



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

**ASSISTENZA INFERMIERISTICA AVANZATA
NELLA PREVENZIONE DEGLI EFFETTI
COLLATERALI POST INFUSIONE DI ACIDO
ZOLEDRONICO IN PAZIENTI CON
CARCINOMA MAMMARIO**

Relatore: Dott. Bernardi Matteo

Correlatore: Dott.ssa Watutantrige Fernando Sara

Laureanda: Fanton Eleonora
(matricola n.: 2008995)

Anno accademico 2022/2023

ABSTRACT

BACKGROUND: Le pazienti affette da carcinoma della mammella in trattamento adiuvante endocrino spesso devono ricorrere all'utilizzo di terapie farmacologiche volte a preservare la salute ossea. Da diversi anni, vengono suggeriti farmaci che svolgono un'attività antiassorbitiva a livello osseo, tra cui l'Acido Zoledronico (AZ), somministrato per via endovenosa, effettuato annualmente per almeno 3 cicli. Dopo l'infusione si possono verificare degli effetti collaterali importanti come dolore e febbre che spesso portano alla rinuncia della terapia da parte di molte pazienti sottoposte al primo ciclo di trattamento.

OBIETTIVI: verificare se l'adozione di un protocollo standardizzato, che prevede l'utilizzo di Paracetamolo o Ibuprofene, può ridurre la prevalenza, l'intensità e di durata dei sintomi. Tale protocollo vede la figura infermieristica come fondamentale per creare un rapporto di fiducia con le pazienti basata sull'assistenza nei giorni successivi l'infusione al fine di aumentare l'aderenza ai cicli di AZ.

MATERIALI E METODI: Sono state arruolate in modo consecutivo 60 pazienti in trattamento con la prima dose di AZ suddividendole in 2 gruppi: il primo gruppo composto da 34 pazienti che hanno assunto Paracetamolo dopo l'infusione; il secondo da 26 pazienti che hanno assunto Ibuprofene dopo l'infusione. Alle pazienti oggetto di studio è stato consegnato un protocollo di gestione degli effetti collaterali e tutte sono state contattate telefonicamente a 24h, 72h e al quindicesimo giorno dall'infusione di AZ: ad ogni contatto veniva somministrato un questionario che riguardava gli effetti collaterali manifestati e la corretta adesione alle indicazioni fornite durante la visita ambulatoriale. Per confrontare i risultati, sono stati utilizzati i dati raccolti da uno studio precedente (gruppo Controllo) che non prevedeva la somministrazione di Paracetamolo/Ibuprofene dopo l'infusione di AZ.

RISULTATI: Gli effetti collaterali percepiti dalle pazienti dopo il primo ciclo con AZ sono principalmente la febbre (83% gruppo Controllo, 27% gruppo Ibuprofene e 35% gruppo Paracetamolo) e il dolore (98% gruppo Controllo, 65% gruppo Ibuprofene e 65% gruppo Paracetamolo). La presenza di tali sintomi a 72 ore nei gruppi Ibuprofene e Paracetamolo è rispettivamente di 58% e 68% mentre nel gruppo Controllo a 7 giorni è del 60%.

CONCLUSIONI: L'utilizzo di un protocollo standardizzato ha dimostrato avere effetti positivi sulla riduzione della comparsa di effetti collaterali in termini quantitativi, di intensità e di durata e le chiamate hanno garantito una continuità assistenziale che ha portato le pazienti a sentirsi più fiduciose per i successivi cicli di AZ, aumentando così l'aderenza alla terapia.

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO PRIMO.....	5
1.1 Carcinoma mammario	5
1.2 Terapia ormonale	9
1.3 Terapia ormonale nel tumore al seno	10
1.4 Effetti collaterali della terapia ormonale.....	11
1.5 Inibitori dell'aromatasi	12
1.6 CTIBL.....	15
1.7 Trattamenti anti riassorbitivi	19
1.8 Modalità di somministrazione dell'acido Zoledronico	21
1.9 Effetti indesiderati dell'acido zoledronico	22
1.10 Ruolo infermieristico.....	22
1.11 Revisione della letteratura	24
CAPITOLO SECONDO.....	27
2.1 Obiettivo dello studio	27
2.2 Materiale e metodi.....	27
2.2.1 Campione	27
2.2.2 Strumenti di misurazione.....	28
2.2.3 Procedura.....	30
2.3 Presentazione dei risultati.....	31
2.4 Discussione.....	39
2.5 Conclusioni	41
BIBLIOGRAFIA.....	2

INTRODUZIONE

Ogni anno, presso l'Unità Operativa di Tumori Ereditari dell'Istituto Oncologico Veneto, circa 1800 pazienti, donne con carcinoma mammario in terapia endocrina adiuvante con farmaci osteopenizzanti vengono sottoposte a visite presso l'ambulatorio di osteoncologia: la maggior parte di questi pazienti accede al servizio come prima visita in cui viene stabilita la terapia più appropriata.

Tra questi pazienti, a 600 donne viene prescritta la terapia con Acido Zoledronico (Aclasta) attraverso somministrazione endovenosa annuale. L'Aclasta è una terapia che mira al mantenimento della salute ossea e alla prevenzione del rischio di fratture. Di queste donne, circa il 50% riceve la prima dose del farmaco, mentre l'altro 50% riceve la seconda o terza dose. Questo dato evidenzia che nel corso dell'anno, molte pazienti abbandonano prematuramente la terapia dopo aver ricevuto solamente la prima dose. Affinché il ciclo terapeutico sia efficace, è necessario un trattamento completo della durata di 3 anni. Questa situazione è probabilmente collegata all'insorgenza di una sintomatologia significativa nelle ore o nei giorni successivi all'infusione del farmaco.

Il mancato completamento dell'intero ciclo terapeutico comporta un aumento del rischio di sviluppare osteoporosi e, soprattutto, di fratture per queste pazienti.

Sono stati studiati gli effetti collaterali associati alla terapia ed è noto che la prima somministrazione di Acido Zoledronico è quella che causa più effetti collaterali. L'obiettivo del presente studio è elaborare una strategia standardizzata volta a ridurre il rischio e l'intensità dei sintomi, nelle pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a terapia con Acido Zoledronico. Queste pazienti sono state randomizzate a trattamento con Paracetamolo o Ibuprofene per prevenire gli effetti collaterali.

Lo studio mira a esaminare in modo preciso e sistematico la prevalenza dei sintomi segnalati dalle pazienti e l'efficacia di un protocollo standardizzato che vede la figura infermieristica come ruolo chiave nella gestione e nell'accompagnamento delle pazienti nei giorni successivi l'infusione di Aclasta.

Gli effetti collaterali post infusione sono, in alcuni casi, così invalidanti da portare le pazienti a non presentarsi ai cicli successivi di Acido Zoledronico. L'obiettivo finale

di questo studio è aumentare l'aderenza alla terapia agendo sull'intensità e sulla prevenzione degli effetti collaterali.

CAPITOLO PRIMO

Salute dell'osso nelle pazienti affette da carcinoma mammario

1.1 Carcinoma mammario

Secondo i dati AIOM-AIRTUM nel 2022 sono 834.200 le donne viventi in Italia con diagnosi di tumore della mammella e sono state stimate circa 55.700 nuove diagnosi. L'88% delle donne sopravvive a 5 anni dalla diagnosi.

Secondo i dati ISTAT nel 2018 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne con 13.076 decessi.¹

Il **tumore della mammella** è causato dalla moltiplicazione incontrollata di alcune cellule, principalmente di quelle della ghiandola mammaria, che si trasformano in cellule maligne.¹

Come per gli altri tumori, oltre ai fattori ambientali e lo stile di vita, esistono dei fattori di rischio onco-genetici individuali. Nel 5-10% dei casi, il **tumore della mammella** è associato a una mutazione genetica ereditaria presente su due **geni (BRCA1 e BRCA2)**, che predispongono la donna allo sviluppo sia di **tumore del seno**, sia di **tumore dell'ovaio**. Va prestata particolare attenzione alle donne che hanno familiarità per tumore alla mammella (mamma, sorelle, zie), specie in giovane età.

La mammella è composta da tessuto adiposo, tessuto connettivo e una serie di formazioni ghiandolari (lobuli) disposte all'interno dei cosiddetti lobi, i quali hanno il compito di produrre latte, che successivamente viene rilasciato attraverso piccoli condotti chiamati dotti mammari.²

Esistono diversi tipi di tumore alla mammella. Una prima distinzione può essere fatta tra forme invasive e forme non invasive.

Il **carcinoma in situ** rappresentano le **forme non invasive**. Si sviluppano nei dotti mammari e non si espandono al di fuori della mammella. La più comune forma è il carcinoma duttale in situ.

¹ *Tumore al seno (tumore della mammella)*. (n.d.). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>

² Salute, M. della. (n.d.). *Il tumore della mammella*. Www.salute.gov.it. Retrieved October 10, 2023, from
<https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>

Le **forme invasive** hanno la capacità di infiltrarsi al di fuori del seno, diffondendosi in altri organi attraverso i linfonodi. La forma più comune è il carcinoma duttale infiltrante che rappresenta 3/4 di tutti i casi di mammella.

Altri tipi di carcinoma sono: carcinoma intraduttale in situ, carcinoma lobulare, carcinoma tubulare, carcinoma papillare, carcinoma mucinoso, carcinoma cribriforme.³

Fondamentale è la **prevenzione** del tumore al seno: autopalpazione, visita senologica, esami di screening e corretto stile di vita rappresentano gli elementi principali di prevenzione e diagnosi precoce.

Lo screening mammografico ed ecografico varia per fasce d'età: almeno una volta prima dei 40 anni è importante sottoporsi a una visita senologica, specie in caso di familiarità per il tumore al seno e in presenza di fattori di rischio come consumo di alcol, fumo, obesità. In menopausa, tutte le donne dovrebbero sottoporsi allo screening con mammografia e/o ecografia mammaria.⁴

Il **tumore della mammella** può essere asintomatico inizialmente e talmente piccolo da non essere rilevabile tramite l'autopalpazione. Per questo motivo la **diagnosi precoce** è fondamentale e aumenta le probabilità di guarigione.

I **cinque segnali** che possono far sospettare la presenza di un tumore al seno sono:

- la presenza di un nodulo
- la retrazione del capezzolo o della pelle
- rossore intorno al capezzolo
- tumefazione ascellare
- secrezioni ematiche dal capezzolo.⁴

³ Salute, M. della. (n.d.). *Il tumore della mammella*. Www.salute.gov.it. Retrieved October 10, 2023, from <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>

⁴ *Tumore al seno (tumore della mammella)*. (n.d.). Humanitas. <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>

Trattamento oncologico

Dopo la diagnosi di tumore al seno, il percorso di **trattamento** viene stabilito e deciso insieme al medico tenendo in considerazione molti fattori, tra cui il tipo di tumore, lo stadio di malattia, le condizioni e le attese della paziente. In generale, le tipologie di trattamento sono rappresentate da⁵:

- **Chirurgia oncologica:** intervento di rimozione dei tessuti mammari in cui si cerca di conservare il più possibile sia la mammella che i linfonodi ascellari affinché venga assicurata l'integrità femminile. In seguito all'asportazione della massa tumorale, vi è la possibilità di ricorrere alla ricostruzione mammaria della mammella demolita. In genere, la chirurgia ricostruttiva prevede l'utilizzo di una protesi che viene posizionata durante l'intervento oncologico.
- **Chemioterapia:** in base alla tipologia di tumore può essere adiuvante (dopo la chirurgia) o neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico per diminuire le dimensioni del tumore). Grazie ai test genomici, è possibile identificare quali donne beneficeranno della chemioterapia adiuvante, inoltre, in alcuni casi di tumori in fase iniziale con recettori ormonali positivi (ER+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-)⁵.
- **Terapia endocrina:** Gli **ormoni estrogeni e progesterone** svolgono un ruolo significativo nella determinazione del rischio di cancro al seno e nella scelta del trattamento anti-ormonale appropriato. In alcuni tipi di tumori, vengono utilizzati farmaci come il Tamoxifene che agisce sui recettori ormonali per gli estrogeni e il progesterone, inibendo la loro azione e rallentando la crescita delle cellule tumorali. Nelle donne in menopausa, per ridurre l'azione degli ormoni sul tumore al seno, vengono utilizzati anche per bloccare la produzione degli estrogeni a partire dall'enzima aromatasi (**inibitori dell'aromatasi**). Nelle donne in età fertile, la terapia endocrina può prevedere anche l'utilizzo di un farmaco che induce una menopausa temporanea, in associazione al tamoxifene o a un inibitore dell'aromatasi. Nelle donne che stanno seguendo una terapia antitumorale basata sulla deprivazione estrogenica, è di fondamentale importanza prestare attenzione⁵

⁵ *Tumore al seno (tumore della mammella)*. (n.d.). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>

alla salute delle ossa, poiché queste terapie possono causare una perdita di calcio e una compromissione della struttura ossea, simile a quanto avviene durante la menopausa precoce.⁶

- **Farmaci a bersaglio cellulare e molecolare:** Le terapie a bersaglio cellulare e molecolare sono terapie mirate utili in caso di carcinoma con specifiche caratteristiche molecolari della cellula tumorale. Nei tumori positivi per HER2 (il 15% di tutti i tumori del seno) che tendono a crescere più velocemente, possono essere utilizzati anticorpi monoclonali anti-HER2 diretti contro il bersaglio cellulare. Su valutazione del medico oncologo, è possibile considerare l'uso di terapie mirate, oltre a diverse altre modalità di trattamento come la chemioterapia e la terapia endocrina, anche nel caso di tumore al seno metastatico. Attualmente, farmaci specifici sono destinati ai pazienti affetti da tumori in fase avanzata che mostrano mutazioni nei geni BRCA.⁶
- **L'immunoterapia:** combinata con la chemioterapia, viene utilizzata nel trattamento di alcuni tumori mammari in fase avanzata, come ad esempio i tumori mammari tripli negativi. (ER, PR e HER2 negativi), ma che esprimono la proteina PDL1. Inoltre, alcuni trattamenti di oncologia medica possono essere somministrati prima dell'intervento chirurgico mammario (neoadiuvante).⁶
- **Trattamento radioterapico:** Dopo un intervento chirurgico, può essere consigliata la radioterapia adiuvante che impiega radiazioni ionizzanti mirate verso la zona in cui era presente il tumore precedentemente e in quelle zone a potenziale rischio di recidiva locale. Questa procedura agisce direttamente sulle cellule tumorali danneggiandone la capacità di moltiplicarsi. La radioterapia può anche essere utilizzata per alleviare il dolore nelle pazienti con metastasi ossee sintomatiche o, attraverso tecniche speciali come la radiochirurgia, per trattare le metastasi cerebrali⁶.

