

P. Oliosio
P. Di Bartolomeo

Unità di Terapia Intensiva
Ematologica per il Trapianto
Emopoietico
Ospedale "S. Spirito",
Pescara, Italy

Terapia antiemetica e nutrizione parenterale totale



L'emesi indotta da chemioterapia (*Chemotherapy-induced nausea and vomiting*: CINV) rappresenta uno degli effetti collaterali più comuni e gravosi per il paziente sottoposto a terapia antineoplastica. I farmaci antitumorali sono classificati in base al loro potenziale emetogeno in 4 gruppi: rischio alto, moderato, basso e minimo (Tabella 1).¹

La CINV può essere distinta in 3 entità cliniche differenti: acuta, ritardata e anticipatoria, per ciascuna delle quali si possono individuare cause diverse e quindi prospettare trattamenti differenziati.

Fisiopatologia dell'emesi

Il riflesso del vomito è presente nella maggior parte delle specie animali e rappresenta un meccanismo di difesa contro l'ingestione di sostanze tossiche. Secondo le attuali conoscenze, la stimolazione dei recettori presenti nel sistema nervoso centrale (SNC) o nel tratto gastroenterico (GI) produce l'attivazione del "*Central pattern generator*" (CPG), situato nella formazione reticolare laterale del midollo allungato che coordina il processo dell'emesi. Gli stimoli afferiscono al CPG sia direttamente dai recettori del tratto GI (tramite il nervo vago), sia indirettamente attraverso la *chemore-*

ceptor trigger zone (CTZ). Questa regione situata nell'area postrema sul pavimento del IV ventricolo presenta recettori per vari neurotrasmettitori e viene attivata da diversi stimoli chimici presenti nel sangue e nel liquido cerebrospinale. Il meccanismo di induzione della CINV non è ancora completamente conosciuto: è stato ipotizzato che la chemioterapia (ChT) da un lato stimola direttamente la CTZ e dall'altro, promuove il rilascio di serotonina da parte delle cellule enterocromaffini localizzate nel tratto GI. La serotonina stimola a sua volta i recettori vagali afferenti della serotonina di tipo 3 (5-HT₃) localizzati nel tratto GI, nel nucleo del tratto solitario (NTS) del midollo allungato e nella CTZ. Sono stimolati, inoltre, i recettori della dopamina di tipo 2 (D₂), dell'istamina e della neurochinina-1 (NK-1). Fibre efferenti si proiettano dal complesso vagale dorsale al CPG e raggiunto un valore soglia, stimolano l'emesi. Altre ipotizzabili sorgenti di stimoli in grado di causare la CINV sono localizzate nel lobo temporale in corrispondenza del sistema limbico, in particolare nell'amigdala.

Agenti antiemetici

Antagonisti del recettore 5-HT₃

Negli anni '90 l'introduzione in commercio degli antagonisti del

Tabella 1.

Livello 1 Rischio minimo <10%	Livello 2 Rischio Basso 10-30%	Livello 3 Rischio Moderato 31-90%	Livello 4 Rischio Alto >90%
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatino	Carmustina, BCNU
Bleomicina	Citarabina (<1 g/m ²)	Ciclofosfamide (1.5 g/m ²)	Lomustina
Busulfano	Etoposide, Teniposide	Citarabina (>1 g/m ²)	Cisplatino
Cladribine	5-Fluorouracile	Daunorubicina	Ciclofosfamide (>1.5 g/m ²)
Chlorambucil	Gemcitabina	Doxorubicina	Dacarbazina, DTIC
Fludarabina	MTX (>100 mg/m ²)	Epirubicina	Mecloretamina
Idrossiurea	Mitomicina	Idarubicina	Pentostatina
Mercaptopurina	Mitoxantrone (<12 mg/m ²)	Melphalan	Streptozocina
Thioguanina	Tiohepa	Mitoxantrone (>12 mg/m ²)	Dactinomicina
Vinblastina	Topotecan	Ifosfamide	Actinomicina D
Vincristina	Transtuzumab	Irinotecan	
Vinorelbina		Oxaliplatino	

recettore 5-HT₃ ha rivoluzionato la gestione della CINV sia in monoterapia che in associazione con il desametasone. Sono attualmente disponibili diversi antagonisti 5-HT₃ che differiscono per affinità di legame al recettore e per emivita plasmatica. Gli antagonisti di prima generazione: ondansetron (*Zofran*[®]), granisetron (*Kytril*[®]), dolasetron (*Anzemet*[®]) e tropisetron (*Navoban*[®]) hanno rispettivamente un'emivita di 4, 9, 7 e 8 ore. Una recente meta-analisi, pubblicata nel 2007, ha confrontato l'efficacia delle quattro molecole di I generazione nella prevenzione della CINV acuta. Sono stati analizzati i dati relativi a 44 studi randomizzati per un totale di 12.343 pazienti trattati e la conclusione è stata che i quattro farmaci hanno una efficacia sostanzialmente sovrapponibile.² Sulla base dell'evidenza prodotta dalle revisioni sistematiche della letteratura, le linee guida ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) e NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) non identificano un farmaco di scelta, ma considerano l'intera categoria, farmaci di elezione nella profilassi della CINV acuta, sia in monoterapia, sia in associazione al desametasone,

grazie alla dimostrata efficacia (69-89% di RC nelle prime 24 ore) e all'alto profilo di sicurezza. Non altrettanto efficaci però si sono dimostrati nella prevenzione della CINV ritardata indotta da ChT moderatamente ed altamente emetizzante. Nel 2003 è stato approvato dalla FDA un nuovo antagonista 5-HT₃, il palonosetron (*Aloxi*[®]). Si distingue dai precedenti 5-HT₃ antagonisti per la maggior emivita (circa 40 ore) e la maggiore affinità recettoriale. Tre trials prospettici randomizzati condotti a doppio cieco hanno confrontato l'efficacia del palonosetron con l'ondansetron³ e il dolasetron nella prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a ChT moderatamente ed altamente⁴ emetogena. Tutti e tre i trials sono stati disegnati come studi di non inferiorità. Il palonosetron è risultato non inferiore all'ondansetron (RC 72% vs. 60,6%, +12,4%) e al dolasetron (RC 63% vs. 52,9%, +10,9%) nella prevenzione della CINV acuta dopo ChT a rischio emetogeno moderato e all'ondansetron (RC 64,7% vs. 55,8%) dopo ChT a rischio alto. L'effetto osservato a favore del palonosetron appariva ancora più evidente nel controllo dell'emesi ritardata (RC 74,1% vs. 55,1%, 54% vs. 38,7% e 42% vs. 28,6%). Il profilo di sicurezza si è

rivelato in linea con gli altri 5-HT₃ antagonisti (lieve cefalea, costipazione, transitorio aumento delle transaminasi) e non significativamente differente dal placebo.

Antagonisti del recettore NK-1

Rappresentano una nuova classe di antiemetici efficaci nella prevenzione della CINV. L'aprepitant, (*Emend*[®]) approvato dal FDA nel 2003, è il primo farmaco disponibile di questa classe. Due trials prospettici randomizzati di fase III sono stati condotti in pazienti sottoposti a ChT altamente emetizzante 5. Entrambi confrontavano una combinazione di 3 farmaci ondansetron + desametasone + aprepitant con la combinazione standard ondansetron + desametasone. Al termine dello studio è risultato un significativo miglior controllo dell'emesi acuta (RC 88% vs. 79%, $p=0.005$) e ritardata (RC 74% vs. 63%, $p=0.004$), nel gruppo di pazienti che aveva ricevuto aprepitant. L'aprepitant è disponibile solo in formulazione orale ed ha un metabolismo complesso, che avviene attraverso il citocromo P-450 3A4, la stessa via utilizzata dagli steroidi di cui provoca un aumento dell'emivita e richiede una riduzione (50-60%) della posologia. All'inizio del 2008 in USA e in Europa è stato approvato il *fosaprepitant*, un profarmaco idrosolubile che si converte in aprepitant dopo 30 minuti dall'infusione endovenosa.

Altri agenti a basso indice terapeutico

L'olanzapina (*Zyprexa*[®]) è un antipsicotico capace di antagonizzare numerosi neurorecettori: D1-D4, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT_{2a} 2c, alfa1 e istamina. Recentemente è stato utilizzato con successo in associazione a palonosetron e desametasone nella prevenzione della CINV in pazienti sottoposti a ChT ad alto rischio emetizzante (100% di RC nell'emesi acuta e 75% nella forma ritardata).⁶

Il lorazepam è una benzodiazepina dotata di modesto effetto antiemetico, ma di proprietà ansiolitiche che risultano utili nella prevenzione della CINV anticipatoria.

Profilassi della CINV in corso di trapianto di cellule staminali emopoietiche

Nonostante i progressi effettuati negli ultimi 20 anni, la CINV rappresenta ancora un problema in corso di trapianto. L'obiettivo principale del trattamento è la prevenzione completa della nausea e del vomito indotti dal regime di condizionamento che può essere considerato a tutti gli effetti una ChT ad alto rischio emetogeno. In corso di trapianto, inoltre, altre cause sono responsabili dell'emesi e sono rappresentate dall'utilizzo di una ChT *multi-day*, dalla somministrazione di precedenti cicli antineoplastici, dal concomitante trattamento con altri farmaci (antibiotici, oppiacei), dagli squilibri elettrolitici e metabolici (ipercalcemia, iponatremia, iperglicemia, uremia), dallo stato d'ansia del paziente. Pochi sono gli studi clinici realizzati esclusivamente in ambito trapiantologico⁷ (Tabella 2).

Secondo le linee guida tracciate da molte società internazionali (MASCC, ASCO, ESMO, NCCN), la terapia ottimale è rappresentata da una combinazione di 2-3 farmaci (Tabella 3): un antagonista 5-HT₃ + desametasone ± aprepitant, che appare fornire la migliore protezione, soprattutto nei confronti dell'emesi ritardata. In caso di emesi resistente è possibile cambiare l'antagonista 5-HT₃, ricorrere a un antagonista D2 (metoclopramide), aumentare la posologia del desametasone oppure considerare l'uso di una benzodiazepina (lorazepam) o di un antipsicotico (olanzapina), utili, questi ultimi, anche in caso di emesi anticipatoria.

Tabella 2. Terapia antiemetica in corso di trapianto.

	N° pazienti	Trattamento	RC	RC / RP
Vinet 1990	33	Ondansetron	15%	42%
Perez 1999	24	Ondansetron	4%	-
Climent 1998	30	Granisetron + desametasone	-	30%
Abbot 1999	26	Granisetron + desametasone	50%	98%
Barbounis 1999	31	Tropisetron + desametasone	-	75%
Ballen 2001	82	5-HT ₃ + desametasone	20%	-

Nutrizione parenterale in corso di trapianto di cellule staminali emopoietiche

La terapia nutrizionale di supporto ha oggi assunto un ruolo centrale nel prevenire la perdita di massa magra, assicurare il bilancio idroelettrolitico, aumentare la compliance e la sopravvivenza dei pazienti, in attesa di ripristinare una normale alimentazione.⁸ L'attuale utilizzo della NP si basa sullo studio di Weisdorf⁹ che per primo ha evidenziato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia a 3 anni da parte dei pazienti che ricevevano la NP rispetto al gruppo di controllo che riceveva solo

Tabella 3. Terapia antiemetica in corso di ChT ad alto rischio emetogeno.

