

1222·2022
800
ANNI



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

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.

Relatore: Prof. Matteo Bernardi

Correlatore: Dott.ssa Sara Watutantrige Fernando

Laureando: Giulia Munari
(matricola n°: 1228383)

Anno accademico 2021/2022

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Nelle pazienti affette da carcinoma della mammella in trattamento oncologico endocrino è indicata terapia con farmaci per la preservazione della salute dell'osso. A questo scopo, da anni, vengono proposti farmaci antiriassorbitori ossei tra cui l'Acido Zoledronico (AZ) per via endovenosa, che viene somministrato annualmente per almeno 3 volte. Tale terapia, tuttavia, può presentare importanti effetti collaterali come il dolore e la febbre. Questo porta molto spesso, come conseguenza nelle pazienti sottoposte alla prima dose, alla rinuncia ad eseguire il ciclo completo di cura. **OBIETTIVO:** Obiettivo dello studio è quantificare in modo corretto la percentuale delle pazienti con importanti effetti collaterali, verificare se questi siano correlati con gli indici di turnover osseo (CTX) per stabilire un'efficace presa in carico medico-infermieristica per la gestione avanzata degli stessi. **MATERIALI E METODI:** Sono state arruolate in modo sistematico e continuativo 98 pazienti in trattamento con AZ suddividendole in 2 gruppi: il primo gruppo (47) comprendeva pazienti alla prima somministrazione del farmaco; il secondo (51) pazienti al secondo o terzo ciclo. A tutte le pazienti è stato richiesto di compilare un questionario suddiviso in 3 parti. Nella prima parte sono stati registrati i dati anagrafici e gli stili di vita, alimentari e di attività fisica e gli indici di turnover osseo; nella seconda e terza parte sono stati registrati gli effetti collaterali percepiti dalle pazienti rispettivamente dopo 1 e 7 giorni dalla terapia. **RISULTATI:** Gli effetti collaterali percepiti dalle pazienti dopo il primo ciclo con AZ sono principalmente la febbre, i dolori e malessere generale. La percentuale di tali sintomi è dell'87% vs 42-51.2% riportato in letteratura. Inoltre, la durata di tali sintomi dopo la prima infusione, nel 60% delle pazienti, permane per oltre 7 giorni. **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:** C'è discrepanza tra la percentuale degli effetti collaterali dopo infusione di AZ riportati in letteratura rispetto a quelli riscontrati nella pratica clinica. Tali effetti portano ad un abbandono precoce del ciclo di cura. È necessario impostare un'accurata assistenza medico-infermieristica attraverso indicazioni verbali, libretti informativi e/o terapie mediche.

INDICE

INTRODUZIONE	3
Capitolo 1	5
1.1 Il carcinoma della mammella	5
1.2 Terapia endocrina	8
1.3 CTIBL	13
1.4 Trattamenti antiriassorbitivi	14
1.5 Effetti collaterali.....	16
1.6 Metodo di somministrazione della terapia	17
1.7 Il ruolo dell'infermiere	18
1.8 Revisione della letteratura.....	20
Capitolo 2	23
2.1 Obiettivo dello studio	23
2.2 Materiali e Metodi.....	23
2.2.1 <i>Campione</i>	23
2.2.2 <i>Strumenti di misurazione</i>	24
2.2.3 <i>Procedura</i>	25
2.3 Presentazione dei risultati	26
2.4 Discussione	32
2.5 Conclusioni	34
BIBLIOGRAFIA	2

INTRODUZIONE

Ogni anno presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale Tumori Ereditari dell'Istituto Oncologico Veneto giungono circa 1800 pazienti per visita presso l'ambulatorio di osteoncologia. La maggior parte di queste esegue una prima visita per impostazione della terapia più adatta.

Di quest'ultimo gruppo, a circa 600 donne viene prescritta la terapia preventiva per il mantenimento della salute dell'osso con Acido Zoledronico (Aclasta) per via e.v. annuale, al fine di evitare il rischio fratturativo. La durata del ciclo completo di terapia, per essere efficace, è di 3 anni.

Di queste 600 donne circa il 50% viene sottoposto alla prima dose del farmaco mentre il rimanente 50% alla seconda o terza.

Da questo dato si evince che durante l'anno si ha un precoce abbandono della terapia da parte di molte pazienti che eseguono quindi solamente la prima dose. È ipotizzabile che questa situazione sia legata all'insorgenza di un'importante sintomatologia nelle ore/giorni successivi all'infusione del farmaco.

Il non completamento dell'intero ciclo di terapia porta conseguentemente ad un aumentato rischio sia di osteoporosi che soprattutto fratturativo di queste stesse pazienti.

Il presente studio analizza in modo dettagliato gli effetti collaterali dati dalla terapia, prendendo come campione un gruppo di pazienti, affette da carcinoma della mammella e sottoposte a terapia con Acido Zoledronico, in modo consecutivo ed equamente spartito in 2 gruppi: prima e seconda/terza dose.

Lo scopo dello studio è quello di esaminare in modo preciso e sistematico l'incidenza e la prevalenza dei sintomi riportati dalle pazienti, al fine di poter sviluppare, successivamente, un'adeguata ed efficace presa in carico medico/infermieristica e la gestione infermieristica avanzata di queste.

Capitolo 1

La prevenzione del patrimonio osseo nella paziente con carcinoma della mammella

1.1 Il carcinoma della mammella

Il tumore della mammella è una malattia in costante aumento tra la popolazione femminile, tanto da essere uno dei tumori più comuni, il cui rischio aumenta progressivamente con l'età.

Secondo i dati AIOM (2020), il tumore della mammella rappresenta il 30,3% di tutti i tumori femminili in Italia, in leggera crescita soprattutto nelle giovani donne (fascia età 35-50 anni).

Grazie alla diagnosi precoce e al miglioramento delle terapie, l'87% delle donne guarisce, specialmente se la diagnosi avviene in fase precoce di malattia.

Il tumore della mammella è causato dalla moltiplicazione incontrollata di alcune cellule, principalmente di quelle della ghiandola mammaria (dotti e lobuli), che si trasformano in cellule maligne.

Esistono diversi istotipi di tumori della mammella: carcinoma duttale, carcinoma lobulare, carcinoma tubulare, carcinoma papillare, carcinoma mucinoso, carcinoma cribriforme e carcinoma intraduttale (DCIS).

Come per altri tumori, accanto a fattori ambientali, associati allo stile di vita, esistono anche fattori di rischio onco-genetici individuali (predisposizione genetica). Nel 5-10% dei casi, infatti, il tumore della mammella è associato a mutazioni genetiche ereditarie che coinvolgono i geni BRCA1 e BRCA2, che predispongono la donna allo sviluppo sia di tumore del seno, che del tumore dell'ovaio.¹

La prevenzione e la diagnosi precoce del tumore al seno sono fondamentali. L'autopalpazione, la visita senologica, gli esami di screening (mammografia ed ecografia mammaria), e un corretto stile di vita, sono gli elementi principali di prevenzione e diagnosi precoce.

¹ IRCCS Humanitas Research Hospital. *Tumore al seno (tumore della mammella)*

La scelta di quale esame diagnostico effettuare dipende da diversi fattori, legati alle caratteristiche fisiche della donna (età, densità della mammella ecc...) e alla familiarità per carcinoma mammario.

Se la diagnosi di tumore al seno è confermata, possono essere prescritti altri esami diagnostici per valutare l'eventuale interessamento di altre zone dell'organismo (metastasi).

Il percorso di trattamento del tumore al seno viene stabilito dal medico e discusso con la paziente e tiene conto di molti fattori, tra cui il tipo di tumore, lo stadio di malattia, le condizioni e le attese della paziente.

Il trattamento di elezione, ove questo sia possibile e la malattia sia localizzata, è la chirurgia oncologica. Infatti, alla maggior parte delle donne con diagnosi precoce di tumore della mammella è raccomandato l'intervento chirurgico di quadrantectomia, con una strategia chirurgica conservativa, ovvero con l'obiettivo di conservare sia mammella e i linfonodi ascellari, affinché sia assicurata l'integrità del corpo femminile.

Se l'estensione della malattia o la presenza di alcuni fattori di rischio specifici (es. predisposizione genetica) la richiedono, viene consigliato un intervento più invasivo (mastectomia ed eventuale svuotamento linfonodale) allo scopo di raggiungere una guarigione completa della malattia.

Dopo un intervento chirurgico di mastectomia, in tutti i casi in cui sia possibile, viene effettuata la ricostruzione mammaria, per ottenere un risultato estetico accettabile per la donna.

Dopo la chirurgia e se le caratteristiche della neoplasia iniziale sono associate a rischi specifici di recidiva locale o a distanza, possono essere necessari ulteriori trattamenti medici per incrementare i tassi di sopravvivenza. Tra i trattamenti di riferimento possono esserci:

- Chemioterapia (nei casi di neoplasia localmente avanzata viene proposta anche prima di eseguire la chirurgia) a scopo "neoadiuvante"
- farmaci a bersaglio cellulare e molecolare
- Immunoterapia

- Radioterapia
- Terapia endocrina (ormonale)

La scelta di intraprendere una chemioterapia dipende dalla valutazione personalizzata di ogni singolo caso.²

Inoltre, in alcuni casi di tumori in fase iniziale con recettori ormonali positivi (ER+ e PgR+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), in cui la terapia da proporre a scopo adiuvante non sia così chiara (per la presenza di altri fattori di rischio intrinseci del tumore), sono di ausilio i test genomici.