⁶ *Tumore al seno (tumore della mammella)*. (n.d.). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>

1.2 Terapia ormonale

Gli **ormoni** sono molecole (proteine o molecole derivate da grassi chiamati steroidi) prodotte dalle ghiandole endocrine che vengono rilasciate nel sangue e regolano l'attività di organi specifici.

La terapia ormonale adiuvante ha l'obiettivo di impedire la produzione ormonale o di bloccare l'azione di stimolo alla moltiplicazione delle cellule cancerose (azione proliferativa). Nello specifico, nel tumore al seno l'ormone terapia viene usata contro i recettori per estrogeni e progesterone. Il 70% circa delle pazienti con tumore al seno riceve una terapia ormonale.⁷

La terapia endocrina può ridurre il rischio di recidiva o può contribuire a ridurre i sintomi di una malattia in fase avanzata. Viene usata anche come terapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico.

Questo tipo di terapia viene utilizzata solo per i tumori sensibili all'azione degli ormoni utilizzati come:

- Tumore del seno HR (Hormon Receptor) positivo: presentano sulla superficie cellulare i recettori per gli ormoni femminili. Possono essere positivi per gli estrogeni (ER+) e positivi per il progesterone (PR+).
- Tumore della prostata
- Tumore dell'ovaio
- Tumore dell'endometrio

Le tipologie di farmaci utilizzati nella terapia ormonale sono:

- **Modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs):** a seconda dell'organo bersaglio, svolgono un'azione pro-estrogenica o anti-estrogenica (tamoxifene).
- **Analoghi agonisti dell'LH-RH:** inibiscono la produzione di estrogeni nell'ovaio causando un blocco del ciclo mestruale.⁷
- **Analoghi antagonisti dell'LH-RH:** hanno lo stesso effetto degli agonisti ma agiscono in sede centrale ipotalamica. Questo tipo di farmaco viene utilizzato nel carcinoma prostatico.

⁷ *La terapia ormonale dei tumori.* (2020, August 4). Www.airc.it. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico.->

- **Inibitori dell'aromatasi:** inibiscono l'aromatasi, un recettore presente nel grasso corporeo, nei muscoli e nel fegato che converte gli androgeni in estrogeni.

Quasi farmaci possono essere usati in associazione tra loro (modulatori selettivi dei recettori estrogenici con analoghi LH-RH o analoghi LH-RH con inibitori dell'aromatasi).⁸

1.3 Terapia ormonale nel tumore al seno

La terapia endocrina è somministrabile solo in caso di positività per recettori Estrogeni e progesterone e dall'esame istologico. Questo significa che gli ormoni sessuali femminili stimolano la crescita tumorale. La scelta del tipo di trattamento dipende dal fatto che la donna sia già in menopausa o no. Prima della menopausa, la maggior parte degli ormoni sessuali viene prodotto dalle ovaie.⁹

Dopo la menopausa, le ovaie smettono di produrre questi ormoni e gli estrogeni presenti in circolo vengono prodotti da tessuti periferici (soprattutto nell'adipe e nei muscoli) a partire dagli androgeni prodotti dalle ghiandole surrenali.

Per questo motivo, per la scelta del trattamento, è fondamentale considerare l'età della donna e il suo desiderio di avere figli. In caso, dovrà essere informata sulle tecniche per preservare la fertilità. La menopausa indotta può essere reversibile e la crioconservazione degli ovociti prelevati, lascia la possibilità di ricorrere a tecniche di procreazione assistita una volta finito il trattamento.⁹

Può essere effettuata prima dell'intervento chirurgico per ridurre le dimensioni del tumore da asportare, o, come nella maggior parte dei casi, dopo l'intervento e dopo la chemioterapia (se necessaria) e si prosegue per almeno 5 anni, con lo scopo di contrastare l'eventuale ricomparsa di malattia.⁹

⁸ *La terapia ormonale dei tumori.* (2020, August 4). Www.airc.it. [https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto](https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico.-Salute, M. della. (n.d.). Il tumore della mammella. Www.salute.gov.it. Retrieved October 10, 2023, from <a href=)

⁹ *La terapia ormonale dei tumori.* (2020, August 4). Www.airc.it. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico.->

1.4 Effetti collaterali della terapia ormonale

A seconda della tipologia di terapia, vi sono effetti collaterali diversi. La terapia ormonale dura cinque anni circa, per questo motivo è importante tenere conto della qualità di vita delle pazienti che convivono così a lungo con questa terapia. I principali effetti collaterali sono:

SERMs:

- ispessimento della parete dell'endometrio che può favorire la formazione di polipi. Le pazienti vengono sottoposte ad ecografia transvaginale periodicamente
- trombosi venosa profonda. Rischio è 2,5 volte superiore rispetto alla popolazione generale, soprattutto i primi due anni di terapia. Il rischio diminuisce con il passare del tempo.
- aumento del livello dei trigliceridi nel sangue, in particolare del colesterolo HDL con riduzione delle LDL¹⁰

LH-RH analoghi:

Vampate di calore, sintomo principale della menopausa, aumento del peso corporeo; disturbi uro-genitali; assottigliamento dell'epitelio vaginale (atrofia), secchezza vaginale e una maggiore tendenza all'infiammazione locale; rischio di infezioni delle vie urinarie e vaginiti; insonnia; sbalzi d'umore (malinconia, depressione, ansia)

Inibitori dell'aromatasi:

- dolori articolari: aumenta il rischio di non aderenza alla terapia perché non viene vissuta volentieri. Ad essere più colpite sono le piccole articolazioni come mani, piedi, polsi, caviglie e le ginocchia.
- Osteoporosi: rischio di sviluppo di osteoporosi e aumento del rischio fratturativo per una ridotta mineralizzazione ossea. È tanto più accentuata nelle pazienti in cui viene indotto lo stato menopausale (associando gli LH-RH analoghi).¹⁰

Alcuni farmaci, specialmente nella fase iniziale del trattamento, possono aumentare paradossalmente la produzione di ormoni, intensificando i sintomi della malattia. È un effetto transitorio che può essere tenuto sotto controllo. Questi farmaci non hanno una

¹⁰ *Tumore al seno e terapia ormonale: quali effetti collaterali?* (2020, May 15). Humanitas. <https://www.humanitas.it/news/tumore-al-seno-terapia-ormonale-quali-effetti-collaterali/>

specifica attività anticoncezionale, non impediscono quindi la possibilità di una gravidanza nel corso del trattamento o appena questo viene sospeso.¹¹

1.5 Inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi (come Anastrozolo, Exemestane e Letrozolo) sono indicati per le donne che hanno raggiunto la menopausa, poiché a questo punto smettono di produrre estrogeni dalle ovaie e li producono solo nei tessuti periferici, soprattutto nel tessuto adiposo. Solitamente, vengono utilizzati dopo l'intervento chirurgico per prevenire la ricomparsa del tumore. In alcuni casi, vengono utilizzati anche prima dell'operazione per ridurre le dimensioni del tumore o nelle fasi avanzate della malattia.¹²

La terapia con inibitori dell'aromatasi deve essere seguita per 5 anni dopo l'intervento chirurgico. In alcune situazioni specifiche, basate sull'esame istologico iniziale, sulle condizioni generali della paziente e sulla tolleranza alla terapia, l'oncologo potrebbe suggerire di continuare il trattamento con inibitori dell'aromatasi oltre il quinto anno (strategia "Extended").

Gli inibitori dell'aromatasi possono essere utilizzati anche nelle donne in premenopausa, ma devono essere prescritti insieme a farmaci della classe degli analoghi agonisti LHRH, poiché altrimenti non sarebbero efficaci. Recenti ricerche hanno dimostrato che, nelle pazienti in premenopausa con neoplasia mammare positiva ai recettori ormonali e caratteristiche specifiche, l'assunzione di un inibitore dell'aromatasi in combinazione con un analogo LHRH per 5 anni dopo l'intervento chirurgico riduce il rischio di recidiva.¹²

Nelle donne con neoplasia mammare con recettori ormonali positivi in fase avanzata, gli inibitori dell'aromatasi sono indicati in associazione a nuove molecole chiamate inibitori delle ciclina. Questa combinazione aumenta l'efficacia della terapia ormonale e ritarda la necessità di ricorrere alla chemioterapia, sia per le donne in menopausa sia

¹¹ *Tumore al seno e terapia ormonale: quali effetti collaterali?* (2020, May 15). Humanitas.

<https://www.humanitas.it/news/tumore-al-seno-terapia-ormonale-quali-effetti-collaterali/>

¹² *La terapia ormonale dei tumori.* (2020, August 4). Www.airc.it. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico.->

per quelle in premenopausa. Queste ultime devono comunque assumere rigorosamente anche un analogo LHRH.¹³

Gli **effetti collaterali** degli inibitori dell'aromatasi possono variare a seconda della persona e delle diverse fasi del trattamento. Dipendono anche dalle condizioni generali di salute, dalla dose del farmaco prescritta e dalle eventuali interazioni con altre sostanze.

Oltre agli effetti collaterali legati alla carenza di estrogeni (sintomi menopausali), comuni ad altre forme di terapia ormonale, gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi possono includere: eruzioni cutanee non gravi, lieve nausea, lieve stipsi o diarrea, perdita di appetito, assottigliamento dei capelli e, a lungo termine, osteoporosi.¹³

Alcuni effetti collaterali specifici dell'Anastrozolo includono: sindrome del tunnel carpale (caratterizzata da perdita di presa, dolore e parestesie alla mano e al braccio), tosse e disturbi respiratori, aumento del colesterolo nel sangue, secchezza e/o sanguinamenti vaginali e alterazioni lievi e transitorie della funzione epatica.

Per quanto riguarda l'Exemestane, possono verificarsi: mal di testa, vertigini e gonfiore delle mani e dei piedi.

Nel caso del Letrozolo, gli effetti collaterali possono essere: mal di testa, vertigini, gonfiore delle mani e dei piedi, tosse e disturbi respiratori e un lieve aumento del colesterolo nel sangue.¹³

¹³ *La terapia ormonale dei tumori*. (2020, August 4). Wwww.airc.it. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico,->

Gli effetti collaterali più importanti che si manifestano in seguito all'assunzione di inibitori dell'aromatasi sono:

- **Dolori articolari:** Nel corso della terapia con inibitori dell'aromatasi, alcune donne possono sperimentare dolori articolari che rendono la vita quotidiana più difficile e impegnativa. A causa della lunga durata del trattamento, questo effetto collaterale potrebbe influire sulla aderenza alla terapia. Infatti, quando il dolore è presente, la paziente potrebbe essere meno propensa ad assumere regolarmente i farmaci, portando a saltare occasionalmente la terapia o a chiedere al proprio oncologo di sospendere l'ormonoterapia. Le piccole articolazioni come mani, polsi, piedi, caviglie e ginocchia, spesso colpite in modo simmetrico, sono particolarmente coinvolte. La rigidità articolare diffusa, soprattutto al mattino, e i dolori muscolari possono essere associati al dolore. Solitamente, il dolore aumenta all'inizio del movimento dopo un periodo di riposo, ma tende ad attenuarsi nel corso dell'attività. In media, il dolore può manifestarsi circa un mese e mezzo dopo l'inizio della terapia ormonale, ma in alcuni casi può comparire entro le prime due settimane o anche dopo oltre dieci mesi dall'inizio del trattamento.¹⁴

Sebbene la gestione del dolore con terapie antalgiche e stili di vita corretti possa aiutare, è possibile che la paziente debba convivere con le artralgie per tutta la durata del trattamento.