EMESI ACUTA: 0-24 ore dall'inizio della ChT

Farmaco	Dose	
	Adulti	Bambini
Dolasetron	100 mg ev o 1,8 mg/kg	-
Granisetron	1 mg ev o 0,01 mg/Kg	-
Ondansetron	32 mg (max) ev/die o 0,45 mg/Kg	0,45 mg/kg (max 24 mg) / die
Tropisetron	5 mg ev	-
Palonosetron	0,25 mg ev	-
+	+	
Desametasone	20 mg o 12 mg se associato <i>aprepitant</i>	0,3 mg/kg (max 20 mg) / die
+	+	
Aprepitant	125 mg po q 1	-

EMESI RITARDATA: 24-120 ore dall'inizio della ChT

Desametasone	8 mg/12 h q 2-4,	0,3 mg/kg (max 20 mg) / die
+	8 mg/24 h se associato <i>aprepitant</i>	
Aprepitant	80 mg q 2-3	-
±	±	±
Lorazepam	0,5-2 mg ev o po / 6 h	0,03 mg/kg (max 2 mg) ev o po /6h

EMESI ANTICIPATORIA: insorge prima della ChT

Terapia comportamentale		
Lorazepam	0,5-2 mg ev o po /6 h (dalla sera prima)	0,03 mg/kg (max 2 mg) ev o po /6h
Olanzapina	5-10 mg po	-

liquidi con elettroliti e vitamine. Prima di instaurare un programma di NP occorre valutare lo stato nutrizionale del paziente, il grado di alimentazione e la tossicità GI legata al condizionamento. Qualsiasi deficit nutrizionale si ripercuote sulle riserve dell'organismo, localizzate principalmente nel tessuto adiposo (*riserve energetiche*) e nel tessuto muscolare (*riserve proteiche*). È possibile eseguire un'analisi quantitativa e qualitativa delle riserve mediante misurazioni antropometriche e mediante l'evidenziazione di un alterato turnover delle proteine, così da rilevare obiettivamente la presenza di malnutrizione e di definirne il tipo. I parametri più importanti da tenere costantemente presenti per il monitoraggio sono il bilancio idrico, quello proteico o bilancio azotato e quello elettrolitico. La ChT di condizionamento provoca nausea, vomito, mucosite del tratto oro faringeo e tossicità a livello GI che rendono impossibile l'alimentazione e richiedono un supporto nutrizionale possibilmente personalizzato in base alla fase del trapianto e alle condizioni cliniche del paziente. Durante il trapianto, infatti, si verifica un alterato metabolismo dei carboidrati e della funzionalità delle cellule β pancreatiche, con ridotta tolleranza al glucosio (terapia con CsA \pm steroidi, sepsi), un aumentato fabbisogno di proteine e un bilancio azotato negativo sintomo di un'aumentata perdita di proteine a livello intestinale e di massa muscolare a genesi multi fattoriale (malattia di base, regime di condizionamento, sepsi, GvHD). Meno frequenti sono le anomalie del metabolismo lipidico, se si eccettua un aumento del colesterolo e dei trigliceridi serici indotti dalla terapia con CsA. Si riscontrano, inoltre, deficit di vitamine e di oligoelementi (zinco in particolare) per mancata assunzione con l'alimentazione, malassorbimento o aumentato fabbisogno. Non esiste ancora uniformità di vedute su quando iniziare la NP. In corso di trapianto allogeneico si può instaurare già durante il con-

dizionamento (in caso di malnutrizione) oppure al giorno 1 post-trapianto e continuare per 2-3 settimane fino al ripristino di una adeguata alimentazione orale. In corso di autotrapianto non viene utilizzata di routine, ma solo in caso di mucosite severa e prolungata. Le attuali linee guida raccomandano un introito calorico bilanciato tra grassi e carboidrati, in quanto una NP priva di grassi può essere complicata da steatosi epatica, glicogenosi, ipertransaminasemia e ipertrigliceridemia. La richiesta energetica varia a seconda del tipo e della fase del trapianto, ma le attuali indicazioni consigliano di raggiungere il 130-150% del consumo energetico basale, mentre l'apporto calorico da fornire è di circa 30-35 kcal/kg/die. La principale fonte calorica è rappresentata dalle soluzioni di glucosio, che però non deve superare i 4-5 mg/kg/minuto nell'arco delle 24 ore. L'apporto proteico deve essere elevato, soprattutto in fase di attecchimento o in corso di GvHD e viene effettuato con soluzioni di aminoacidi essenziali e non, pari a circa 1.4-1.5 g/kg. Circa il 30-40% dell'energia totale non di origine proteica deve essere rappresentata dai lipidi (≤ 1 g/kg/die), particolarmente utili in caso di iperglicemia. Sono disponibili emulsioni lipidiche costituite da miscele di trigliceridi a catena lunga e media che hanno il vantaggio di essere maggiormente solubili, non accumularsi a livello del tessuto epatico ed adiposo e non essere utilizzate come substrato per la generazione di prostaglandine e leucotrieni, riducendo così lo stato infiammatorio e migliorando la risposta immunologica.

La somministrazione di oligoelementi e vitamine è indispensabile nelle NP.

Gli *oligoelementi* sono presenti in tutti i tessuti e la loro assenza provoca anomalie strutturali. Gli oligoelementi necessari sono 15, ma solo 7 sono indispensabili all'uomo: ferro, zinco, rame, cromo, selenio, iodio, cobalto.

Le *vitamine* sono catalizzatori essenziali che svolgono la loro funzione prevalentemente

come coenzima, sono sostanze particolarmente sensibili alla luce e al calore e dovrebbero essere somministrate separatamente.

La *glutamina* è un importante precursore della sintesi dei nucleotidi e rappresenta una sorgente immediatamente disponibile per le cellule in rapida divisione, come le cellule epiteliali. Molti trials clinici sono stati realizzati per valutare l'effetto protettivo sulla tossicità GI ed epatica, ma i risultati non sono stati univoci. Dati preliminari suggeriscono che l'infusione di 0,57 g/kg/die di glutamina può avere un potenziale effetto benefico nella prevenzione e trattamento della VOD, poiché aumenta la concentrazione epatica di glutazione proteggendo gli epatociti dallo stress ossidativo delle alte dosi di ChT. Un altro possibile effetto è dato dall'azione immunomodulatoria a livello del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale (lamina propria e placche di Peyer) dove sembra aumentare i livelli di IgA e delle citochine antinfiammatorie (IL-4, IL-10) e ridurre quelli delle citochine infiammatorie, favorendo così lo switch in senso Th2 dei linfociti. Tale effetto potrebbe essere responsabile della migliore sopravvivenza a 3 e 6 mesi (74% vs. 46%, $p=0.03$) e della ridotta mortalità GvHD-correlata riscontrata in alcuni studi.¹⁰

Conclusioni

La terapia di supporto è oggi considerata parte integrante della terapia dei pazienti sottoposti a trapianto. La possibilità che la somministrazione di specifici substrati nutrizionali,

quali lipidi e glutamina, durante la delicata fase di aplasia e ricostituzione emopoietica, possa influenzare la risposta stessa al trapianto appare affascinante e meritevole di ulteriori approfondimenti in trials clinici controllati.

Bibliografia

1. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-45.
2. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A metaanalysis comparing the efficacy of four 5HT-3 receptor antagonists for acute CINV. *Support Care Cancer* 2007;15:1023-33.
3. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vogt S, et al. Palonosetron improves prevention of CINV following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-7.
4. Aaspro MS, Grunberg SM, Mankhas GM et al. A phase III double blind randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing CINV following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-9.
5. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Chan CY. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000-6.
6. Navari RM, Einhorn LH, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007;15:1285-91.
7. Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J, Grunberg SM, Feyer P, Rittenberg C, et al. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer* 2005;13:112-6.
8. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-90.
9. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:833-8.
10. Da Gama Torres HO, Vilela AG, Da Cunha AS, et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1021-7.

A. Errico

SOD di Ematologia, sezione
TMO AOU Careggi,
Firenze, Italy

La gestione del catetere venoso centrale



Negli ultimi anni, il catetere venoso centrale (CVC) ha assunto un ruolo sempre più importante nell'attuazione di protocolli terapeutici complessi applicati a diverse patologie e nell'esecuzione di procedure invasive, un tempo effettuate solo in particolari reparti di terapia intensiva.

Il CVC viene utilizzato, durante la procedura trapiantologia, per diversi scopi che variano a seconda della fase che il paziente deve affrontare: inizialmente, l'accesso venoso risulta necessario per somministrare, durante la fase del condizionamento, la terapia citoreducitrice ad alto dosaggio; contemporaneamente, vengono infuse grandi quantità di liquidi e farmaci per il controllo degli effetti collaterali e tossici della terapia ablativa. Al termine della fase di Condizionamento, il catetere viene impiegato per l'infusione delle cellule staminali e successivamente, a causa degli effetti collaterali prodotti dalla terapia citostatica (quali mucosite, nausea, vomito, scialorrea e alterazioni del gusto) si rende spesso necessaria l'infusione della nutrizione parenterale totale. Durante le fasi successive di Aplasia e di Ripresa midollare, che seguono, l'accesso venoso viene impiegato, oltre che per la somministrazione di N.P.T., per l'infusione di farmaci quali elettroliti, emoderivati, antibiotici, cortisonici e immunosoppressivi

e per la monitorizzazione dei parametri ematochimici che è spesso richiesta quotidianamente per la durata del trattamento e poi con frequenza più saltuaria durante il follow up post-trapiantologico.

Talvolta le complicanze che seguono il trapianto di midollo, come la Graft Versus Host Disease (GVHD) o le infezioni sistemiche batteriche, funginee o virali, richiedono un nuovo ricovero del paziente e il riutilizzo a tutti gli effetti del catetere venoso centrale che spesso non è stato ancora rimosso.

Non esiste un CVC ideale per la procedura trapiantologica; spesso il paziente accede al trattamento con il presidio con cui ha effettuato i cicli di chemioterapia precedenti, negli altri casi la scelta del CVC è indirizzata da più variabili, quali il tipo di trapianto e la previsione degli eventuali trattamenti successivi, le caratteristiche fisiche-psichiche del paziente, e inoltre il know-how del posizionatore e degli infermieri che gestiranno il cvc; di non poca importanza è infine la disponibilità dell'ospedale nel fornire il presidio necessario.

Da un'indagine svolta dalla sezione infermieristica GITMO e presentata nel 2007 alla Riunione Nazionale emerge che, su 57 centri che hanno risposto, il 54% dei centri utilizza un CVC totalmente

Tabella 1.

Tipo di CVC	Centri	%
Port	31	54
Arrow o altro CVC a punta aperta in poliuretano)	30	53
Groshong	29	51
Hickman	19	33
Broviac	16	28
Hohn	11	19
PICC	5	9
Midline	3	5
GIS o PASV	1	2

impiantabile (Port), 30 centri, pari al 53% utilizzano un CVC non tunnelizzato a punta aperta in poliuretano e il 51% il CVC Groshong, in percentuali minori sono utilizzati gli altri tipi di cvc, un solo centro dichiarava di utilizzare CVC impregnati.

La particolare suscettibilità alle infezioni del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche, impone da parte del personale che gestisce il CVC una particolare attenzione nelle manovre relative al suo uso e mantenimento. I criteri per ottenere dei buoni risultati nella gestione degli accessi venosi sono diversi, fra questi l'istituzione di un gruppo di lavoro pluridisciplinare formato ed aggiornato, che sia in grado di elaborare ed implementare protocolli operativi che facciano riferimento alle più recenti evidenze scientifiche.

