversi, favorendo i pazienti che assumevano antibiotici.

10) La revisione di Laura J Zitella et al., (condotta nel 2006), afferma che gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione dell'infezione nei pazienti con neoplasie attraverso la pratica infermieristica, la ricerca e l'educazione del paziente.

I punti salienti emersi riguardano: l'isolamento protettivo per quei pazienti immunocompromessi, il lavaggio delle mani per prevenire la trasmissione delle infezioni, l'igiene del cavo orale per prevenire la mucosite e una alimentazione sicura per prevenire patologie legate alla nutrizione.

11) Gli autori di questa revisione narrativa (West, F., Mitchell S.A., 2004) sostengono che gli infermieri devono essere abili e competenti affinché forniscano una presa in carico adeguata,

un'educazione e una formazione ai caregivers e al paziente stesso per una cura globale non solo in regime ospedaliero ma anche a domicilio.

Da questa revisione è emerso che l'educazione del paziente è fondamentale per una gestione efficace della neutropenia; non si tratta di acquisizione di informazioni, ma di un processo con cui i pazienti e i caregivers hanno modo di sviluppare conoscenze, abilità e comportamenti necessari per una cura efficace.

L'educazione è necessaria per tutto il periodo del trapianto sia per i pazienti sia per i caregivers.

12) Bevans et al. (2010) hanno svolto uno studio longitudinale prospettico per valutare la fattibilità di un intervento educativo di problem-solving a pazienti e partner durante il trapianto e osservare le difficoltà dell'intervento educativo. I risultati suggeriscono che le diadi possono partecipare alla risoluzione dei problemi (PSE) durante il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e considerarla benefica; inoltre questo si è dimostrato utile quale occasione di confronto e di pensiero creativo con alti livelli di soddisfazione da parte dei partecipanti.

13) Gli studiosi PE Ferguson, CFC Jordens e NM Gilroy hanno effettuato uno studio con lo scopo di comprendere cosa i pazienti, familiari e amici conoscono riguardo il rischio di infezioni indotte da virus respiratori dopo il trapianto e le misure di prevenzione. Inoltre, hanno valutato un breve intervento educativo finalizzato ad aumentare la consapevolezza riguardo alle misure di prevenzione e ad accrescere l'adesione ai vaccini antinfluenzali da parte dei membri della famiglia. Su un campione di 205 pazienti destinati ad eseguire un trapianto di cellule staminali, prima della

sessione educativa, il 68% delle persone riteneva che un'influenza post trapianto potesse essere fatale; dopo l'educazione, l'87%.

L'11% era consapevole che la vaccinazione fosse una strategia di prevenzione e dopo l'intervento educativo la percentuale è salita al 58%.

Il 57% dei parenti e amici e il 76% dei pazienti, prima dell' intervento educativo, riteneva che la vaccinazione ai membri della famiglia potesse prevenire le infezioni; dopo l' intervento educativo, invece, le percentuali erano rispettivamente del 97% e 81%.

Lo studio ha quindi dimostrato che una breve sessione di formazione pre-trapianto, aumenta le conoscenze dei pazienti e dei familiari riguardo le infezioni da virus respiratori post trapianto e le misure per prevenirle, inclusa la vaccinazione ai membri della famiglia.

14) Queste linee guida (Tomblyn, M. Et al., 2009) hanno lo scopo di fornire raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni tra i riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Da queste raccomandazioni emerge l' importanza da parte dell' infermiere di educare i visitatori, nel periodo di ospedalizzazione, riguardo un' accurata igiene delle mani e l' utilizzo di guanti e mascherina per entrare nella camera; inoltre è importante educare il paziente e i caregivers prima del regime di condizionamento, per esempio per quanto riguarda una corretta igiene del cavo orale anche attraverso cure periodontali, l' alimentazione e la preparazione dei cibi.

