



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Medicina**

CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA

Tesi di laurea

**L'ALIMENTAZIONE NEL TRAPIANTO DI  
CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE:  
RICOVERO, DIMISSIONE E RITORNO A  
CASA.**

Laureanda: Francesca Ravazzolo

Relatore: Prof. Carlo Agostini

Correlatore: Dott.ssa Silvia Soffientini

ANNO ACCADEMICO: 2014/2015

# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	pag3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	pag4
<b>1-IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI E L'ALIMENTAZIONE</b> .....	pag5
1.1 Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche.....	pag5
1.2 Le principali fasi del trapianto autologo.....	pag5
1.3 Le principali fasi del trapianto allogenico.....	pag8
1.4 Le principali complicanze legate al trapianto.....	pag10
1.5 La rilevanza dell'alimentazione.....	pag12
<b>2-MATERIALI E METODI</b> .....	pag14
<b>3-RISULTATI DELLA RICERCA</b> .....	pag18
3.1 L'importanza di una corretta alimentazione.....	pag18
3.2 Le complicanze della chemioterapia.....	pag18
3.3 La valutazione dello stato nutrizionale.....	pag19
3.4 Nutrizione parenterale o nutrizione enterale.....	pag23
3.5 L'alimentazione dopo la dimissione.....	pag25
<b>4-DISCUSSIONE</b> .....	pag29
4.1 Studi selezionati.....	pag29
4.2 Discussione.....	pag30
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	pag33

## ABSTRACT

Il trapianto di cellule staminali è una tecnica curativa ampiamente diffusa in tutto il mondo, solo in Italia nell'anno 2014 sono stati effettuati 4929 trapianti di cellule staminali emopoietiche (di cui 3175 autologhi e 1754 allogenici). Il percorso di cura di un paziente che si sottopone a un trapianto di cellule staminali, che sia autologo o allogenico, è caratterizzato da diversi momenti: chemioterapia ad alte dosi, infusione, aplasia e ripresa midollare. Un supporto significativo durante questi momenti è dato da una alimentazione adeguata, personalizzata ma anche che segua delle linee guida internazionali basate su evidenze scientifiche.

Questa tesi si propone di effettuare una revisione della letteratura sui diversi aspetti dell'alimentazione (valutazione stato nutrizionale, supporto nutrizionale, educazione pre-dimissione) nei pazienti sottoposti al trapianto di cellule staminali emopoietiche.

L'obiettivo della tesi è quello di ricercare se esiste un accordo a livello internazionale che regoli le scelte terapeutiche nel programma nutrizionale dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Per effettuare la ricerca bibliografica degli articoli scientifici sono stati utilizzati due banche dati, PubMed e Cochrane Library utilizzando il metodo PICO per scomporre il quesito e ricercare le parole chiave. I criteri di selezione utilizzati sono stati due: articoli pubblicati negli ultimi quindici anni riguardanti il genere umano adulto.

Da questa tesi si evince come a livello internazionale non vi siano linee guida che considerino l'alimentazione nei pazienti trapiantati una risorsa e un aspetto importante nel percorso di cura: non vi sono metodi di valutazione dello stato nutrizionale comuni, non vi è accordo sui diversi possibili sostegni nutrizionali da utilizzare, non vi sono studi riguardanti l'educazione in preparazione al ritorno al proprio domicilio. Si può concludere che l'argomento alimentazione nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche necessita di approfondimenti e di ulteriori studi da parte del personale sanitario coinvolto.

## INTRODUZIONE

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è una procedura a fini curativi ampiamente diffusa in tutto il mondo. Le prime esperienze di TCSE sono state condotte negli anni Cinquanta del secolo scorso e nei sessant'anni successivi sono stati compiuti grandi progressi in tale campo.

L'alimentazione del paziente affetto da malattia oncoematologica che viene avviato al TCSE è un aspetto particolare, ma con risvolti importanti per il trattamento della malattia e la sopravvivenza del paziente stesso.

Questo elaborato propone una revisione della letteratura scientifica riguardo l'alimentazione del paziente sottoposto a TCSE (valutazione dello stato nutrizionale, necessità e tipo di supporto nutrizionale, alimentazione orale) considerando le pubblicazioni scientifiche più recenti (ultimi quindici anni) così da fornire possibili suggerimenti utili in questo particolare ambito del percorso trapiantologico.

I pazienti che si sottopongono annualmente al TCSE sono aumentati nel corso degli ultimi dieci anni, arrivando negli ultimi tre anni a stabilizzarsi: secondo i dati GITMO (gruppo italiano per il trapianto di midollo osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare) i numeri di trapianti autologhi negli ultimi tre anni, 2012-2013-2014, sono rispettivamente 3210-3214-3175 trapianti annui; per quanto riguarda il numero di trapianti allogenici sono rispettivamente 1762-1716-1754 trapianti annui. L'alimentazione risulta essere un fattore prognostico favorevole in grado di incidere sulla qualità di vita, e per questo merita un'analisi approfondita, in quanto, al momento attuale nella pratica clinica l'aspetto nutrizionale viene affrontato con approcci diversi, non esistendo indicazioni uniformi a livello internazionale.

L'infermiere è una figura molto importante all'interno dei reparti di degenza per pazienti sottoposti a TCSE, in quanto è a contatto ogni giorno, per diverse ore, con loro: osservazione, valutazione e ascolto fanno parte della sua quotidianità. Queste tre semplici azioni sono fondamentali anche per valutare lo stato alimentare del paziente, che può essere soggetto a importanti cambiamenti nel corso del percorso trapiantologico.

# CAPITOLO 1

## IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI E L'ALIMENTAZIONE

### *1.1 Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche*

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche consiste nella raccolta ed infusione di cellule staminali midollari, da sangue periferico oppure cordonali; viene utilizzato in campo medico a scopo curativo per la ricostituzione del tessuto midollare osseo danneggiato (a causa o di un processo morboso o dell'azione tossica di farmaci e radiazioni).

Ci sono due modalità di trapianto di cellule staminali ematopoietiche:

- autologo, quando il donatore è anche il ricevente (ovvero la procedura viene effettuata su un malato);
- allogenico, quando il donatore è un familiare consanguineo oppure un soggetto iscritto al registro di donatori di precursori emopoietici (nazionale o extra-nazionale).

Il trapianto autologo o allogenico può essere proposto come terapia di numerose malattie ematologiche (per esempio leucemie, linfomi) e in alcune forme di tumori solidi.

Nello specifico questa tesi prende in considerazione l'alimentazione durante il TCSE in pazienti affetti da malattie oncoematologiche.

### *1.2 Le principali fasi del trapianto autologo*

La procedura di TCSE può essere suddivisa in 6 fasi:

1. mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali emopoietiche (CSE) da sangue periferico mediante staminoafesi: in un periodo di remissione della malattia il paziente viene sottoposto alla mobilizzazione delle CSE, ovvero lo spostamento di queste dal comparto midollare al sangue periferico. La mobilizzazione generalmente consiste in un ciclo di chemioterapia + fattore di crescita granulocitario (G-CSF), e successivamente le CSE periferiche vengono raccolte tramite procedura di staminoafesi. Normalmente la quantità di cellule staminali presente a livello del sangue periferico è molto bassa (0,01%). Il paziente viene, nella maggior parte dei casi, sottoposto a chemioterapia e successivamente, una volta raggiunta la fase di aplasia midollare, vengono somministrati i fattori di crescita per più giorni.

L'associazione chemioterapia + G-CSF determina un incremento del numero delle CSE nel sangue periferico così da poter effettuare una raccolta utile al trapianto; il valore minimo di CSE circolanti per avviare la raccolta è generalmente  $\geq 20$  cellule/ $\mu\text{L}$ . La staminoafèresi è una procedura che si avvale di un separatore cellulare in grado di separare per centrifugazione i vari componenti del sangue e convogliare in una sacca di raccolta, tramite un sistema di pompe peristaltiche, le CSE presenti nel circolo sanguigno periferico. Sono necessari una via di prelievo (uscita) ed una via di reinfusione (entrata) e si possono utilizzare sia accessi venosi periferici che accessi venosi centrali di calibro adeguato. A seconda del numero di cellule per  $\mu\text{L}$  e del numero totale di cellule richieste per il trapianto la seduta di staminoafèresi può durare sino a 4 ore e, se necessario, essere ripetuta nei giorni successivi. Il prodotto cellulare, come vedremo, viene quindi criopreservato prima dell'utilizzo.