- **Osteoporosi:** La terapia ormonale è associata a una riduzione della mineralizzazione ossea, e tale effetto può essere accentuato quando vengono aggiunti gli analoghi LHRH per indurre artificialmente uno stato menopausale nella paziente. L'osteoporosi è una condizione in cui le ossa perdono densità e si deteriorano a causa della perdita di minerali, in particolare il calcio, aumentando così il rischio di fratture. Diversi fattori, come l'uso di inibitori dell'aromatasi, il fumo di sigaretta, il malassorbimento intestinale, l'assunzione di steroidi o l'artrite reumatoide, possono contribuire ad accentuare il riassorbimento osseo. Per contrastare il deterioramento osseo, può essere utile assumere calcio e vitamina D e praticare esercizio fisico regolare, che stimola le ossa e ne riduce la degradazione.

¹⁴ *La terapia ormonale dei tumori.* (2020, August 4). Wwww.airc.it. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico,->

Un adeguato monitoraggio della densità ossea durante il trattamento può essere consigliato per adottare eventuali misure preventive o terapeutiche aggiuntive.¹⁴

Essendo una terapia che si protrae per almeno cinque anni, la massa ossea si riduce sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo portando ad un aumento del rischio fratturativi. Questa condizione si chiama CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss)

1.6 CTIBL

Il tipo di blocco ormonale può provocare una perdita di densità ossea indotta dal trattamento contro il cancro (CTIBL) che può esprimersi con una osteoporosi (T score <-2.5 DS) o con osteopenia (T score compreso tra -1 e -2.5 DS) con diversi gradi di probabilità, poiché la diminuzione della densità ossea è direttamente proporzionale alla variazione dei livelli ormonali causata da queste terapie. Le terapie che si protraggono oltre i 5 anni aumentano il rischio di frattura rispetto a trattamenti più brevi.¹⁵

La perdita di densità ossea e le modifiche qualitative avvengono senza sintomi evidenti. Solo quando si verifica una frattura diventa evidente la manifestazione clinica. Le fratture vertebrali, che sono le più comuni, sono asintomatiche nel 60% dei casi. Le fratture legate all'osteoporosi o all'osteopenia portano a un aumento significativo e rapido del rischio di altre fratture, influenzando negativamente la qualità della vita e avendo un notevole impatto sulla salute e la mortalità delle persone affette.¹⁶

Diversi studi hanno dimostrato che l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi inducono una perdita della massa ossea aumentando in rischio di frattura, in particolare, lo studio condotto da A. R. Hong (2016) ha evidenziato una significativa riduzione della densità

¹⁵ Lucchini, J. S. P. e C. (2022, August 24). *Gestione della CTIBL e blocco ormonale adiuvante nell'early breast cancer*. Bonehealth. <https://www.bonehealth.it/gestione-della-ctibl-e-blocco-ormonale-adiuvante-nell'early-breast-cancer/>

¹⁶ IOV, Istituto Oncologico Veneto. "Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo" pg 8. Azienda Ospedale Università di Padova - Servizio Procedure /cas/login. (n.d.). Netcas.sanita.padova.it. Retrieved October 10, 2023, from <https://netcas.sanita.padova.it/cas/login>

minerale ossea (BMD) dal valore iniziale ai 5 anni nella colonna lombare, al collo del femore (-7,12%) e all'anca (-6,35%)¹⁷.

Le pazienti affette da carcinoma mammario a rischio di CTIBL includono:

In fase pre-menopausale:

- Donne che richiedono la soppressione ovarica attraverso l'uso di un analogo del GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine), tamoxifene (TAM) e un inibitore dell'aromatasi (IA);
- Pazienti in terapia con tamoxifene che hanno livelli estrogenici normali, poiché il tamoxifene agisce come un antagonista del recettore degli estrogeni a livello osseo in queste circostanze;
- Individui in chemioterapia che sperimentano amenorrea (assenza di ciclo mestruale) o una menopausa indotta.¹⁸

Nel periodo post-menopausale:

- Le pazienti che sono in terapia con inibitori dell'aromatasi.

Le pazienti in post-menopausa che ricevono solo il trattamento con tamoxifene non sono a rischio di CTIBL poiché il farmaco agisce come agonista parziale a livello osseo in presenza di bassi livelli di estrogeni.

Sulla base di una metanalisi del 2017 pubblicata sul Journal of Bone Oncology, l'approccio alla valutazione osteo-metabolica nelle persone sottoposte a trattamento contro il cancro che induce perdita di densità ossea (CTIBL) prevede diverse fasi:

1. Identificazione dei fattori di rischio per l'osteoporosi.
2. Utilizzo della densitometria ossea con valutazione del Trabecular Bone Score (TBS)
3. Considerazione della morfometria vertebrale
4. Effettuazione di esami biochimici per il metabolismo osseo.¹⁸

¹⁷ Hong, A. R., Kim, J. H., Lee, K. H., Kim, T. Y., Im, S. A., Kim, T. Y., Moon, H. G., Han, W. S., Noh, D. Y., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2017). Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(4), 1413–1422. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3899-6>

¹⁸ Lucchini, J. S. P. e C. (2022, August 24). *Gestione della CTIBL e blocco ormonale adiuvante nell'early breast cancer*. Bonehealth. <https://www.bonehealth.it/gestione-della-ctibl-e-blocco-ormonale-adiuvante-nell'early-breast-cancer/>

I fattori di rischio per l'osteoporosi nelle pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale e sottoposte a blocco ormonale si sovrappongono ai fattori di rischio per i soggetti non affetti da carcinoma mammario (Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi, SIOMMS, Reumatismo 2016):

- Età
- Sesso femminile
- Basso indice di massa corporea
- Pregressa frattura da fragilità (in particolare vertebre, comprese le fratture morfometriche, polso, femore e omero)
- Familiarità per frattura di femore/vertebre
- Fumo (in atto)
- Alcool (3 o più unità/die)
- Carenza di vitamina D
- Menopausa prima dei 45 anni
- Ridotta attività fisica
- Immobilizzazione protratta
- Ridotto introito di calcio
- Eccessivo introito di sodio
- Malattie associate ad osteoporosi
- Trapianti
- Farmaci (es. glucocorticoidi, inibitori pompa protonica, inibitori dell'aromatasi)

Per quanto riguarda l'uso di terapie antiriassorbitive nelle pazienti con carcinoma mammario in terapia adiuvante, l'indicazione per iniziarle varia a seconda dei fattori di rischio e dei risultati della densitometria ossea.

Per le pazienti in pre-menopausa trattate esclusivamente con tamoxifene (TAM), gli autori, sebbene sia stato comunque dimostrato che il rischio fratture non dipenda dai valori di T-score, raccomandano di considerare l'inizio della terapia antiriassorbitiva se il valore Z-score è uguale o inferiore a -2,0. In alternativa, se il valore Z-score si situa tra -1,0 e -2,0, ma è accompagnato da fratture causate dalla fragilità ossea, la terapia antiriassorbitiva può essere opportuna.

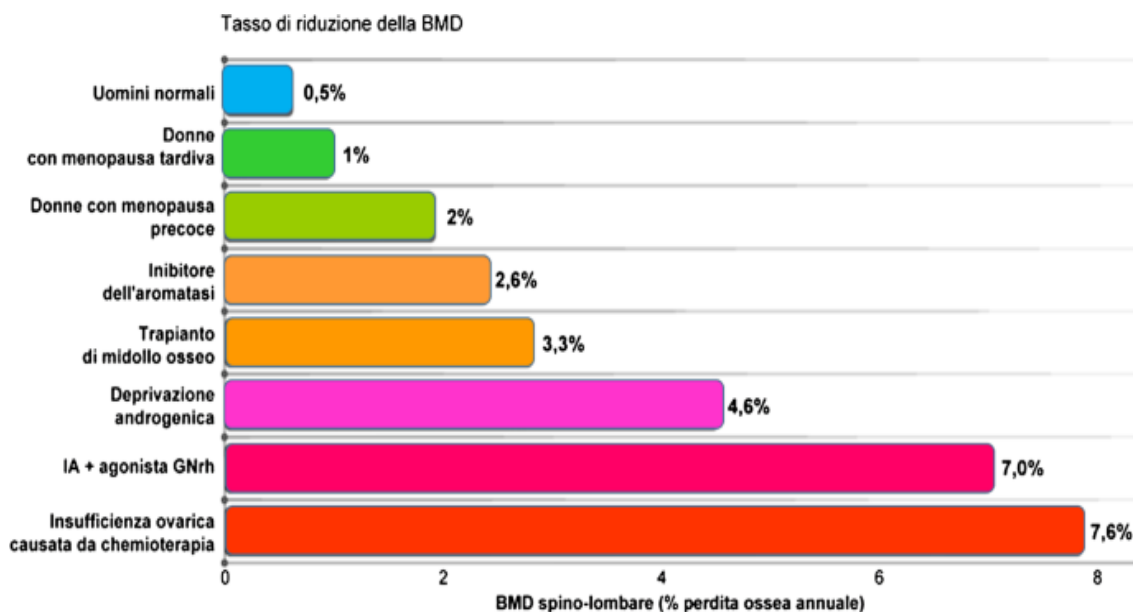


Figura 1.1. perdita massa ossea (BMD)

Le linee guida italiane AIOM raccomandano di iniziare la terapia anti-riassorbitiva come prevenzione primaria per tutte le pazienti con CTIBL, indipendentemente dai risultati della densitometria e dalla presenza di fattori di rischio, all'inizio del trattamento con blocco ormonale.

Gli studi hanno dimostrato effetti positivi dei farmaci anti-riassorbitivi sulla densità minerale ossea (BMD) e sulla riduzione delle fratture cliniche. Tuttavia, i dosaggi e le tempistiche di somministrazione variano a seconda delle circostanze cliniche.

La durata della terapia anti-riassorbitiva dovrebbe generalmente corrispondere a quella del trattamento ormonale adiuvante, spesso di 5 anni.

La decisione di prolungarla oltre questo periodo deve essere valutata caso per caso in base al rapporto rischio-beneficio

È raccomandato effettuare lo screening delle pazienti sottoposte a terapia anti-riassorbitiva seguendo linee guida specifiche per assicurare la compliance e valutare i risultati della terapia nel tempo. È suggerita l'esecuzione della MOC basale

a tre mesi dall'inizio del trattamento con terapia antiassorbitiva e a distanza di due anni per valutarne l'efficacia.¹⁹

1.7 Trattamenti anti riassorbitivi

Sono due le classi di farmaci utilizzate per il trattamento antiassorbitivo: il Denosumab e i bifosfonati.