15) Come riportato in questo caso di studio (Albrecht T. A. Et al., 2012) gli infermieri hanno un ruolo chiave nell'aiutare a riconoscere e a gestire il distress correlato alle patologie onco-ematologiche maligne. Questi hanno, inoltre, il compito di lavorare in modo interdisciplinare per garantire il supporto ai pazienti e ai famigliari che si trovano appunto a rischio di questo fenomeno.

Spesso questo disagio viene sottovalutato perché non viene riconosciuto e quindi non diagnosticato. Può inoltre portare a conseguenze negative come processi decisionali alterati, insoddisfazione dell'assistenza sanitaria e può influire anche sull'impatto del trattamento e sul recupero del paziente.

Da questo caso di studio sono state presentate le linee guida pratiche basate sull'evidenza per l' identificazione, la valutazione e la gestione del disagio correlato alle patologie onco-ematologiche maligne.

3.8 Discussione

L'analisi degli articoli scientifici ha messo in evidenza l'importanza della collaborazione interdisciplinare e degli interventi assistenziali sugli outcomes di cura del paziente. Ha permesso inoltre, di far emergere quali siano le indicazioni principali per il paziente e caregivers per gestire al meglio il periodo di neutropenia.

Giulia Giustinetti e Malgorzata Mikulska e Jeffrey Crawford et al. hanno messo in evidenza i rischi, le conseguenze e le nuove direzioni per la gestione della neutropenia indotta dalla chemioterapia: Giulia Giustinetti e Malgorzata Mikulska hanno riconosciuto nei pazienti che manifestano neutropenia, l'insorgenza di infezioni del flusso sanguigno (BSI) causate da diversi fattori di rischio come mucosite, presenza di CVC, colonizzazione batterica gastrointestinale e degenza ospedaliera prolungata.

Passaggi essenziali per prevenire questi fattori di rischio si sono rivelati: l'isolamento dei pazienti in stanze singole, l'osservanza delle precauzioni da contatto, delle procedure igieniche di base e la chemioprolifassi.

Mentre dallo studio di Jeffrey Crawford et al. è emerso che la neutropenia riduce i segni e sintomi dell'infezione; infatti i pazienti con neutropenia spesso possono presentare febbre come unico segno di infezione ed in questo contesto devono essere trattati in modo aggressivo, tipicamente con antibiotici per via endovenosa e ospedalizzazione, a causa del rischio di morte per infezione a rapida diffusione.

Un'altra risposta alla neutropenia è l'uso terapeutico del fattore stimolante le colonie (CSF); in merito a ciò, lo studio di Nicole Skoetz et al. non riporta evidenze rilevanti in relazione all'uso del G-CSF rispetto agli antibiotici; anzi pare che gli antibiotici siano più efficaci.

A tal proposito gli studi di Alberto A Carena et al. e Mical Paul et al. mettono in risalto l'utilità clinica degli antibiotici nella prevenzione delle infezioni in pazienti neutropenici: Alberto A Carena et al. ha dimostrato l'efficacia clinica della profilassi con fluorochinoloni, la quale ha portato a una riduzione dell'incidenza di mortalità.

Mentre lo studio di Mical Paul et al. evidenzia l'efficacia del trattamento con un nuovo singolo farmaco (monoterapia), appartenente alla classe di antibiotici beta-lattamici, che

migliora la sopravvivenza rispetto alla terapia combinata che aumenta gli effetti collaterali.

Inoltre, studi randomizzati controllati e studi comparativi prospettici hanno valutato l'efficacia della somministrazione di trasfusioni di granulociti per prevenire le infezioni. A tal proposito i risultati degli studi condotti da Lise J Estcourt et al. e Aditi Chakrabarti, Sarita Rani Jaiswal, Prakash Bhakuni, Suparno Chakrabarti et al. hanno portato a conclusioni contrastanti: mentre da un lato non ci sono prove sufficienti per rilevare una differenza nella mortalità dovuta a infezione tra le persone che ricevono trasfusioni profilattiche di granulociti e quelli che non lo fanno, dall'altro lato è emerso che le infusioni preventive di granulociti hanno portato a una migliore sopravvivenza globale nei pazienti colonizzati da CRGNB sottoposti a trapianto di cellule staminali.