2. condizionamento (o terapia ad alte dosi): il paziente viene sottoposto ad una chemioterapia ad alte dosi per eradicare la malattia; i protocolli di chemioterapia utilizzati variano a seconda della patologia di base. In seguito a tale procedura il paziente va incontro a mielodepressione che è gravata da elevata sensibilità alle infezioni e necessità di supporto trasfusionale. A ciò si sommano gli effetti collaterali indotti dalla chemioterapia: piuttosto rilevante è la mucosite che può portare a calo ponderale e malnutrizione. Possono inoltre presentarsi: nausea, vomito, diarrea, anoressia e diminuzione dell'appetito, repulsione per gusti ed odori forti o particolari, secchezza del cavo orale (xerostomia), squilibri idroelettrolitici, alopecia, rash ed eritemi cutanei.
3. infusione: finita la chemioterapia il paziente viene sottoposto al "trapianto": vengono cioè reinfuse le cellule staminali precedentemente raccolte. Durante la staminoafèresi le CSE vengono raccolte all'interno di una sacca a cui successivamente viene aggiunto un criopreservante, il dimetilsolfossido (DMSO), grazie al quale si possono conservare le cellule in azoto liquido a  $-180$  gradi Centigradi. Questa tecnica di conservazione permette alle CSE di rimanere integre ed utilizzabili anche dopo diversi anni. Stabilita la data dell'infusione, le CSE vengono estratte dall'azoto liquido, portate alla temperatura di  $37^{\circ}\text{C}$  e quindi infuse al paziente in circa 10-15 minuti. Circa un'ora prima di iniziare l'infusione, al paziente vengono somministrati corticosteroidi, antiemetici e antistaminici come premedicazione, per prevenire la comparsa di effetti indesiderati quali: reazione allergica al criopreservante, edema, nausea, vomito, crampi addominali, cefalea.

4. aplasia: tale fase, che insorge alcuni giorni dopo la chemioterapia e l'infusione di CSE, dura circa 10-12 giorni ed è caratterizzata dallo stato di immunodeficienza del paziente. Durante questo periodo il paziente viene posto in isolamento protettivo in un ambiente a carica batterica estremamente ridotta. Per accedere a tale ambiente:

- è necessario l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (guanti, mascherina, sovra-camicia, cuffia e sovrascarpe) da parte del personale sanitario e dei visitatori (visite limitate e consentite solo a soggetti in buono stato di salute).
- è necessario eseguire un'accurata e corretta igiene delle mani.

Durante il periodo di aplasia vengono somministrati i fattori di crescita che stimolano il recupero della funzione midollare. E' inoltre necessaria la profilassi delle infezioni con antibiotici, antivirali, antifungini. Al paziente viene prescritta una dieta a bassa carica microbica o, se le condizioni cliniche lo richiedono, è possibile ricorrere al supporto nutrizionale tramite alimentazione enterale o parenterale. Complicanze della fase di aplasia: infezioni (batteriche, virali, fungine), anemia, piastrinopenia e malnutrizione.

5. recupero della funzione midollare: i primi segni di ripresa midollare sono un aumento dei globuli bianchi e delle piastrine; quando il paziente raggiunge valori >1'000 globuli bianchi/mmc (di cui almeno 500 neutrofili) e >20'000 piastrine/mmc si considera attecchito il trapianto e il paziente può lasciare l'ambiente protetto.

6. dimissione: una volta recuperata la completa funzionalità midollare il paziente è pronto per essere dimesso. E' necessario, prima della dimissione, dedicare un po' di tempo all'educazione per un corretto ritorno a casa : devono essere evitati sforzi ed attività fisiche intense per i primi mesi, è necessaria l'assistenza a domicilio da parte di qualcuno (caregiver: familiari, amici o assistenti) che si occupi delle pulizie domestiche e della cura degli animali. L'alimentazione deve rispondere alle seguenti caratteristiche: cibi a bassa carica microbica, da evitare cibi crudi o che non possono essere pelati facilmente, da evitare alcolici e super-alcolici. Tali indicazioni devono essere seguite per almeno 3 mesi, se poi non intervengono controindicazioni, si può iniziare ad aggiungere un po' alla volta altri alimenti. E' importante informare il paziente che è normale nei primi tempi avvertire stanchezza e fatica e che se questa condizione diventasse limitante, può essere utile rivolgersi allo psicologo di reparto. Infine è importante effettuare tutte le visite di follow-up previste.

### 1.3 *Le principali fasi del trapianto allogenico*

Il percorso del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche può essere suddiviso in 6 fasi:

1. condizionamento del ricevente: il regime di condizionamento pre-trapianto consiste nella somministrazione di alte dosi di chemioterapici  $\pm$  radioterapia prima dell'infusione delle CSE; gli obiettivi di tale terapia sono:

- ✓ eradicare la malattia di base sfruttando l'effetto mieloablativo/sub-mieloablativo di dosi sovramassimali di chemioterapia  $\pm$  radioterapia, determinando la totale scomparsa delle cellule del paziente creando in tal modo lo "spazio" alle cellule progenitrici del donatore sano;
- ✓ superamento della barriera immunologica dell'ospite mediante l'uso di agenti chemioterapici con potente effetto immunosoppressore per evitare il rigetto del trapianto e la malattia del trapianto contro l'ospite (graft versus host disease GvHD).

E' un periodo gravato dalla possibilità di numerose complicanze, come infezioni, mucosite, malassorbimento, nausea, vomito, diarrea, anoressia e calo ponderale, squilibri idro-elettrolitici, alopecia, rash ed eritemi cutanei.

2. prelievo dal donatore: in questa tipologia di trapianto il donatore, la cui tipizzazione per gli agenti leucocitari (human leukocyte antigens, HLA) risulta compatibile con il ricevente, può essere un familiare (solitamente fratello o sorella) o un non familiare, iscritto al Registro Donatori. Il prelievo delle CSE può avvenire:

- tramite leucoferesi previa stimolazione del donatore con fattori di crescita; è possibile nel caso di trapianto allogenico aploidentico effettuare la T-deplezione (rimozione dei linfociti T del donatore per diminuire la gravità della GvHD).
- tramite prelievo midollare: il donatore viene sottoposto ad anestesia generale e attraverso punture multiple delle creste iliache vengono aspirati circa 700-1000 ml di midollo osseo (CSE + cellule mature + precursori); in seguito il midollo osseo prelevato viene sottoposto a particolari tecniche di lavorazione che permettono la rimozione di detriti ossei, grasso, globuli rossi.

E' inoltre possibile utilizzare come fonte di cellule staminali allogeniche il sangue prelevato dal cordone ombelicale: questa tipologia di raccolta è generalmente adatta

solo in ambito pediatrico vista l'esigua quantità di CSE che si riesce ad ottenere. Le cellule del donatore devono essere infuse al ricevente entro 12-24 ore dal prelievo.

3. infusione: come per il trapianto autologo la fase di infusione è piuttosto breve: l'unità di CSE del donatore selezionato viene infusa al paziente in circa 30 minuti; al paziente vengono somministrati corticosteroidi ed antistaminici per prevenire la comparsa di possibili complicanze ( reazione allergica come nel caso degli emocomponenti).
4. aplasia: tale fase dura circa 10-20 giorni ed è caratterizzata dalla completa mielodepressione con immunodeficienza del paziente; risulta infatti elevato il rischio di infezioni e per questo motivo vengono somministrati farmaci in profilassi (antibiotici, antivirali, antifungini), più il supporto nutrizionale. Il paziente viene posto in completo isolamento in stanze sterili, a cui si può accedere previo cambio di abiti e scarpe (è necessario indossare divise pulite e dispositivi di protezione individuale da utilizzare solo all'interno della stanza) e un'accurata igiene delle mani, il numero delle visite deve essere limitato a poche persone e in buono stato di salute. Viene prescritta al paziente una dieta a bassa carica microbica e l'eventuale supporto nutrizionale tramite nutrizione parenterale o enterale quando le condizioni cliniche lo richiedono. Le complicanze che possono insorgere in questa fase: malattia da occlusione venosa epatica (VOD); GvHD acuta che si manifesta a livello cutaneo (rash ed eritemi) epatico (ittero, insufficienza epatica) e intestinale (diarrea), per diminuire il rischio che si sviluppi vengono somministrati immunosoppressori al paziente; il cosiddetto "effetto trapianto contro leucemia" (graft versus leukemia, GVL) è un effetto secondario del trapianto che risulta favorevole al paziente: le nuove CSE del donatore riconoscono come non-self le cellule malate del ricevente e le attaccano eliminandole; malnutrizione.
5. recupero emopoietico midollare: tale periodo ha inizio quando dagli esami ematologici risulta un aumento di piastrine e globuli bianchi. Quando il paziente raggiunge valori  $>1'000$  globuli bianchi mmc e  $20'000$  piastrine mmc si considera terminata la fase di aplasia ed il paziente è pronto a lasciare l'ambiente protetto. Oltre alla valutazione della ripresa midollare, si valutano anche la funzionalità del "nuovo" midollo e la non ripresa di malattia.
6. rientro al proprio domicilio: il periodo di degenza varia dalle quattro alle sei settimane salvo complicazioni. Quando il paziente non presenta segni di infezione né di altre complicanze è pronto per la fase di educazione che precede la dimissione:

devono essere evitati sforzi ed attività fisiche intense per i primi mesi; è necessaria l'assistenza a domicilio di familiari, amici o assistenti che si occupino delle pulizie della casa e della cura degli animali, è consigliabile anche rimanere in prossimità del centro trapianti almeno per i primi tre mesi dopo il trapianto. L'alimentazione deve rispondere alle seguenti caratteristiche: a bassa carica microbica, evitare cibi crudi o che non possono essere pelati facilmente, evitare alcolici e super-alcolici, seguire una dieta varia. Tali indicazioni dietetiche devono essere seguite per almeno un anno, per un periodo maggiore in caso di sviluppo di GVHD cronica, è importante coinvolgere il caregiver nella quotidianità del paziente. L'astenia, l'inappetenza e la difficoltà a un ritorno normale alla quotidianità sono aspetti caratteristici di questa fase, andranno migliorando con il passare del tempo dal trapianto. È importante educare il paziente anche all'assunzione dei farmaci "salvavita" che dovrà assumere in questo periodo. Infine è importante effettuare tutte le visite di follow-up previste.