La chemioterapia viene proposta nel 30-40% circa delle neoplasie con caratteristiche generalmente più aggressive: alto grado di differenziazione, velocità di crescita elevata, coinvolgimento linfonodale, assenza nelle cellule tumorali dei recettori ormonali. Nel caso vi siano precise caratteristiche biologiche della neoplasia (per esempio la presenza della proteina HER2), alla tradizionale chemioterapia viene associata una specifica terapia “target”.

L’immunoterapia generalmente viene riservata alle forme avanzate della neoplasia della mammella.

La radioterapia complementare viene proposta a tutte le donne che eseguono trattamento chirurgico di quadrantectomia o nei casi di mastectomia dove sia presente un importante coinvolgimento linfonodale o la neoplasia di partenza sia voluminosa (circa il 60% dei casi).

La terapia endocrina viene proposta a tutte le pazienti, anche chemiotratte, in cui l’istologia della neoplasia dimostri una dipendenza ormonale delle cellule tumorali (circa il 70% delle pazienti). Tale trattamento, utilizzato ormai da più di 40 anni, rappresenta uno dei trattamenti oncologici più efficace a scopo preventivo nelle pazienti con tumore della mammella.

² IRCCS Humanitas Research Hospital. *Tumore al seno (tumore della mammella)*

1.2 Terapia endocrina

Gli ormoni sono molecole prodotte nell'organismo da ghiandole appartenenti al sistema endocrino. Regolano l'attività di organi specifici che raggiungono attraverso il circolo sanguigno anche in aree distanti da quella in cui sono stati prodotti.³

Ormoni come gli estrogeni o il progesterone, oltre ad avere effetti positivi sull'organismo, possono stimolare la crescita di alcune forme di tumore al seno, se presenti recettori ormonali. Pertanto, la terapia ormonale, chiamata anche ormonoterapia o terapia endocrina, in oncologia, ha l'obiettivo di impedire la produzione di tali ormoni o di bloccarne l'azione di stimolo alla moltiplicazione delle cellule cancerose⁴ (azione antiproliferativa).

La terapia ormonale può essere utilizzata solo per tumori sensibili all'azione degli ormoni, quali:

- Tumore della mammella con recettori ormonali per estrogeni (ER) e progesterone (PgR) positivi
- Tumore dell'endometrio
- Tumore dell'ovaio
- Tumore della prostata

Gli ormoni estrogeni e progesterone oltre ad essere coinvolti nel determinare il rischio di tumore della mammella, sono fondamentali nella scelta del trattamento anti-ormonale.

Esistono più molecole bloccanti l'azione degli ormoni e utilizzate in oncologia per il tumore della mammella.

Essi possono essere suddivisi in 3 classi principali: i SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), utilizzati sin dagli anni '80, gli analoghi dell'LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) e gli inibitori delle aromatasi (AI).

³ AIRC. *La terapia ormonale dei tumori*

⁴ AIRC. *La terapia ormonale dei tumori*

Il farmaco appartenente alla classe dei SERM più utilizzato in assoluto è il tamoxifen. Tale farmaco viene generalmente proposto da solo o in associazione con gli analoghi dell'LHRh nelle donne in premenopausa e con una buona prognosi di malattia. Il suo meccanismo d'azione consiste nel blocco del recettore ormonale degli estrogeni per impedirne la loro funzionalità, in distretti selezionati.

Gli analoghi agonisti dell'LHRh hanno lo scopo di bloccare la funzionalità ovarica impedendo da parte dell'ovaio la produzione degli ormoni sessuali. Tali farmaci inducono nella donna giovane una menopausa farmacologica e vengono utilizzati anche nel campo ginecologico. I principali farmaci appartenenti a questa categoria sono la Triptorelina e la Leuprolina.

Gli inibitori delle aromatasi (AI) utilizzati in oncologia appartengono a 2 classi specifiche: AI steroidei (a cui appartiene l'Exemestane) e AI non steroidei (a cui appartengono Anastrozolo e Letrozolo). L'utilizzo di tali farmaci si riserva per quei casi in cui i fattori di rischio per una recidiva di malattia sono più elevati ed è consentito in pazienti in post menopausa. Nel caso quindi di pazienti giovani ad alto rischio che abbiano indicazione all'utilizzo di tale terapia, tali farmaci vanno sempre associati agli inibitori dell'LHRh.

Altri farmaci usati in campo oncologico sono il fulvestrant, il medrossiprogesterone acetato e il megestrolo acetato, e nell'uomo gli antiandrogeni abiraterone acetato, enzalutamide e apalutamide.

La terapia ormonale può ridurre il rischio di recidiva, ovvero la probabilità che il tumore si ripresenti dopo la conclusione di altri trattamenti (intervento chirurgico, radioterapia e/o chemioterapia), oppure può contribuire in alcuni casi selezionati a ridurre per un certo periodo i sintomi di una malattia in fase più avanzata.

Infatti, tale terapia viene anche usata come terapia neoadiuvante, ovvero per ridurre le dimensioni del tumore prima dell'intervento chirurgico. Alcuni autori suggeriscono di impiegare gli IA a scopo preventivo in persone sane, ma ad alto rischio, per prevenire la comparsa di alcuni tipi di tumore (pazienti con mutazione genetica).

Nel setting della terapia adiuvante (cioè quando la terapia viene utilizzata a completamento dei trattamenti) la durata della terapia ormonale è di almeno 5 anni. Secondo le ultime indicazioni presenti in letteratura, tale trattamento può essere esteso

almeno altri 2 anni oltre ai 5 indicati, fino ad un massimo di altri 5 anni (10 anni totali di trattamento).

La terapia ormonale è generalmente ben tollerata e provoca effetti collaterali gravi solo in rari casi. Tuttavia, può comportare una serie di disturbi di entità variabile a seconda del principio attivo utilizzato, prevalentemente legati all'assenza ormonale.

I principali effetti collaterali di tale trattamento possono essere:

- vampate di calore e sudorazione abbondante;
- dolori articolari e osteo-muscolari;
- calo della libido;
- sbalzi di umore e depressione;
- astenia e fatigue;
- alterazione della concentrazione;
- aumento di peso;
- disturbi digestivi;
- disturbi della circolazione venosa.

La maggior parte di questi disturbi può avere un risvolto, anche significativo, sulla qualità di vita della persona, tuttavia non impattano sulla salute fisica.

Vi sono invece alcuni effetti collaterali che, oltre a comportare una alterazione della qualità di vita della paziente, hanno un forte impatto sulla salute fisica e sulla sopravvivenza della stessa.

Uno dei principali effetti collaterali delle pazienti con carcinoma della mammella in trattamento con ormonoterapia (o con chemio e ormonoterapia) è la riduzione della densità ossea globale (BMD) che può determinare in poco tempo un quadro di osteopenia/osteoporosi o peggiorare un impoverimento osseo preesistente, con conseguente elevato rischio fratturativo.

Poiché, come precedentemente riportato, la durata della terapia ormonale nelle pazienti con carcinoma della mammella è di almeno 5 anni, la condizione di terapia cronica può comportare, nel tempo, una riduzione della massa ossea, sia quantitativa che qualitativa. Questo si correla ad un maggior rischio fratturativo e un impatto anche sulla sopravvivenza, come sopra riportato. (Fig.1)

Tale condizione è definita CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss). L'accelerato turnover osseo, tipico della CTBL, infatti, porta ad una riduzione della massa ossea che comporta un aumento del rischio fratturativo del 40-50%.⁵

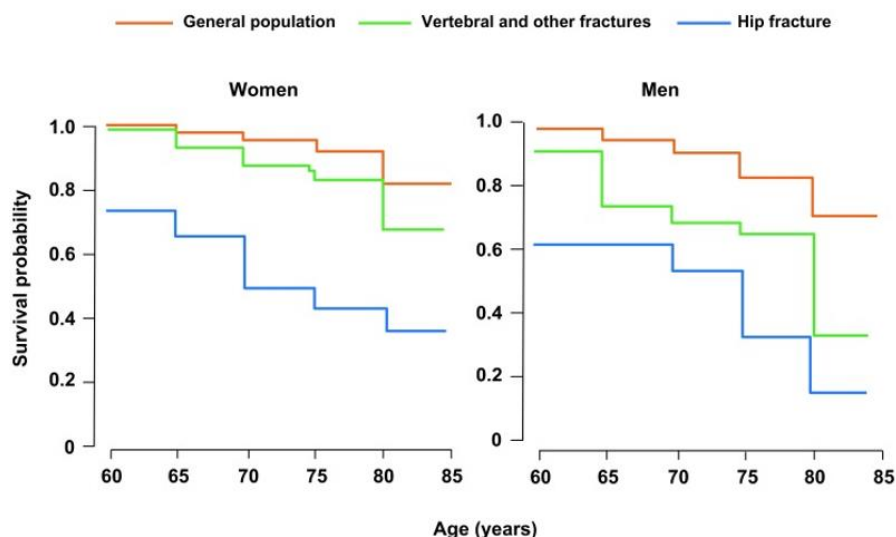


Figura 1.1. *impatto delle fratture ossee e dell'età sulla sopravvivenza*

La CTIBL è una condizione caratterizzata da una elevata velocità di perdita di massa ossea che può portare a osteoporosi, definita per valori di T score <-2.5 DS, o anche solamente ad osteopenia, definita per valori di T-score compreso tra -1 e -2.5 DS, attraverso la compromissione sia quantitativa che qualitativa (microarchitettura trabecolare) della massa ossea. La perdita di massa ossea e le alterazioni qualitative avvengono in maniera totalmente asintomatica. Solo la frattura è la manifestazione clinica evidente (Fig 2). Le fratture vertebrali (che sono in assoluto le più frequenti) sono nel 60% dei casi totalmente asintomatiche e comportano una riduzione anche significativa di altezza dei singoli metameri. Le fratture osteoporotiche/osteopeniche determinano un significativo e rapido ulteriore incremento del rischio fratturativo, un