1. I **bifosfonati** (come l'Acido Zoledronico) sono farmaci agiscono attraverso l'inibizione degli osteoclasti per aumentare la densità ossea. Essi dimostrano un notevole affinità per il tessuto osseo mineralizzato, dove si legano. Una volta rilasciati dalla matrice ossea dagli osteoclasti, vengono internalizzati e bloccano specifiche vie metaboliche necessarie per la sopravvivenza degli osteoclasti, portando all'apoptosi di questi ultimi. Vengono utilizzati sia come prevenzione primaria sia come prevenzione secondaria in pazienti oncologiche in trattamento con inibitori dell'aromatasi.²⁰

2. Il **Denosumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha un'elevata affinità per un mediatore importante delle vie di segnalazione dell'osteoclastogenesi e del riassorbimento osseo, e ha un impatto anche su alcuni processi biologici di altri sistemi oltre a quello scheletrico, tra cui il sistema immunitario.²¹

Il tipo di trattamento viene scelto dal medico in base alla condizione clinica della paziente. La nota 79 dell'AIFA prevede che il trattamento con bifosfonati sia a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato (fig. 2).²²

¹⁹ Lucchini, J. S. P. e C. (2022, August 24). *Gestione della CTIBL e blocco ormonale adiuvante nell'early breast cancer*. Bonehealth. <https://www.bonehealth.it/gestione-della-ctibl-e-blocco-ormonale-adiuvante-nellearly-breast-cancer/>

²⁰ IOV, Istituto Oncologico Veneto. "Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo" pg 8. Azienda Ospedale Università di Padova - Servizio Procedure /cas/login. (n.d.). Netcas.sanita.padova.it. Retrieved October 10, 2023, from <https://netcas.sanita.padova.it/cas/login>

²¹ MedicalStar. (n.d.-b). *Carcinoma della mammella HR+: denosumab in terapia adiuvante migliora la sopravvivenza senza malattia. Studio su The Lancet*. <https://www.pharmastar.it>. Retrieved August 7, 2023, from <https://www.pharmastar.it/news/oncoemato/carcinoma-della-mammella-hr-denosumab-in-terapia-adiuvante-migliora-la-sopravvivenza-senza-malattia-studio-su-the-lancet-28927#:~:text=L>

²² IOV, Istituto Oncologico Veneto. "Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo" pg 8. Azienda Ospedale Università di Padova - Servizio Procedure /cas/login. (n.d.). Netcas.sanita.padova.it. Retrieved October 10, 2023, from <https://netcas.sanita.padova.it/cas/login>

L'approccio ai trattamenti con bifosfonati o con Denosumab deve necessariamente essere preceduto da:

1. Esami ematochimici (calcemia, fosforemia, dosaggio vitamina D, CTX, ALP ossea, calciuria profilo proteico, PTH); DEXA femorale (collo e totale) e lombare.
2. Ortopantomografia e visita odontoiatrica prima del trattamento con antiassorbitori.
3. Se necessario, bonifica del cavo orale: a tale scopo il paziente verrà inviato dall'odontoiatra curante o in Odontoiatria dell'Azienda Ospedaliera (eventuale profilassi antibiotica in pazienti a rischio verrà decisa con i colleghi maxillo-facciali e odontoiatri).
4. Consenso informato scritto, specifico per la somministrazione di farmaci inibitori del riassorbimento osseo per patologia osteoporotico.²³

Diversi studi hanno dimostrato la maggior efficacia nell'iniziare un trattamento antiassorbitivo precocemente. In particolare, gli studi Z-FAST²⁴, ZO-FAST²⁵ e E-ZO-FAST²⁶ hanno evidenziato una maggior efficacia nell'utilizzo di acido zoledronico in via preventiva rispetto al suo utilizzo quando l'osso è già deteriorato. Il trattamento standard con Acido Zoledronico prevede una dose endovenosa di 5 mg ogni anno per tre anni, in concomitanza con il trattamento oncologico.

²³ IOV, Istituto Oncologico Veneto. "Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo" pg 8. Azienda Ospedale Università di Padova - Servizio Procedure /cas/login. (n.d.). Netcas.sanita.padova.it. Retrieved October 10, 2023, from <https://netcas.sanita.padova.it/cas/login>

²⁴ Brufsky A. (2006). Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Seminars in oncology*, 33(2 Suppl 7), S13–S17. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.022>

²⁵ Bundred, N. J., Campbell, I. D., Davidson, N., DeBoer, R. H., Eidtmann, H., Monnier, A., Neven, P., von Minckwitz, G., Miller, J. C., Schenk, N. L., & Coleman, R. E. (2008). Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer*, 112(5), 1001–1010. <https://doi.org/10.1002/cncr.23259>

²⁶ Llombart, A., Frassoldati, A., Pajja, O., Sleeboom, H. P., Jerusalem, G., Mebis, J., Deleu, I., Miller, J., Schenk, N., & Neven, P. (2012). Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clinical breast cancer*, 12(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.08.002>

Condizione	I scelta	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per >3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato	Denosumab	_____
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato Denosumab	_____	_____
T-score colonna o femore ≤ -4	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato	Denosumab Zoledronato Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, m. di parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

Figura 1.2. Nota 79 AIFA aggiornata il 07/02/2023

1.8 Modalità di somministrazione dell'acido Zoledronico

L'Aciclasta viene somministrata per via endovenosa attraverso un catetere venoso periferico (CVP) in un'unica infusione della durata di almeno 15 minuti. L'effetto di Aciclasta dura 12 mesi circa. Di norma vengono somministrate 3 dosi del farmaco per coprire i 5 anni di terapia ormonale (la seconda infusione viene fatta dopo 12 mesi mentre la terza dopo circa 18 mesi). Se la terapia ormonale viene protratta oltre i 5 anni, o se le condizioni cliniche della paziente lo richiedono, il medico valuterà se sono necessarie altre infusioni.²⁷

Dopo la somministrazione del farmaco, viene infusa Soluzione Fisiologica da 100 ml per eseguire un lavaggio prima di rimuovere il Catetere Venoso Periferico (CVP). L'infermiere fornisce una fiala di colecalciferolo (vitamina D) da 100000 UI, da assumere a domicilio nello stesso giorno dell'infusione.

²⁷ B. FOGLIO ILLUSTRATIVO. (n.d.). Retrieved October 10, 2023, from https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_037105_FI.pdf&sys=m0b113

La paziente rimane in osservazione per circa 15 minuti dopo la rimozione del CVP e non si presentano problemi evidenti, può tornare a casa. Il personale infermieristico fornisce brevi indicazioni sul comportamento da seguire nelle giornate successive alla somministrazione e rimane disponibile in caso di necessità.

1.9 Effetti indesiderati dell'acido zoledronico

Come riportato nel foglio illustrativo (AIFA) di Aclasta 5mg soluzione endovenosa, gli effetti collaterali più comuni (possibili in fino a 1 su 10 persone) che possono verificarsi dopo la somministrazione del farmaco sono: mal di testa, capogiro, malessere, vomito, diarrea, dolori muscolari, dolori ossei e/o articolari; dolore alla schiena, braccia o gambe; sintomi simili all'influenza (stanchezza, brividi, dolore articolare e muscolare); brividi, sensazione di stanchezza e mancanza di interesse; debolezza, dolore, sensazione di malessere; gonfiore e/o dolore al sito di infusione. Tra gli effetti indesiderati rari (circa 0,1%), il più importante è l'osteonecrosi mandibolare o mascellare, per questo motivo è importante la visita odontoiatrica pre-trattamento e check-up dentali di routine almeno ogni 6 mesi.²⁸

1.10 Ruolo infermieristico

Il ruolo dell'infermiere nel contesto del Day Hospital è cruciale per i pazienti che affrontano terapie infusionali terapeutiche o di supporto. L'infermiere gioca un ruolo fondamentale nell'aiutare i pazienti ad accettare la loro malattia, gestire le cure e affrontare i sintomi avversi. Questa figura professionale rimane spesso al fianco del paziente durante gran parte del trattamento, diventando un punto di riferimento emotivo e pratico.

La relazione tra infermiere e paziente è di vitale importanza sin dalla diagnosi iniziale e lungo l'intero percorso terapeutico. L'infermiere diventa spesso un punto di sostegno e conforto per il paziente, aiutandolo ad affrontare i cambiamenti fisici e psicologici

²⁸ B. FOGLIO ILLUSTRATIVO. (n.d.). Retrieved October 10, 2023, from https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_037105_FI.pdf&sys=m0b1l3

causati dalle cure e dalla malattia. Questi cambiamenti possono influenzare la percezione del corpo e portare a stati di ansia o persino depressione.

All'interno del Day Hospital Oncologico, la continuità assistenziale è essenziale per i pazienti con diagnosi di cancro. Questo approccio si estende anche al Day Hospital per la terapia con Acido Zoledronico. L'infermiere svolge due ruoli chiave in questo contesto: uno pratico, che coinvolge la somministrazione del farmaco e la gestione tecnica (dal posizionamento del CVP alla gestione dell'infusione del farmaco e la somministrazione di vitamina D) e uno relazionale, che si concentra sulla creazione di un legame di fiducia e sulla gestione degli effetti collaterali. La creazione del rapporto di fiducia è essenziale perché spesso le pazienti si presentano con una storia clinica lunga e complessa; molte di loro hanno già fatto sedute di chemioterapia o radioterapia. Sentirsi ascoltate e sapere di poter affidarsi ad una figura professionale è di fondamentale importanza.

La relazione si instaura ascoltando e ponendo domande riguardo lo stato d'animo della paziente e riguardo i sentimenti che in quel momento sta provando. È fondamentale chiarire ogni dubbio che la persona può avere, adattando la risposta al tipo di paziente che ci si trova davanti.

Durante la somministrazione del farmaco, l'infermiere è presente per garantire il comfort della paziente e per monitorare eventuali reazioni avverse. Dopo la procedura, è responsabile di fornire istruzioni per il periodo successivo, in particolare riguardo alla comparsa di possibili effetti collaterali e rimane disponibile per rispondere a domande o affrontare problemi.

In definitiva, l'infermiere nel Day Hospital rappresenta un punto di sostegno cruciale per i pazienti, non solo dal punto di vista medico ma anche emotivo, contribuendo a rendere il percorso terapeutico più gestibile e rassicurante.

1.11 Revisione della letteratura

Da una revisione della letteratura, emerge che le donne sottoposte ad infusione di acido zoledronico possono manifestare con elevata frequenza reazioni acute post-infusione. Gli studi esaminati coinvolgono donne di diversa etnia ed evidenziano la presenza di fattori di rischio che aumentano la probabilità di manifestare reazioni acute.

Dallo studio condotto da Shiraki et al. (2021), dove vengono analizzati gli effetti collaterali in pazienti giapponesi sottoposte ad infusione di 5mg di acido zoledronico, è emerso che c'è una differenza nella manifestazione di reazioni acute tra la prima e la seconda infusione del farmaco. In particolare, il 51,2% delle donne manifesta sintomi dopo la prima infusione, mentre solo il 12,3% li manifesta dopo la seconda infusione. Inoltre, ha messo in luce che le donne che hanno avuto sintomi post infusione, hanno avuto in incremento della BMD totale dell'anca tra i 6 e i 12 mesi e una maggior riduzione di marcatori sierici di turnover osseo.

Dallo studio condotto da Anastasilakis et al. (2012) su donne greche in menopausa trattate con infusione di acido Zoledronico, è emerso che il 54,9% delle donne sottoposte alla prima infusione manifestano una reazione acuta. I sintomi principalmente riportati sono: febbre (54,9%), brividi (51,0%), dolore muscoloscheletrico (56,9%), artralgie (19,6%), malessere/fatica (54,9%), mal di testa (13,7%), vertigini (9,8%), nausea/vomito (15,7%) e crampi (3,9%). Complicazioni poco frequenti includevano reazioni oftalmiche (una uveite e una episclerite), un episodio ipertensivo con tremore corporeo durante l'infusione che si è risolto immediatamente dopo la sospensione dell'infusione, edema al ginocchio (uno), episodio di svenimento (uno), reazione allergica (uno), eritema facciale. Si manifestano circa dopo 15 ore e durano circa 48 ore. Dopo l'infusione vi è un aumento degli indici di infiammazione, in particolare, le pazienti con un livello sierico più elevato, hanno un maggior rischio di sviluppare effetti post infusione.

Lo studio di Black et al. (2021) ha dimostrato che le pazienti che manifestano affetti acuti hanno un rischio minore di fratture vertebrali, l'incidenza è del 2,2% rispetto al 4,3% di quelle senza effetti post infusione.

Dalla revisione di letteratura è emerso che l'utilizzo di una premedicazione potrebbe diminuire il rischio di reazione acuta post infusione e della comparsa di sintomi nei giorni successivi la somministrazione.

Lo studio di Billington et al. (2016) ha posto l'attenzione sull'utilizzo di desametasone per prevenire i sintomi. Dai risultati, non emerge una significativa riduzione degli effetti tra desametasone (55%) e placebo (50%).

Lo studio randomizzato, multicentrico, a doppio cieco condotto da Silverman et al. (2010) ha dimostrato l'efficacia nell'utilizzo di Paracetamolo per ridurre gli effetti collaterali post infusione di Acido Zoledronico in pazienti in post menopausa. Le donne sono state suddivise in 3 gruppi: gruppo placebo, gruppo a cui è stato somministrato Paracetamolo 4 volte al giorno per 3 giorni dopo l'infusione e un gruppo trattato con una premedicazione 45 minuti prima dell'infusione con Fluvastatin 40mg via orale. È emerso che il 39,8% delle donne che hanno assunto Paracetamolo hanno avuto un aumento della temperatura corporea a differenza del 60,7% gruppo placebo e 61,8% del gruppo trattato con Fluvastatin.

Differente è lo studio multicentrico randomizzato condotto da Wark et al. (2011) in cui le pazienti in trattamento con acido zoledronico (prima infusione) venivano sottoposte ad una medicazione con Paracetamolo o Ibuprofene da assumere per tre giorni ad orari precisi a partire da 4 ore dopo l'infusione. Le donne che hanno manifestato un aumento della temperatura corporea sono state il 37,3% di quelle trattate con Paracetamolo, il 36,8% di quelle trattate con Ibuprofene e 63,5% di quelle nel gruppo placebo. Sembrerebbe essere maggiore l'aumento di temperatura nelle donne sotto i 65 anni rispetto a quelle più anziane. Altri sintomi severi sono stati riportati dal 25,2% delle pazienti trattate con Paracetamolo o Ibuprofene mentre dal 48,9% da quelle trattate con placebo.