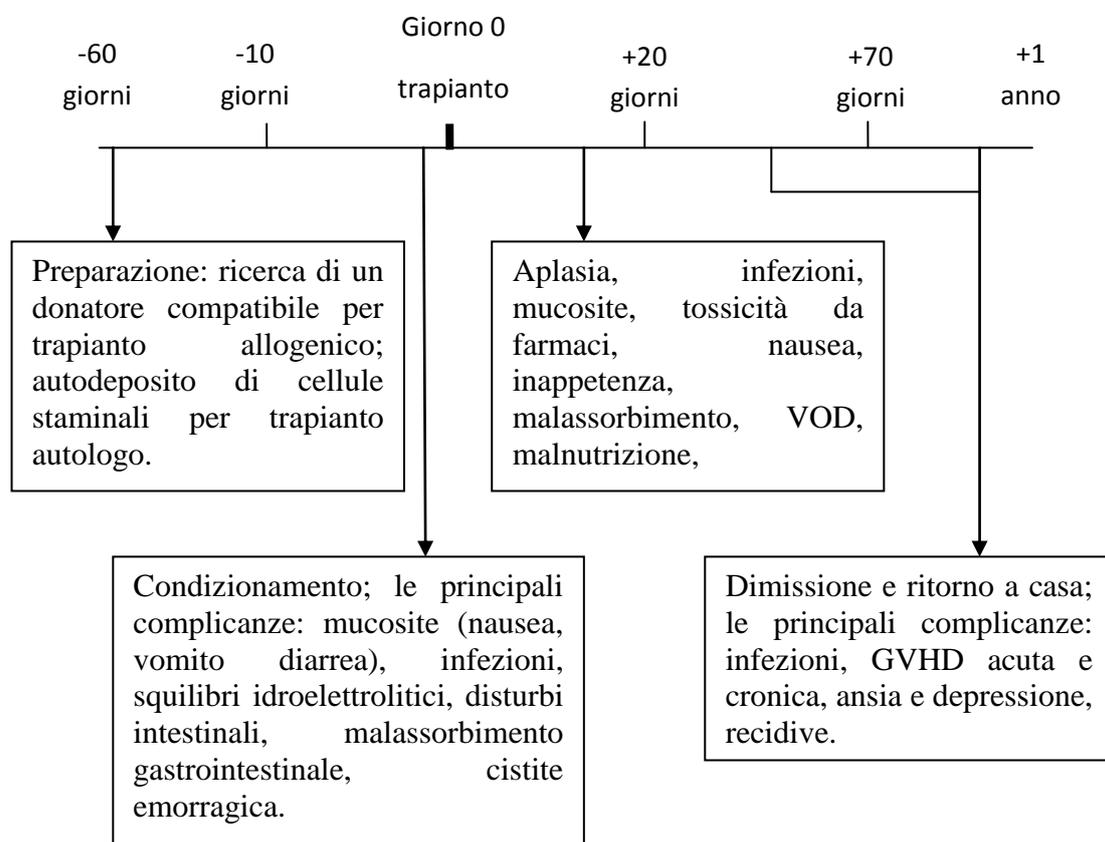
#### *1.4 Le principali complicanze legate al trapianto*

La figura 1.1 riassume quelle che sono le principali complicanze a cui può andare incontro un paziente che si sottopone al trapianto di CSE:

- mucosite: infiammazione della mucosa orale, faringea, esofagea, gastrica e intestinale a causa delle alte dosi di chemioterapia; viene classificata in 5 gradi (grado 0-assente, grado 4-molto grave tale da non permettere la deglutizione) e si sviluppa solitamente dopo 7-10 giorni dalla chemioterapia. Il paziente affetto da tale complicanza manifesterà nausea, vomito, diarrea, diminuzione dell'appetito, difficoltà nel deglutire, malassorbimento a livello gastrointestinale oltre a presentare un'iperemia delle gengive e lesioni del cavo orale. La mucosite è una delle principali cause che portano alla sospensione dell'alimentazione orale e all'inizio dell'alimentazione parenterale (Martin-Salces, de Paz, Canales, Mesejo, & Hernandez-Navarro, 2008).
- infezioni: il rischio per i pazienti mielosoppressi di contrarre un'infezione opportunistica è molto elevato -55% (Martin-Salces et al., 2008)-, per questo motivo viene iniziata terapia profilattica con antibiotici, antivirali e antimicotici; il paziente è sottoposto ad isolamento e viene educato a seguire un'accurata igiene personale. La dieta consigliata per questi pazienti è a bassa carica microbica escludendo tutti gli alimenti non facilmente lavabili o crudi: carne cruda o al sangue, uova crude, latte fresco non pastorizzato, formaggi freschi, frutti di mare, frutta secca o frutta che non può essere sbucciata facilmente, dolci con la crema, alcolici e super-alcolici. Tali

restrizioni possono rendere difficile l'alimentazione a causa della ristretta scelta di cibi, per cui spesso alla mucosite si può associare la scarsa disposizione da parte dei pazienti ad assumere gli alimenti proposti.

- GvHD: la malattia del trapianto contro l'ospite si verifica solo nel trapianto allogenico nel momento in cui le cellule staminali del donatore reagiscono contro le cellule dell'ospite riconoscendole come non-self; si può presentare in due forme: acuta, entro i primi 100 giorni dal trapianto e si manifesta con rash cutaneo, sintomi gastrointestinali e complicanze epatiche; cronica, si manifesta dopo 100 giorni ed è caratterizzata dalla fibrosi e dall'atrofia dei tessuti cutanei, gastrointestinali ed epatici.



*Figura 1.1 Linea temporale illustra le principali complicanze legate ad ogni fase del trapianto di cellule staminali ematopoietiche.*

*Legenda: CSE, cellule staminali ematopoietiche; GVHD, graft versus host disease, VOD malattia da occlusione venosa epatica ( Akubult, 2013)*

La forma acuta, a causa della sua sintomatologia gastrointestinale (diarrea, vomito, epatopatia e dolori addominali), porta alla diminuzione dell'appetito e alla perdita di peso per cui spesso al paziente viene somministrata la nutrizione parenterale. Nella forma cronica è importante continuare la terapia steroidea ed immunosoppressiva anche dopo la dimissione, ed è altrettanto importante continuare a seguire la dieta a bassa carica microbica per evitare infezioni.

- alterazioni del gusto (disgeusia) e xerostomia: questi due problemi non determinano un aumento del tasso di morbilità e mortalità dei pazienti, ma certamente incidono sulla loro qualità di vita; questi due fenomeni si manifestano a causa della chemioterapia, perdurano per alcuni mesi ed aumentano le difficoltà alimentari del paziente, in quanto questi non avverte differenza di sapore tra i diversi cibi e la sensazione di “bocca secca” diminuisce la voglia di alimentarsi.

### *1.5 La rilevanza dell'alimentazione*

Tutti gli studi nell'ultimo decennio concordano sulla grande importanza dello stato nutrizionale nei pazienti sottoposti a TCSE. È stato dimostrato che i pazienti che si sottopongono alla chemioterapia e all'infusione di CSE con un adeguato stato nutrizionale hanno una prognosi migliore, manifestano un tempo di attecchimento del TCSE minore ed hanno una percentuale di complicanze minori inferiore ai pazienti malnutriti o obesi. Risulta quindi importante una valutazione dello stato nutrizionale del paziente al momento dell'ammissione in ospedale e una sua continua valutazione durante tutto il ricovero e nel primo periodo post-dimissione.