⁵ 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

deterioramento della qualità della vita e un significativo impatto sulla morbilità e mortalità del soggetto affetto.⁶

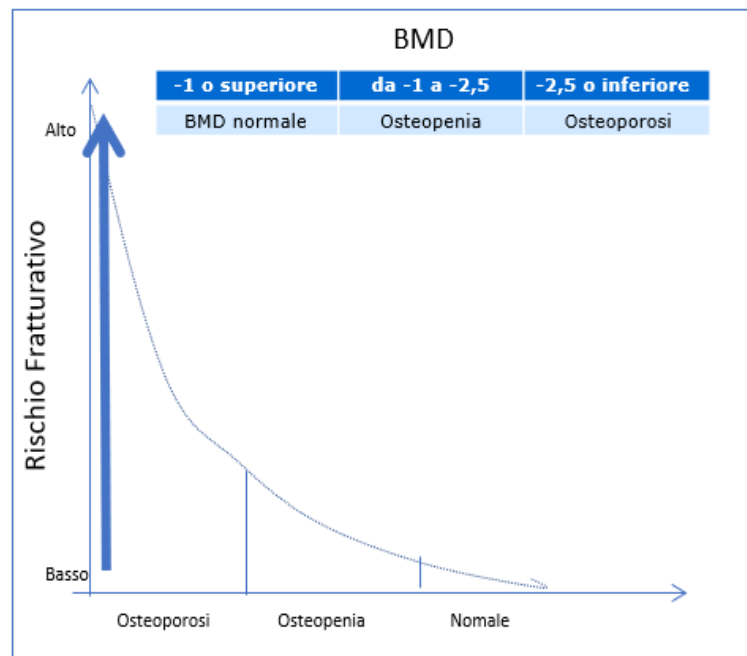


Figura 1.2. *Rischio fratturativo legato alla condizione di osteoporosi/osteopenia*

Numerosi studi hanno dimostrato che i farmaci inibitori delle aromatasi (AI) utilizzati nei carcinomi della mammella, aumentano la perdita di massa ossea e il rischio fratturativo.⁷ Anche il repentino passaggio da uno stato premenopausale ad uno menopausale indotto da vari tipi di trattamenti (anche chirurgico con riferimento all'annessiectomia), possono portare a una rapidissima perdita di massa ossea. (Fig. 3)

⁶ IOV, Istituto Oncologico Veneto. “Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo” pag. 8

⁷ 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

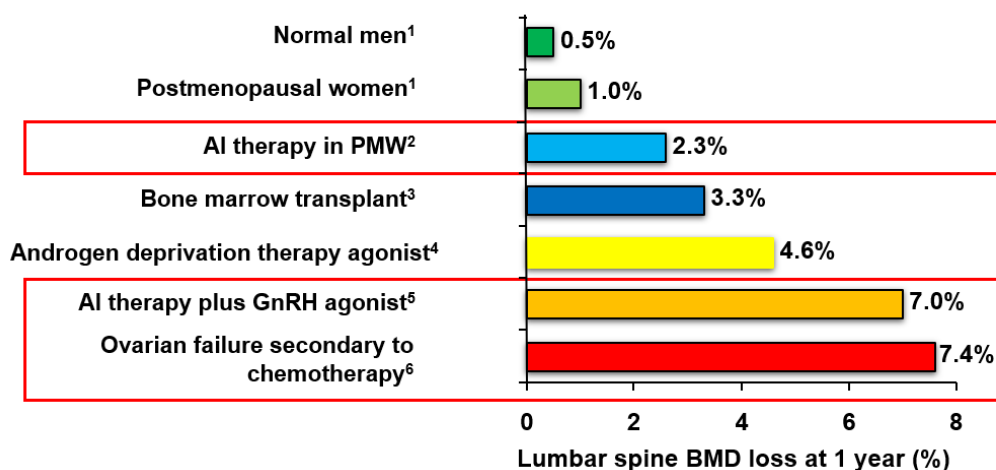


Figura 1.3. Perdita di massa ossea (BMD) nei vari sottogruppi di soggetti a rischio

1.3 CTIBL

Nei soggetti in cui siano presenti le condizioni per sviluppare la CTIBL, secondo anche le Linee Guida AIOM 2021 in materia di trattamento della salute dell'osso, vanno proposti trattamenti atti a ridurre il depauperamento osseo e le conseguenze correlate (prevenzione primaria dell'osteoporosi/osteopenia).

Si possono schematicamente identificare due categorie di donne con carcinoma della mammella ad alto rischio per fratture da fragilità secondario ad osteopenia/osteoporosi:

- donne che vanno incontro a menopausa prematura a seguito di chemioterapia o soppressione ovarica chirurgica o farmacologica con analoghi del GnRH;
- donne in postmenopausa che ricevono un trattamento con AI;

Tali soggetti vanno indagati circa il loro profilo di rischio fratturativo in base non solo ai valori di densità ossea (BMD), ma anche all'età, alla menopausa precoce e alla presenza di altri fattori di rischio.

Non è infrequente nelle pazienti con carcinoma della mammella in trattamento con ormonoterapia riscontrare la presenza di fratture vertebrali spesso asintomatiche che possono avvenire anche con livelli non particolarmente compromessi di BMD, a dimostrazione del fatto che la rilevazione della BMD non è sufficiente per decidere se

intraprendere o meno una terapia a protezione del patrimonio osseo. Tali lesioni, nel tempo, comportano un'invalidità di tipo irreversibile nella donna.

È necessario, quindi, in tali pazienti, proporre una terapia specifica di prevenzione primaria per ridurre il rischio di una complicanza fratturativa osteoporotica. In questi casi la definizione di una soglia di intervento non è basata solo su parametri densitometrici, ma è associata alla presenza di più fattori di rischio quali:

- Età
- BMI (Body Mass Index) basso (18 Kg/m^2)
- Ridotta attività fisica, immobilizzazione protratta
- Storia familiare di fratture di femore/vertebre
- Pregresse fratture da fragilità dopo i 50 anni, in particolare del femore, dell'omero e della colonna
- Assunzione di farmaci osteopenizzanti: Corticosteroidi per un periodo >3 mesi; ormoni tiroidei a dosaggio soppressivo, terapia antiepilettica
- Fumo (in atto o pregresso) >10 sigarette/die
- Consumo di alcolici ($>3U$ giornaliere)
- Malattie croniche sistemiche: BPCO, connettiviti, malattie infiammatorie del colon, Sclerosi Multipla, AIDS, morbo di Parkinson, diabete
- Soggetti trapiantati

1.4 Trattamenti antiriassorbitivi

I farmaci antiriassorbitivi rappresentano la terapia preventiva cardine per la salute dell'osso indicata per i soggetti affetti da carcinoma della mammella ormonosensibile. Esistono 2 gruppi principali di tali farmaci, gli Aminobisfosfonati (la cui assunzione può essere sia per os che per via intramuscolare o intravenosa) e il Denosumab.

Per la scelta del farmaco più adeguato nel trattamento dei soggetti a rischio, recentemente, a supporto del clinico, viene proposto l'algoritmo aggiornato riguardante la "nota 79" (GU 75 del 30.03.2017) (Fig. 4). Tale nota permette e regola la prescrivibilità sia degli aminobisfosfonati che del denosumab che rappresentano le categorie di farmaci di prima scelta nella gestione della *bone health* (salute dell'osso)

della donna con carcinoma della mammella, in quanto in grado di prevenire ma anche di recuperare BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante.

Nel caso invece di soggetti (donne) affette da carcinoma della mammella, è sufficiente che queste siano in trattamento endocrino precauzionale che comporti comunque uno stato di menopausa farmacologica per la prescrivibilità di tale trattamento a scopo preventivo.

Tabella 1.1. La nota “79” che regola la prescrivibilità di alcuni farmaci antiriassorbitori

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisione equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^e ≤ -4			
T-score colonna o femore ^e ≤ -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, parkinson,	Alendronato (\pm vit. D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f

Le maggiori evidenze riguardo l'efficacia dei trattamenti antiriassorbitivi ossei si riferiscono all'utilizzo dell'acido zoledronico (“Aclasta”), in uso a partire dall'inizio degli anni 2000.

Gli studi Z-FAST⁸, ZO-FAST⁹ e E-ZO-FAST¹⁰ hanno dimostrato come, per prevenire la perdita di massa ossea in corso di terapia con inibitore dell'aromatasi, sia più efficace il trattamento precoce con acido zoledronico rispetto ad un trattamento ritardato, introdotto quando il deterioramento osseo è già in atto.