Le maggiori Commissioni Internazionali preposte a funzione di controllo e prevenzione delle infezioni hanno elaborato, in questi anni, delle Linee Guida;¹⁻³ queste fanno riferimento ai dispositivi intravascolari in maniera sostanziale e a volte esclusiva, visto l'importanza che riveste la prevenzione nella gestione dei sistemi utilizzati. L'analisi accurata dei recenti studi hanno permesso di evidenziare dei punti critici sui quali definire i propri suggerimenti:

La formazione e l'educazione degli operatori sanitari è uno degli aspetti fondamentali per ottenere risultati di buona pratica clinica; non è possibile gestire correttamente un presidio così delicato se non se ne conoscono le caratteristi-

che tecniche, i segni di malfunzionamento e di infezione e le corrette modalità di prevenzione e di cura. La formazione dovrebbe inoltre essere sempre seguita da una verifica sul campo in modo da valutare completamente la performance dell'infermiere. Dato che molto spesso i pazienti vengono dimessi con un cvc, non di meno importanza è la loro istruzione nel riconoscere i segni e i sintomi precoci di una infezione del CVC durante la permanenza a casa. La sorveglianza delle infezioni, messa in atto attraverso l'ispezione e la documentazione, è un altro degli aspetti basilari per attuare una corretta prevenzione delle infezioni del cvc. Il controllo del punto di fuoriuscita del CVC e l'integrità della medicazione devono avvenire tutti i giorni nei tempi e nel modo che il protocollo del centro trapianti avrà previsto, perché per ogni segno e/o sintomo evidenziato dovranno essere presi i relativi provvedimenti; l'ispezione può essere eseguita dall'infermiere che ha in cura il malato, ma questa sarà ancora più efficace se il malato verrà coinvolto e educato a provvedere ad una autoispezione quotidiana.

La documentazione degli interventi dei segni e sintomi osservati, oppure l'assenza di questi, dà un significato maggiore alla ispezione sistematica dato che consente di raccogliere le informazioni e segnalare gli interventi effettuati ad ogni operatore coinvolto nella gestione dei CVC.

L'igiene delle mani e il corretto uso dei guanti sono argomenti fondamentali di igiene ospedaliera, in quanto coinvolgono molte delle problematiche relative alle infezioni acquisite in ambiente sanitario. Tutte le linee guida suggeriscono un'accurata igiene delle mani, attraverso il loro lavaggio o l'utilizzo delle soluzioni disinfettanti alcoliche, prima dei passaggi più critici relativi al posizionamento e alla gestione degli accessi vascolari. Le Commissioni Internazionali sono inoltre concordi che l'utilizzo dei guanti non esime dal

lavaggio delle mani prima del loro uso; come di non meno importanza risulta l'utilizzo di guanti puliti o sterili per la medicazione del punto di fuoriuscita, la manipolazione delle linee infusive e la somministrazione di infusioni endovenose.

Le nuove tecnologie come strategie preventive

Per garantire una corretta gestione dei CVC è necessario, oltre che ad un costante aggiornamento delle evidenze scientifiche, anche una attenta visione dei nuovi prodotti che vengono messi a disposizione sul mercato sanitario; questi possono, in diversi casi, effettuando una valutazione attenta e critica, risolvere o ridurre le problematiche infettive e meccaniche che si possono presentare.

L'indagine GITMO del 2007 sulla gestione dei cvc, evidenziava come ad eccezione che per l'utilizzo delle pellicole trasparenti adesive, prodotti che ormai non possiamo neanche più considerare di recente introduzione, i centri trapianto non utilizzano per la gestione dei CVC nuove tecnologie

Sistemi di fissaggio senza punti di sutura

Oltre il 50% dei CVC utilizzati per la procedura trapiantologia necessita di un ancoraggio per mantenere il corretto posizionamento nel vaso venoso. Mentre alcuni CVC tunnellizzati richiedono questo fissaggio solo per i primi 20-30 giorni, tempo necessario per il fissaggio della cuffia in dacron al sottocute, i CVC non tunnellizzati, non essendo provvisti di tale cuffia, hanno la necessità dell'ancoraggio per tutto il tempo di permanenza. In ogni caso il fissaggio con punti di sutura ancorati alla cute frequentemente provocano lesioni cutanee o stati infiammatori sui quali è facile che si sovrapponga una colonizzazione batterica.

I sistemi "sutureless" permettono il fissaggio

Tabella 2.

	Centri	%
Biopatch	6	11
Sistemi di fissaggio [senza punti di sutura (sutureless)]	2	4
Pellicole trasparenti adesive	42	74
Clorexidina 2% in sol. Alcolica 70%	20	35
CVC trattati con rilascio di antibiotici o ioni	1	2

del CVC senza utilizzare come ancoraggio il filo di sutura fermato sulla cute del paziente; consentono di lasciare esposto alla ispezione il punto di fuoriuscita del CVC e il loro fissaggio è più rapido rispetto alla sutura dando al paziente massimo comfort. Il sistema è in pratica costituito da una base fortemente adesiva sulla quale vengono bloccate le alette del cvc. I sutureless al contrario di cerotti e suture, sono espressamente progettati per il fissaggio dei CVC a cui impediscono quei micromovimenti di 'va e vieni' o basculamento, che possono aumentare il rischio infettivo e trombotico.

Suggeriti per tutti gli accessi centrali a breve termine, e per tutti gli accessi a medio e lungo termine, sono particolarmente indicati per PICC e Midline, ma anche per Groshong e Hohn; sono inoltre suggeriti negli standards del Royal College of Nursing⁴ per la prevenzione della dislocazione del cvc.

I sutureless hanno però degli svantaggi: il loro costo è più elevato rispetto ai cerotti, sono da sostituire ogni 7-10 giorni, non sono applicabili se il catetere non ha aletta (Broviac, Hickman), e richiedono un minimo di know-how dell'operatore nel posizionamento.

Biopatch

È una medicazione antimicrobica indicata per ridurre l'incidenza di infezioni sistemiche (CRBSI) e infezioni locali legate all'utilizzo di dispositivi percutanei vascolari e non-vascolari.

Il presidio consiste in schiuma idrofilica assorbente in poliuretano, simile ad una spu-

gnetta di forma circolare, contenente clorexidina gluconato; sul lato superiore, per evitare inutile dispersione del principio attivo è coperta da una velina in silicone, anallergica e atossica, di colorazione azzurra, come indicatore del verso di applicazione.

Indicato per l'uso di dispositivi percutanei vascolari e non-vascolari come: cateteri venosi centrali, cateteri arteriosi, cateteri per dialisi, cateteri epidurali, PICC, Midline, drenaggi, fissatori esterni ortopedici; la medicazione ha capacità adsorbente ed è in grado di trattenere fluidi sino ad 8 volte il proprio peso. La sua attività antibatterica e antifungina crea una zona di inibizione intorno alla medicazione, riducendo mediamente di 100 volte la popolazione microbica rispetto ad un cerotto non medicato. È efficace contro: MRSA, VRE, *Staphylococcus Aurus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Candida Albicans*.

Il Biopatch si applica, dopo la normale medicazione, intorno al punto di fuoriuscita del CVC e può rimanere in sede circa sette giorni come la classica medicazione in poliuretano trasparente a cui è consigliabile l'abbinamento. La spugna dovrebbe essere posizionata in modo da essere completamente in contatto con la cute. L'incisione della spugnetta serve per lasciar posto al catetere e deve essere assolutamente evitato l'incastro del catetere tra la spugna e la pellicola trasparente che potrebbe facilitare l'accidentale rimozione del cvc.

La spugnetta è compatibile naturalmente con la clorexidina ma anche con lo iodopovidone e con l'alcool; è molto importante, in ogni caso, attendere che la cute sia completamente asciutta prima di posizionarla.

L'azione a lento rilascio e l'alto costo del Biopatch escludono il suo utilizzo nei CVC

medicati quotidianamente e in quelli con un cambio di medicazione inferiore ai 5-7 giorni.

La medicazione di clorexidina non è indicata per il trattamento delle ferite infette dato che la sua azione è esclusivamente preventiva.

Tegaderm CHG

Gli studi degli ultimi anni hanno confermato l'efficacia della clorexidina nel controllo e riduzione della carica batterica cutanea: da questo principio è stato sviluppato un nuovo prodotto presentato lo scorso aprile all'incontro annuale del SHEA⁵ (Society for Healthcare Epidemiology of America). Il presidio è una pellicola adesiva trasparente in poliuretano arricchita di clorexidina in gel (Tegaderm CHG). L'utilizzo di questo prodotto, al contrario di altri a lento rilascio di clorexidina, permette il controllo visivo del punto di fuoriuscita del catetere.

Conclusioni

La gestione del CVC nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche rimane una pratica necessaria ma particolarmente delicata dato l'alto rischio infettivo a cui questo tipo di paziente è predisposto. Una gestione a basso rischio infettivo richiede l'adozione di protocolli specifici e attuali, in linea con le più recenti raccomandazioni suggerite dalle linee guida, presenza di personale infermieristico in numero adeguato, correttamente preparato e aggiornato. L'adozione di nuovi presidi deve essere sempre fatta valutando il costo-beneficio e attraverso l'uso di strumenti di controllo e di registrazione che permettano analisi adeguate confrontare i risultati della propria gestione rispetto a quella di realtà simili e della recente bibliografia.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. "Guidelines for the prevention of intravascular-catheter-related infections". Morbidity and Mortality Weekly Report 2002;51(No. RR-10):1-29 [http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5110.pdf].
2. Pratt RJ, Pellowe CM et al. "Epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England." Journal Hospital Infection 2007;65 Suppl 1:S1-64.
3. Donelli G, Francolini I, Di Carlo V, Di Rosa R, Mastrilli F, Antonelli M, et al. Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali" – Istituto Superiore di sanità – Rapporti ISTISAN 02/34 – Roma, dicembre 2002.
4. Royal College of Nursing: "Standards for infusion therapy July 2003" www.rnc.org.uk
5. Maki D, Stahl J, Jacobson C, Pyrek J. A novel integrated chlorhexidine-impregnated transparent dressing for prevention of vascular catheter-related bloodstream infection: a prospective comparative study in healthy volunteers.