Per la valutazione dello stato nutrizionale è possibile far ricorso a vari metodi:

- a. body mass index (BMI): quando è compreso tra 18.5 e 25 lo stato nutrizionale è adeguato, al di sotto si parla di malnutrizione e al di sopra di obesità;
- b. variazioni del peso corporeo: si valuta la perdita di peso negli ultimi 6 mesi, quando è superiore al 10% può essere un indice di malnutrizione;
- c. bilancio di azoto, transferrina, proteina legante il retinolo, albuminemia: indici biochimici che quando alterati suggeriscono una possibile malnutrizione;
- d. patient generated subjective global assessment (PG-SGA): scala introdotta per valutare lo stato nutrizionale nei pazienti affetti da tumori; valuta diversi items: variazione di peso, alimentazione orale, sintomi gastrointestinali, sintomi disturbanti l'alimentazione, deficit motori, esame fisico (adipe sottocutaneo, atrofia muscolare,

edemi, ascite). Essa identifica tre stati nutrizionali: adeguato, lieve-moderata malnutrizione, grave malnutrizione.

Lo stato di malnutrizione, causata dalla terapia di condizionamento, richiede l'intervento medico con la somministrazione di nutrizione enterale o parenterale fino a quando il paziente non riprende una adeguata alimentazione per bocca.

Diversi studi (Akubult, 2013; Martin-Salces et al., 2008; So, Lee, & Kim, 2012) sottolineano l'importanza di cercare di mantenere l'alimentazione per bocca per il maggior tempo possibile e ricorrere al sostegno nutrizionale solo come ultima risorsa; importante, una volta che non sia più necessario il sostegno nutrizionale, un graduale svezzamento da esso.

Nel paragrafo precedente si è già parlato della particolare dieta a bassa carica microbica che è prescritta ai pazienti.

## CAPITOLO 2

### MATERIALI E METODI

Per effettuare la ricerca bibliografica all'interno delle diverse banche dati on-line è stato compilato il modello PICO (tabella 2.1).

<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Pazienti affetti da tumori ematologici che effettuano un trapianto di cellule staminali	Valutazione stato nutrizionale ed attenzione e educazione all'alimentazione	-	Una adeguata alimentazione e un corretto stato nutrizionale aumentano le probabilità di sopravvivenza e di buona riuscita del trapianto

*Tabella 2.1: modello PICO compilato per la ricerca bibliografica.*

*Legenda: P, patient; I, intervention; C, comparison; O, outcome*

Le parole chiave principali utilizzate per la ricerca:

- cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell);
- stato nutrizionale (nutritional status);
- trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplant);
- nutrizione parenterale (parenteral nutrition);
- valutazione nutrizionale (nutritional assessment).

Nella tabella 2.2 è riassunta la ricerca bibliografica all'interno delle banche dati utilizzate (nello specifico PubMed e Cochrane library). I criteri di selezione utilizzati sono stati: genere umano; pazienti adulti; full text disponibile, articoli pubblicati negli ultimi 15 anni.

Banca dati	Parole chiave	Articoli trovati	Articoli selezionati	Titolo articoli selezionati
PubMed	Hematopoietic stemm cell <b>AND</b> nutritional status	83	4	<p>-Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogenic hematopoietic stemm cell: a retrospective study. Ferreiro E, Guerro D, Baluz K, Furtado W, Bouzas L. Brazilian journal of hematology and hemotherapy, 2014, 36 (6): 414-419</p> <p>-Which parameters of nutritional status should we choose for nutritional assessment during hematopoietic stem cell transplantation? Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Transplant Proc, 2007 Nov, 39 (9): 2902-2904</p> <p>-Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation. Eun Jin So, Ji Sun Lee, Jee Yean Kim. Clin nutr res, 2012, 1:3-12</p> <p>-Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. Hadjibabaie M, Iravani M, Taghiradeh M, Ataie-Jafari A. Bone marrow transplantation, 2008 , 42: 469-473</p>
PubMed	Hematopoietic stem cell	32	2	<p>-Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. Martin-Salces M, de Paz R, Canales M A, Mesejo A, Hernandez-</p>

	transplant <b>AND</b> nutritional status <b>AND</b> parenteral nutrition			<p>Navarro F. Nutrition 2008, 24: 769-775</p> <p>-Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. Sheean P M, Brounschweig C A. J am diet assoc, 2007, 107: 1398-1403</p>
PubMed	Nutritional assessment <b>AND</b> scored patient generated subjective global assessment <b>AND</b> cancer	24	1	<p>-Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Bauer J, Capra S, Ferguson M. European journal of clinical nutrition, 2002, 56:779-785</p>
PubMed	Hematopoietic stem cell transplantation <b>AND</b> nutritional support <b>AND</b> nutrition	126	3	<p>-Enteral versus parenteral nutritional support in allogenic haematopoietic stem cell transplantation. Guiere R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E. Clinical nutrition 2014, 33: 533-538</p> <p>-A.S.P.E.N. Clinical guidelines. Nutritional support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. August D A, Huhmaun M B, american society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN). Journal of parenteral and enteral nutrition, 2009, 5: 472-500</p> <p>-Medical nutritional therapy in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Akbulut G. International journal of hematology and oncology, 2013, 23: 55-65</p>
				-Allogenic and autologus

PubMed	Hematopoietic stem cell transplantation <b>AND</b> indications <b>AND</b> practice	7	1	transplantation for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T. Bone marrow transplantation, 2006, 37: 439-449
Cochrane library	Bone marrow transplantation [record title]	4	1	-Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adult (review). Holtick U, Albrecht M, Chemnitz J M, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, von Bergwelt-Baildau M. The cochrane library 2014

## **CAPITOLO 3**

### **RISULTATI DELLA RICERCA**

I principali argomenti trattati dagli articoli selezionati sono:

1. l'importanza di uno stato alimentare e di un'alimentazione corretta nel corso del TCSE;
2. le complicanze derivanti dalla chemioterapia, che possono incidere sull'alimentazione;
3. la valutazione dello stato nutrizionale;
4. la scelta di un supporto nutrizionale : nutrizione parenterale (NP) o enterale (NE);
5. la dieta durante e dopo il ricovero.

#### *3.1 L'importanza di una corretta alimentazione*

All'interno del mondo scientifico vi è accordo sull'importanza di un adeguato stato nutrizionale del paziente al momento dell'ammissione al programma TCSE e dell'inizio della chemioterapia. Infatti, se il paziente presenta un buon stato nutrizionale, e quindi una alimentazione adeguata a sostenerlo, avrà un minor tasso d'infezioni, morbilità e mortalità rispetto ai pazienti che si presentano con uno stato nutrizionale inadeguato. E' stato infatti dimostrato che non solo la malnutrizione è un fattore prognostico negativo, ma anche l'obesità (Ferreira, Guerra, Baluz, de Resende Furtado, & da Silva Bouzas, 2014)

È stato verificato anche che uno stato nutrizionale precario comporta un tempo di attecchimento del TCSE ritardato, diminuisce la tollerabilità e la risposta ai trattamenti, grava sulla qualità di vita del paziente e porta ad un allungamento dei tempi di degenza, con conseguente aumento dei costi.

#### *3.2 Le complicanze della chemioterapia*

Gli effetti avversi della chemioterapia sono ormai ben noti, poiché tale modalità di trattamento antitumorale viene utilizzata da oltre cinquant'anni.

Le complicanze del trattamento che possono comportare alterazioni dell'alimentazione sono:

- mucosite
- nausea e vomito

- diarrea
- anoressia
- repulsione per gusti ed odori forti
- xerostomia
- ansia, depressione e fatigue
- infezioni

Inoltre anche la GvHD, acuta e cronica, può causare alterazioni dell'alimentazione.

Tali complicanze iniziano a manifestarsi già a partire dalla fase di condizionamento e possono obbligare il paziente a particolari regimi alimentari anche per oltre un anno dal TCSE.

### *3.3 La valutazione dello stato nutrizionale*

La valutazione dello stato nutrizionale risulta molto importante e deve essere effettuata all'atto del ricovero, durante la degenza e alla dimissione.