Lo studio svolto da Elvira C van Dalen et al., uno dei più recenti, è stato condotto per determinare l'efficacia di una LBD rispetto a una dieta di controllo nel prevenire il verificarsi di infezioni e ridurre la mortalità correlata. Ne è emerso che al momento non ci sono prove da studi che dimostrino che l'uso di una dieta a basso contenuto di batteri prevenga le infezioni.

Ad oggi, però, per la prevenzione delle infezioni nel paziente neutropenico, si sono dimostrate veramente efficaci oltre la profilassi antibiotica anche misure preventive come l'igiene delle mani, l'igiene orale, l'igiene personale, l'isolamento protettivo e la preparazione del cibo.

A riguardo, anche dalla letteratura emerge questo aspetto; infatti negli articoli di Laura J Zitella et al., Tomblyn, M. Et al. e West, F., Mitchell S.A. viene evidenziata la capacità da parte dell'infermiere di spiegare l'importanza del lavaggio delle mani per la prevenzione delle infezioni; l'importanza dell'igiene personale lavando e asciugando accuratamente tutto il corpo, tamponando la cute e non sfregandola per prevenire eventuali lesioni e usando creme idratanti per ottimizzare la cura delle pelle; l'importanza dell'igiene del cavo orale usando uno spazzolino con setole morbide per diminuire il rischio di danneggiare la mucosa; l'importanza di come viene cucinato il cibo e di attuare restrizioni dietetiche per prevenire le infezioni da carni crude, frutti di mare, uova, frutta e verdura non lavata.

Altri aspetti molto importanti emersi dalla lettura di questi tre articoli sono: l'isolamento di pazienti immunocompromessi per ridurre il rischio d'infezione; il riconoscimento tempestivo di eventuali segni e sintomi d'infezione che possono verificarsi nella zona

del CVC e la limitazione delle visite a una persona alla volta muniti di dispositivi di protezione individuale per prevenire la trasmissione delle infezioni.

Tuttavia, gli operatori sanitari dovrebbero continuare a raccomandare ai pazienti neutropenici di evitare o ridurre al minimo l'esposizione a persone potenzialmente infettive. A tal proposito lo studio longitudinale prospettico di Ferguson et al. evidenzia come le infezioni da virus respiratorio dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche siano comuni. Tra le principali misure preventive sono state individuate l'evitare il contatto con individui infetti e la vaccinazione antinfluenzale; queste misure sono state però sottovalutate e a tale riguardo si è rivelata efficace una breve sessione educativa prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche che ha portato a una maggiore conoscenza sulle infezioni da virus respiratori post-trapianto e sulle misure per prevenirlo.

Bevans et al. (2010), hanno svolto anch'essi uno studio longitudinale prospettico dal quale è emerso che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche genera molteplici problemi e crea un carico e un disagio significativo sia per il paziente trapiantato che per il suo caregiver. A questo proposito si è ritenuto utile un intervento educativo di problem-solving rivolto sia ai pazienti sia ai caregiver per sostenerli e guidarli nella risoluzione dei problemi.

Infine Albrecht T. A. Et al. si sono concentrati sulla gestione dei pazienti con disagio correlato alla patologia onco-ematologica ed hanno affermato che gli interventi assistenziali variano a seconda del livello di angoscia che il paziente riferisce, nonché dei sintomi che sta vivendo. Di fronte a pazienti con un lieve disagio gli infermieri sviluppano uno stile di comunicazione empatico ed educativo, favoriscono l'insegnamento di tecniche di rilassamento e forniscono un elenco di risorse della comunità, gruppi di supporto e risorse online; mentre di fronte a qualsiasi paziente con sofferenza da moderata a grave l'infermiere fornisce cure di supporto durante il processo di consulenza o psicoterapia a cui il paziente è sottoposto.

Nonostante siano state considerate le maggiori misure preventive, ad oggi non tutti gli aspetti citati sono efficaci anzi, alcune metodiche saranno di particolare rilevanza e oggetto di future indagini.