Non vi sono studi che dimostrano una correlazione tra tempo di somministrazione della terapia e riduzione dei possibili sintomi post infusione.

CAPITOLO SECONDO

2.1 Obiettivo dello studio

Dagli studi condotti in precedenza, circa il 50% delle pazienti sottoposte alla prima infusione di Acido Zoledronico abbandona il piano terapeutico a causa degli effetti collaterali (principalmente dolore e febbre) che risultano essere invalidanti e che permangono diversi giorni dopo la somministrazione. L'obiettivo di questo studio è aumentare l'aderenza alla terapia nelle donne sottoposte alla prima infusione di "Aclasta" utilizzando un protocollo standardizzato per prevenire o ridurre la durata e l'intensità degli effetti collaterali e, attraverso la figura infermieristica, garantire una continuità assistenziale volta a rassicurare e ascoltare le pazienti. L'assistenza post ospedaliera fornita attraverso le telefonate a cadenza periodica e concordata con le pazienti crea una continuità assistenziale che si può rivelare fondamentale nell'instaurare un rapporto di fiducia tra infermiere e paziente che riduce in maniera rilevante il rischio di abbandono della terapia.

2.2 Materiale e metodi

2.2.1 Campione

Nello studio sono stati incluse pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale ("early stage") in trattamento con ormonoterapia. Queste pazienti erano seguite presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale dei Tumori Ereditari dell'Istituto Oncologico Veneto durante il periodo compreso tra il 28 marzo e il 5 settembre 2023. Per essere ammesse nello studio, le pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri:

1. Trattamento endocrino oncologico in atto e/o pregresso trattamento chemioterapico;
2. Rischio aumentato di problematiche osteometaboliche;
3. Valore basale di telopeptide C terminale del collagene di tipo I (CTX) aumentato (maggiore o uguale a 300 pg/ml);
4. Assenza di problematiche odontoiatriche importanti e/o recenti o programmati interventi odontoiatrici invasivi (es. implantologia o estrazioni dentarie) con approvazione del dentista al trattamento con Acido Zoledronico;
5. Valori di creatininemia entro i limiti di norma;

6. Firma del consenso informato al trattamento e ad eventuali esami e/o approfondimenti richiesti dal medico prescrittore;
7. Assunzione di Acido Zoledronico 5 mg per via endovenosa in prima dose;
8. Adesione allo studio.

Nell'arco di tempo specificato sono state reclutate 60 pazienti rispondenti ai criteri di inclusione per lo studio. Il campione analizzato è stato quindi suddiviso in:

- Somministrazione della prima dose di Acido Zoledronico con protocollo Paracetamolo: 34 pazienti
- Somministrazione della prima dose di Acido Zoledronico con protocollo Ibuprofene: 26 pazienti

È stato anche individuato un Gruppo Controllo costituito da pazienti sottoposte alla prima dose di Acido Zoledronico non trattate con farmaci post infusione. I dati sono stati raccolti durante il precedente studio condotto nello stesso ambulatorio nel 2022 da Munari G.²⁹

2.2.2 Strumenti di misurazione

Le pazienti reclutabili sono state suddivise nei due gruppi: Paracetamolo e Ibuprofene, tenendo in considerazione possibili allergie o intolleranze ai farmaci.

Prima fase, reclutamento pazienti e consegna del protocollo da seguire: durante l'incontro, è stato consegnato uno dei due protocolli contenente le indicazioni da seguire:

- **Paracetamolo:** assunzione di 1000mg di Paracetamolo a partire da 4 ore dopo l'infusione di Acido zoledronico ogni 8 ore per 3 giorni. Aumento dell'idratazione giornaliera a 2 litri/die. Svolgere attività fisica (ad esempio una camminata di 30-40 minuti). Assunzione di calcio 500mg 2 volte/die ed implementazione dello stesso attraverso la dieta (sono stati riportati alcuni esempi di alimenti contenenti calcio come: yogurt, latte, formaggi stagionati e freschi, acque ricche di calcio, frutta secca, rucola, uova, pesce, ceci)
- **Ibuprofene:** assunzione di 400mg di Ibuprofene a partire da 4 ore dopo l'infusione di Acido zoledronico ogni 6 ore per 3 giorni. Aumento

²⁹ Munari, G. (2022, November). *L'assistenza infermieristica avanzata delle pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a terapia con Acido Zoledronico per la salute dell'osso: un risposta personalizzata per la gestione degli effetti collaterali*. Thesis.unipd.it. <https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/38947>

dell'idratazione giornaliera a 2 litri/die. Svolgere attività fisica (ad esempio una camminata di 30-40 minuti). Assunzione di calcio 500mg 2 volte/die ed implementazione dello stesso attraverso la dieta (sono stati riportati alcuni esempi di alimento contenenti calcio come: yogurt, latte, formaggi stagionati e freschi, acque ricche di calcio, frutta secca, rucola, uova, pesce, ceci)

Nel protocollo consegnato era anche precisato che le pazienti sarebbero state chiamate il giorno dopo, il terzo giorno e il quindicesimo giorno post infusione per monitorare i sintomi. In caso di mancanza di possibili allergie o intolleranze, il protocollo veniva consegnato in maniera randomizzata 1:1.

Lo schema dell'assunzione della terapia farmacologica (Paracetamolo o Ibuprofene) fa riferimento allo schema riportato dallo studio condotto da Wark (2011).

Seconda fase, effetti collaterali riferiti dalle pazienti dopo 24 ore:

Le pazienti sono state chiamate 24 ore dopo l'infusione di Acido zoledronico per essere sottoposte ad un questionario con domande chiuse riguardanti gli effetti collaterali manifestati: febbre, dolore, nausea e/o vomito, malessere generale, astenia, eruzioni cutanee (veniva riportato anche il valore NRS per il dolore e la temperatura in °C per la febbre) e con altre domande riguardanti la corretta adesione al protocollo fornito (es. sta assumendo la terapia con Paracetamolo/Ibuprofene?; sta svolgendo attività fisica?). I dati sono stati registrati a mano in tabelle contenenti il questionario e strutturate in modo tale da poter confrontare i sintomi riferiti nelle successive chiamate.

Terza fase, effetti collaterali riferiti dalle pazienti dopo 72 ore:

Le pazienti sono state contattate dopo 72 e sottoposte allo stesso questionario, per confrontare la persistenza, la scomparsa o la comparsa di nuovi sintomi. I dati sono stati riportati nelle tabelle.

Quarta fase, effetti collaterali riferiti dalle pazienti dopo 15 giorni:

Le pazienti sono state contattate dopo 15 giorni e sottoposte al questionario. Alla fine, è stato chiesto un feedback sul supporto infermieristico fornito, come si erano sentite in quelle due settimane e se le telefonate erano state di aiuto nell'affrontare i sintomi della terapia. È stato anche chiesto se si sarebbero presentate l'anno successivo per la seconda somministrazione di Aclasta.

2.2. 3 Procedura

Le pazienti si recavano in UOSD Tumori Ereditari ed eseguivano la visita osteometabolica durante la quale:

- Venivano controllati gli esiti degli esami del sangue. Essendo la prima somministrazione, erano necessari solo la creatininemia e il GFR
- Veniva controllata la lettera del dentista che doveva essere permissiva per infusione di Acido Zoledronico
- Le pazienti firmavano il consenso informato al trattamento e agli esami
- Venivano visionati gli eventuali esiti di esami strumentali come RX e densitometria ossea.
- Tramite la cartella informatizzata Oncosys, si prescriveva e si stampava la terapia e si programmava un altro appuntamento a distanza di 12 mesi per la seconda somministrazione di Aclasta.
- Alle pazienti reclutabili, si proponeva lo studio e si consegnava il protocollo specifico da seguire illustrandone il contenuto. Veniva chiesto il numero di telefono con cui contattarle
- Il medico prescriveva il calcio da assumere nei giorni successivi

Dopo la visita con il medico, le pazienti si recavano in Day Hospital dove l'infermiere validava la terapia tramite Oncosys e allestiva il materiale necessario.

Alle pazienti veniva posizionato un catetere venoso periferico (CVP) veniva somministrata Aclasta (5mg in 100ml soluzione fisiologica) in 30 minuti.

Durante l'infusione, l'infermiere rassicurava le pazienti riguardo gli effetti collaterali e veniva spiegato nuovamente il protocollo di studio, quando sarebbero state chiamate e l'importanza di assumere la terapia e di seguire le istruzioni al fine di ridurre i possibili effetti collaterali.

Essendo la prima somministrazione, le pazienti dovevano aspettare almeno 20-30 minuti dopo la fine dell'infusione per monitorare la comparsa di sintomi.

Man mano che le pazienti venivano reclutate, si inserivano i dati in due fogli Excel, uno per le pazienti a cui era stato dato il protocollo "Paracetamolo" e l'altro per quelle del protocollo "Ibuprofene". Ogni tabella conteneva gli effetti collaterali e le istruzioni da seguire e veniva compilata ogni volta che le pazienti venivano chiamate (24 ore dopo, 72 ore dopo e 15 giorni dopo l'infusione)

La prima chiamata veniva concordata con la paziente il giorno dell'infusione, le successive venivano concordate durante la prima chiamata. Per ridurre al minimo gli errori, durante la chiamata veniva compilata una tabella cartacea con le stesse domande e caselle delle tabelle su Excel.

Se le pazienti non rispondevano al telefono il giorno concordato, venivano contattate il giorno seguente.

Le chiamate duravano in media dai 10 ai 20 minuti. Sono state effettuate un totale di 180 telefonate.

2.3 Presentazione dei risultati

L'indagine statistica del presente studio è stata condotta su due gruppi: Paracetamolo e Ibuprofene composti rispettivamente da 34 e 26 pazienti.

I dati raccolti riguardavano:

- Per il gruppo Paracetamolo: gli effetti collaterali a 24 ore, a 72 ore e dopo 15 giorni dall'infusione quali febbre (in gradi centigradi), dolore (valutato con scala NRS), nausea/vomito, malessere generale, astenia ed eruzioni cutanee e le risposte fornite dalle pazienti relative al rispetto della terapia indicata nel protocollo: assunzione di Paracetamolo 1000mg ogni 8 ore per 3 giorni, a partire da 4 ore post infusione.
- Per il gruppo Ibuprofene: gli effetti collaterali a 24 ore, a 72 ore e dopo 15 giorni dall'infusione quali febbre (in gradi centigradi), dolore (valutato con scala NRS), nausea/vomito, malessere generale, astenia ed eruzioni cutanee e le risposte fornite dalle pazienti relative al rispetto della terapia indicata nel protocollo: assunzione di Ibuprofene 400mg ogni 6 ore per 3 giorni, a partire da 4 ore post infusione.
- Le risposte fornite dalle pazienti alle seguenti domande poste ad entrambi i gruppi su:
 - L'esecuzione dell'attività fisica consigliata (es. una camminata da 30-40 min al giorno)
 - La corretta idratazione (due litri di acqua al giorno)
 - L'aumento di apporto di calcio attraverso la dieta.

- L'assunzione di Calcio 500mg 2 volte/die per 10 giorni
- Al quindicesimo giorno veniva chiesto a tutte le pazienti se si sarebbero ripresentate l'anno successivo per la seconda infusione di Aclasta.

I dati raccolti sono stati confrontati con quelli indicati nello studio condotto nel 2022 da Munari G. sugli effetti collaterali riscontrati dopo la prima infusione in pazienti con carcinoma mammario alle quali non è stato consegnato alcun protocollo (quindi non trattate con farmaci).

Sono state escluse dallo studio le pazienti che non hanno assunto regolarmente la terapia con Paracetamolo o Ibuprofene e quelle che non hanno risposto alle telefonate.

È stata condotta un'analisi statistica descrittiva su tre gruppi di pazienti, confrontando i valori raccolti dai questionari del gruppo Paracetamolo e del gruppo Ibuprofene con i valori raccolti precedentemente attraverso la tesi di Munari G. (2022), usati come gruppo Controllo (41 pazienti).

La prima analisi è stata condotta sugli effetti collaterali manifestati dalle pazienti 24 ore dopo la prima infusione di Acido Zoledronico.