Riguardo questa tematica, gli articoli selezionati presentano indicazioni differenti sul metodo di valutazione da utilizzare:

1. rilevazione dei parametri antropometrici (peso, altezza, indice di massa corporea BMI, perdita ponderale negli ultimi 6 mesi) al momento dell'ingresso del paziente insieme all'indice di Buzby (o Nutrition Risk Index, INR) e alla scala di Kanrnofsky (Figura 3.1) e agli indici biochimici rilevanti per lo stato nutrizionale, quali l'albuminemia, l'azotemia e il bilancio di azoto. Per valutare l'evoluzione dello stato nutrizionale i parametri antropometrici non sono indicati in quanto non sono né specifici né sensibili (risentono infatti dell'accumulo di fluidi, come edemi e ascite), inoltre l'albumina è una proteina plasmatica con emivita lunga, per cui non riflette i cambiamenti a breve termine. Per rilevare adeguatamente le variazioni nel tempo è consigliato il bilancio di azoto (nitrogen balance-NB). Esso viene effettuato analizzando un campione della raccolta delle urine nelle 24 ore. Inizialmente il bilancio potrebbe essere negativo a causa della diarrea e dell'eventuale stato infiammatorio a livello intestinale; uno svantaggio di tale parametro consiste nel fatto che può risentire in parte della perdita della quota di azoto attraverso vomito e diarrea, nonché della difficoltà di raccogliere le urine nelle 24 ore (Martin-Salces et al., 2008)
2. rilevazione dei parametri antropometrici e degli indici biochimici all'ingresso per la valutazione iniziale; per analizzare l'evoluzione dello stato nutrizionale, la

NRI:  $1,519x(\text{albumina in g/L})+[0,417x(\text{peso attuale in Kg/ peso abituale in Kg})]x100$

**Scala (o Indice) di Karnofsky**

ATTIVITA' LAVORATIVA	ATTIVITA' LAVORATIVA	CURA PERSONALE	SINTOMI/ SUPPORTO SANITARIO	PUNTEGGIO
COMPLETA	COMPLETA	COMPLETA	COMPLETA	<b>100</b>
DIFFICOLTA' LIEVE	LIEVE DIFFICOLTA' A CAMMINARE	COMPLETA	SEGNISINTOMI MINORI Calo ponderale < 5% Calo energie *	<b>90</b>
DIFFICOLTA' LIEVE - GRAVE	DIFFICOLTA' LIEVE - MODERATA (camminare/guidare)	LIEVE DIFFICOLTA'	ALCUNI SINTOMI Calo ponderale < 10% Calo moderato di energie**	<b>80</b>
INABILE	DIFFICOLTA' MODERATA (si muove prevalentemente in casa)	SEGNISINTOMI MAGGIORI Grave calo ponderale >10%***	ALCUNI SEGNI E SINTOMI (calo grave di energie)	<b>70</b>
	GRAVE DIFFICOLTA' A CAMMINARE/ GUIDARE	DIFFICOLTA' MODERATA - GRAVE	SEGNISINTOMI MAGGIORI Grave calo ponderale >10%***	<b>60</b>
	ALZATO PER OLTRE IL 50% DELLA GIORNATA	GRAVE DIFFICOLTA'	SUPPORTO SANITARIO FREQUENTE Paziente ambulatoriale	<b>50</b>
	A LETTO PER OLTRE IL 50% DELLA GIORNATA	LIMITATA CURA DI SE'	ASSISTENZA SANITARIA STAORDINARIA (per frequenza e tipo di interventi)	<b>40</b>
	INABILE	INABILE	INDICATO RICOVERO OSPEDALIERO/ DOMICILIO SUPPORTO SANITARIO INTENSIVO	<b>30</b>
* SALTUARI Non condizionanti il supporto terapeutico continuativo			GRAVE COMPROMISSIONE DI UNA O PIU' FUNZIONI VITALI IRREVERSIBILE	<b>20</b>
** SALTUARI O COSTANTI Condizionanti spesso il supporto terapeutico			RAPIDA PROGRESSIONE PROCESSI BIOLOGICI MORTALI	<b>10</b>
*** COSTANTI O INVALIDANTI Condizionanti il supporto terapeutico			DECEDUTO	<b>0</b>

*Karnofsky DA, Burchenal JH. "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press (1949)*

*Figura 3.1: Indice di Buzby (o Nutrition Risk Index, NRI) (Smale, 1981) e scala di Karnofsky (Karnofsky, Burchenal, 1949)*

plicometria e la bioimpedenziometria, sono due metodi che non risentono degli accumuli dei fluidi e inoltre permettono di distinguere la massa grassa dalla massa magra (Ferreira et al., 2014)

- al momento del ricovero, valutazione dei parametri antropometrici e degli indici biochimici, a cui si devono aggiungere la proteina legante il retinolo (RBP), la transferrina (TRF) e la prealbumina (PAB). Queste proteine plasmatiche possono essere utilizzate per valutare l'andamento dello stato nutrizionale: la RBP per il

trapianto autologo, la TRF per il trapianto allogenico e la PAB per entrambi i tipi di trapianto. La RBP è una proteina di sintesi epatica che svolge il ruolo di trasportatore del retinolo (vitamina A) a livello plasmatico, il suo range è 2,6-7,7 mg/dL, valori al di sotto del limite inferiore indicano una variazione acuta dello stato nutrizionale verso la malnutrizione. La TRF è una proteina di sintesi epatica adibita al trasporto del ferro nel sangue influenzata dalla quantità di proteine disponibili: bassi valori di proteine totali corrispondono a bassi valori di transferrina (NB: la concentrazione di tale proteina può diminuire anche in caso di carenza di ferro), il suo range è 240-360 mg/dL. La PAB (o transtiretina TTR) è una proteina di sintesi epatica che ha la funzione di trasportare l'ormone tiroideo tiroxina, ed ha emivita molto breve (2-4 giorni): per questo motivo viene utilizzata per valutare lo stato nutrizionale. I valori di riferimento sono 15,7-29,6 mg/dL, al di sotto di tale range il paziente viene considerato malnutrito (12-15 mg/dL malnutrizione lieve, 8-10 mg/dL malnutrizione moderata, >8 mg/dL malnutrizione grave). Quindi, la diminuzione di due di questi parametri suggerisce di considerare la somministrazione di un sostegno nutrizionale parenterale (Rzepecki, Barzal, Sarosiek, Oborska, & Szczylik, 2007)

4. utilizzo della scala “Patient Generated Subjective Global Assessment” (PG-SGA) (figura 3.2) che prende in esame sei items: variazioni di peso negli ultimi sei mesi, apporto alimentare globale, sintomi gastrointestinali, sintomi disturbanti l'alimentazione (es nausea, vomito, mucosite), deficit motori, esame fisico (adipe sottocutaneo, atrofia muscolare, edemi, ascite). In base al punteggio dei singoli elementi si possono distinguere tre gradi nutrizionali:

A- adeguato stato nutrizionale;

B- lieve-moderata malnutrizione

C- grave malnutrizione

Il grado nutrizionale ottenuto deve indirizzare nella pianificazione del piano nutrizionale: alimentazione per bocca a bassa carica microbica, sostegno con integratori orali, somministrazione di nutrizione enterale, somministrazione di nutrizione parenterale (So et al., 2012)

La tabella 3.1 riassume schematicamente i differenti metodi di valutazione proposti.

**PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT**

Please complete the following form by giving the information requested or selecting the most appropriate option

Full name _____	Age _____ years	Date / /
-----------------	-----------------	----------

Current WEIGHT _____ kg Weight 3 months ago _____ kg	<b>PROBLEMS EATING:</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <b>If the answer is Yes, indicate wich of the following problems you have:</b> <input type="checkbox"/> no appetite <input type="checkbox"/> nausea <input type="checkbox"/> vomiting <input type="checkbox"/> constipation <input type="checkbox"/> diarrhoea <input type="checkbox"/> smells bother me <input type="checkbox"/> things have no taste <input type="checkbox"/> funny taste <input type="checkbox"/> feel full quickly <input type="checkbox"/> problems swallowing <input type="checkbox"/> dental problems <input type="checkbox"/> pain. ¿Where _____ <input type="checkbox"/> depression <input type="checkbox"/> money problems
<b>FOOD INTAKE</b> compared to 1 month ago: <input type="checkbox"/> I am eating more <input type="checkbox"/> I am eating the same <input type="checkbox"/> I am eating less <b>Type of food:</b> <input type="checkbox"/> normal diet <input type="checkbox"/> little solid food <input type="checkbox"/> only liquids <input type="checkbox"/> only nutritional supplements <input type="checkbox"/> very little	
<b>DAILY ACTIVITY</b> over the past month: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> less than usual <input type="checkbox"/> don't feel like doing anything <input type="checkbox"/> spend more than half the day in bed or sitting down	

MANY THANKS. THE REMAINDER OF THIS FORM WILL BE COMPLETED BY YOUR DOCTOR

<b>DISEASES:</b> _____ _____ <b>ONCOLOGICAL TREATMENT:</b> _____ _____ <b>OTHER TREATMENTS:</b> _____ _____	<b>PHYSICAL EXAM:</b> Fat deficit: <input type="checkbox"/> Yes. Rating _____ <input type="checkbox"/> No Muscle deficit <input type="checkbox"/> Yes. Rating _____ <input type="checkbox"/> No Oedema and/or ascites: <input type="checkbox"/> Yes. Rating _____ <input type="checkbox"/> No Pressure sores: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Fever: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>ALBUMIN before</b> Oncological treatment: _____ g/dl <b>PREALBUMIN</b> after oncological treatment: _____ mg/dl	

**DECISION-MAKING SUPPORT PLAN IN PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT**  
 (modified from C. Gómez Candela and Spanish Nutrition and Cancer Advisory Group. Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto. Editorial Glosa. ISBN: 84-7429-176-3. Barcelona. 2003). Taking into account the SGA form, consider or indicate the corresponding score for each of your patient's clinical categories to obtain the final assessment:

CLINICAL CATEGORY	A	B	C
Weight loss	< 5%	5-10%	> 10%
Food intake	Normal	mild-moderate decrease	severe decrease
Impediments to oral intake	No	mild-moderate	severe
Mucositis	No	mild-moderate	severe
Activity deficit	No	mild-moderate	severe
Age	≤ 65	> 65	> 65
Pressure sores	No	No	Yes
Fever/corticosteroids BMT	No	low/moderate	high
Fat deficit	NO	mild/moderate	severe
Muscle deficit	NO	mild/moderate	severe
Oedema/ascites	NO	mild/moderate	severe
Albumin (before Tx)	> 3.5	3.0-3.5	< 3.0
Prealbumin (after Tx)	> 18	15-18	< 15

FINAL ASSESSMENT    A: Well-nourished    B: Moderately malnourished or risk of malnutrition    C: Severely malnourished

*Figura 3.2 Scala Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) (Gomez-Candela, 2015).*

Valutazione al momento dell'ingresso	Valutazione durante il ricovero
Parametri antropometrici, indice di Buzby, scala di Karnofsky, indici biochimici	Bilancio di azoto
Parametri biometrici e indici biochimici	Plicometria e bioimpedenziometria
Parametri antropometrici, indici biochimici, RBP, TRF, PAB	RBP, TRF, PAB
PG-SGA	PG-SGA

*Tabella 3.1 Differenti metodi di valutazione dello stato nutrizionale (al momento dell'ingresso in reparto e durante il ricovero).*

*Legenda: parametri antropometrici comprendono: peso, altezza, indice di massa corporea, perdita ponderale negli ultimi 6 mesi); indici biochimici comprendono: albuminemia, azotemia e bilancio di azoto; RBP, proteina legante il retinolo; TRF, transferrina; PAB, prealbumina o transtiretina); PG-SGA, patient generated subjective global assessment.*

### *3.4 Nutrizione parenterale o nutrizione enterale?*

Tutti gli articoli selezionati concordano su due punti: primo, che l'alimentazione orale deve essere privilegiata e continuata fino a quando sia possibile; secondo, che non esistono ancora studi ben strutturati che permettano di valutare quale sia il miglior supporto nutrizionale tra nutrizione parenterale (NP) ed enterale (NE).

Gli autori degli articoli forniscono pareri diversi a favore di un supporto nutrizionale o dell'altro, ma tutti sottolineano la mancanza di linee guida internazionali che chiariscano il miglior supporto nutrizionale e le condizioni o i parametri che indichino la necessità di ricorrere alla NP oppure alla NE.

Stando ai riferimenti di letteratura analizzati:

- secondo alcuni autori (Martin-Salces et al., 2008) la NP viene solitamente scelta dai clinici trapiantologi perché vi è la presenza di un catetere venoso centrale già in sede, permettendo un miglior controllo sulla quantità di fluidi somministrata e sulla composizione di questi (elettroliti e macronutrienti); inoltre alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti che durante il ricovero hanno ricevuto la NP presentano un

minor tasso di recidive e un maggior tempo di sopravvivenza. Allo stesso modo, sono molte le possibili complicanze: infezione del sito del catetere, sepsi generalizzata, squilibri idro-elettrolitici, atrofia dei villi intestinali, alterazione della flora batterica. La NE è meno utilizzata e proposta, perché richiede l'inserimento o di un sondino naso-gastrico (SNG) o il posizionamento di una gastrostomia o digiunostomia percutanea endoscopica (PEG): nel primo caso il paziente tollera difficilmente il SNG a causa della mucosite e del continuo senso di nausea, nel secondo caso c'è un rischio elevato d'infezioni nei pazienti neutropenici; inoltre a causa dei forti disturbi gastrointestinali (mucosite, vomito, diarrea) in molti casi si è costretti ad interrompere precocemente tale tipo di supporto e ad orientarsi verso una NP. In questo articolo vengono suggeriti dei criteri che indicano quando iniziare il supporto alimentare: calo ponderale >10% rispetto al peso di ingresso, BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>, impossibilità ad alimentarsi per più del 60-70% del fabbisogno giornaliero per oltre tre giorni.

- altri autori (Rzepecki et al., 2007) prendono in considerazione solo la NP come sostegno nutrizionale e presenta tre situazioni che ne indicano la somministrazione: severa mucosite che comporti un introito alimentare orale minimo per più di 5 giorni; calo ponderale >10% rispetto al peso di ingresso; PAB < 15 mg/dL, quindi al di sotto del range di normalità.
- in un articolo (Sheean & Braunschweig, 2007) si sottolinea come spesso i medici trapiantologici non propongano con particolare accuratezza al paziente la NE, motivo per cui essa viene scarsamente accettata e tollerata.
- in un altro lavoro (Akubult, 2013) sono presentate entrambe le possibilità di supporto nutrizionale: la NP viene privilegiata in quanto, dai dati raccolti, i pazienti sottoposti a tale tipologia alimentare presentano un maggior tasso di sopravvivenza e un minor tasso di recidive, anche se vanno sottolineate le numerose complicanze derivanti dalla NP: infezioni del sito di inserzione del catetere, sepsi, squilibri idro-elettrolitici, disfunzioni epatiche, trombosi venosa a livello del catetere, calo dell'appetito. La NE, nonostante abbia effetti trofici a livello intestinale e quindi alla ricostruzione di una barriera contro le infezioni, è posta in secondo piano in quanto il posizionamento di una PEG comporta un elevato rischio infettivo nei pazienti immunosoppressi. Dagli autori vengono proposti alcuni criteri per l'inizio del supporto nutrizionale: BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; calo ponderale >10% rispetto al peso d'ingresso; alimentazione orale con apporto calorico inferiore al 60%-70% del fabbisogno giornaliero.

- secondo alcuni autori (Gueze et al., 2014), come prima scelta viene proposta la NE, alla quale eventualmente si associa la NP per un completo raggiungimento del fabbisogno nutrizionale. La somministrazione della sola NP viene consigliata in caso di mucosite grave o problemi gastrointestinali (nausea e diarrea persistenti o infezioni intestinali). I dati raccolti dagli autori dimostrano che i pazienti sottoposti a NE presentano alcuni benefici: minore frequenza d'infezioni a livello intestinale (la NE ha infatti un effetto trofico a livello dei villi intestinali, e inoltre aiuta a mantenere integra la mucosa intestinale che funge in maniera efficace da barriera contro i batteri, minore frequenza di sepsi, con conseguente ridotta necessità di ricovero in reparti di Terapia Intensiva).
- in uno studio (Botti S, De Cecco V, Liptrott S, Galgano L, Gargiulo GP, Trunfio A L, Nin C, De Donno S, Dall'Olmo C, Orlando L, 2015) vengono espresse diverse possibilità di sostegno nutrizionale:
  - alimentazione orale e supplementi nutrizionali orali (ONS)
  - immunonutrizione, nuova frontiera del supporto nutrizionale, che si basa sulla somministrazione di nutrienti che hanno un effetto benefico sul recupero della funzione immunitaria (es. glutamina o omega 3)
  - nutrizione endovenosa (IVN), solitamente viene impiegato in concomitanza con l'alimentazione orale per completarla e prevede la somministrazione endovenosa di alcuni nutrienti (glucosio, vitamine, lipidi, amminoacidi)
  - NE/NP

Gli autori non esprimono un parere a favore della NE rispetto alla NP o viceversa, limitandosi a riportare sinteticamente gli elementi a favore oppure contro ciascun tipo di supporto nutrizionale (tabella 3.2).

### *3.5 L'alimentazione dopo la dimissione*

Risulta di fondamentale importanza dedicare tempo all'educazione prima della dimissione; gli argomenti da affrontare in questa fase sono molti e di varia natura: pulizia della casa, alimentazione, attività fisica, animali domestici, vita sociale e abitudini, problemi di salute che si possono verificare più comunemente una volta dimessi (febbre, tosse, diarrea o stipsi, disturbi orali o gastrointestinali associati a mucosite, stanchezza ed ansia).