3.9 Riflessioni e conclusioni

Con questo elaborato ho voluto redigere una sintesi di quanto la ricerca ha prodotto negli ultimi anni riguardo la prevenzione delle infezioni nel paziente neutropenico sottoposto a trapianto di cellule staminali.

Dalla revisione della letteratura effettuata, è emersa la duplice attività dell'infermiere in quanto da un lato gli studi analizzati hanno sottolineato l'importanza del ruolo infermieristico, quale protagonista e prescrittore, nell'educare, insegnare, supportare e incoraggiare il paziente neutropenico e la sua famiglia ad attuare comportamenti che riducano il rischio di incorrere nelle complicanze infettive.

L'educazione messa in atto in questo ambito non consiste in un mero passaggio di informazioni, ma implica l'instaurarsi di un'alleanza terapeutica, in cui il paziente è parte centrale della relazione. L'infermiere, infatti, attraverso il processo di empowerment è responsabile nel gestire e rendere il paziente e la sua famiglia informati, sensibili ed aderenti alle modalità di prevenzione delle infezioni dopo il trapianto di cellule staminali;

dall'altro lato, gli studi hanno mostrato la figura infermieristica in veste di collaboratore nella somministrazione della terapia preventiva con antibiotici, antivirali e antifungini. Questa terapia preventiva assieme alla somministrazione di trasfusioni di granulociti, di una terapia monofarmaco e di fattori di crescita si è rilevata un ottimo approccio per il controllo delle infezioni.

Considerata la duplice attività dell'infermiere, è anche importante sottolineare che l'obiettivo principale del professionista rimane il benessere del paziente, ottenuto sia attraverso il trattamento sia attraverso l'educazione alla prevenzione della malattia.

Per ottenere questo risultato è fondamentale valutare i bisogni assistenziali ed educativi del paziente e della sua famiglia, attorno ai quali l'infermiere deve costruire un progetto, condiviso dal malato, che si avvicina al vissuto e alla concezione di malattia del paziente, in modo che quest'ultimo veda l'infermiere come colui che si prende cura della sua malattia e non solo come collaboratore del medico. Per realizzare ciò è necessario che l'infermiere trasmetta certezza, sicurezza, fiducia, speranza e utilizzi una comunicazione educativa efficace basata su: un linguaggio appropriato e comprensibile, contenuti e informazioni precise, strategie educative come fare esempi e utilizzare immagini e tecniche di comunicazione tipiche della relazione d'aiuto e del counselling educativo.

Tutto ciò può migliorare la compliance e l'aderenza del paziente ad attuare comportamenti che giovino alla sua salute.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. “*Immunologia cellulare e molecolare*”. ELSEVIER, (2012).
- Albrecht T. A., Rosenzweig M. (2012). “*Management of Cancer-Related Distress in Patients with a Hematologic Malignancy.*” Miscellaneous Article. Journal of Hospice.
- Ascari e., Abbad. C.M., Bianchi T., Cazzola M., Cohen J.H.M., Ferri F, Llinares V.S., Parenzan L., Ramon J.B. “*Trapianto di midollo osseo*” Medicina e salute, fabbri editori, vol. 3, pp. 290 – 291.
- Banfi D. “*Cordone ombelicale: donazione pubblica o conservazione in banca privata?*” (2011).
- Bertelli G. “*Neutropenia*” (2020).
- Bevans M., Castro K., Prince P., Shelburne N., Prachenko O., Loscalzo M., Soeken K., Zabora J. “*An Individualized Dyadic Problem Solving Education Intervention for Patients and Family Caregivers During Allogeneic HSCT: A Feasibility Study*” (2010).
- Carena A.A., Jorge L., Bonvehí P., Temporiti E., Zárate MS., Herrera F. “*Profilaxis con levofloxacin en pacientes neutropénicos*”. Medicina (B Aires).2016; 76 (5): 295-303.
- Crawford J., Dale D.C., Lyman G.H. “*Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management.*” (2004).
- Di Martin H., M.D., “*Trapianto di cellule staminali emopoietiche*” (2018).
- Estcourt L.J., Stanworth S., Doree C., Blanco P., Hopewell S., Trivella M., Massey E. “*Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.*” Cochrane Database Syst Rev. (2015).
- Ferguson P. E., Jordens C. F. C., Gilroy N. M. (2010). “*Patient and family education in HSCT: improving awareness of respiratory virus infection and influenza vaccination. A descriptive study and brief intervention*”. Bone Marrow Transplantation.
- Gustinetti G., Mikulska M.. “*Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update.*” (2016).
- Jaiswal S.R., Bhakuni P., Bhagwati G., Joy A., Chakrabarti A., Chakrabarti S. “*Impact of Preemptive Granulocyte Infusions During Febrile Neutropenia in Patients Colonized with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Undergoing Haploidentical Transplantation*”. (2019)
- Kochanek M., Schalk E., von Bergwelt-Baildon M., Beutel G., Buchheidt D., Hentrich M., Henze L., Kiehl M., Liebrechts T., von Lilienfeld-Toal M., Classen A., Mellinghoff S., Penack O., Piepel C., Böll B. “*Management of sepsis in*

- neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)*". (2019).
- Mea R. "*Modello bifocale di Carpenito*" Nurseallface (2019).
 - Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., Grozinsky-Glasberg S., Soares-Weiser K., Leibovici L. "*Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia*". Cochrane Database Syst Rev. (2013).
 - Skoetz N., Bohlius J., Engert A., Monsef I., Blank O., Vehreschild J.J. "*Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy*". Cochrane Database Syst Rev. (2015).
 - Spaggiari Lorenzo. "*Focus Marzo 2019 – Le cellule staminali: storia e scoperta*" (2019).
 - Territo M. "*Neutropenia*". David Geffen School of Medicine at UCLA (2020).
 - Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., Gress R., Sepkowitz K., Storek J., Boeckh M. "*Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective.*" *Biology of Blood and Marrow Transplant.* (2009).
 - Van Dalen E.C., Mank A., Leclercq E., Mulder R.L., Davies M., Kersten M.J., van de Wetering MD. "*Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia*". Cochrane Database Syst Rev. (2012).
 - West F., Mitchell S.A. "*Evidence-based guidelines for the management of neutropenia following outpatient hematopoietic stem cell transplantation*". *Clin J Oncol Nurs.* (2004).
 - Zitella L.J., Friese C.R., Hauser J., Gobel B.H., Woolery M., O'Leary C., Andrews F.A. "*Putting evidence into practice: prevention of infection*". *Clin J Oncol Nurs.* (2006).

SITOGRAFIA

- <<https://www.lorenzospaggiari.com/2019/03/15/marzo2019-staminali2/>> ultimo accesso il 06/10/2020
- <<https://www.ail.it/patologie-e-terapie/patologie-ematologiche/linfomi/11-ail-area-medica/222-le-complicanze-del-trapianto-allogeneico#:~:text=LE%20INFEZIONI%20BATTERICHE%2C%20FUNGINE%20E%20VIRALI&text=Fattori%20di%20rischio%20delle%20infezioni,dei%20infociti%20B%20e%20T.>> ultimo accesso il 06/10/2020
- <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/immunologia-malattie-allergiche/trapianto/trapianto-di-cellule-staminali-emopoietiche#v8495103_it> ultimo accesso il 08/10/2020
- <<https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/info/informazioni-per-i-donatori/la-donazione-di-cellule-staminali-emopoietiche>> ultimo accesso il 12/10/2020
- <https://it.wikipedia.org/wiki/Complesso_maggiore_di_istocompatibilit%C3%A0> ultimo accesso il 09/10/2020
- <<https://www.humanitas.it/enciclopedia/glossario-immunologia/mhc>> ultimo accesso il 14/10/2020
- <<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/pediatria/cordone-ombelicale-donazione-pubblica-o-conservazione-banca-privata#:~:text=Il%20sangue%20contenente%20le%20staminali,se%20idoneo%2C%20per%20essere%20congelato.>> ultimo accesso il 14/10/2020
- <[https://www.ail.it/patologie-e-terapie/terapie/il-trapianto-autologo#:~:text=Il%20trapianto%20autologo%20di%20cellule%20staminali%20ematopoietiche%20\(CSE\)%20consiste%20nella,e%20ricevente%2C%20raccolte%20e%20congelate](https://www.ail.it/patologie-e-terapie/terapie/il-trapianto-autologo#:~:text=Il%20trapianto%20autologo%20di%20cellule%20staminali%20ematopoietiche%20(CSE)%20consiste%20nella,e%20ricevente%2C%20raccolte%20e%20congelate)> ultimo accesso il 16/10/2020
- <<https://www.blutstammzellspende.ch/it/informazioni-di-base/trapianto-allogeneico-e-autologo>> ultimo accesso il 16/10/2020
- <<https://trapiantodimidollo.weebly.com/alimentazione.html>> ultimo accesso il 16/10/2020
- <<https://www.fondazionequattropani.org/prevenire-le-infezioni-quando-si-ha-il-cancro-neutropenia/>> ultimo accesso il 13/10/2020
- <<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/leucopenia/neutropenia>> ultimo accesso il 19/10/2020