A. Olivieri

Unità Operativa di
Ematologia,
Azienda Ospedaliera
San Carlo-Potenza, Italy

Impiego dei fattori di crescita nel trapianto di cellule staminali emopoietiche



Fattori di crescita per la mobilitazione nel trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche

Negli ultimi anni l'uso delle cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe ha mostrato un incremento esponenziale, spiegabile da una parte dall'affinarsi delle tecniche trapiantologiche e dall'altra da un'ampliamento delle indicazioni cliniche. Dati dell'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) mostrano che nel 2006 in Europa sono stati effettuati 18.236 autotrapianti (pari al 63% dei trapianti totali) e solo il 2% dei primi trapianti è stato effettuato con cellule staminali emopoietiche da sangue midollare, mentre il 98% è stato effettuato con cellule staminali da sangue periferico. Per quanto riguarda le indicazioni cliniche, la maggior parte dei trapianti è stata effettuata in pazienti affetti da malattie linfoproliferative, a cui fanno seguito le leucemie acute, i tumori solidi e le patologie non neoplastiche. Molti studi randomizzati hanno dimostrato i vantaggi clinici dell'uso di CSE da sangue periferico rispetto al midollo. Questi vantaggi includono la riduzione del periodo di granulocitopenia, una più rapida ricostituzione immunologica, una riduzione della morbilità e mortalità correlate alla procedura e del periodo di ospedalizzazione. Ma la possibilità di effettuare tale trat-

tamento è legata alla capacità da parte del paziente di mobilitare e raccogliere un numero di cellule CD34⁺ sufficienti. La mobilitazione delle cellule staminali è parte essenziale dei programmi trapianto logici e generalmente viene effettuata mediante la somministrazione di fattore di crescita granulocitario (G-CSF), dopo una chemioterapia cosiddetta mobilizzante.¹ Il G-CSF e il GM-CSF sono state le prime citochine valutate per la mobilitazione dei progenitori ematopoietici (PBSC) dal midollo osseo nel sangue circolante. Il GM-CSF (*human granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) è meno maneggevole ed ha una tollerabilità inversamente correlata alla dose somministrata. Generalmente sono riportati sintomi come mialgie, febbre, dolori ossei, nausea, malessere, diarrea, cefalea, rash cutaneo, raramente associati a dosi pari a 250 mg/mq die o superiori. Il G-CSF solitamente è ben tollerato. L'effetto collaterale più comune è il dolore osseo dovuto all'aumento della massa midollare, variabile dal 15 al 39% dei pazienti che ricevono una dose pari a 5 mg/kg/die. Da un punto di vista biochimico, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina. Altri effetti collaterali includono la riacutiz-

zazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali, la sindrome di Sweet.²

Esistono due forme di G-CSF: il filgrastim, non glicosilato, e il lenograstim, glicosilato. La tollerabilità del pegfilgrastim è descritta sovrapponibile a quella del filgrastim. Occorre ricordare la recente introduzione della forma pegilata di G-CSF (pegfilgrastim), sintetizzata coniugando covalentemente il filgrastim e una molecola di glicole monometossipolietilenico (PEG), che ne riduce la clearance plasmatica.³

Nel corso degli anni vari regimi di mobilizzazione sono stati proposti ed utilizzati in pazienti affetti da diverse patologie, senza tuttavia identificare un regime di mobilizzazione ottimale. Sono attualmente allo studio nuovi fattori di crescita e nuovi schemi di mobilizzazione al fine di ottimizzare sia la dose di cellule raccolte, che il timing di raccolta, soprattutto in quei pazienti che risultano essere dei “cattivi” mobilizzatori. La maggior parte degli autori è concorde sul fatto che la dose ottimale in termini di cellule CD34⁺ per ottenere un attecchimento completo e stabile sia maggiore di 5x10⁶/kg.⁴

I fattori che possono essere associati al fallimento di una mobilizzazione sono numerosi: i più importanti

sono legati alla diagnosi e allo status di malattia, all’infiltrazione midollare e al numero di cicli chemioterapici ai quali il paziente è stato precedentemente sottoposto. Recenti indicazioni dell’ASCO favoriscono l’uso dei fattori di crescita in associazione con la chemioterapia per la mobilizzazione delle PBSC autologhe, per una maggiore efficacia e per un più rapido recupero emopoietico. La dose di rHu-GSF utilizzata da sola per la mobilizzazione di cellule staminali varia da 3 a 24 mg/kg/die. Tuttavia la dose raccomandata è di 10 mg/kg/die. Quando associato alla chemioterapia, una dose maggiore ha dimostrato un vantaggio in termini di numero di CD34⁺ raccolte ma nessuna differenza in termini di mor-

bidità, così da confermare come dose standard i 5 mg/kg/die.⁵ Una dose superiore potrebbe essere indicata nei pazienti fortemente pretrattati. In conclusione per la mobilizzazione di cellule staminali periferiche è indicata l’associazione di chemioterapia seguita da G-CSF alla dose di 5 mg/kg/die; nel caso in cui il G-CSF sia utilizzato senza chemioterapia la dose raccomandata è di 10 mg/kg/die (livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A)

Fattori di crescita per la mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche nel donatore sano

I GF sono correntemente utilizzati anche per la mobilizzazione delle cellule staminali di donatori sani.⁶ Il G-CSF viene preferito al GM-CSF oltre che per la sua maggiore capacità mobilizzante anche per il profilo tossico più favorevole. A causa della stimolazione che produce nel midollo osseo, può provocare alcuni disturbi, solitamente di lieve o moderata entità, ben controllabili con comuni antidolorifici. I disturbi che più comunemente si possono avvertire sono: febbre o febbre (anche 38°C), cefalea, dolori ossei di diversa entità (soprattutto al bacino, alla schiena, agli arti), senso di affaticamento e talora perdita di appetito. Tali disturbi scompaiono rapidamente alla sospensione del trattamento e non lasciano sequele. Il rischio di mortalità associato alla mobilizzazione di PBSC e alla loro raccolta (incidenti cerebro-vascolari, rotture di milza e ischemia miocardica) in soggetti sani e non in età avanzata è molto basso, seppur non nullo. Non vi sono ad oggi evidenze tali da far considerare questo rischio superiore a quello inerente la raccolta di cellule staminali midollari. La somministrazione di G-CSF è peraltro indispensabile per poter raccogliere le cellule staminali dal sangue periferico invece che dal midollo osseo. Il G-CSF viene somministrato

alla dose variabile tra 5 e 16 mg/kg per 5 o 6 giorni. Esiste una correlazione dose-risposta nell'ambito di variazioni tra 3 e 30 mg/kg di peso corporeo. La doppia somministrazione giornaliera di 12 mg/kg (con raccolta al giorno 4) è preferibile alla somministrazione di 10 mg/kg unica (con raccolta il giorno 5) per il più alto numero di cellule CD34⁺ raccolte e per il minor numero di sedute di leucaferesi richieste, anche se con maggiori effetti collaterali. Il miglior compromesso in questo senso sembra essere l'utilizzo di una dose pari a 5 mg/kg due volte al giorno con raccolta al giorno 5. Con dosi superiori esiste infatti un rischio di marcate leucocitosi (>70x10⁹/L) e transitorie neutropenie, linfocitopenie, asintomatiche e autolimitanti. In caso di valori di piastrine <70x10⁹/L prima della seduta di aferesi, la procedura non deve essere effettuata. Altre condizioni che controindicano la raccolta nel donatore sono: presenza o predisposizioni a trombosi venose profonde, nota o sospetta aterosclerosi, malattie autoimmuni, pregresse neoplasie trattate con chemio radioterapia.⁷⁻⁹ Per la mobilizzazione di cellule staminali periferiche nel donatore sano è indicata la somministrazione di G-CSF alla dose di 10 mg/kg/die (diviso in 2 somministrazioni) con raccolta al giorno (Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A).

Fattori di crescita dopo trapianto autologo o allogenico per l'accelerazione dell'engraftment

Trapianto autologo di midollo osseo

Il recupero emopoietico dopo trapianto di midollo autologo è accelerato dalla somministrazione di GM o G-CSF. Nel caso di trapianto di midollo il G-CSF dovrebbe essere iniziato dal giorno +1 o +5 alla dose di 5 mg/kg/die e sospeso una volta raggiunto e mantenuto il valore di neutrofili pari a 1000/mL. L'utilizzo

del G-CSF riduce significativamente la durata della neutropenia e il periodo di ospedalizzazione.

Trapianto allogenico di midollo osseo

Il vantaggio dell'uso dei CSF è evidente anche dopo il trapianto di midollo allogenico con una riduzione significativa del tempo di recupero dei neutrofili, dell'incidenza di infezioni, del grado di mucosite e della durata dell'ospedalizzazione. Non sembra aumentata l'incidenza di GVH.¹⁰

La somministrazione di G-CSF dopo trapianto di midollo allogenico è generalmente indicata a partire dal giorno +1 alla dose di 5 mg/kg/die se nella profilassi della GvHD non è inserito il methotrexate. Se è utilizzato il methotrexate, il G-CSF deve essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose (livello di evidenza: II; grado di raccomandazione: A).

Trapianto di cellule staminali periferiche autologhe

Nel caso della chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di PBSC, i dati disponibili non sono ancora conclusivi. I risultati complessivi di studi randomizzati e non, evidenziano un miglioramento variabile nel recupero dei neutrofili, senza un significativo impatto sul recupero delle piastrine, sulla morbilità e mortalità.^{11,12} Vi sono dati che indicano un effetto sinergico nella somministrazione di G-CSF associato ad eritropoietina nella riduzione sia dei tempi di engraftment che delle necessità trasfusionali.¹³ Dati più recenti suggeriscono l'equivalenza tra somministrazione giornaliera di G-CSF e G-CSF PEGilato sia nei tempi di attecchimento che nella riduzione delle complicanze infettive durante la fase aplastica post-trapianto.³ Nessuno studio evidenzia una riduzione nella durata della febbre. Tuttavia le linee guida dell'ASCO, recentemente pubblicate, sottolineano i benefici clinici ottenuti dall'utilizzo del fattore di crescita nei primi 5 giorni dalla reinfusione. Non sembra esserci

nessuna differenza nella durata della febbre, nell'utilizzo dell'antibioticoterapia, nell'incidenza di setticemia o nell'ospedalizzazione se il G-CSF viene iniziato al giorno 0 piuttosto che dilazionato. Pertanto si suggerisce generalmente di iniziare la somministrazione del G-CSF a partire dal giorno +5 alla dose di 5 mg/kg/die (livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: B).

Trapianto di cellule staminali periferiche allogeniche

Anche nel trapianto allogenico i dati disponibili sono incerti. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio randomizzato (filgrastim vs. placebo) dopo reinfusione di PBSC allogeniche. Mentre la differenza nel recupero dei neutrofili è statisticamente significativa (11 giorni vs. 15 giorni, $p=0.0082$), non si evidenzia nessun vantaggio in termini di recupero piastrinico (13 giorni vs. 15.5 giorni, $p=0.79$), supporto trasfusionale, incidenza di GVHD e mortalità a 100 giorni. L'inizio del trattamento al giorno +6 o +9 dalla reinfusione non comporta nessuna conseguenza in termini di infezioni e/o di recupero ematologico, ma solo un beneficio economico.^{14,15} Pertanto la scelta della somministrazione o meno di G-CSF è a discrezione del clinico (livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: B).

Bibliografia

1. McQuaker IG, Hunter AE, Pacey S, Haynes AP, Iqbal A, Russell NH. Low-dose filgrastim significantly enhances neutrophil recovery following autologous peripheral-blood stem-cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders: evidence for clinical and economic benefit. *J Clin Oncol* 1997;15:451-7.
2. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidencebased, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558.
3. Jagasia MH, Greer JP, Morgan DS, Mineishi S, Kassim AA, Ruffner KL, et al. Pegfilgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant: phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1165-9.
4. Olivieri A, Offidani M, Montanari M, Ciniero L, Cantori I, Ombrosi L, et al. Factors affecting hemopoietic recovery after high-dose therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a single center experience. *Haematologica* 1998;83:329-37.
5. Demirer T, Ayli M, Ozcan M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002;116:468.
6. Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, et al. GCSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: Safety, kinetics of mobilization and composition of the graft. *Br J Haematol* 1994;87:609.
7. Anderlini P, Körbling M, Dale D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. *Blood* 1997;90:903.
8. Engelhardt M, Bertz H, Afting M, et al. High-versus standard dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34+ immunoselection. *J Clin Oncol* 1999;17:2160.
9. Kröger N, Renges H, Krüger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000;111:761.
10. Nemunatis J. Use of haematopoietic growth factors in marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1994;6:139.
11. Spitzer G, Adkins D, Spencer V et al. Randomized study of growth factors post-peripheral blood stem cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. *J Clin Oncol* 1994;12:661.
12. Klumpp TR, Mangan KM, Goldberg SL. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem cell transplantation: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1323.
13. Olivieri A, Scortechini I, Capelli D, Montanari M, Lucesole M, Gini G, et al. Combined administration of alpha-erythropoietin and filgrastim can improve the outcome and cost balance of autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:693-702.
14. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, et al. Controlled trial of filgrastim for acceleration of neutrophil recovery after allogeneic blood stem cell transplantation from human leucocyte antigen-matched related donors. *Blood* 2001;97:3405.
15. Himmelmann B, Himmelmann A, Furrer K, et al. Late G-CSF after allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation: a prospective controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:491.