La terapia attualmente più utilizzata a tale scopo, a livello internazionale, è l'Acido Zoledronico, somministrato per via endovenosa alla dose di 5mg all'anno, associato a vitamina D mensile (colecalfiferolo 100000 UI mese). Tale terapia viene generalmente proposta per 3 anni consecutivi, in concomitanza con il trattamento ormonale oncologico.

1.5 Effetti collaterali

Il trattamento con Acido Zoledronico risulta discretamente tollerato e privo di tossicità pericolose per la paziente, a patto che la stessa presenti una buona funzionalità renale e non presenti importanti compromissioni odontoiatriche. Queste ultime, infatti, e i relativi trattamenti odontoiatrici invasivi, necessari alla bonifica della situazione odontoiatrica, possono esitare in osteonecrosi della mandibola, unico importante effetto collaterale riscontrato nello 0.1% delle pazienti.

In assenza di controindicazioni assolute, tuttavia, possono esserci effetti collaterali transitori, non pericolosi, ma percepiti come piuttosto impegnativi nella gestione del paziente. Il principale effetto riferito dalle pazienti è la sindrome da attivazione infiammatoria acuta, rappresentata da dolore osseo diffuso, dolore alle estremità, dolore sternale, piressia, nausea e vomito e cefalea.

Tale sintomatologia è riportata nel 30% circa delle pazienti sottoposte alla prima somministrazione della terapia. Non è chiara l'eziologia di tale sintomatologia, quali

⁸ Adam Brufsky. "Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update", Aprile 2006

⁹ N.J. Bundred, R.E. Coleman et al. "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", Marzo 2008

¹⁰ Antonio Llombart, Patrick Neven et al. "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", Febbraio 2012

siano i soggetti predisposti, in quale fascia d'età sia più frequente e se sia correlata ad altre terapie concomitanti o abitudini quotidiane. Non vi è unanimità sull'incidenza di tale sintomatologia¹¹.

Non sembra invece essere interessata da tale effetto collaterale i pazienti sottoposti a successive somministrazioni di Zoledronato: si ipotizza che tale fenomeno sia da correlare al fatto che, anche in questo caso, la prima dose inneschi un brusco rallentamento del turnover osseo che non si presenta più dalla seconda infusione in poi.

1.6 Metodo di somministrazione della terapia

Le pazienti con carcinoma della mammella in trattamento endocrino adiuvante vengono inviate dall'Oncologo presso gli ambulatori di Endocrinologia per una prima valutazione osicometabolica, in cui vengano analizzati i dati biochimici e radiologici. Nel caso la paziente rientri nei criteri per poter eseguire il trattamento preventivo antiassorbitivo e nel caso in cui si opti per l' "Aclasta", viene programmata in Day Hospital la seduta di infusione di Acido Zoledronico. In occasione della terapia viene preventivamente visionato l'esito di una recente funzionalità renale, di eventuali altri esami richiesti a completamento e l'esito della valutazione odontoiatrica.

Nella prima fase il medico raccoglie i dati biochimici inerenti al metabolismo fosfo-calcico (dosaggio di calcio, creatinina, fosforo, vitamina D, calciuria delle 24h, paratormone, albumina, telopeptide C terminale- CTX) e si accerta che i valori siano permissivi per l'esecuzione della terapia. Nel caso si tratti della prima infusione, il medico fa firmare il consenso informato per il trattamento e informa la paziente riguardo i possibili effetti collaterali che il farmaco può causare nelle ore/giorni successivi.

Viene quindi stampato il piano della terapia proposta (Zoledronato + vit D da somministrare per os successivamente) con le eventuali variazioni di dose, se necessario. La dose prevista di somministrazione è di 5 mg in 30 minuti.

Successivamente la paziente passa in carico all'infermiere, il quale si accerta che la prescrizione del farmaco sia corretta, spiega alla paziente la procedura

¹¹ AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco. *Foglio illustrativo Aclasta*.

somministrativa, rendendosi disponibile a rispondere a qualsiasi dubbio essa abbia; infine, posiziona il CVP (Catetere Venoso Periferico) sul braccio. La paziente viene fatta accomodare sulla poltrona e si avvia l'infusione. L'infermiere si accerta che l'infusione prosegua correttamente senza causare effetti indesiderati acuti.

Alla fine della somministrazione del farmaco, viene posizionato un flacone di Soluzione Fisiologica da 100 ml per eseguire un lavaggio, prima di rimuovere il CVP. Se la paziente è alla prima somministrazione, viene tenuta in osservazione 15 minuti dopo la rimozione del CVP, durante i quali le viene consegnata 1 fiala di colecalciferolo (vit. D) da 100000 UI, da assumere a domicilio la stessa giornata dell'infusione.

In caso non vi siano problematiche evidenti, la paziente può rientrare a domicilio. Vengono date brevi indicazioni da parte del personale infermieristico sul comportamento da osservare nelle giornate successive alla somministrazione e si rimane a disposizione in caso di necessità.

1.7 Il ruolo dell'infermiere

L'infermiere del Day Hospital è una figura cardine per i pazienti che si trovano ad affrontare le terapie gestite in tale ambito. Tali terapie sono prevalentemente infusive terapeutiche o di supporto.

Tale figura professionale ha un ruolo importante per il paziente, per l'accettazione della propria patologia, per le possibili cure che ne deriveranno e per la gestione dei sintomi avversi che ne potranno scaturire. Egli spesso rimane accanto al paziente per buona parte della durata della terapia.

Dal momento della diagnosi e per tutto il percorso terapeutico, la relazione e la comunicazione infermiere-paziente sono fondamentali e spesso l'infermiere diventa un punto di riferimento per il paziente, preoccupato della nuova situazione clinica e spaventato dal possibile percorso di cura.

I pazienti si trovano innanzitutto a dover affrontare il possibile cambiamento fisico causato dalle cure e questo influenza inevitabilmente la percezione del proprio corpo, il concetto di sé. Inoltre, essi affrontano quasi sempre un cambiamento psicologico che può andare da un iniziale stato di ansia a un successivo instaurarsi di una vera e propria sindrome depressiva.

Il percorso all'interno del Day Hospital Oncologico rappresenta la possibilità di ricevere una continuità assistenziale, soprattutto infermieristica, per tutte le persone con una diagnosi di cancro.

Questa continuità assistenziale è rappresentata anche dal Day Hospital creato per la terapia con Acido Zoledronico.

Un progetto terapeutico efficace e ottimale è dato da momenti fondamentali come l'accoglienza, le informazioni mediche ed infermieristiche necessarie, la conoscenza della persona coinvolta.

Pertanto, il saper gestire la relazione offrendo informazioni chiare, interrogando le persone sui propri sentimenti, rispettando i momenti di silenzio e di solitudine che il paziente vuole vivere, è parte integrante del ruolo dell'infermiere.

Nel Day Hospital per la somministrazione dell'Acido Zoledronico, l'infermiere svolge due ruoli importanti. Il primo è quello pratico, con il posizionamento del CVP (Catetere Venoso Periferico), la somministrazione del farmaco e la registrazione dell'avvenuta procedura.

Il secondo ruolo è quello relazionale.

Questo secondo ruolo è molto importante, in quanto il rapporto che l'infermiere instaura con la paziente, che spesso ha già affrontato diverse sedute di chemioterapia e/o radioterapia, diventa rassicurante nel momento in cui la stessa inizierà un altro percorso terapeutico.

Fondamentale con le pazienti è instaurare anche un rapporto di forte fiducia, presentando tutti gli effetti collaterali della terapia che si andrà a somministrare. Tali effetti andranno spiegati in modo semplice ma oggettivo e al tempo stesso si cercherà di rassicurare la paziente sulla loro gestione anche a domicilio, rispondendo a possibili domande in merito alla cura e provando a chiarire qualsiasi dubbio.

Durante la somministrazione del farmaco, l'infermiere si impegna a seguire ogni paziente, accertandosi che sia a proprio agio, rassicurandola e valutando la presenza o meno di comparsa di sintomi o criticità durante l'infusione.

Dopo la fine della somministrazione, l'infermiere ha il compito di ricordare alla paziente di prestare particolare attenzione nelle 24 ore successive, rendendosi disponibile ad essere contattato, insieme al medico, in caso di qualsiasi problema.

1.8 Revisione della letteratura

Da un'analisi della letteratura, relativamente all'insorgenza e alla gestione della reazione di fase acuta, dopo la somministrazione di acido zoledronico nelle pazienti con osteoporosi (5mg all'anno), vengono studiate popolazione di donne provenienti da etnie diverse e trattate, a livello medico con farmaci differenti.

In tali articoli, tuttavia, non vi è mai menzione di una possibile gestione infermieristica, sia per l'individuazione della sintomatologia sviluppata, che per la presa in carico della paziente.

Nello studio di Shiraki, che prende in considerazione una popolazione di donne giapponesi, si evidenzia come alcuni fattori intrinseci delle pazienti, come per esempio gli indici di turnover osseo più o meno alterati, possano evolvere in un diverso rischio di avere l'effetto collaterale infiammatorio. In particolare, Shiraki evidenzia che nella popolazione da lui considerata il 51,2% delle pazienti aveva presentato una reazione infiammatoria di fase acuta (febbre, dolore, malessere generale) dopo la prima somministrazione di Zoledronato, rispetto al 12,3% delle pazienti alla seconda infusione. La maggior parte delle pazienti con i sintomi aveva indici di turnover osseo elevati.