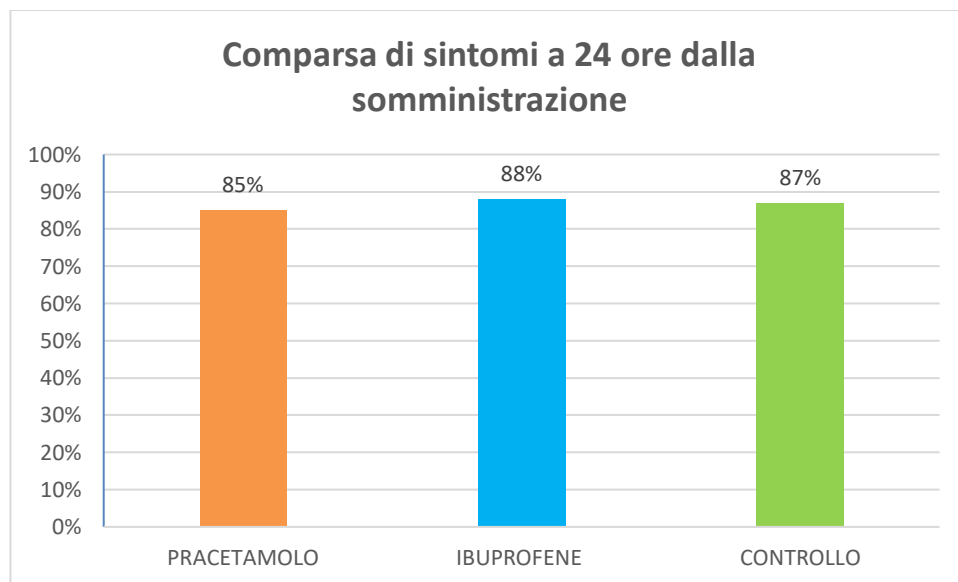


Figura 2.1 Manifestazione di effetti collaterali 24 ore dopo l'infusione della prima dose di Acido Zoledronico sul gruppo Paracetamolo, gruppo Ibuprofene e gruppo Controllo

La figura 2.1 mette a confronto i tre gruppi: le pazienti che hanno manifestato sintomi dopo 24 ore dalla somministrazione di Acido zoledronico del gruppo Paracetamolo, del gruppo Ibuprofene e del gruppo Controllo.

Il calcolo eseguito è il rapporto tra il numero di pazienti che hanno manifestato sintomi dopo 24 ore e il numero totale di pazienti appartenenti lo stesso gruppo.

Si può notare dal grafico che l'85% di pazienti del gruppo Paracetamolo, l'88% di pazienti del gruppo Ibuprofene e l'87% di pazienti del gruppo Controllo hanno manifestato sintomi dopo l'infusione di Acido Zoledronico.

Successivamente è stata condotta un'analisi mirata per osservare la comparsa dei singoli sintomi nei tre gruppi 24 ore dopo la somministrazione

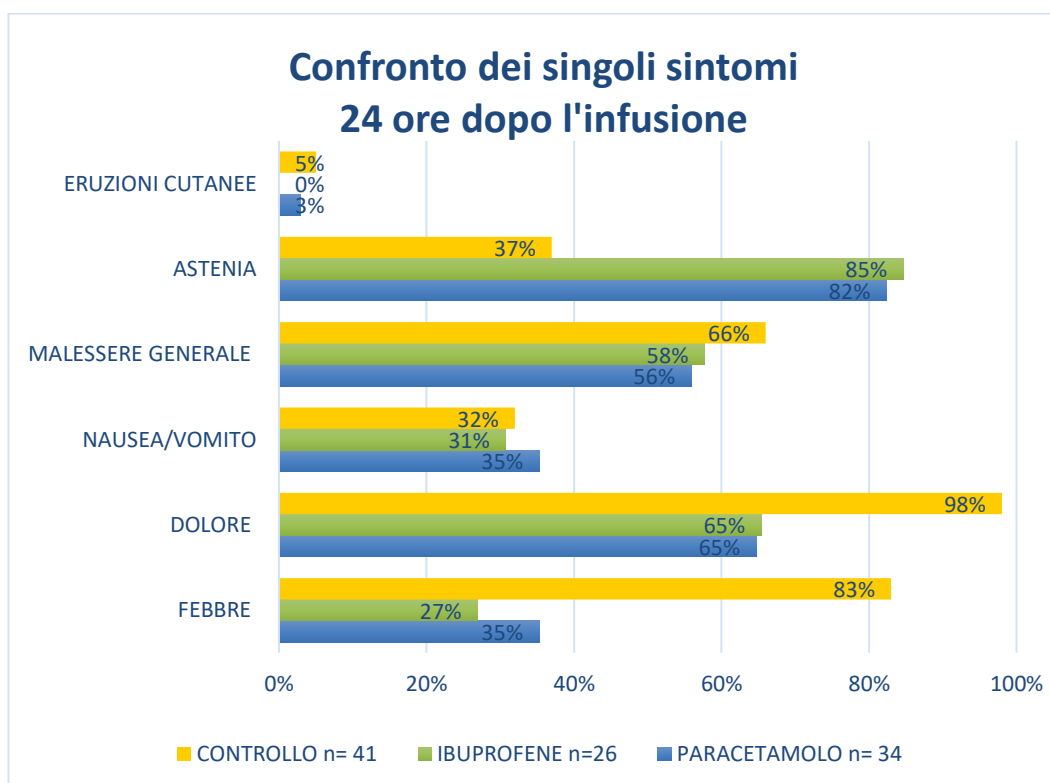


Figura 2.2 Confronto dei sintomi manifestati 24 ore dopo l'infusione della prima dose di Acido Zoledronico del gruppo Controllo, il gruppo Ibuprofene e il gruppo Paracetamolo

Il grafico della figura 2.2 è un grafico a barre raggruppate in cui è stato rappresentato ogni singolo effetto collaterale riportato nel questionario somministrato alle pazienti del gruppo Paracetamolo e Ibuprofene dopo 24 ore dall'infusione. I dati sono stati confrontati con quelli del gruppo Controllo.

Il calcolo è stato eseguito suddividendo le pazienti in gruppo di Controllo, gruppo Paracetamolo e gruppo Ibuprofene. Successivamente, in ciascun gruppo, è stato determinato il numero di pazienti che hanno manifestato un sintomo specifico in

relazione alla dose somministrata e confrontato con il numero totale di pazienti in quel gruppo.

Nausea e vomito si sono verificati nel 32% delle pazienti del gruppo Controllo, nel 31% delle pazienti nel gruppo Ibuprofene e nel 35% delle pazienti del gruppo Paracetamolo.

La percentuale delle pazienti che hanno riferito malessere generale è del 66% nel gruppo Controllo, 58% nel gruppo Ibuprofene e 56% nel gruppo Paracetamolo.

L'astenia è stata riportata dal 37% delle pazienti del gruppo Controllo a differenza del 85% e del 82% dei gruppi Ibuprofene e Paracetamolo.

Il 98% delle pazienti del gruppo Controllo hanno riferito dolore a 24 ore dalla somministrazione di Acido Zoledronico, a differenza del 65% del gruppo Ibuprofene e del 65% del gruppo Paracetamolo.

Anche la percentuale delle pazienti che hanno manifestato febbre è diversa con l'83% delle pazienti del gruppo Controllo e il 27% e 35% dei gruppi Ibuprofene e Paracetamolo.

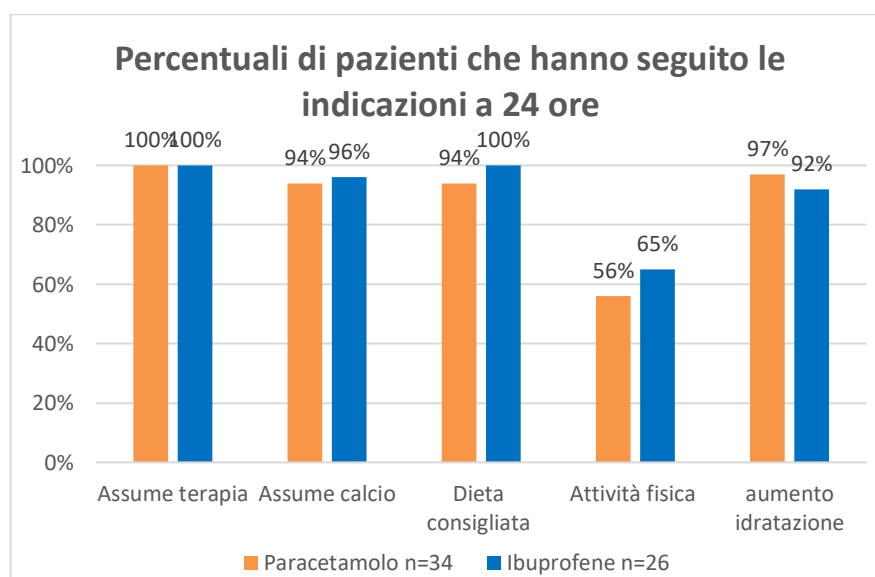


Figura 2.3 Percentuale di pazienti che hanno seguito le indicazioni fornite a 24 ore dall'infusione di Acido Zoledronico

La figura 2.3 rappresenta, tramite un diagramma a barre, la percentuale di pazienti del gruppo Paracetamolo e ibuprofene che dopo 24 ore dall'infusione di Acido

Zoledronico hanno seguito le indicazioni fornite il giorno della somministrazione. Il calcolo eseguito è il rapporto tra il numero di pazienti che hanno seguito le varie indicazioni a 24 ore e il numero totale di pazienti appartenenti lo stesso gruppo.

Il 100% delle pazienti di entranti i gruppi hanno assunto la terapia farmacologica correttamente.

Il 94% delle pazienti del gruppo paracetamolo e il 96% delle pazienti del gruppo Ibuprofene hanno assunto Calcio secondo lo schema fornito

Il 94% del gruppo Paracetamolo e il 100% del gruppo Ibuprofene hanno aumentato l'introito di calcio nella dieta mentre il 56% del gruppo Paracetamolo e il 65% del gruppo Ibuprofene ha svolto attività fisica.

Hanno aumentato l'apporto di acqua a 2 litri al giorno il 97% delle pazienti del gruppo Paracetamolo e il 92% delle pazienti del gruppo Ibuprofene

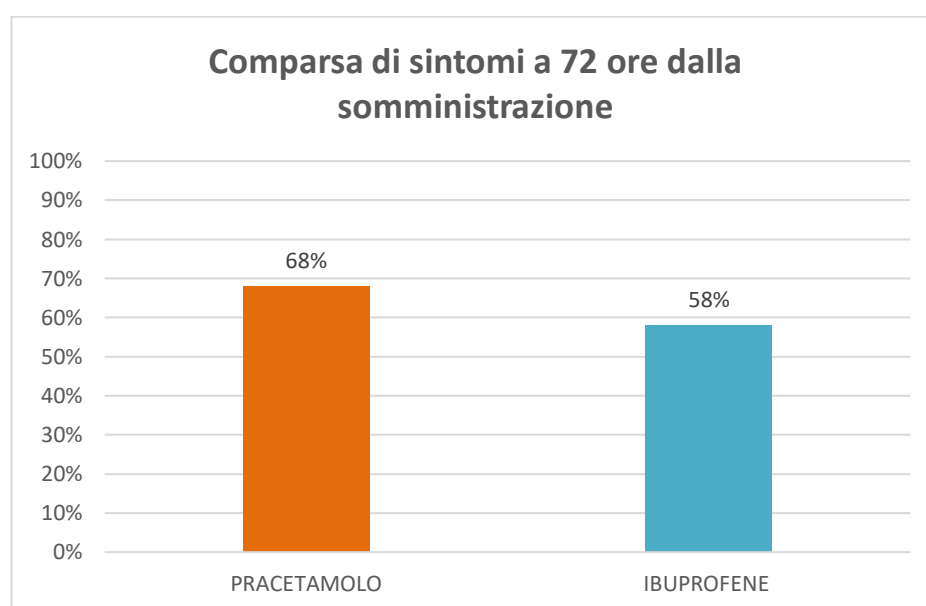


Figura 2.4 Manifestazione di effetti collaterali 72 ore dopo l'infusione della prima dose di Acido Zoledronico del gruppo Paracetamolo e del gruppo Ibuprofene

Il grafico della figura 2.3 rappresenta la percentuale delle pazienti del gruppo Paracetamolo e Ibuprofene che riferiscono sintomi a 72 ore dall'infusione.

Il calcolo eseguito è lo stesso della figura 2.1

La percentuale di pazienti che manifestano sintomi a 72 ore è 68% nel gruppo Paracetamolo e 58% nel gruppo Ibuprofene.

Non è stato possibile effettuare un confronto sui dati dei sintomi del gruppo Controllo a 72 ore poiché nel precedente studio è stata effettuata una rilevazione a 7 giorni dalla somministrazione. In questo caso si sono riscontrati effetti collaterali nel 60% delle pazienti.