G. Gentile

Dipartimento di
Biotecnologie Cellulari
ed Ematologia
La Sapienza Università di
Roma, Italy

Prevenzione e terapia delle infezioni batteriche e fungine



Le infezioni rappresentano ancora oggi un limite al successo del trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT). Almeno il 10% di tutte le morti dopo HSCT sono state correlate all'insorgenza di infezioni e l'incidenza cumulativa delle morti causate da infezioni in pazienti che hanno ricevuto HSCT da 10 anni è stata dimostrata nel 5% dei casi.¹ Inoltre, è stato documentato che le infezioni rappresentano il 2-3% di tutte le cause di morte fino a oltre 10 anni dopo aver ricevuto HSCT;¹ solo la metà delle morti per cause infettive avvengono entro 3 mesi dal trapianto e il 7% delle infezioni letali (principalmente le infezioni batteriche) si manifestano entro il primo mese dal trapianto (fase di neutropenia). Negli ultimi 20 anni è stata osservata una significativa riduzione di morti per cause infettive.¹ Tuttavia, le percentuali di pazienti deceduti per infezioni (batterica, fungina, virale e parassitaria) e il tempo mediano di sviluppo di infezioni mortali dopo trapianto non si sono modificati.¹

Prevenzione e terapia delle infezioni batteriche

Le più frequenti e clinicamente rilevanti infezioni batteriche documentate tra i pazienti riceventi HSCT sono rappresentate dalle batteriemie e dalle localizza-

zioni d'organo quali ad esempio le polmoniti. La conoscenza dell'epidemiologia dei batteri (etiologia, frequenza di presentazione, sensibilità agli antibatterici) in relazione alle differenti fasi post-trapianto è assolutamente rilevante per la gestione del paziente ricevente HSCT sia esso adulto che bambino.

Studi recenti^{2,3} dimostrano che ancora oggi le batteriemie rappresentano una rilevante causa di morbidità e mortalità per i pazienti riceventi HSCT. Circa il 40-50% dei pazienti riceventi HSCT hanno sviluppato una batteriemia, causata prevalentemente da batteri Gram+ (esempio *Stafilococcus coagulans* negativi, e *Stafilococcus aureus*), ma anche da batteri Gram-, frequentemente non fermentanti (esempio *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).^{2,3} In aggiunta, i batteri Gram negativi non fermentanti sembrano conferire al paziente ricevente HSCT una prognosi peggiore rispetto alle altre batteriemie da Gram negativi e positivi.² La presenza di catetere venoso centrale, le mucositi, le neutropenia, l'età del paziente, il tipo di donatore (famigliare non famigliare), il grado di match di HLA (completo o parziale), la presenza di GVHD acuta o cronica rappresentano tutti a vario grado dei fattori di rischio per lo sviluppo di gravi infezioni batteriche.

Prevenzione

La prevenzione delle infezioni batteriche in individui con malattie ematologiche maligne e con neutropenia è stata ed è oggetto di dibattito scientifico da molti anni. Recentemente un rilevante studio (doppio cieco, randomizzato, placebo controllato) condotto su pazienti con leucemia acuta o con linfomi/tumori solidi sottoposti ad HSCT (autotrapianto) eseguito dal Gruppo GIMEMA⁴ ha dimostrato che la profilassi con fluorchinoloni (levofloxacina 500 mg/die) previene l'insorgenza delle infezioni batteriche (inclusi batteri Gram negativi, Gram positivi e sepsi causate da Gram negativi) e riduce la mortalità (totale e quella correlata ad infezioni) nei pazienti trattati con levofloxacina rispetto ai pazienti ricevuti placebo. Uno dei problemi correlati all'uso della profilassi con fluorchinoloni è rappresentato dall'emergenza di ceppi di batteri resistenti, in particolare di Gram negativi (9%) (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*) e di Gram positivi (3%) (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente). Dati estrapolati da vari studi di meta analisi mostrano che l'incrementata resistenza di batteri ai fluorchinoloni riflette le pressioni selettive esercitate da questi antibiotici sulla flora microbica endogena, piuttosto che la disseminazione di ceppi fluorochinolone resistenti nella popolazione generale. Di fatti, la resistenza ai fluorochinoloni è un fenomeno multi-clonale e reversibile. È rilevante ricordare che la fluorochinolone resistenza non è stata associata a prognosi clinica sfavorevole quali morbidità o mortalità.⁴

Le linee guida della Conferenza Europea sulle Infezioni nei Pazienti Leucemici (ECIL-1)⁵ assegna il massimo grado (AI) di raccomandazione al l'uso di levofloxacina (500 mg/die) o ciprofloxacina (500 mg, due volte al di), mentre ofloxacina (200-300 mg/ due volte al di) e norfloxacina (400 mg/ due volte al di) hanno ricevuto una raccomandazione di livello minore (raccomandazione BI).

L'indicazione è quella di somministrare fluorochinoloni a pazienti non febbrili ad alto rischio di infezioni con neutropenia profonda (<100/mm³) e di lunga durata (>7 giorni). La profilassi dovrebbe essere iniziata contemporaneamente con la chemioterapia e continuata fino alla risoluzione della neutropenia o alla somministrazione della terapia empirica antibatterica iniziata per neutropenia febbrile (raccomandazione AII).

Terapia

L'obiettivo principale della terapia antibiotica empirica è il controllo delle infezioni da Gram-negativi. In particolare, deve essere sempre utilizzato un antibatterico dotato di attività antipseudomonas. La conoscenza dell'epidemiologia locale, della sensibilità agli antibiotici e della diffusione di batteri multiresistenti sono fattori rilevanti nella scelta del trattamento empirico della neutropenia febbrile; altre importanti caratteristiche sono il basso costo e la tossicità (epatica o renale). Particolare attenzione va posta all'uso in combinazione di ciclosporina, vancomicina, aminoglicosidi e amphotericina B, per evitare tossicità renale.

Terapia di associazione, monoterapia e ruolo degli aminoglicosidi

La combinazione di un antibiotico beta-lattamico dotato di attività anti-*Pseudomonas* e un aminoglicoside ha rappresentato per molti anni il migliore trattamento antibiotico empirico della neutropenia febbrile: ampio spettro di attività, attività battericida, sinergismo d'azione nei confronti dei batteri Gram-negativi (soprattutto *Pseudomonas aeruginosa*) e la prevenzione dell'emergenza delle resistenze antibiotiche sono stati considerati i principali vantaggi dell'uso di una combinazione antibiotica. La tossicità degli aminoglicosidi, nefrotossicità ed ototossicità, ne costituiscono il principale inconveniente.

La disponibilità di nuovi antibiotici beta-lattamici dotati di ampio spettro d'azione e di attività battericida e l'incremento dei batteri Gram-positivi come causa di infezione nei pazienti neutropenici, hanno messo in discussione l'uso degli aminoglicosidi. Studi clinici randomizzati e controllati, hanno dimostrato che la monoterapia costituita da una cefalosporina di terza o quarta generazione (ceftazidime, cefpirome, cefepime), o da un carbapenemico (imipenem-cilastatina, meropenem) o da una penicillina anti-pseudomonas associata ad un inibitore delle beta-lattamasi (piperacillina-tazobactam) è risultata altrettanto efficace e meno tossica della associazione antibiotica tra un beta-lattamico ed un aminoglicoside.

Le Linee Guida europee, ECIL 1⁶ hanno evidenziato che: 1) l'efficacia della monoterapia e della terapia di combinazione era sovrapponibile (raccomandazione A1), 2) la combinazione betalattamico più aminoglicoside è più nefrotossica e ototossica rispetto alla monoterapia con beta-lattamico (A1), 3) la combinazione beta-lattamico più amino glicoside è indicata in pazienti con sepsi grave, con shock settico o in pazienti con elevato sospetto di infezioni da Gram negativi resistenti (CIII)

Uso empirico degli antibiotici anti-Gram-positivi nella neutropenia febbrile

Le Linee Guida europee, ECIL 1⁷ suggeriscono che: 1) non vi sono vantaggi nell'inclusione di un glicopeptide (teicoplanina o vancomicina) nel trattamento empirico iniziale dell'episodio febbrile e in caso di persistenza di febbre nei pazienti neutropenici (raccomandazione 1D); 2) l'utilizzo empirico dei glicopeptidi può essere giustificato in alcune situazioni specifiche (raccomandazione CIII): a) predominanza nell'epidemiologia dell'ospedale di Gram-positivi resistenti (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, o streptococchi resistenti alla penicillina), b) in presenza di sepsi gravi o shock settico, c) l'evidenza di

un'infezione della cute o dei tessuti molli, compresa l'infezione del tunnel sottocutaneo del catetere venoso centrale. Gli eventi avversi dei glicopeptidi sono rappresentati soprattutto da nefrotossicità ed eruzioni cutanee.

Nuove opzioni terapeutiche

A causa dell'emergenza di infezioni nosocomiali sostenute da batteri multiresistenti sia gram-positivi che gram-negativi è necessario utilizzare nuovi antibiotici, pur non essendo ancora disponibili in letteratura dati definitivi riguardanti il loro uso nei pazienti con neoplasie ematologiche sottoposti a chemioterapia convenzionale o HSCT.

Il linezolid è un antibiotico efficace nelle infezioni da gram-positivi resistenti, è attivo nei confronti di *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile/resistente, stafilococchi coagulasi-negativi meticillino sensibili/resistenti, stafilococchi coagulasi-negativi con ridotta sensibilità/resistenti ai glicopeptidi, enterococchi vancomicina-sensibili/resistenti, *Nocardia*, *Listeria* e bacilli gram-positivi. È efficace nelle infezioni dei tessuti molli, nelle polmoniti comunitarie e nosocomiali. La somministrazione di linezolid è associata a tossicità ematologica reversibile (trombocitopenia, anemia) ed all'insorgenza di neuropatia periferica.

La daptomicina è dotata di attività battericida nei confronti dei batteri Gram positivi, *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile/resistente, stafilococchi coagulasi-negativi meticillino sensibili/resistenti, stafilococchi coagulasi-negativi con ridotta sensibilità/resistenti ai glicopeptidi, enterococchi vancomicina sensibili/resistenti. La daptomicina ha una lunga emivita che permette la monosomministrazione giornaliera. La daptomicina si è dimostrata efficace nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile/resistente di cute e tessuti molli ma soprattutto nelle sepsi e nel trattamento dell'endocardite, è controindicata nel trattamento delle polmoniti

poiché viene inibita dal surfattante.

La tigeciclina possiede un ampio spettro d'azione nei confronti di batteri gram-positivi e gram-negativi. La tigeciclina è attiva nei confronti dei bacilli gram-negativi resistenti in particolare di enterobatteri produttori di ESBL e di *S. maltophilia* che rappresentano un problema emergente nei pazienti emato-oncologici. Tuttavia, non essendo attiva nei confronti di *P. aeruginosa*, non può essere utilizzata in monoterapia antibiotica empirica della neutropenia febbrile. È attiva nei confronti di Gram-positivi resistenti, dei microrganismi atipici e dei batteri anaerobi. La tigeciclina ha un'eccellente distribuzione tissutale, è in grado di penetrare a livello del biofilm prodotto dagli stafilococchi sui corpi estranei ed è risultata efficace nel trattamento di infezioni cutanee gravi e sepsi intra-addominali. Non ci sono al momento esperienze controllate nei pazienti immunocompromessi e neutropenici.