Fino ad oggi non sono ancora stati effettuati studi mirati sull'effettiva efficacia della dieta a bassa carica microbica, tuttavia rimane l'indicazione principale per

	PRO	CONTRO
NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>-semplicità di utilizzo</li> <li>-facilità nel controllo di liquidi e nutrienti</li> <li>-ben tollerata dai pazienti e dai caregiver</li> <li>-utilizzabile in caso di mucosite severa e GVHD grave</li> <li>-scarso impatto sul carico di lavoro infermieristico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-alti costi</li> <li>-aumento delle infezioni a livello del catetere (CRBSI)</li> <li>-rischio di squilibri idro-elettrolitici</li> <li>-atrofia dei villi intestinali e riduzione della funzione di barriera</li> <li>-non facilmente gestibile in autonomia a domicilio</li> <li>-interazioni farmacologiche</li> </ul>
NE	<ul style="list-style-type: none"> <li>-più fisiologica e sicura rispetto a NP</li> <li>-bassi costi</li> <li>-favorisce il trofismo intestinale e il ripristino della funzione di barriera</li> <li>-utilizzabile in situazioni GI in parte compromesse</li> <li>-ruolo nella prevenzione di GVHD severa</li> <li>-agevolmente gestibile in autonomia a domicilio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-poco tollerata dal paziente</li> <li>-rischi di reflusso, vomito, ab ingestis, aspirazione</li> <li>-limitazione di mobilità e postura</li> <li>-rischio di dislocazione, espulsione, ostruzione della sonda</li> <li>-gestione infermieristica più complessa</li> </ul>

*Tabella 3.2: Elementi positivi e negativi riferibili all'utilizzo della nutrizione parenterale (NP) e della nutrizione enterale (NE) (Botti, De Cecco, Liptrott, Galgano, Gargiulo, Trunfio, Nin, De Donno, Dall'Olmo, Orlando, 2015).*

l'alimentazione orale; la ragione principale per cui viene consigliata tale dieta consiste nella fase di neutropenia durante il periodo di aplasia e nella precarietà della funzione immunitaria nei primi tempi dopo il TCSE e la dimissione.

Per quanto tempo sia necessario seguire tale dieta è variabile a seconda della tipologia di TCSE a cui il paziente è stato sottoposto e a seconda delle complicanze verificatesi, come GVHD o VOD. In linea generale un paziente sottoposto a TCSE autologo dovrebbe seguire questa dieta per almeno tre mesi dopo la dimissione, mentre un paziente sottoposto a TCSE allogenico per almeno un anno.

L'educazione del paziente riguardo all'alimentazione non deve essere incentrato solo sugli alimenti permessi o esclusi nella dieta, ma dovrà essere rivolta anche ad altri aspetti della vita quotidiana: come effettuare la spesa e a cosa prestare attenzione, come conservare i cibi e per quanto tempo, come cucinare, a quali regole attenersi quando si pranza fuori casa. Le tabelle 3.3 riporta i cibi previsti o meno all'interno della dieta a bassa carica microbica (Akubult, 2013).

Le informazioni da fornire per una completa educazione alimentare comprendono anche:

- a) come effettuare la spesa e conservare gli alimenti: controllare la data di scadenza degli alimenti (non consumare mai i prodotti dopo la data indicata), non comprare alimenti la cui confezione è danneggiata, separare i cibi crudi da quelli cotti;
- b) preparare e cucinare il cibo: effettuare sempre un'accurata igiene delle mani (anche quando si passa dal maneggiare cibi crudi a cotti), tenere le superfici della cucina e gli utensili puliti, non usare il microonde per cucinare, ma solo per scaldare o scongelare i cibi, non scaldare o congelare una seconda volta i cibi, preparare delle porzioni separate di cibi conservati in contenitori più grandi (es. burro, gelato, marmellata), infatti il paziente non deve condividere lo stesso contenitore con altri;
- c) pranzare fuori casa: se possibili evitare questa condizione, almeno nel primo periodo, altrimenti scegliere locali ben conosciuti e puliti, non mangiare nei fast-food, non mangiare carne alla griglia.

Queste regole per la spesa e la cucina devono essere osservate e rispettate anche dai familiari.

Cibi	Consentiti	Non consentiti
Latte e prodotti caseari	Latte pastorizzato, prodotti derivanti da latte pastorizzato (formaggi, yogurt, gelati confezionati)	Latte non pastorizzato, prodotti derivanti da latte non pastorizzato, formaggi spalmabili, formaggi con muffe o con verdure crude all'interno
Carne e uova	Tutti i tipi di carne e uova ben cotte, salumi preconfezionati a livello industriale	Carne o uova crudi o poco cotti, dolci contenenti uova crude, carne fredda pre-cotta
Panificati	Tutti i tipi di pane e dolci comprati (se prodotti freschi devono essere consumati entro 24 h o congelati)	Panificati prodotti con cereali integrali, prodotti condivisi o venduti a fette, dolci contenenti crema fresca o frutta secca o cocco
Zuppe	Tutte quelle contenute in lattina	Tutte quelle prodotte in casa o conservate al banco frigo
Frutta	Frutta congelata o sciroppata, succhi di frutta prodotti industrialmente, frutta fresca ben lavata e pelata	Frutta non lavata e non pelata, frutta bacata, frutti di bosco, frutta secca
Verdure	Verdura fresca ben lavata e pelata, verdura congelata o in lattina, spezie confezionate (aggiunte prima della cottura)	Verdura non lavata e non pelata
Bevande	Acqua in bottiglia (sia frizzante che naturale), bevande in polvere, tè confezionato, caffè	Acqua di rubinetto, bevande prodotte con acqua di rubinetto, alcolici e superalcolici
Grassi e condimenti	Olio, burro, margarina, condimenti che una volta aperti devono essere conservati in frigo	Burro e margarina condivisi (il paziente per cucinare deve utilizzare un panetto separato), condimenti venduti al banco frigo

*Tabella 3.3: Cibi consentiti e non consentiti all'interno della dieta a bassa carica microbica.*

## CAPITOLO 4

### DISCUSSIONE

#### *4.1 Studi selezionati*

Lo stato attuale degli studi riguardo l'alimentazione nel paziente sottoposto a TCSE può essere sintetizzato in alcuni punti, alcuni dei quali rimangono a tutt'oggi aperti alla discussione:

- il paziente con uno stato nutrizionale adeguato ha una miglior prognosi per il post-trapianto.
- è importante valutare lo stato nutrizionale al momento dell'ingresso del paziente e la sua evoluzione durante il ricovero; ma con quale metodica?
- è necessario un supporto nutrizionale ai pazienti, soprattutto a causa degli eventi avversi della chemioterapia, per curare o prevenire uno stato di malnutrizione; ma quale tipo di supporto nutrizionale (integratori orali parziali o completi, nutrizione enterale, nutrizione parenterale)?
- è importante che i pazienti seguano una dieta a bassa carica microbica.

Nonostante, dalla metà degli anni Novanta ad oggi, siano stati compiuti grandi progressi in questo ambito, vi sono ancora molti aspetti da chiarire.

La letteratura reperita per la presente analisi è composta in prevalenza da studi RCT (randomized controlled trials) compiuti in differenti Paesi e tipologie di strutture ospedaliere: gli articoli infatti si riferiscono a studi effettuati non solo in Europa (Francia), ma anche in Sud America (Brasile) e Asia (Corea del Sud, Iran); le strutture ospedaliere coinvolte variano da centri di ricerca a poli universitari; la durata degli studi è compresa da un anno a tre anni.

I pazienti che partecipano agli studi formano una popolazione omogenea tra loro: età compresa tra i 18 e i 65 anni, uomini e donne, auto- o allo-trapiantati, sottoposti a terapia mieloablative o sub-mieloablative, ricoverati in reparti di oncematologia aventi tutte le strutture necessarie per una corretta degenza; nei differenti studi i gruppi di pazienti si differenziano per i diversi supporti alimentari forniti. I pazienti che hanno aderito agli studi sono numerosi e questo indica la loro partecipazione diretta nello sviluppo delle conoscenze sul corretto supporto alimentare nel TCSE (in tutti gli studi è stato preliminarmente richiesto ed ottenuto il consenso informato dei partecipanti).

Tutti gli articoli RCT sono chiari a livello metodologico e di analisi statistica.

#### *4.2 Discussione*

Durante il mio percorso di studi ho effettuato un periodo di tirocinio presso il reparto di Ematologia degenze dell'Azienda Ospedaliera di Padova; sulla base di quello che ho letto e di quanto ho potuto osservare durante la mia esperienza, posso affermare che le indicazioni seguite per il supporto nutrizionale sono basate sulle conoscenze scientifiche più recenti e sull'esperienza del personale sanitario. La valutazione dello stato nutrizionale non viene eseguita in modo sistematico e condiviso a causa della mancanza di linee guida. La valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti sottoposti a TCSE sarebbe utile effettuarla attraverso la creazione di una scala infermieristica, o, in alternativa, la scelta di una tra quelle già esistenti per diversi motivi:

- ✓ i pazienti oncologici hanno alterazioni nutrizionali differenti rispetto ai pazienti ricoverati presso un reparto di Chirurgia o di Medicina, per cui una scala specifica può essere utile per avere una miglior valutazione.
- ✓ gli infermieri sono a contatto con i pazienti quotidianamente per molte ore al giorno e sono quindi i professionisti sanitari più indicati a compilare questo tipo di valutazione con il maggior numero d'informazioni aggiornate.
- ✓ nei reparti non sempre è presente la figura del dietista o del medico nutrizionista che possono effettuare delle valutazioni: questa scala potrebbe essere una possibilità per ovviare a tale carenza.