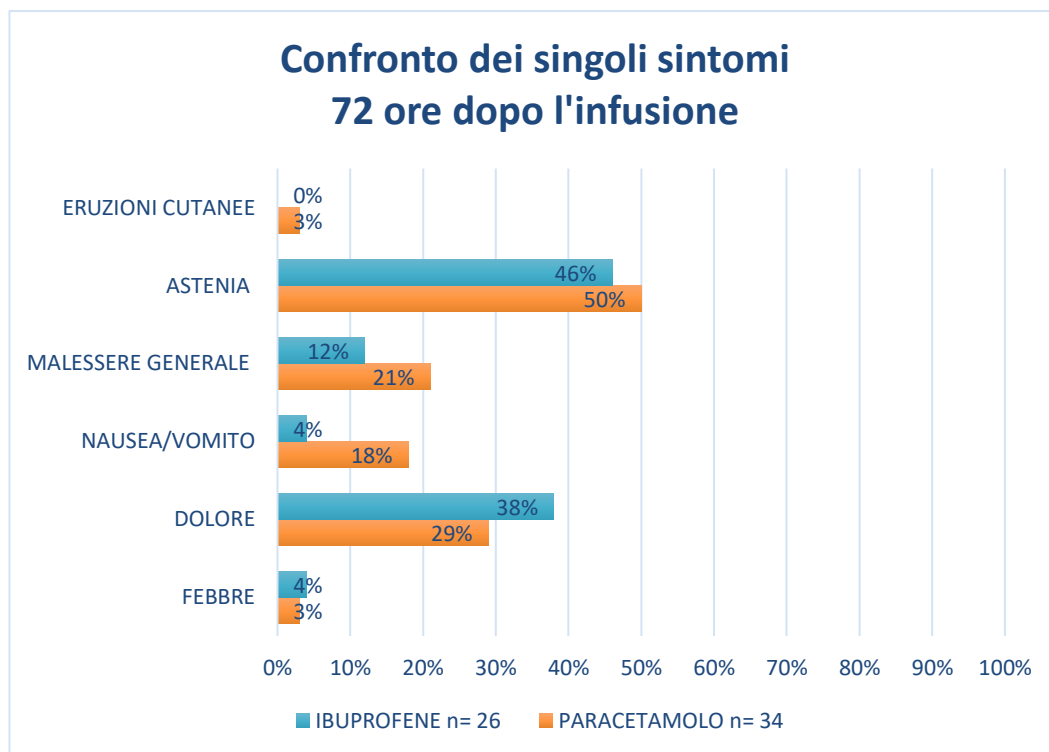


Figura 2.5 Confronto dei sintomi manifestati 72 ore dopo l'infusione della prima dose di Acido Zoledronico del gruppo Ibuprofene e il gruppo Paracetamolo

Il grafico della figura 2.4 è un grafico a barre raggruppate in cui è stato rappresentato ogni effetto collaterale riportato nel questionario somministrato dopo 72 ore alle pazienti del gruppo Paracetamolo e del gruppo Ibuprofene sottoposte alla prima infusione di Acido Zoledronico.

Il calcolo eseguito è lo stesso del grafico della figura 2.2 senza i dati del gruppo confronto.

Come si può notare, il sintomo maggiormente riportato è l'astenia (46% gruppo Ibuprofene e 50% gruppo Paracetamolo), seguito da dolore (38% Ibuprofene e 29% Paracetamolo).

Il malessere generale viene riportato dal 12% del gruppo Ibuprofene e dal 21% del gruppo Paracetamolo, seguito da nausea e vomito (4% gruppo Ibuprofene e 18% gruppo Paracetamolo), febbre (4% gruppo Ibuprofene e 3% gruppo Paracetamolo) ed eruzioni cutanee (0% gruppo ibuprofene e 3% gruppo Paracetamolo).

Non ci sono dati riguardanti i sintomi manifestati a 72 ore del gruppo Controllo, ma sono presenti i dati relativi ai sintomi riportati dalle pazienti a 7 giorni dalla somministrazione, le due percentuali più rilevanti sono: dolore 93% e febbre 50%.

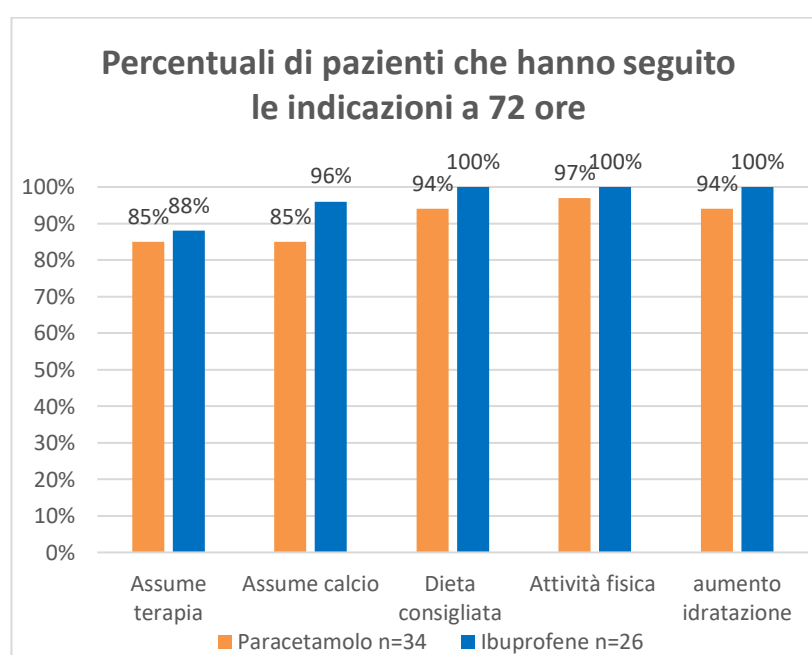


Figura 2.6 Percentuale di pazienti che hanno seguito le indicazioni fornite a 72 ore dall'infusione di Acido Zoledronico

La figura 2.6 rappresenta, tramite un diagramma a barre, la percentuale di pazienti del gruppo Paracetamolo e ibuprofene che dopo 72 ore dall'infusione di Acido Zoledronico hanno seguito le indicazioni fornite il giorno della somministrazione. Il calcolo eseguito è lo stesso della figura 2.3.

L'85% delle pazienti del gruppo Paracetamolo e l'88% di quelle del gruppo Ibuprofene hanno assunto la terapia farmacologica correttamente.

L'85% delle pazienti del gruppo paracetamolo e il 96% delle pazienti del gruppo Ibuprofene hanno assunto Calcio secondo lo schema fornito

Il 94% del gruppo Paracetamolo e il 100% del gruppo Ibuprofene hanno aumentato l'introito di calcio nella dieta mentre il 97% del gruppo Paracetamolo e il 100% del gruppo Ibuprofene ha svolto attività fisica.

Hanno aumentato l'apporto di acqua a 2 litri al giorno il 94% delle pazienti del gruppo Paracetamolo e il 100% delle pazienti del gruppo Ibuprofene.

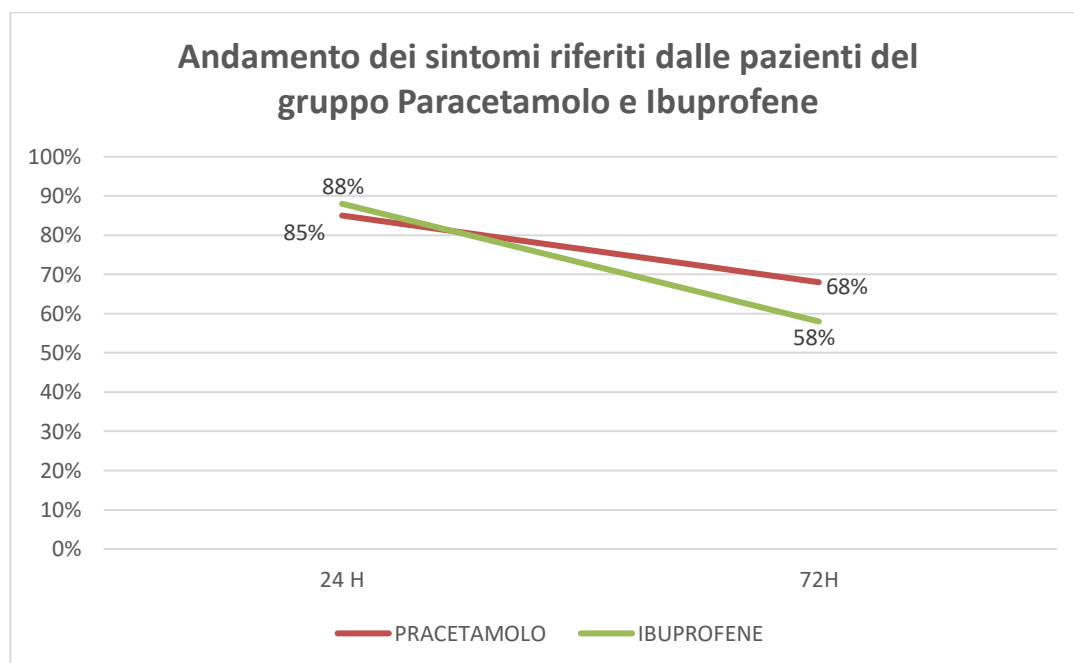


Figura 2.7 Confronto dell'andamento dei sintomi manifestati dalle 24 ore fino alle 72 ore dopo l'infusione della prima dose di Acido Zoledronico del gruppo Ibuprofene e il gruppo Paracetamolo.

La figura 2.5 rappresenta, con un grafico a righe, l'andamento dei sintomi riportati dalle pazienti dalle 24 ore fino alle 72 ore successive la somministrazione di Acido Zoledronico.

In rosso è rappresentato l'andamento degli effetti collaterali riportati dalle pazienti del gruppo Paracetamolo: si passa dall'85% dopo 24 ore al 68% dopo 72 ore.

In verde è rappresentato l'andamento dei sintomi delle pazienti del gruppo Ibuprofene: si passa dall'88% dopo 24 ore al 58% dopo 72 ore.

Al quindicesimo giorno, nessuna paziente riportava effetti collaterali o disturbi legati all'infusione di Acido Zoledronico.

A tutte le pazienti dei gruppi Paracetamolo e Ibuprofene è stato chiesto se si sarebbero ripresentate l'anno successivo e tutte hanno dato una risposta affermativa.

2.4 Discussione

I dati raccolti tramite il questionario somministrato alle 60 pazienti del campione che hanno ricevuto la prima infusione di Aclasta, suddivise in due gruppi omogenei (Paracetamolo e Ibuprofene), si possono confrontare con il gruppo Controllo composto da 41 pazienti. I risultati indicano la presenza di differenze significative nella manifestazione e nella durata di alcuni sintomi tra questi tre gruppi.

Rispetto allo studio condotto da Wark (2011), i dati riferiti alla comparsa di effetti collaterali a 24 ore sono abbastanza sovrapponibili: febbre nel 37,3% del gruppo Paracetamolo e 36,8% del gruppo Ibuprofene nello studio di Wark rispetto al 35% del gruppo Paracetamolo e il 27% del gruppo Ibuprofene nel presente studio.

Evidente è la differenza nella comparsa di febbre dopo 24 ore tra gruppo Controllo (83%) e gruppi Paracetamolo (35%) e Ibuprofene (27%). Anche la comparsa di dolore è differente (98% gruppo Controllo, 65% gruppo Paracetamolo e 65% gruppo Ibuprofene).

La nausea e vomito sono stati riferiti rispettivamente dal 32% delle pazienti del gruppo Controllo, dal 31% del gruppo Ibuprofene e dal 35% del gruppo Paracetamolo. L'utilizzo di Paracetamolo e Ibuprofene non sembra ridurre l'incidenza di tali sintomi rispetto alle pazienti del gruppo Controllo.

La percentuale delle pazienti che hanno manifestato malessere generale è del 10% più bassa nelle pazienti che hanno assunto Paracetamolo o Ibuprofene (rispettivamente 56% e 58%) rispetto a quelle appartenenti al gruppo Controllo (66%).

Le eruzioni cutanee sono state riportate in una piccola percentuale dal gruppo Controllo (5%) e dal gruppo Paracetamolo (3%).

Differente è la percentuale di donne che hanno riportato Astenia a 24 ore dall'infusione. Risulta essere più bassa la prevalenza nelle donne del gruppo Controllo (37%) rispetto alle pazienti del gruppo Paracetamolo o Ibuprofene (85% e 82%).

A 72 ore dall'infusione vi è una notevole diminuzione della percentuale delle pazienti che hanno riportato febbre (4% Ibuprofene e 3% paracetamolo) e dolore (38%

Ibuprofene e 29% Paracetamolo) rispetto alle 24 ore. Si riscontra anche una forte diminuzione della percentuale delle pazienti che hanno riferito astenia (46% gruppo Ibuprofene e 50% gruppo Paracetamolo), malessere generale (12% nel gruppo Ibuprofene e 21% nel gruppo Paracetamolo) e nausea e/o vomito (4% nel gruppo Ibuprofene e 18% nel gruppo Paracetamolo).

Non è possibile fare un confronto diretto con le pazienti del gruppo Controllo rispetto ai sintomi verificati a 72 ore dall'infusione, però si può osservare come cambia notevolmente la prevalenza di alcuni sintomi come febbre (50%), dolore (93%) e malessere generale (43%) riportati dalle pazienti del gruppo Controllo a 7 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico rispetto alle percentuali degli stessi sintomi del gruppo Paracetamolo e Ibuprofene a 72 ore, decisamente inferiori.