Infezioni fungine

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono associate con un sostanziale e crescente livello di rischio di morbidità e mortalità tra i pazienti riceventi HSCT.^{8,9} L'incidenza di IFI oscilla tra il 15% e il 25% tra i pazienti riceventi allo-trapianto e il 39% per i pazienti affetti da GVHD.^{8,9} Pazienti riceventi trapianto autologo hanno una incidenza di IFI minore (2-6%).⁸

Un incremento di incidenza di IFI è osservata in pazienti sottoposti a: (i) trapianto da donatore non correlato; (ii) trapianto di cellule staminali da cordone ombelicale; (iii) trapianto non mieloablato; (iv) infusione di linfociti del donatore; (v) trapianto con deplezione T-cellulare.¹⁰ Fattori di rischio per lo sviluppo di IFI in pazienti riceventi HSCT sono: 1) l'età maggiore di 40 anni, 2) chemioterapia mieloablato, 3) dose di cellule staminali $\leq 2 \times 10^8$ /kg, 4) precedente storia di splenectomia, 5) infe-

zione fungina o esposizione ambientale, 6) cancro in fase attiva, 7) durata di neutropenia maggiore di 10 giorni, 7) manipolazione di cellule staminali, 8) sieropositività per CMV, 9) donatore mismatched o non correlato, 10) precedenti mucositi, 11) grave GVHD.⁸

Agenti causali delle infezioni fungine

Le infezioni da *Candida spp.* rimangono ancora oggi una importante causa di morbidità e mortalità durante il periodo di preattecchimento.⁸ Le specie di *Candida non-albicans* sono isolate sempre più frequentemente dal sangue e sono responsabili per il 40-70% delle infezioni in pazienti riceventi HSCT.¹⁰

Nel periodo post-attecchimento, *Aspergillus spp.* è diventato il patogeno fungino più frequentemente isolato e caratterizzato da una mortalità che ancora oggi è del 70%.^{8,9} In pazienti riceventi allo-HSCT, il rischio per lo sviluppo di aspergillosi invasiva oscilla tra il 3% e il 20%, mentre il rischio è meno del 2% in riceventi HSCT autologo.^{8,9} Una distribuzione bimodale delle infezioni invasive da *Aspergillus* è stata osservata, in particolare sono stati osservati un picco precoce (preattecchimento, mediana 16 giorni dopo HSCT) e un picco tardivo (postattecchimento, mediana 96 giorni dopo HSCT).¹⁰ Altre forme di IFI sono date meno frequentemente da *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e da zigomiceti,^{9,10} tuttavia, la mortalità associata a tali IFI è elevata, circa 80-90%.¹⁰

Profilassi

La profilassi è particolarmente indicata per i gruppi di pazienti ad alto rischio di IFI quali quelli riceventi HSCT. Il rationale per la profilassi è basato principalmente su tre aspetti: 1) correlazione tra colonizzazione e successivo sviluppo di IFI, 2) elevato costo economico della terapia di una IFI sospetta o confermata rispetto al costo della profilassi, 3) impatto della profilassi sulla prognosi dei malati. Il

principale svantaggio della profilassi è rappresentato dall'esposizione di numerosi pazienti (che potrebbero non aver bisogno di alcuna terapia antifungina) agli effetti tossici di farmaci; inoltre, vi è il timore che possano emergere ceppi fungini resistenti.

Le linee guida Europee [ECIL 1¹¹ e 2, 2007] riguardo la profilassi antifungina in pazienti riceventi allo-HSCT raccomandano l'uso di: 1) fluconazolo 400 mg/die (via endovenosa o orale) (raccomandazione A1); 2) itraconazolo 200 mg/EV seguito da soluzione orale (200 mg ogni 12 ore) (raccomandazione B1, l'uso di questo farmaco può essere limitato dall'interazione con altri farmaci e/o dalla tollerabilità del paziente); 3) posaconazolo 200 mg/per os/3 volte al di (raccomandazione A1); 4) micafungin 50 mg/die/ev (raccomandazione C1); 5) polieni ev: comprende basse dosi di amfotericina B e formulazioni lipidiche (raccomandazione C1, mentre la raccomandazione per amfotericina B aerosol è D1). La durata della profilassi dovrebbe essere continuata fino al giorno +75 dopo HSCT o fino alla durata dell'immunodepressione.¹¹

Terapia empirica e pre-emptive

La terapia empirica è una strategia terapeutica che si applica al paziente con febbre persistente malgrado la somministrazione di antibiotici a largo spettro e non presenta segni o sintomi di infezione. Il rationale della somministrazione della terapia empirica antifungina precoce è legato al fatto che la febbre è spesso l'unico segno precoce di IFI e che le IFI clinicamente occulte (principalmente *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*) sono frequentemente identificate in corso di autopsie. Un aspetto negativo della terapia empirica è quello di esporre un'ampia percentuale di pazienti a un trattamento antifungino non necessario quando l'infezione non è presente. La terapia pre-emptive è una strategia che si applica al paziente con febbre persistente che presenta una positività

per galattomannano, una colonizzazione fungina o sintomi polmonari/sinusali o segni radiologici compatibili con una IFI.

Le linee guida Europee ECIL 1¹² e ECIL 2 (aggiornamento 2007) riguardo la terapia empirica in pazienti neutropenici con febbre persistente ne raccomandano l'uso (raccomandazione BII) poiché tale procedura riduce l'incidenza, la morbidità e la mortalità dei pazienti con IFI. Sono raccomandati i seguenti farmaci: raccomandazione A (amfotericina B liposomiale: 3 mg/kg, caspofungina: 50 mg/kg), raccomandazione B (ABLC: 5 mg/kg, ABCD: 4 mg/kg, voriconazolo: 2x3 mg/kg iv, itraconazolo 200 mg/iv), raccomandazione C (Fluconazolo 400 mg/ev), raccomandazione B/D (amfotericina B 0.5-1 mg/kg).

Terapia di IFI

Nonostante i recenti progressi la terapia delle IFI non ottiene ancora risultati del tutto soddisfacenti. Il tasso di mortalità globale a 12 settimane sia della candidosi che dell'aspergillosi è superiore al 30%.

Le linee guida Europee ECIL 1¹³ e ECIL 2 (2007) per la terapia di prima linea dell'aspergillosi raccomandano i seguenti farmaci: voriconazolo (raccomandazione A1), Amfotericina B liposomiale (raccomandazione B1), ABLC (raccomandazione BII), caspofungina e itraconazolo (raccomandazione CIII), ABCD e amfotericina B (raccomandazione D1).

Terapia di salvataggio delle aspergillosi invasive¹³ e ECIL 2 (2007): raccomandazione BII (voriconazolo, posaconazolo, caspofungina), raccomandazione BIII (amfotericina B liposomiale e ABLC), raccomandazione CIII (itraconazolo).

Terapia di combinazione nell'aspergillosi invasiva¹³ e ECIL 2 (2007):

Prima linea: non raccomandata (DIII). Salvataggio: caspofungina+ amfotericina B liposomial (raccomandazione CII), caspofungina+voriconazolo (raccomandazione CII).

Le linee guida Europee ECIL 1¹³ e ECIL 2 (2007) per la condidemia in pazienti ematologici prima dell'identificazione di specie raccomandano i seguenti farmaci: raccomandazione BII (micafungin, anidulafungin, caspofungin, amfotericina B in tutte le formulazioni lipidiche, voriconazolo), raccomandazione CIII (fluconazolo).

In conclusione, le infezioni batteriche e fungine rappresentano ancora oggi uno dei principali problemi al successo del trapianto. La diagnosi precoce delle infezioni e l'uso di farmaci antibatterici e antifungini meno tossici rappresentano i principali obiettivi nella gestione delle infezioni nei pazienti riceventi HSCT.

Bibliografia

1. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:757-69.
2. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007; 7:2579-86.
3. Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycosis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:339-47.
4. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977-87.
5. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, et al. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer* 2007;5S:5-12.
6. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, et al. The need for aminoglycosides in combination with B-lactams for high-risk, febrile neutropenic patients with leukemia. *Eur J Cancer* 2007;5S:13-22.
7. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropenic cancer patients with acute leukemia. *Eur J Cancer* 2007; 5S:23-31.
8. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974.
9. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1161-70.
10. Chandrasekar P, Ljungman PT. Antifungal therapy strategies in hematopoietic stem-cell transplant recipients: early treatment options for improving outcomes. *Transplantation* 2008;86:183-91.
11. Maertens JA, Frerè P, Lass-Flörl C, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. *Eur J Cancer* 2007;5S:43-8.
12. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer* 2007;5S:32-42.

A. Locasciulli
B. Montante
B. Pinazzi

UOC Pediatria ed Ematologia
Pediatria, Ematologia e
Trapianto CSE
Ospedale San Camillo
Forlanini, Roma, Italy

Prevenzione e terapia delle infezioni virali in corso di trapianto di cellule staminali emopoietiche



Le infezioni virali rappresentano una delle più importanti cause di morbilità e mortalità in corso di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) allogenico, mentre il rischio di complicanze virali gravi dopo trapianto autologo è molto più basso. La spiegazione più probabile è che le risposte T-cell immuno mediate sono i fattori più importanti nel controllo dei virus in presenza di immunocompetenza normale, e che queste risposte sono molto più profondamente depresse nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. Inoltre, il deficit immunologico è molto frequentemente più complesso, e riguarda sia le funzioni dei linfociti T citotossici e T-helper, sia quelle dei linfociti B. Le cellule citotossiche T sono le più importanti nel controllo di quei virus che rimangono latenti e quindi riattivano nell'individuo immunocompromesso. Gli anticorpi specifici sono importanti nel prevenire reinfezioni da virus esogeni. Ne consegue che anche la perdita di anticorpi specifici (evento molto frequente in corso di trapianto allogenico) aumenta tale rischio di reinfezioni. Riassumeremo brevemente le strategie preventive e terapeutiche riguardanti i virus più comunemente implicati come agenti patogeni in corso di trapianto di CSE. Nella Tabella 1 sono brevemente riportati farmaci, posologia e fase

terapeutica (profilassi, pre-emptive e terapia).

Herpes virus

Il gruppo dei virus erpetici comprende otto membri, dei quali sei sono considerati importanti agenti patogeni nei pazienti trapiantati. Disponiamo attualmente di numerosi farmaci attivi nella prevenzione e terapia. I farmaci più comunemente impiegati sono Aciclovir, con il suo profarmaco famciclovir, ganciclovir col profarmaco valganciclovir, cidofovir e foscarnet. Tutti questi farmaci, tranne il foscarnet, sono analoghi dei nucleotidi e richiedono fosforilazione fornita da enzimi virali o cellulari, per divenire attivi.

Herpes Simplex (HSV). I primi studi sull'influenza significativa della profilassi antivirale in termini di morbilità e mortalità post-trapianto, risalgono a più di vent'anni fa, ma rimangono a tutt'oggi attuali.¹⁻³ Uno fra i punti più discussi nella strategia terapeutica contro HSV rimane la durata della profilassi, che però dovrebbe durare almeno per tutto il periodo della aplasia. Si raccomanda una somministrazione più prolungata in corso di GVHD.⁴ Va ricordato comunque che riattivazioni di HSV dopo sospensione della profilassi sono abbastanza frequenti, e necessitano ulteriore

Tabella 1. Dosaggi dei farmaci antivirali più frequentemente in uso in corso di trapianto di CSE.