L'intervento educativo antecedente la dimissione solitamente è effettuato dagli infermieri e dai medici, anche se non sempre in maniera congiunta. Per gli infermieri è richiesta una competenza aggiuntiva rispetto a quella ricevuta con gli studi universitari di base: le conoscenze necessarie si possono acquisire tramite la lettura di articoli scientifici, la partecipazione a congressi e corsi di aggiornamento e l'esperienza in reparto.

Va sottolineato come gli indirizzi proposti nella letteratura scientifica, per quanto concerne il supporto nutrizionale, siano vari e differenti. Per tale ragione nella pratica clinica manca un approccio univoco.

In tutti gli articoli scientifici selezionati è specificata chiaramente la mancanza di studi appropriati riguardo la scelta del supporto nutrizionale da utilizzare; gli articoli

analizzati propongono differenti metodi di valutazione dello stato nutrizionale e criteri per intraprendere il supporto nutrizionale.

Nella prassi clinica solitamente la NP come supporto nutrizionale viene preferita perché:

- permette un controllo più accurato a livello di liquidi e nutrienti somministrati;
- i pazienti presentano già in sede un accesso venoso centrale per la somministrazione;
- non richiede il posizionamento di un sondino naso gastrico.

Per portare maggiore chiarezza e uniformità a livello internazionale è auspicabile la redazione di linee guida riguardanti:

- ✓ il metodo di valutazione dello stato nutrizionale da utilizzare;
- ✓ i criteri per intraprendere un supporto nutrizionale;
- ✓ i criteri per la scelta del supporto nutrizionale adeguato (integratori orali parziali o completi, NE, NP);
- ✓ la durata del trattamento nutrizionale.

Di conseguenza, per la redazione di tali linee guida, è indispensabile la realizzazione di molteplici studi focalizzati su tali aspetti.

Un ulteriore aspetto fondamentale dell'alimentazione per questo tipo di pazienti è l'educazione in vista della dimissione e del ritorno al proprio domicilio. E' importante dedicare tempo sufficiente a tale aspetto, non solo il giorno antecedente la dimissione o addirittura il giorno stesso. Potrebbe risultare positiva la creazione di un team multidisciplinare: medico nutrizionista, dietista e infermiere. Tali figure, adeguatamente formate riguardo la specificità dei bisogni del paziente auto- o allo-trapiantato, potrebbero fornire tutte le informazioni necessarie al paziente nella settimana precedente la dimissione (un intervallo di tempo sufficientemente lungo potrebbe infatti permettere al paziente di metabolizzare le informazioni e chiarire eventuali dubbi). La presenza dell'infermiere all'interno del team è necessaria in quanto questi si trova a contatto quotidianamente con il paziente, e una sua formazione riguardo l'educazione alimentare può risultare importante per chiarire ogni dubbio al paziente e per aiutare il paziente stesso ad affrontare i diversi cambiamenti nella vita quotidiana dopo la dimissione. Ancora, la formazione dell'infermiere per quanto riguarda il supporto nutrizionali è fondamentale dal momento che egli valuta e tiene monitorata l'alimentazione, oltre al paziente stesso, in più momenti nel corso della giornata, risultando quindi un collettore d'informazioni importante per il medico. Questo team multidisciplinare potrebbe avvalersi dell'uso di materiale informativo, come per

esempio manuali pieghevoli, che riassumono tramite immagini o tabelle sintetiche, i principali punti dell'educazione per la vita domestica e sociale dopo la dimissione. Tale sostegno educativo può essere utile al paziente che ha la possibilità di leggere e rielaborare le informazioni ricevute anche una volta tornato a casa, avendo sempre un promemoria che gli darebbe sicurezza anche in ambiente domiciliare.

## BIBLIOGRAFIA

- Akubult, G. (2013). Medical nutritional therapy in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *International Journal of Hematology and Oncology*, 23(1), 55-65.
- Bauer, J., Capra, S., & Ferguson, M. (2002). Use of the scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(8), 779-785.
- Botti S, De Cecco V, Liptrott S, Galgano L, Gargiulo GP, Trunfio A L, Nin C, De Donno S, Dall'Olmo C, Orlando L. (2015). Il supporto nutrizionale nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). *GITMO Handbook*, 1, 15-26.
- Ferreira, E. E., Guerra, D. C., Baluz, K., de Resende Furtado, W., & da Silva Bouzas, L. F. (2014). Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: A retrospective study. *Revista Brasileira De Hematologia e Hemoterapia*, 36(6), 414-419.
- Gomez-Candela, C., Canales Albendea, M. A., Palma Milla, S., de Paz Arias, R., Diaz Gomez, J., Rodriguez-Duran, D., et al. (2012). Nutritional intervention in oncohematological patient. *Nutricion Hospitalaria*, 27(3), 669-680.
- Guieze, R., Lemal, R., Cabrespine, A., Hermet, E., Tournilhac, O., Combal, C., et al. (2014). Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(3), 533-538.
- Hadjibabaie, M., Irvani, M., Taghizadeh, M., Ataie-Jafari, A., Shamshiri, A. R., Mousavi, S. A., et al. (2008). Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42(7), 469-473.
- Holtick, U., Albrecht, M., Chemnitz, J. M., Theurich, S., Skoetz, N., Scheid, C., et al. (2014). Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD010189.
- Karnofsky DA, B. J. (1949). *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer* (MacLeod ed.) Columbia Univ Press.
- Ljungman, P., Urbano-Ispizua, A., Cavazzana-Calvo, M., Demirer, T., Dini, G., Einsele, H., et al. (2006). Allogeneic and autologous transplantation for hematological

diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in europe. *Bone Marrow Transplantation*, 37(5), 439-449.

-Martin-Salces, M., de Paz, R., Canales, M. A., Mesejo, A., & Hernandez-Navarro, F. (2008). Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 24(7-8), 769-775.

-Rzepecki, P., Barzal, J., Sarosiek, T., Oborska, S., & Szczylik, C. (2007). Which parameters of nutritional status should we choose for nutritional assessment during hematopoietic stem cell transplantation? *Transplantation Proceedings*, 39(9), 2902-2904.

-Sheean, P. M., & Braunschweig, C. A. (2007). Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(8), 1398-1403.

- Smale, B. F., Mullen, J. L., Buzby, G. P., & Rosato, E. F. (1981). The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer*, 47(10), 2375-2381.

-So, E. J., Lee, J. S., & Kim, J. Y. (2012). Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition Research*, 1(1), 3-12.

-*Conservazione cellule staminali > domande frequenti* Retrieved 9/21/2015, 2015, from <http://www.conservazionecellulestaminali.it/Domandefrequenti.aspx>

-*Formazione infermieristica EBMT mobilizzazione e aferesi di cellule staminali emopoietiche\_Italian.pdf* Retrieved 9/18/2015, 2015, from [https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesfornurses/Documents/Formazione\\_infermieristica\\_EBMT\\_Mobilizzazione\\_e\\_aferesi\\_di\\_cellule\\_staminali\\_emopoietiche\\_Italian.pdf](https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesfornurses/Documents/Formazione_infermieristica_EBMT_Mobilizzazione_e_aferesi_di_cellule_staminali_emopoietiche_Italian.pdf)

-*Guida al trapianto di midollo* / Retrieved 9/21/2015, 2015, from [http://www.alc.it/?page\\_id=93](http://www.alc.it/?page_id=93)

-*Home* Retrieved 10/26/2015, 2015, from <http://www.gitmo.it/>

-*Trapianto di midollo in "Enciclopedia della scienza e della tecnica" – treccani* Retrieved 9/21/2015, 2015, from [http://www.treccani.it/enciclopedia/trapianto-di-midollo\\_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/trapianto-di-midollo_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)

-*Guida alla dimissione dopo il trapianto autologo di cellule staminali.pdf* Retrieved 9/21/2015, 2015, from [http://www.istitutotumori.na.it/ServiziCittadino/Guida\\_alla\\_dimissione\\_dopo\\_il\\_trapianto\\_autologo\\_di\\_cellule\\_staminali.pdf](http://www.istitutotumori.na.it/ServiziCittadino/Guida_alla_dimissione_dopo_il_trapianto_autologo_di_cellule_staminali.pdf)

*-MOD218\_team\_nutrizionale\_SCALA\_DI\_KARNOFSKY.pdf* Retrieved 11/6/2015,  
2015, from  
[http://www.asl2.liguria.it/pdf/nutrizione/MOD218\\_team\\_nutrizionale\\_SCALA\\_DI\\_KARNOFSKY.pdf](http://www.asl2.liguria.it/pdf/nutrizione/MOD218_team_nutrizionale_SCALA_DI_KARNOFSKY.pdf)