Quasi tutte le pazienti hanno seguito le indicazioni fornite riguardo la corretta assunzione della terapia farmacologica, l'aumento dell'idratazione a 2 litri di acqua al giorno, l'assunzione di calcio 500mg 2 volte/die e l'implementazione di cibi ricchi di calcio nella dieta. A 24 ore il 56% delle pazienti del gruppo Paracetamolo e il 65% delle pazienti del gruppo Ibuprofene hanno svolto l'attività fisica consigliata. Le restanti pazienti hanno dichiarato che la non sono riuscite a svolgere quanto indicato a causa della febbre e/o dei dolori che non permetteva loro di muoversi o a causa di problemi fisici già esistenti. Confrontando i dati a 72 ore, si può notare che aumenta la percentuale di pazienti che hanno svolto attività fisica, questo perché si riduce notevolmente il dolore e la febbre. Alcune pazienti hanno smesso di assumere la terapia farmacologica a 72 ore per mancanza di febbre o dolore.

Al quindicesimo giorno tutte le pazienti trattate con Paracetamolo o Ibuprofene hanno comunicato che si sarebbero ripresentate l'anno successivo e che uno dei fattori determinanti nella loro decisione è stato l'essere chiamate a casa dall'infermiere. Infatti, non si sono sentite abbandonate ma rassicurate riguardo alla presenza degli effetti collaterali che per alcune di loro sono risultati particolarmente invalidanti.

Non è possibile affermare con certezza che tutte le pazienti si ripresenteranno l'anno successivo per la seconda somministrazione di Acido Zoledronico nonostante le risposte affermative riferite dalle pazienti. È però un dato alquanto importante perché potrebbe essere indice di una maggiore indice di aderenza della terapia rispetto ai dati

riportati dallo studio di Munari G. in cui circa il 50% delle pazienti abbandonava il piano terapeutico.

2.5 Conclusioni

Ogni anno, un numero considerevole di pazienti affette da carcinoma mammario in fase precoce, viene sottoposto a terapie preventive mirate alla salvaguardia della salute ossea. Questa pratica dovrebbe essere estesa a tutte le donne che stanno seguendo un trattamento oncologico endocrino. Una delle terapie più comuni e ampiamente raccomandate per questo scopo, prevede l'utilizzo annuale di Acido Zoledronico per un periodo di almeno tre anni consecutivi.

L'obiettivo principale di questa terapia è mitigare il rischio aumentato di fratture ossee e di altre potenziali complicanze che potrebbero derivare dal trattamento oncologico. Tuttavia, è essenziale sottolineare che il trattamento con l'Acido Zoledronico non è privo di effetti collaterali. Molte pazienti riferiscono che, a volte, lo ritengono più invalidante della chemioterapia, principalmente a causa di invalidanti effetti collaterali quali dolore (soprattutto articolare) e febbre.

In questo contesto, è fondamentale continuare a valutare attentamente l'equilibrio tra i benefici di preservare la salute ossea e i potenziali disagi legati al trattamento stesso. Questo aspetto richiede un'attenta gestione clinica e un dialogo aperto tra le pazienti e gli infermieri al fine di personalizzare al meglio le decisioni terapeutiche e garantire la migliore qualità di vita possibile durante il percorso di cura.

Molte delle pazienti abbandonano il percorso clinico a causa degli effetti collaterali che risultano essere invalidanti e che spaventano molte donne. Per questo motivo il presente studio aveva l'obiettivo di trovare un protocollo standard da seguire, per ridurre il rischio di comparsa di effetti collaterali riducendone l'intensità e la durata. Le telefonate servivano oltre che a raccogliere i dati necessari allo studio anche a rassicurare le pazienti ed accompagnarle, con il fine di creare un collegamento infermieristico non solo limitato alla somministrazione del farmaco ma anche alla gestione delle perplessità, delle paure e dei problemi che le donne potevano manifestare il giorno della somministrazione e durante le chiamate.

I risultati dimostrano che l'utilizzo di farmaci come Paracetamolo o Ibuprofene, associati a comportamenti e stili di vita più salutari (come l'attività fisica e una dieta

mirata) riducono il rischio di comparsa di effetti collaterali dopo la prima infusione, soprattutto di febbre e dolore (sintomi che risultano essere i più invalidanti per le pazienti), limitandone la durata e l'intensità. Inoltre, rispetto a quanto riferito dalle pazienti durante la telefonata del quindicesimo giorno, si potrebbe avere una percentuale minore di abbandono della terapia rispetto a quanto riportato dallo studio condotto da Munari G in cui il circa il 50% delle pazienti abbandonava il piano terapeutico dopo la prima infusione di Acido Zoledronico.

L'approccio combinato di somministrazione di un'adeguata terapia post infusione e di assistenza infermieristica può avere un impatto positivamente significativo sull'aderenza delle pazienti alla terapia con Acido Zoledronico. Le pazienti, quando si sentono ben supportate e comprese dai professionisti sanitari, sviluppano un solido rapporto di fiducia con loro. Inoltre, trovando comfort e rassicurazione durante il trattamento, si sentono più stimolate ad aderire al piano terapeutico a lungo termine, con la consapevolezza che l'anno successivo saranno accolte in un ambiente in cui troveranno sostegno e comprensione.

La presenza di un infermiere attento ed empatico può fare la differenza nell'esperienza complessiva delle pazienti soprattutto nella terapia preventiva per la salute ossea che richiede un impegno a lungo termine. L'infermiere non solo fornisce cure di alta qualità ma svolge un ruolo essenziale nel garantire l'ascolto e il supporto, contribuendo a ridurre l'ansia e l'incertezza che talvolta accompagnano questi tipi di trattamenti e creando un ambiente in cui le pazienti si sentono al centro dell'attenzione.

Le pazienti sanno di poter contare su un team di professionisti che comprende le loro esigenze e preoccupazioni, il che può aumentare la loro motivazione a seguire il piano terapeutico nel corso degli anni

BIBLIOGRAFIA

- 1) Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Makras, P., Sakellariou, G. T., Bisbinas, I., Gkiomisi, A., Delaroudis, S., Gerou, S., Ballaouri, I., Oikonomou, D., & Papapoulos, S. E. (2012). Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*, *50*(5), 1130–1134. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.006>
- 2) Billington, E. O., Horne, A., Gamble, G. D., Maslowski, K., House, M., & Reid, I. R. (2017). Effect of single-dose dexamethasone on acute phase response following zoledronic acid: a randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *28*(6), 1867–1874. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3960-0>
- 3) Black, D. M., Reid, I. R., Napoli, N., Ewing, S. K., Shiraki, M., Nakamura, T., Takeuchi, Y., Schafer, A. L., Kim, T. Y., & Cauley, J. A. (2022). The Interaction of Acute-Phase Reaction and Efficacy for Osteoporosis After Zoledronic Acid: HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *37*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4434>
- 4) Brueggemeier, R. W., Hackett, J. C., & Diaz-Cruz, E. S. (2005). Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine reviews*, *26*(3), 331–345. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0015>
- 5) Brufsky A. (2006). Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Seminars in oncology*, *33*(2 Suppl 7), S13–S17. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.022>
- 6) Bundred, N. J., Campbell, I. D., Davidson, N., DeBoer, R. H., Eidtmann, H., Monnier, A., Neven, P., von Minckwitz, G., Miller, J. C., Schenk, N. L., & Coleman, R. E. (2008). Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast

cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer*, 112(5), 1001–1010. <https://doi.org/10.1002/cncr.23259>

- 7) Cancer Treatment-Induced Bone Loss in donne affette da carcinoma della mammella in terapia adiuvante: studio osservazionale trasversale https://springerhealthcare.it/mr/wp-content/uploads/2021/07/MR_2_2021_SPAZIO_SPECIALIZZANDI_MOGGIO.pdf
- 8) Coleman, R. E., Banks, L. M., Girgis, S. I., Kilburn, L. S., Vrdoljak, E., Fox, J., Cawthorn, S. J., Patel, A., Snowdon, C. F., Hall, E., Bliss, J. M., Coombes, R. C., & Intergroup Exemestane Study group (2007). Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *The Lancet. Oncology*, 8(2), 119–127. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70003-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70003-7)
- 9) Foglio illustrativo Aclasta 5mg AIFA consultabile al sito: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_037105_FL.pdf&sys=m0b113
- 10) Hong, A. R., Kim, J. H., Lee, K. H., Kim, T. Y., Im, S. A., Kim, T. Y., Moon, H. G., Han, W. S., Noh, D. Y., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2017). Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(4), 1413–1422. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3899-6>
- 11) <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori#:~:text=segnalarli%20al%20medico,-,Inibitori%20dell'aromatasi,corteccia%20surrenale%20anche%20nelle%20donne.>

- 12) <https://www.bonehealth.it/gestione-della-ctibl-e-blocco-ormonale-ad-iuvante-nellearly-breast-cancer/>
- 13) <https://www.humanitas.it/news/tumore-al-seno-terapia-ormonale-quali-effetti-collaterali/>
- 14) IOV, Istituto Oncologico Veneto. Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo [Online]. Disponibile all'indirizzo: https://intranet.sanita.padova.it/group/portal/home-iov?p_p_id=docview_WAR_awprmax5231&p_p_lifecycle=2&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_cacheability=cacheLevelPage&_3_keyword_s=linee+guida+farmaci+inibitori+del+riassorbimento+osseo&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_y=0&_3_x=0&scriptUrl=/api/node/content/workspace/SpacesStore/d35af4e5-e74f-4a3d-bd2e-084f6406d2cb/LG_Inibitori%20riassorbimento%20osseo%20Rev01.pdf
- 15) IRCCS Humanitas Research Hospital. Tumore al seno (tumore della mammella) [Online]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>
- 16) Kharb, R., Haider, K., Neha, K., & Yar, M. S. (2020). Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Archiv der Pharmazie*, 353(8), e2000081. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000081>
- 17) Llombart, A., Frassoldati, A., Paija, O., Sleeboom, H. P., Jerusalem, G., Mebis, J., Deleu, I., Miller, J., Schenk, N., & Neven, P. (2012). Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clinical breast cancer*, 12(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.08.002>
- 18) MedicalStar. (n.d.-b). *Carcinoma della mammella HR+: denosumab in terapia adiuvante migliora la sopravvivenza senza malattia. Studio su The Lancet*. <https://www.pharmastar.it>. Retrieved August 7, 2023, from <https://www.pharmastar.it/news/oncoemato/carcinoma-della-mammella-hr->

[denosumab-in-terapia-adiuvante-migliora-la-sopravvivenza-senza-malattia-studio-su-the-lancet-28927#:~:text=L](#)

- 19) Mochizuki, T., Yano, K., Ikari, K., & Okazaki, K. (2021). Safety and Efficacy of Zoledronic Acid Treatment with and without Acetaminophen and Eldecalcitol for Osteoporosis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 60(16), 2585–2591. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6607-20>
- 20) Mugnier, B., Goncalves, A., Daumas, A., Couderc, A. L., Mezni, E., Viret, F., de Nonneville, A., & Villani, P. (2023). Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with anti-resorptive therapy in post-menopausal women with early-stage breast cancer. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 34(4), 703–711. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06683-0>
- 21) Munari, G. (2022, November). *L'assistenza infermieristica avanzata delle pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a terapia con Acido Zoledronico per la salute dell'osso: un risposta personalizzata per la gestione degli effetti collaterali.* Thesis.unipd.it. <https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/38947>
- 22) R Eastell, R E Coleman et al. “Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial”, Aprile 2011
- 23) Rossini, M., Adami, S., Bertoldo, F., Diacinti, D., Gatti, D., Giannini, S., Giusti, A., Malavolta, N., Minisola, S., Osella, G., Pedrazzoni, M., & Rossini, M. (2016b). Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*, 68(1), 1–42. <https://www.siommmms.it/wp-content/uploads/2017/02/Linee-Guida-Reumatismo-2016-ITA.pdf>
- 24) Shiraki, M., Kuroda, T., Takeuchi, Y., Sugimoto, T., Tanaka, S., Suzuki, H., Hiraishi, K., & Nakamura, T. (2021). Acute Phase Reactions After Intravenous

Infusion of Zoledronic Acid in Japanese Patients with Osteoporosis: Sub-analyses of the Phase III ZONE Study. *Calcified tissue international*, 109(6), 666–674. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00884-7>

25) Silverman, S. L., Kriegman, A., Goncalves, J., Kianifard, F., Carlson, T., & Leary, E. (2011). Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 22(8), 2337–2345. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1448-2>

26) Tumore della mammella Ministero della salute. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>

27) Wark, J. D., Bensen, W., Recknor, C., Ryabitseva, O., Chiodo, J., 3rd, Mesenbrink, P., & de Villiers, T. J. (2012). Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(2), 503–512. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1563-8>