Nello studio di Georgia Kassi, viene dimostrato come la reazione infiammatoria acuta che interviene dopo la prima somministrazione di Zoledronato, nel 50% delle sue pazienti, sia causata da un aumento degli indici di infiammazione come le citochine e le interleuchine.

Alla luce di quest'ultima considerazione è stato dimostrato come a livello medico la somministrazione di Paracetamolo e terapia cortisonica sia efficace nel controllo dei principali effetti collaterali legati alla somministrazione di Zoledronato, in particolare nel controllo delle mialgie (F.P.Chen, popolazione di donne giapponesi).

In contrasto con questo studio, il gruppo "Bone and Joint Research", dell'Università di Auckland (Nuova Zelanda), ha dimostrato come la terapia cortisonica non influenzi la severità degli effetti collaterali acuti, dopo la prima somministrazione del farmaco. Nessuno di questo studi aveva mai preso in considerazione una gestione clinica dedicata per queste pazienti (ad esempio per consigli su idratazione, alimentazione, stile di vita).

Nello studio multicentrico pilota “HORIZON” (Black D.M. et al.), dove i centri partecipanti provenivano da tutto il mondo, si è voluto dimostrare come gli effetti acuti della somministrazione del farmaco fossero correlati ad una miglior risposta sulla salute dell’osso.

L’analisi includeva 3862 donne in trattamento con Zoledronato contro 3852 in placebo: la percentuale delle pazienti con sintomatologia acuta è stata del 42% nel gruppo a cui era stato somministrato il farmaco contro l’11,8% del gruppo placebo.

Lo studio, tuttavia, non ha dimostrato che sia stato raggiunto un miglioramento della BMD statisticamente significativo nel gruppo che ha presentato sintomi.

Secondo Maurizio Rossini dell’Università di Verona, la possibile conseguenza degli effetti collaterali acuti potrebbe portare a una riduzione dei linfociti e degli eosinofili, la cui causa ad oggi rimane ancora non chiara.

Dai vari studi analizzati, si deduce quindi che le pazienti sottoposte a terapia con Acido Zoledronico, sviluppano una reazione di fase acuta, causata da fattori infiammatori, come le citochine, in una percentuale che varia dal 42% al 51,2%, dopo la prima infusione e che tale percentuale si riduce notevolmente nelle infusioni successive.

Relativamente alla terapia antinfiammatoria (Cortisone e/o Paracetamolo) per contrastare tale sintomatologia, i dati sono contrastanti.

Non è nota ad oggi una gestione infermieristica di tali pazienti.

Capitolo 2

2.1 Obiettivo dello studio

Lo scopo dello studio è di identificare e quantificare in modo corretto la percentuale delle pazienti con effetti collaterali dovuti dalla somministrazione di Acido Zoledronico.

Inoltre, dal momento che il trattamento completo comprende almeno 3 somministrazioni annuali di farmaco, obiettivo è anche analizzare l'incidenza e la tipologia di tali effetti sulle pazienti che hanno effettuato la prima dose rispetto a quelle sottoposte alla seconda o terza. Tutto ciò allo scopo di comprendere quali bisogni assistenziali tali pazienti manifestino nella gestione domiciliare degli effetti causati dalla somministrazione del farmaco e quindi impedire l'abbandono del trattamento.

2.2 Materiali e Metodi

2.2.1 Campione

Il campione clinico utilizzato nello studio è costituito da pazienti affette da carcinoma della mammella "early stage" in trattamento ormonale, seguite presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale dei Tumori Ereditari dell'Istituto Oncologico Veneto, nel periodo intercorso tra 31 maggio e 13 settembre 2022.

I soggetti inclusi nello studio hanno dovuto soddisfare i seguenti criteri:

1. Pregresso trattamento chemioterapico e/o trattamento endocrino oncologico in atto;
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);
5. Valori di creatinemia entro i limiti di norma;
6. Firma consenso informato al trattamento e ad eventuali esami e/o approfondimenti richiesti dal medico prescrittore;
7. Assunzione di Acido Zoledronico per via endovenosa in prima dose o seconda/terza dose;

8. Adesione allo studio.

Nell'arco di tempo specificato sono giunte presso l'UOSD Tumori Ereditari, in modo consecutivo, 167 pazienti; 98 di esse sono state reclutate per lo studio, in quanto rispondenti ai criteri di inclusione stabiliti nel protocollo dello studio.

Il campione clinico analizzato è stato quindi suddiviso nel modo seguente:

- Somministrazione della prima dose di "Aclasta": 47 pazienti
- Somministrazione della seconda o terza dose di "Aclasta": 51 pazienti

2.2.2 Strumenti di misurazione

Per la raccolta dei dati riguardanti lo stile di vita della paziente e gli effetti collaterali presenti dopo la somministrazione della terapia, è stato ideato un apposito questionario.

Tale questionario era composto da tre parti:

- **Prima Parte → Anagrafica e stili di Vita:** in questa parte del questionario sono state impostate domande a risposta multipla e a risposta breve, riguardanti i principali dati anagrafici (es. età, zona di residenza e luogo di nascita) e gli stili di vita della paziente.

Relativamente agli stili di vita, le domande comprendevano: tipo di alimentazione, (es. vegetariana, vegana ecc.), assunzione di calcio negli alimenti, assunzione di integratori, introito quotidiano di acqua, attività fisica (intensità e ore settimanali), consumo di sigarette, consumo di alcool, effettuazione di interventi chirurgici in passato, presenza di patologie croniche, presenza di patologie renali, terapia domiciliare oncologica e non oncologica assunta, effettuazione di importanti interventi odontoiatrici nell'arco dell'anno precedente alla somministrazione di Acido Zoledronico.

- **Seconda Parte → Effetti collaterali percepiti dopo 24h dalla somministrazione della terapia:** la seconda parte presentava domande relative agli effetti collaterali presentati 24 ore dopo la somministrazione di Acido Zoledronico. Con l'aiuto dei medici dell'Unità Operativa, è stato redatto un elenco di possibili effetti collaterali, riportato quindi nel questionario, in modo semplificato ma chiaro per la compilazione da parte della paziente. Tali sintomi erano: febbre, dolore, nausea e/o vomito, malessere generale, astenia, eruzioni

cutanee e altri sintomi (tachicardia, convulsioni da febbre alta, rigidità agli arti, insonnia, formicolio al viso, mal di testa).

Nella seguente parte erano presenti altre due domande: la prima relativa all'eventuale assunzione di terapia al fine di alleviare i sintomi; la seconda relativa all'alterazione delle proprie abitudini quotidiane causate dalla comparsa dei sintomi presentati.

- ***Terza Parte → Effetti collaterali percepiti dopo 7 giorni dalla somministrazione della terapia:*** l'ultima parte del questionario presentava gli stessi quesiti della seconda parte. Questa, tuttavia, andava compilata solamente 7 giorni dopo la somministrazione della terapia, indicando se a distanza di tale periodo fossero ancora presenti sintomi precisi.

2.2.3 Procedura

Ciascuna paziente giunta presso gli ambulatori dell'UOSD Tumori Ereditari, è stata sottoposta a visita osteometabolica per:

- Controllo degli esami ematochimici (in particolare la creatininemia e i CTX basali);
- Firma del Consenso Informato al trattamento proposto e agli esami, se prima infusione;
- Prescrizione e stampa della terapia sulla cartella informatizzata "Oncosys", visibile all'infermiere di riferimento del Day Hospital;
- Organizzazione dell'appuntamento per la successiva infusione (se necessaria);
- Stampa lettera riassuntiva della visita ambulatoriale con la proposta di cura;
- Proposta di adesione al progetto relativo alla rilevazione degli effetti collaterali del farmaco;
- Presentazione e consegna dell'informativa del progetto con recapito telefonico ed e-mail per la restituzione del questionario;
- Presentazione e consegna del questionario da compilare;

Dopo la visita eseguita con il medico di riferimento, la paziente veniva inviata presso il Day Hospital dell'Unità, dove l'infermiere, collegato con Oncosys, provvedeva a validare la terapia e ad allestire la stessa.

La paziente veniva fatta accomodare sulla poltrona dove le veniva posizionato un Catetere Venoso Periferico (CVP) a cui era collegata la terapia preparata.

L'infusione dell'Acido Zoledronico (5 mg in 100 ml) aveva la durata di 30 minuti; al termine venivano somministrati 100 ml di Soluzione Fisiologica 0.9%.

Se alla prima infusione, la paziente rimaneva in osservazione per altri 20-30 minuti e, in assenza di comparsa di sintomi veniva rimandata a domicilio.

Durante il periodo di infusione, alla paziente è stato illustrato nuovamente il questionario da compilare, in modo più dettagliato, e le veniva ricordato di compilarlo attentamente e rispedirlo tramite mail o messaggio telefonico agli indirizzi forniti sull'informativa.

È stato quindi successivamente compilato un elenco delle pazienti che avevano aderito allo studio, utilizzando il programma "Excel". Sono stati creati 3 files, uno relativo ai dati sugli stili di vita, uno sui dati riguardanti gli effetti collaterali dopo l'infusione dell'Acido Zoledronico a 24 ore e l'ultimo relativamente a quelli dopo 7 giorni.