- <<https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/neutropenia.html>> ultimo accesso il 19/10/2020
- <https://it.wikipedia.org/wiki/Rigetto_di_trapianto#Prevenzione_e_cura> ultimo accesso il 19/10/2020
- <<https://futurehealthbiobank.com/it/blog/trattamento-della-graft-versus-host-disease-rigetto-in-caso-di-trapianto/>> ultimo accesso il 20/10/2020
- <<https://www.aimac.it/libretti-tumore/chemioterapia/potenziali-effetti-collaterali#capelli>> ultimo accesso il 20/10/2020
- <<https://www.nurseallface.com/2019/07/28/modello-bifocale-di-carpenito/>> ultimo accesso il 20/10/2020
- <<http://www.adoces.it/cosasono.htm>> ultimo accesso il 20/10/2020

RINGRAZIAMENTI

Questi tre anni di studio sono stati per me un alternarsi di gioie, paure, ansie e difficoltà, tutte emozioni forti che ho condiviso con le persone a me più care, le quali ora vorrei ringraziare.

Innanzitutto desidero ringraziare la mia relattrice, la Dottoressa Manocchi Katia, che nonostante la pesante situazione di questo periodo, mi ha aiutata durante la stesura dell'elaborato finale.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dottoressa Traini Tiziana, per i suoi consigli, la sua disponibilità e la pazienza che ha mostrato nei miei confronti.

Un grazie immenso va alla mia famiglia, mio padre Gianfranco e mia madre Gigliola, che mi hanno permesso di intraprendere questo importante percorso nonostante le incertezze iniziali.

Ringrazio sinceramente mia sorella Sara e mio cognato Alex che sono sempre stati al mio fianco e non hanno mai smesso di incoraggiarmi.

Ringrazio i miei nipotini per aver rallegrato le mie giornate buie.

Ringrazio i miei zii, in modo particolare Domenico e Romana, Luca e Rosalda che non hanno mai smesso di credere nelle mie capacità.

Un grazie speciale va a Marco, che da diversi anni è diventato un punto di riferimento nella mia vita. Nonostante la lontananza ha condiviso con me i miei pianti e le mie gioie e mi ha sostenuto con estrema pazienza e amore.

Ringrazio anche Severino e Graziella perché nonostante la distanza sono sempre stati al mio fianco.

Inoltre volevo ringraziare tutti i miei amici e amiche, in particolare Martina e Martino, che sono riusciti a farmi staccare un po' la testa da tutta l'ansia che mi opprimeva.

Infine ringrazio coloro che hanno condiviso personalmente con me questa bellissima esperienza, le mie amiche e compagne d'avventura: Fò, Vale, Luci, Glo, Ramata, Ale e Ila.

Grazie di cuore a tutti.

Chiara.