Agente antivirale	Profilassi	T. Pre-emptive	Terapia
Acyclovir	500 mg/m ² x 3 i.v. 800 mg x 5 p.o.	no	no
Valacyclovir 1000 mgx4 p.o./die	1000 mg x 4 p.o./die	no	no
Ganciclovir	5 mg/kg x 2 i.v. /die e/o by 5 mg/kg x 1 i.v. dopo 2 settimane	Induzione 5 mg/kg x 2 i.v. Mantenimento: 6 mg/kg x 1 i.v.	Induzione 5 mg/kg x 2 i.v. Mantenimento: 6 mg/kg x 1 i.v.
Foscarnet	90 mg/kg x 2 i.v. Per 5 gg seguiti da 90 mg/kg i.v. 3 volte/settimana	Induzione: 90 mg/kg x 2 i.v. Mantenimento: 90 mg/kg x 1 i.v.	Induzione: 60 mg/kg x 3 i.v. Mantenimento: 90 mg/kg x 1 i.v.
Cidofovir	no	Induzione: 3 mg/kg/1/settimana: Mantenimento 3 mg/kg /ogni 2 sett.	Induzione: 3-5 mg/kg /1/settimana Mantenimento: 3-5 mg/kg /ogni 2 sett.

Le dosi e le modalità di somministrazione sono quelle più utilizzate, ma altre modalità e posologie possono essere impiegate.

trattamento.^{1,3} Comunque non è consigliabile protrarre la profilassi a lungo termine, in quanto comunque le riattivazioni tardive non hanno un impatto clinico rilevante. Recentemente però, acyclovir-resistenti HSV sono spesso isolati, specie in corso di trapianti da donatore alternativo o in presenza di GVHD estesa. In questi casi il foscarnet è il farmaco di scelta. Sfortunatamente, esistono segnalazioni di doppia resistenza ad ambedue i farmaci,^{5,6} e la unica altra opzione terapeutica utilizzata in questi casi è il cidofovir, la cui efficacia è dimostrata *in vitro*, ma *in vivo* è altamente variabile.^{5,6}

Varicella-Zoster (VZV). Il rischio di riattivazione post-trapianto è maggiore a 3-6 mesi, e per questo è stato suggerito di protrarre la durata della profilassi. Molti studi concordano nel dimostrare come la prolungata profilassi riduca le riattivazioni a breve, ma ad 1 anno dal trapianto non ci sono differenze significative.⁷ Per dettagli sulla terapia della varicella e

Zoster, vedi Tyring *et al.*⁸

Citomegalovirus (CMV). Il rischio di riattivazione della infezione da CMV nel post-trapianto allogenico è di almeno il 35%, e varia a seconda dello stato serologico del donatore e del ricevente, del tipo di trapianto, immunosoppressione, presenza di GVHD e conseguente trattamento steroideo, etc. La Tabella 2 riassume le strategie terapeutiche più comunemente in uso.⁹ L'esiguità di spazio impedisce di affrontare questi argomenti più in dettaglio. Comunque va sottolineato come, nonostante i risultati lusinghieri ottenuti negli ultimi anni, rimangono molti problemi irrisolti, quali ad esempio, la aumentata incidenza di malattia CMV correlata ad esordio tardivo. La assenza di immunità CMV specifica, che include la risposta delle T-cell citotossiche (CTL) e delle T-cell helper è stata associata ad un rischio aumentato per malattia CMV. È stato dimostrato come CTL specifici, clonati *in vitro*, possono essere somministrati al paziente, con

diminuzione del rischio di malattia CMV. Infine, nuove tecniche, come la tecnologia tetramerica, da poco approntate possono fornire una selezione molto più facile e veloce delle T-cells CMV specifiche, cosa che renderebbe la immunoterapia cellulare specifica molto più proponibile e riproducibile.

Epstein-Barr Virus (EBV). La più importante manifestazione clinica conseguente ad infezione da EBV dopo trapianto di CSE è la malattia linfoproliferativa. Questa malattia, comunemente monoclonale, interessa almeno 1% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico. La frequenza però è molto più alta nei trapianti da donatore alternativo (MUD, aplo, mismatched o da cordone ombelicale), e soprattutto nei trapianti T-depleti.¹⁰ La carica virale, che è stata dimostrata significativa per l'insorgenza di malattia linfoproliferativa nei trapianti di organi solidi,¹¹ viene ritenuta importante anche nel trapianto di CSE, anche se non disponiamo ancora di studi basati su numeri significativi di pazienti. Nell'ambito del GITMO-Commissione Infezioni, nel 2006 si è pertanto inviato un questionario che includesse risposte dei Centri sulla condotta diagnostica-profilattica e terapeutica nel monitoraggio della infezione EBV. La Tabella 3 riassume le risposte ottenute, che evidenziano come il problema sia percepito come clinicamente importante, ma allo stesso tempo come i comportamenti in differenti Centri pur esperiti nel Trapianto di CSE non siano univoci. È importante sottolineare come in presenza di malattia linfoproliferativa EBV-correlata, la prima terapia da attuare è, quando possibile, la riduzione della immunosoppressione.

L'approccio terapeutico più promettente è dato dalla terapia cellulare, sia con l'uso di cellule T del donatore EBV specifiche, sia con l'impiego dei linfociti del donatore non separati, sia con l'uso di Rituximab (anticorpo anti-CD20) (Tabella 3). Le modalità di monitoraggio della riattivazione, del trattamento pre-

Tabella 2. Opzioni per first-line pre-emptive therapy nella infezione da CMV in relazione alla terapia profilattica precedentemente adottata.

Antivirali utilizzati per CMV profilassi	"First-line pre-emptive therapy" nella infezione da CMV
Nessuna profilassi	Ganciclovir o foscarnet
Acyclovir o valacyclovir	Ganciclovir o foscarnet
Ganciclovir	Foscarnet
Valganciclovir	Foscarnet

Tabella 3. Questionario GITMO EBV (commissione infezioni).

Frequenza monitoraggio EBV	1-2/v/sett
Mediana EBV riattivazioni (range)	13% (7-70)
Metodica	
PCR qualitativa	2/6
RT-PCR	3/6 ; cut-off>100 copie(1); cut-off>1000 copie (2) ;
Mediana PT-LPD (range)	4% (2-12)
Profilassi antivirale:	5/6 Foscavir (2) Acyclovir (3/6)
Terapia pre-emptive	cut-off>1000 rituximab 70-100% risposte molec.
Terapia PT-LPD	rituximab e/o DLI e/o CHT (30-50% risposte)

Le risposte si riferiscono a 6 centri GITMO Trapianto CSE. Dati non pubblicati.

emptive e delle varie opzioni terapeutiche in caso di malattia linfoproliferativa conclamata, sono ancora materia di dibattito. Il GITMO-Commissione Infezioni ha organizzato pertanto per il Gennaio 2009 una Consensus Conference sull'argomento.

Herpes virus Umano tipo 6 (HHV6). Esiste in due sottotipi differenti l'uno dall'altro nel 4-8% del DNA virale. Il sottotipo B è causa dell'*Esantema Subitum* dell'infanzia e rappresenta la causa più comune di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore a 1 anno. È stato imputato come agente etiopatogenico delle convulsioni febbrili. Il ruolo del tipo A come agente patogeno è invece pressochè sconosciuto.

sciuto. Essendo l'infezione comunissima già nell'infanzia, la percentuale di seropositività nei pazienti anche adulti è molto alta (>95%). HHV6 è stato associato a polmonite interstiziale, encefalite, epatite e depressione midollare post-trapianto. Non esistono studi attendibili sulla profilassi contro HHV6. Ganciclovir e foscarnet sono stati utilizzati nella terapia di questa complicanza infettiva post-trapianto, con risultati apparentemente buoni, anche se i casi trattati non sono numericamente significativi e mancano studi controllati in proposito.¹²

Virus respiratori

I virus respiratori, quali il virus respiratorio sinciziale (RSV), i virus parainfluenzali, gli influenzali A e B, si propagano nella comunità ad ogni cambio di stagione. Nonostante questi virus siano così comuni, negli ultimi anni si è evidenziato il loro importante ruolo come patogeni di complicanze respiratorie gravi nei pazienti immunocompromessi. Un importante aspetto di queste infezioni è che possono facilmente essere trasmesse attraverso lo staff immunocompetente o i parenti dei pazienti. Le vie di trasmissione sono la via aerea ma, soprattutto, attraverso le mani, soprattutto dello staff. Pertanto, adeguate misure di controllo delle infezioni intraospedaliere sono molto importanti nel controllo delle infezioni da virus respiratori. Ricordiamo che la mortalità nei pazienti con RSV dimostrata nel tratto respiratorio inferiore è oltre il 30%,¹³ e nei casi con probabile associata RSV è del 17%. Non meno pericolosi in tal senso sono i virus influenzali, e pertanto la prevenzione più efficace è data dalla vaccinazione dello staff e dei conviventi e, quando le condizioni cliniche lo consentano, anche dei pazienti. Le infezioni virali hanno rappresentato un ostacolo maggiore al successo del trapianto di CSE.

Durante gli ultimi anni, molto agenti antivirali sono stati testati ed utilizzati contro i diversi virus implicati nel setting trapiantologico. Purtroppo, solo le strategie antivirali contro Hvs e CMV sono basate su studi controllati, mentre negli altri casi si tratta spesso di case-reports o di pochi pazienti. Il lavoro che ci aspetta è pertanto il disegno, la realizzazione e pubblicazione di larghi trials clinici randomizzati, per ottimizzare al meglio profilassi e strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. Hann IM, Prentice HG, Blacklock HA, Ross MG, Brigden D, Rosling AE, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:384-8.
2. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lonnqvist B, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986;1:185-92.
3. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981;305:63-7.
4. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1-125.
5. Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D, Cane PA, Collingham KE, Milligan DW. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis* 2000;181:2055-8.
6. Che Y, Scieux C, Garrait V, Socie G, Rocha V, Molina JM, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31:927-35.
7. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:657-64.
8. Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001;19:13-22.
9. Reusser P, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Link D, Locasciulli A, Ljungman P. European survey of herpesvirus resistance to antiviral drugs in bone marrow transplant recipients. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996;17:813-7.
10. Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Kersey JH, Blazar BR, et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988;71:1234-43.

11. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, van Der Bij W, Harmsen MC, The TH, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 2001;97:1165-71.
12. Wang FZ, Linde A, Hägglund H, Testa M, Locasciulli A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 DNA in cerebro-spinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999;28:562-8.
13. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:778-82.

F. Di Paolantonio

Dipartimento di Ematologia
Unità di Terapia Intensiva
Ematologica per il Trapianto
Emopoietico Ospedale Civile
Pescara, Italy

Assistenza al paziente in camera sterile



Le infezioni rappresentano uno dei rischi maggiori legati al trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Molti fattori sono implicati nella genesi delle infezioni, in particolare la durata dell'aplasia midollare, il grado di tossicità indotta dalla terapia di condizionamento, il grado e la durata della terapia immunosoppressiva. Quest'ultima viene somministrata per lunghi periodi di tempo ed è sostanzialmente modulata per prevenire, controllare e curare una delle maggiori complicazioni del TCSE, ossia la reazione del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host-disease, GvHD). La GvHD, indotta dalla reazione dei linfociti del donatore nei confronti di alloantigeni espressi nei tessuti del ricevente, produce un forte deficit immunologico nel paziente e, nel momento in cui si manifesta, richiede di solito un supplemento di terapia immunosoppressiva (ciclosporina, tacrolimus, cortisone, anticorpi monoclonali, ed altri farmaci) che aggravano lo stato di ricettività alle infezioni rendendo il soggetto fortemente vulnerabile alle infezioni, in modo particolare a quelle virali e funginee.