I dati delle risposte ottenuti dalle pazienti venivano progressivamente inseriti all'interno dei relativi files. In caso di ritardo o dimenticanza delle risposte, le pazienti venivano contattate telefonicamente e via mail per ricordare la consegna del questionario.

2.3 Presentazione dei risultati

L'analisi statistica (per dati appaiati) è stata condotta sui due gruppi di pazienti: il primo dopo aver eseguito la prima dose di Acido Zoledronico e il secondo dopo la seconda o terza dose.

L'analisi dei dati ha preso in considerazione:

- I dati riguardanti gli effetti collaterali (dolore, febbre, malessere generale, astenia, nausea e/o vomito) dopo le 24 ore dalla somministrazione della terapia;
- I dati riguardanti gli stessi effetti collaterali dopo 7 giorni dall'assunzione della terapia;
- I valori di turnover osseo, ossia i CTX (telo peptide C terminale) presentati dalle pazienti prima della terapia con Acido Zoledronico.

È stata condotta un'analisi statistica descrittiva sui due gruppi di pazienti, attraverso il confronto tra i valori raccolti da ogni questionario.

I primi dati analizzati sono stati quelli riguardanti gli effetti collaterali presentati dal primo gruppo di pazienti confrontati con quelli avuti dal secondo gruppo, dopo 24 ore dalla somministrazione della terapia.

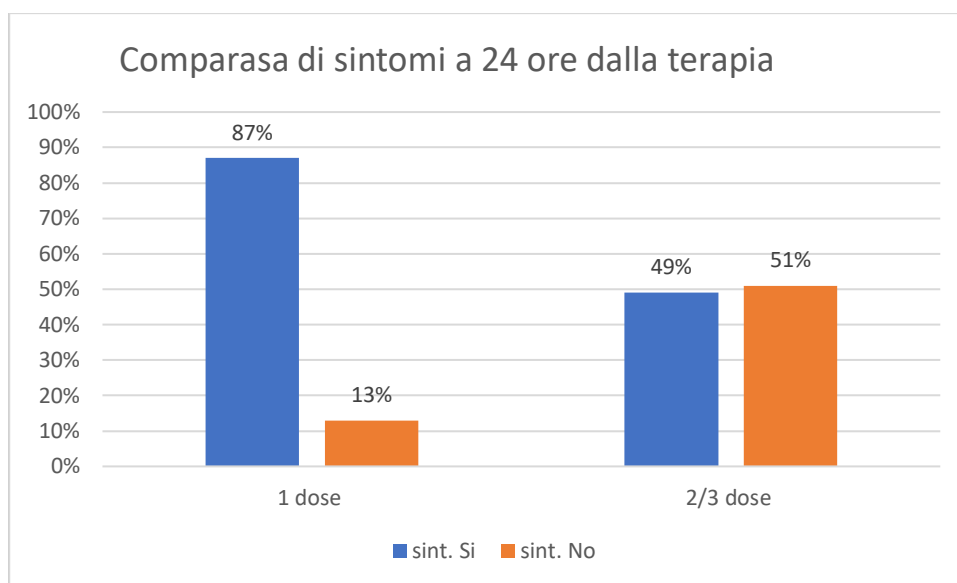


Figura 2.1. *Comparasa di sintomi a 24 ore dalla somministrazione di Acido Zoledronico*

La Figura 2.1 evidenzia in blu le percentuali di tutte le pazienti che hanno presentato sintomi, mentre in arancione quelle che non hanno riportato alcun sintomo dopo le 24 ore.

Il calcolo eseguito è suddiviso tra prima e seconda/terza dose. Esso corrisponde al rapporto tra il numero di pazienti con quella determinata dose che hanno avuto sintomi dopo 24 ore dalla somministrazione di Acido Zoledronico e il numero totale di pazienti che hanno eseguito la stessa dose.

Come si può notare dal grafico, tra le pazienti che hanno effettuato la prima dose di Acido Zoledronico, l'87% ha presentato sintomi dopo le 24 ore, mentre tra quelle che hanno effettuato la seconda o terza dose il 49% ha lamentato sintomi nello stesso periodo temporale.

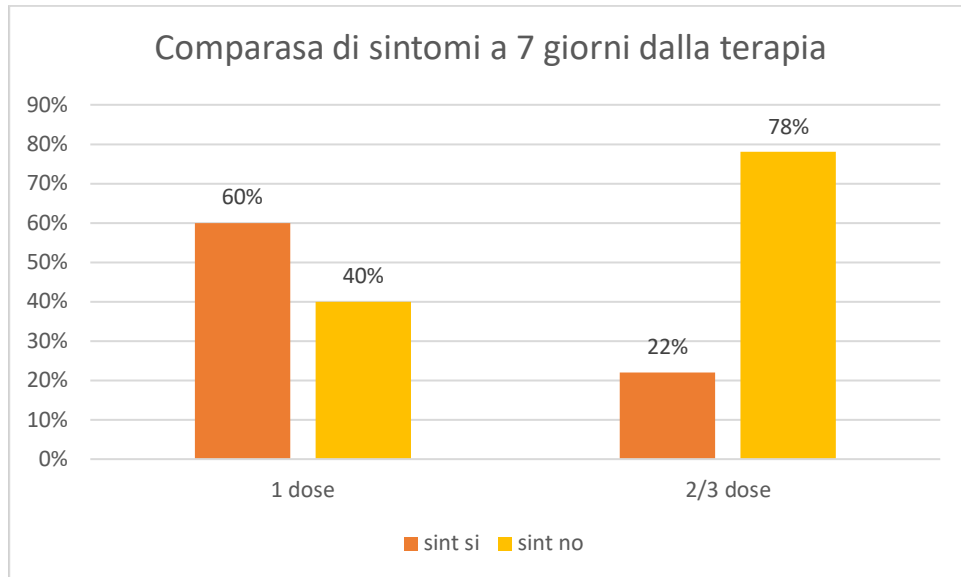


Figura 2.2. *Comparasa di sintomi a 7 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico*

La Figura 2.2 rappresenta, invece, la percentuale di pazienti che ha presentato gli stessi sintomi dopo 7 giorni, differenziando tra prima dose e seconda o terza dose.

Le colonne in arancione rappresentano la percentuale di pazienti che ha presentato dei sintomi, mentre le colonne in giallo quelle che non hanno presentato alcun sintomo.

Il calcolo eseguito è il medesimo della Figura 2.1, utilizzando i dati a 7 giorni dalla terapia.

Come si può osservare, tra le pazienti che hanno effettuato la prima dose di farmaco, il 60 % ha mantenuto presenza di sintomi dopo 7 giorni dalla terapia, mentre tra le donne che hanno effettuato la seconda o terza dose la percentuale con sintomi è calata al 22%.

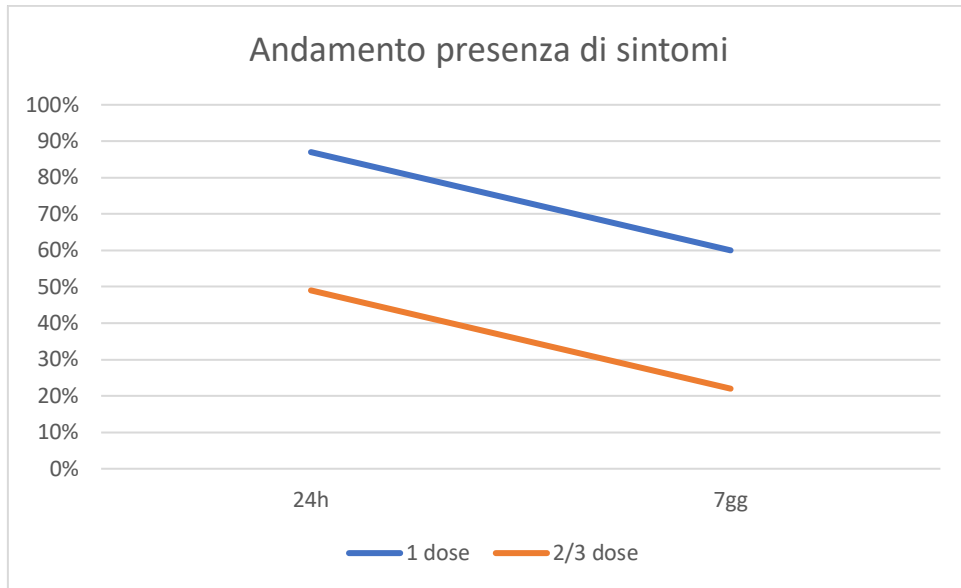


Figura 2.3. *Andamento della presenza di sintomi dalle 24 ore dopo la somministrazione di Acido Zoledronico al settimo giorno dopo la terapia, confrontando la prima dose con la seconda o terza dose.*

La Figura 2.3 rappresenta l'andamento della presenza di sintomi dalle 24 ore fino al settimo giorno dopo l'assunzione della terapia, con un grafico a linee.

Con la linea blu viene rappresentato l'andamento dei sintomi nelle pazienti a cui è stata somministrata la prima dose, che passa dall'87% con sintomi alle 24 ore dopo l'infusione, al 60% dopo 7 giorni dalla somministrazione del farmaco.

La linea arancione, invece, rappresenta l'andamento dei sintomi delle pazienti che hanno assunto la seconda o terza dose, che passa dal 49%, dopo le 24 ore al 22% dopo 7 giorni.

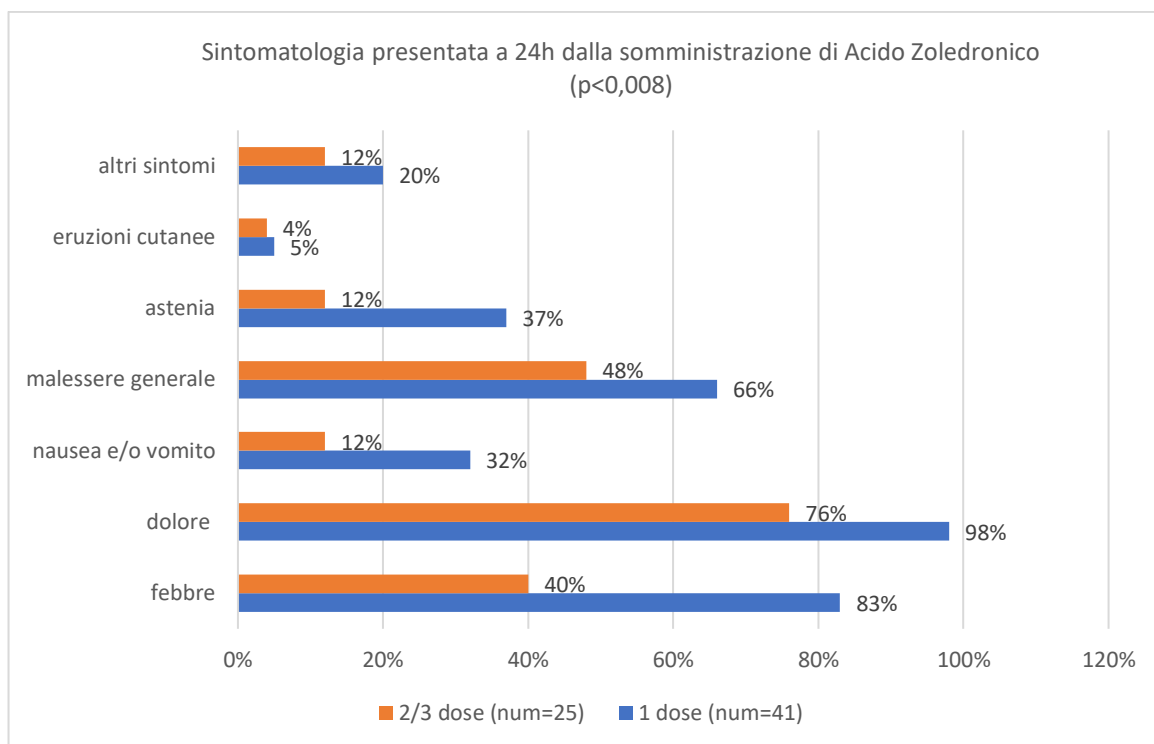


Figura 2.4. Grafico rappresentante la sintomatologia presentata dalle pazienti le 24 ore successive alla somministrazione di Acido Zoledronico, mettendo a confronto la prima dose, rispetto alla seconda o terza.

La Figura 2.4 presenta, tramite un grafico a barre raggruppate, ogni singolo effetto collaterale riportato nel questionario, mettendo a confronto le pazienti che hanno effettuato la prima dose, con le pazienti che hanno effettuato la seconda o terza dose 24 ore dopo la somministrazione di Acido Zoledronico.

Il calcolo è stato fatto separando le pazienti con prima dose dalle pazienti con seconda o terza dose, e quindi, rapportando il numero di pazienti che hanno presentato il sintomo specifico avendo assunto la determinata dose, con il numero totale di pazienti che hanno presentato sintomi con quella stessa dose somministrata.

I sintomi maggiormente rilevati tra le prime dosi sono stati: dolore (98%), febbre (83%) e malessere generale (66%), mentre tra le seconde/terze dosi sono i medesimi con prevalenza differente (rispettivamente: 76%, 40% e 48%).

I sintomi meno frequenti, rilevati al questionario, sono: astenia (37% prima dose; 12% seconda/terza dose), nausea e/o vomito (32% prima dose; 12% seconda/terza dose), altri sintomi (20% prima dose; 12% seconda/terza dose), eruzioni cutanee (5% prima dose; 4% seconda/terza dose).

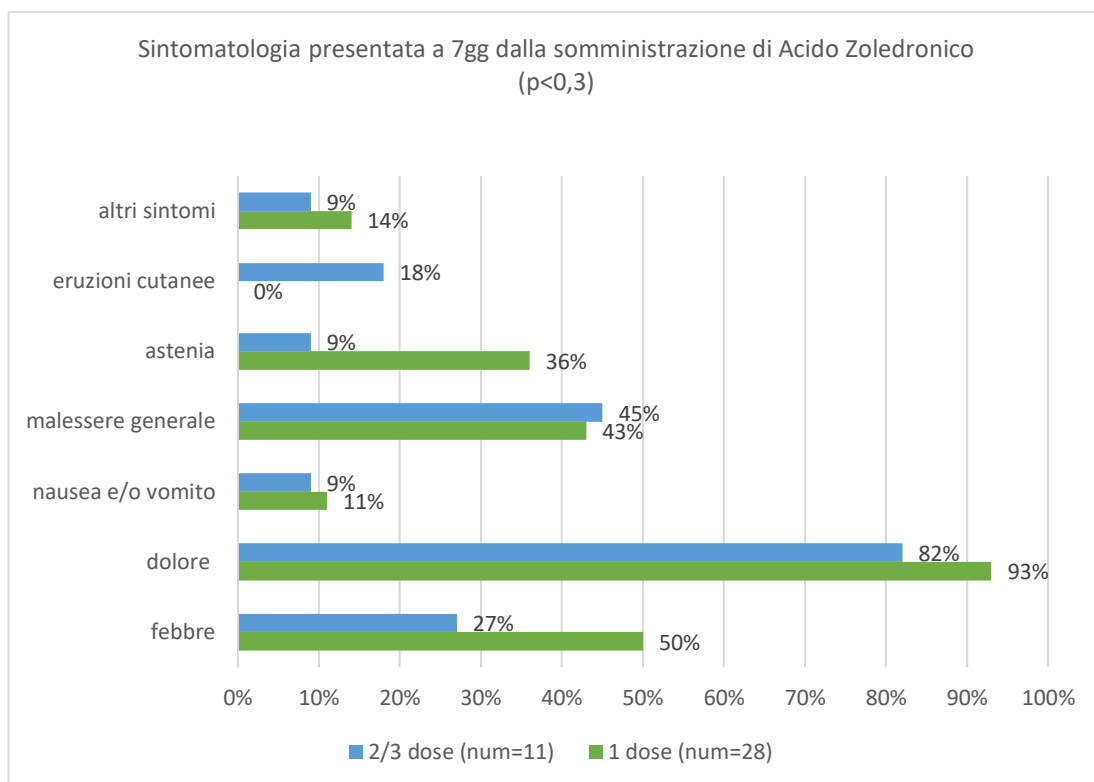


Figura 2.5. Grafico rappresentante la sintomatologia presentata dalle pazienti dopo 7 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico, mettendo a confronto la prima dose, rispetto alla seconda o terza.

La Figura 2.5 rappresenta la comparsa dei sintomi, presentati nel questionario sottoposto alle pazienti, mettendo a confronto le prime dosi con le seconde o terze dosi a 7 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico.

Il calcolo eseguito è il medesimo della Figura 2.4, utilizzando i dati a 7 giorni dalla terapia.

I sintomi maggiormente rilevati tra le prime dosi rimangono il dolore con prevalenza elevata (93%), febbre (50%) e malessere generale (43%). Tra le seconde dosi i sintomi prevalenti sono i medesimi, con percentuali inferiori (rispettivamente 82%, 27% e 45%).

Tra i sintomi meno frequenti venivano evidenziati: astenia (36% prima dose; 9% seconda/terza dose), altri sintomi (14% prima dose; 9% seconda/terza dose), nausea e/o vomito (11% prima dose; 9% seconda/terza dose) ed eruzioni cutanee (0% prima dose; 18% seconda/terza dose).

Le pazienti, infine, sono state valutate anche per quanto riguardano gli indici di turnover osseo nell'ipotesi di una relazione tra alti valori di partenza e comparsa della sintomatologia. La valutazione è stata eseguita sugli stessi due sottogruppi (prima dose di Acido Zoledronico versus seconda o terza dose).

Sono stati, quindi, valutati i valori di CTX (telo peptide C terminale del collagene di tipo I) di ogni singola paziente, eseguiti prima dell'infusione ed è stata calcolata la media di tali valori, per ogni gruppo di pazienti.

Da questo calcolo risulta che, le pazienti con prima dose di terapia avevano il valore di CTX pari a 657,8 pg/ml, mentre tra le pazienti poi sottoposte alla seconda o terza dose presentavano una media di 273 pg/ml.

2.4 Discussione

Dopo aver analizzato i risultati emersi dalla raccolta dati avvenuta tramite il questionario somministrato alle 98 pazienti del campione, suddivise in 2 gruppi omogenei (rispettivamente prima e seconda/terza dose), si evidenzia una netta differenza rispetto ai dati attualmente presentati in letteratura.