I molteplici fattori di rischio, anche se strettamente correlati fra loro, non sono sempre presenti simultaneamente, ma piuttosto rischi infettivi particolari si associano alle diverse fasi del TCSE.

Infatti, nella fase di aplasia midollare immediatamente successiva al trapianto (primi 15-20 giorni dopo TCSE) assumono particolare importanza la neutropenia, la rottura dell'integrità delle barriere cutaneo-mucose da chemio-radio-terapia e la presenza di un accesso vascolare profondo, fattori che confermano che le infezioni riscontrate sono soprattutto di natura batterica (cocchi gram positivi, bacilli gram negativi) o fungina (candida, aspergillus). La fase successiva, la cui durata dipende soprattutto dal tipo di profilassi della GvHD impiegata e/o dallo sviluppo della GvHD stessa, è caratterizzata in modo particolare dalla compromissione funzionale dell'immunità cellulare e umorale e vede quali agenti infettivi principalmente coinvolti virus e protozoi. Questa fase post-trapianto segna la comparsa di temibili pneumopatie, siano esse virali (cytomegalovirus, adenovirus, virus sinciziale), fungine (aspergillus), parassitarie (pneumocystis carinii) o, più raramente, batteriche. Nella fase tardiva dopo TCSE (oltre i 100 giorni) la comparsa di infezioni è frequentemente legata allo sviluppo di una GvHD cronica, che può associarsi a un deficit delle funzioni fagocitiche e macrofagiche, nonché alla compromissione dell'immunità cellulare e umorale. Da temere, in questo periodo, sono le infezioni

da varicella zooster e le infezioni da batteri capsulati, quali lo pneumococco e l'*haemophilus influenzae*, talvolta a evoluzione fulminante.

Il TCSE 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 condizioni di bassa carica batterica, ottenuta attraverso l'impiego di metodi quali flussi laminari e filtrazione dell'aria ad alta efficienza (HEPA). Di solito i pazienti in isolamento ricevono anche la decontaminazione del tratto gastrointestinale e cibi cotti sterilmente al fine di diminuire il rischio di setticemie endogene.

L'Unità di Terapia Intensiva Ematologica per il Trapianto Emopoietico di Pescara, ove vengono effettuati trapianti sia di tipo allogenico che autologo, è attiva dal 1976. Attualmente il reparto comprende 12 camere d'isolamento, tutte singole, sei delle quali dotate di aria filtrata ad alta efficienza (HEPA) e sei con pressione positiva, un ambulatorio e una sezione di day hospital. L'unità operativa è completamente chiusa, munita di quattro ingressi. L'accesso è rigidamente controllato. Per facilitarne la pulizia, le stanze sono realizzate per la maggior parte in acciaio inox e sono dotate di arredi costituiti da materiale poco poroso, smontabile e facilmente lavabile.

L'importanza dell'isolamento del paziente durante il TCSE è stata messa in risalto fin dal 1983 in un articolo per così dire storico apparso sul *New England Journal of Medicine* a firma di Rainer Storb per il gruppo di Seattle. In questo articolo per la prima volta veniva sottolineato come l'isolamento protettivo in stanze a flusso laminare (LAF) era di fondamentale importanza non solo nel prevenire le infezioni e migliorare la sopravvivenza ma, dato ancor più rilevante, nel prevenire l'incidenza di GvHD. Questo studio veniva dall'esperienza di TCSE in pazienti con aplasia

midollare sottoposti a trapianto dopo condizionamento con ciclofosfamide. Sebbene analoghi risultati non siano stati del tutto confermati negli anni successivi in pazienti trapiantati per empatie maligne, tuttavia uno studio pubblicato su *Blood* nel 1992 da Beelen *et al.* dimostrava chiaramente che la soppressione della flora batterica anaerobica riduceva in modo significativo lo sviluppo di GvHD acuta di grado II – IV. Tali studi in ogni caso erano in assoluta concordanza con quanto evidenziato in modelli sperimentali in animali da laboratorio.

Nonostante gli studi retrospettivi fin qui pubblicati e in assenza di uno studio prospettico allargato, le norme di isolamento protettivo per i pazienti sottoposti a TCSE rivestono ancora oggi un ruolo controverso. Le linee guida internazionali raccomandano alcune modalità di comportamento per la prevenzione delle infezioni, con particolare riferimento all'igiene ambientale e personale. Alcune norme quali l'indossare una divisa pulita e l'aver una scrupolosa attenzione all'igiene personale in ogni caso rivestono un ruolo fondamentale.

Il personale che prende cura del paziente sottoposto a TCSE deve indirizzare tutti gli sforzi alla prevenzione delle infezioni per offrire un'assistenza sicura, efficace e adeguata. Rispettare le norme comportamentali è un dovere di tutte le figure professionali che operano in un reparto di terapia intensiva per TCSE. Nessuno è escluso e non esiste un'azione più importante dell'altra. L'adozione di dispositivi come cappello, mascherina e guanti è necessaria e complementare e contribuisce a mantenere gli ambienti negli standard richiesti. L'isolamento, il lavaggio delle mani e l'uso dei presidi anti-infettivi sono indirizzati ad evitare la trasmissione di agenti patogeni fra paziente e personale, fra paziente e paziente e fra personale e paziente.

Il personale infermieristico addetto ad una unità di TCSE eroga un'assistenza complessa.

La prevenzione delle infezioni è uno dei problemi più impegnativi da gestire perché coinvolge tutti gli aspetti dell'assistenza infermieristica e deve essere rigorosamente mantenuta per tutta la durata del ricovero. Tutti i soggetti sottoposti a TCSE sono ritenuti ad alto rischio infettivo. L'adozione di protocolli assistenziali di qualità deve essere condivisa da tutti gli operatori, al fine di evitare che singoli comportamenti non idonei possano annullare il lavoro di tutta l'equipe.

Il piano di assistenza infermieristica, in genere standardizzato con procedure e protocolli, deve essere comunque adattato e personalizzato al singolo paziente. L'approccio sarà diverso in base all'età e variabile per il diverso sviluppo cognitivo del paziente.

La prevenzione delle infezioni viene garantita da:

- una corretta educazione sanitaria;
- una precisa adozione di tecniche asettiche;
- una scrupolosa rilevazione dei parametri vitali;
- una attenta osservazione del paziente.

La prevenzione della infezioni inizia da una efficace educazione sanitaria rivolta al paziente stesso, e nel caso di bambini ai genitori. È importantissimo coinvolgere il paziente e/o i genitori del bambino in questo processo educativo sia al fine dell'educazione stessa che per iniziare un rapporto basato sulla fiducia reciproca da cui il paziente deve trarre il maggior beneficio e l'infermiere la migliore collaborazione possibile. Tutte le informazioni date devono essere verificate con assiduità perché comportamenti errati aumentano i rischi di infezione. Occorre pertanto sottolineare alcune fondamentali norme di comportamento:

- Gestire sterilmente il catetere venoso centrale (CVC). Quantunque il catetere venoso centrale sia indispensabile nel TCSE, esso stesso rappresenta una significativa fonte di complicanze incluse le infezioni. L'incidenza di infezioni è alta nonostante l'uso di tecniche

asettiche. La gestione del CVC è un momento fondamentale che vede l'infermiere impegnato non solo nell'applicazione di tecniche specifiche ma anche e soprattutto nel versante dell'educazione nei confronti del paziente stesso. La manutenzione deve avvenire nel rispetto rigoroso di tutte le norme di asepsi per evitare il rischio di contaminazioni con conseguenti infezioni e setticemie. Rigore e scrupolo devono essere osservati anche nel mantenere la privacy del catetere.

- Non manipolare le vie infusionali a mani nude e sostituirle secondo quando sancito dalle linee guida.

- Lavare e disinfettare le mani prima e dopo ogni contatto con il paziente. Il lavaggio delle mani effettuato in modo non accurato è una riconosciuta fonte di trasmissione di infezioni nei pazienti. E' ormai ampiamente dimostrato come il lavaggio corretto e frequente delle mani sia uno dei più importanti fattori di prevenzione antinfettiva.

- Usare criteri di asepsi nella preparazione delle infusioni, delle sacche per alimentazione parenterale e dei farmaci.

- Non lasciare a temperatura ambiente i liquidi per infusione dopo la loro preparazione.

- Sorvegliare che la pulizia delle camere venga effettuata in modo appropriato.

- Non trasferire materiale sanitario da una stanza all'altra.

- Ricoveri in camere singole limitando le visite di parenti ed amici.

- Utilizzare acqua sterile e filtri per acqua che trattengano la maggior parte possibile di patogeni.

- Proteggere il paziente con presidi idonei per gli spostamenti fuori reparto.

- Curare con rigore la manutenzione dei filtri HEPA del reparto.

- Indossare cappello mascherina e guanti per accudire i pazienti.

- Esaminare e valutare cute e mucose.

- Rilevare frequentemente ed interpretare i

parametri vitali.

- Il paziente deve effettuare doccia di pulizia con sapone Ph neutro per ridurre la flora batterica saprofitica, tale procedura è ripetuta giornalmente per l'intera durata della degenza.

- Igiene orale assidua.

- Cambio quotidiano della biancheria intima e delle lenzuola del paziente e loro sterilizzazione.

Gli infermieri trascorrono la maggior parte del tempo con i pazienti e spesso sono i primi ad identificare i cambiamenti fisici e comportamentali del paziente. Ciò permette di individuare i primi segni e sintomi di una condizione infettiva e di avviare tempestivamente gli interventi specifici.

La diligenza di infermieri esperti è essenziale per il successo di un programma di TCSE. Il Prof. E. Donall Thomas, fondatore del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle e premio Nobel per la medicina nel 1990, chiamò gli infermieri del centro trapianti "la mia arma segreta".

Per incidere significativamente nella prevenzione delle infezioni non è sufficiente investire solo in strumenti tecnologici avanzati e in terapie antinfettive sempre più innovative. È necessario che il personale coinvolto nell'assistenza diretta sia in grado di gestire correttamente i presidi esistenti, consapevole del proprio ruolo e dell'incisività che può avere all'interno di un programma terapeutico complesso. Il coinvolgimento del personale infermieristico nel programma trapiantologico e in modo particolare nella scelta di strategie fondamentali

per la cura e la prevenzione delle infezioni dovrebbe essere una norma imprescindibile in ogni centro impegnato in un programma così ardito quale quello del trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Bibliografia

- Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007 (CDC) Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
- Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients - Center for Control Disease.
- Complicanze infettive in emato-oncologia e nel trapianto di cellule staminali emopoietiche – Claudio Viscoli, Elio Castagnola.
- Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 1983;308:302.
- Beelen DW, Haralambie E, Brandt H, Linzenmeier G, Müller KD, Quabeck Ke, et al. Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation. *Blood* 1992; 80:2668-76.
- Petersen FB, Buckner CD, Clift RA, Lee S, Nelson N, Counts GW, et al. Laminar air flow isolation and decontamination: a prospective randomized study of the effects of prophylactic systemic antibiotics in bone marrow transplant patients. *Infection* 1986;14:115-21.
- Beelen DW, Elmaagacli A, Müller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999; 93:3267-75.
- Ford RC, Campbell J, Madison J. Nursing Issues in Hematopoietic Cell Transplantation.