Tra le pazienti a cui è stata somministrata la prima dose di Acido Zoledronico, la comparsa di sintomi dopo le 24 ore dalla stessa terapia è pari all'87% contro i valori che oscillano tra il 42% e il 51,2% descritti in letteratura.

Per quanto riguarda le pazienti sottoposte alla seconda o terza dose del farmaco, si è messo in evidenza che il 49% ha lamentato la comparsa di sintomi.

Questi primi dati mettono molto bene in evidenza la differenza tra i dati di letteratura e la "real life" della somministrazione della terapia e tra la percentuale dei sintomi riportati a 24 ore dopo la prima dose rispetto a quelli dopo la seconda/terza infusione. Analizzando i dati raccolti sulla presenza o meno della sintomatologia dopo 7 giorni dalla somministrazione della terapia, nelle pazienti con prima dose la percentuale rimane relativamente alta (60%), rispetto al 22% delle pazienti con seconda o terza dose.

Da questo emerge come i sintomi nelle pazienti che hanno assunto la prima dose di Acido Zoledronico perdurino anche oltre i 7 giorni dalla terapia.

Esaminando, poi, singolarmente ogni sintomo (sempre suddividendo i dati tra pazienti con prima dose e pazienti con seconda o terza dose), si nota che i sintomi

maggiormente rilevati tra le prime dosi dopo le 24 ore dalla somministrazione di Acido Zoledronico sono il dolore (98%), la febbre (83%) e il malessere generale (66%).

La presenza di questi sintomi in questo gruppo di pazienti è piuttosto diversa se confrontata con i dati relativi alle seconde o terze dosi (rispettivamente 76%, 40% e 48%).

Da notare anche come il dolore sia il sintomo maggiormente lamentato dalle pazienti in entrambi i gruppi e ci sia una netta differenza tra le pazienti che hanno presentato la febbre come sintomo dopo la prima dose, rispetto a quelle dopo la seconda o terza dose (83% versus 40%).

Per quanto riguarda i valori raccolti a 7 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico, i sintomi maggiormente rilevati permangono gli stessi delle 24 ore successive alla terapia, cioè dolore, febbre e malessere generale. Le percentuali registrate per la prima dose sono rispettivamente 93%, 50% e 43%.

Confrontando tali dati con gli stessi evidenziati 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, si nota come il dolore permanga con una percentuale molto elevata. La febbre e il malessere generale, invece, risultano essere notevolmente ridotti.

Osservando i dati raccolti sulle pazienti che hanno assunto seconda o terza dose, si evidenzia che anche in questo caso i sintomi maggiormente registrati sono gli stessi della prima dose, con percentuali che rispettivamente sono: 82%, 27% e 45%.

Anche per quanto riguarda questo gruppo di pazienti il dolore rimane il sintomo maggiormente registrato, dato sempre rapportato al numero di pazienti che hanno presentato sintomatologia.

Da tutti questi dati analizzati, si evince come ci sia una netta differenza tra la rilevazione di sintomi nelle pazienti dopo la prima dose di Acido Zoledronico, rispetto ai dati che ad oggi sono presenti in letteratura.

Altrettanto importante è evidenziare che questi sintomi non persistono solo per un breve periodo, bensì in una buona percentuale delle pazienti si mantengono per almeno 7 giorni dopo la somministrazione del farmaco.

Si nota, inoltre, una differenza importante dei valori dei CTX rilevati precedentemente alla somministrazione della prima dose, rispetto a quelli rilevati precedentemente alla seconda/terza dose. Potrebbe esserci, quindi, una correlazione tra tali valori e la comparsa della sintomatologia riferita dalle pazienti.

È necessario quindi impostare un'accurata assistenza infermieristica delle pazienti che presentano i sintomi, dando indicazioni precise sulla gestione degli stessi a domicilio. Gli interventi che si possono mettere in atto sono di tipo informativo, legati ad una gestione accurata degli stili di vita in relazione con i sintomi presentati e di tipo farmacologico, con il coinvolgimento della figura del medico.

2.5 Conclusioni

Il numero delle pazienti affette da carcinoma della mammella in stadio precoce sottoposte a terapia preventiva per la preservazione del patrimonio osseo, ogni anno, è molto alto e dovrebbe corrispondere a tutte le donne con trattamento oncologico endocrino.

Tra i trattamenti in indicazione e più utilizzati c'è l'Acido Zoledronico somministrato annualmente per almeno 3 anni. Lo scopo di tale trattamento è di evitare il grosso rischio fratturativo ed altri tipi di comorbidità.

Il trattamento con Acido Zoledronico è poco tollerato e a volte ritenuto dalle stesse pazienti più pesante rispetto alla chemioterapia a causa degli importanti effetti collaterali (specialmente dolori e febbre).

Rispetto alla letteratura, i dati di "real life" evidenziano come tali effetti siano sottostimati sia per frequenza che per durata, soprattutto rispetto alla prima infusione. L'abbandono, quindi, del trattamento, con tutte le implicazioni derivanti, risulta quindi essere molto elevato. Ad oggi non esistono strategie efficaci né per la rilevazione corretta degli effetti collaterali, né soprattutto per la loro gestione sia medica che infermieristica.

Tale gestione, infatti, se correttamente impostata, potrebbe essere un'importante strategia per una migliore risoluzione degli effetti collaterali ed evitare l'abbandono precoce della terapia.

La gestione della paziente appena sottoposta a trattamento infusivo con Zoledronato potrebbe prevedere una presa in carico tramite nursing avanzato attraverso la presentazione di un possibile opuscolo informativo ben spiegato dalla figura dell'infermiere. Tale opuscolo potrebbe contenere sia informazioni riguardanti i possibili sintomi che potrebbero insorgere dopo l'infusione, che le principali strategie per una possibile risoluzione. In caso poi tali strategie non fossero sufficienti, potrebbe

essere utile una reperibilità infermieristica telefonica (pronto-intervento) in collaborazione con la figura del medico nel caso sia necessario anche somministrare una terapia farmacologica specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. IRCCS Humanitas Research Hospital. *Tumore al seno (tumore della mammella)* [Online]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-mammella/>. (Consultato il 08/08/2022).
2. AIRC. *La terapia ormonale dei tumori* [Online]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/la-terapia-ormonale-dei-tumori>. (Consultato il 08/08/2022).
3. IOV, Istituto Oncologico Veneto. *Linee guida farmaci inibitori del riassorbimento osseo* [Online]. Disponibile all'indirizzo: https://intranet.sanita.padova.it/group/portal/iov/1-azienda-informa?p_p_id=docview_WAR_awprmax5231&p_p_lifecycle=2&p_p_stat_e=maximized&p_p_mode=view&p_p_cacheability=cacheLevelPage&_3_keywords=farmaci+inibitori&_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. (Consultato il 08/08/2022).
4. Masataka Shiraki, Tatsuhiko Kuroda et al. "Acute Phase Reactions After Intravenous Infusion of Zoledronic Acid in Japanese Patients with Osteoporosis: Sub-analyses of the Phase III ZONE Study". *Calcif Tissue Int* [Online]. 2021 Dec;109(6):666-674. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247263/>. (Consultato il 09/08/2022).
5. SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi e del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. *Quali sono i principali fattori di rischio di osteoporosi?* [Online]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.siommmms.it/quali-sono-i-principali-fattori-di-rischio-di-osteoporosi/>. (Consultato il 10/08/2022).
6. R Eastell, R E Coleman et al. "Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial". *Ann Oncol* [Online].

- 2011 Apr;22(4):857-862. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929964/>. (Consultato il 10/08/2022).
7. Adam Brufsky. "Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update". *Semin Oncol* [Online]. 2006 Apr;33(2 Suppl 7): S13-7. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730272/>. (Consultato il 10/08/2022)
 8. N.J. Bundred, R.E. Coleman et al. "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* [Online]. 2008 Mar 1;112(5):1001-10. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18205185/>. (Consultato il 11/08/2022).
 9. Antonio Llombart, Patrick Neven et al. "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". *Clin Breast Cancer* [Online]. 2012 Feb;12(1):40-8. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014381/>. (Consultato il 12/08/2022).
 10. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Linee guida trattamento delle metastasi ossee* [Online]. Disponibile all'indirizzo: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Metastasi_ossee.pdf
 11. P. Hadji, A. Lipton et al. "Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment". *Ann Oncol* [Online]. 2011 Dec;22(12):2546-2555. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415233/>
 12. R. Eastell, J.E. Adams et al. "Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230)". *J Bone Miner Res* [Online]. 2006 Aug;21(8):1215-23. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16869719/>

13. D.M. Black, S.M. Cummings et al. "Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis". *N Engl J Med* [Online]. 2007 May 3;356(18):1809-22. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476007/>
14. Emma D. Deeks, Caroline M Perry "Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of osteoporosis". *Drugs Aging* [Online]. 2008;25(11):963-86. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947264/>
15. K. Waqas, M.C. Zillikens et al. "Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer". *J Bone Oncol* [online]. 2021 Mar 18;28:100355. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948427/>
16. A. Brufsky, E.A. Perez et al. "Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole". *Oncologist* [Online]. 2008 May;13(5):503-14. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515735/>
17. A. Brufsky, E.A. Perez et al. "Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer". *J Clin Oncol* [Online]. 2007 Mar 1;25(7):829-36. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17159193/>
18. AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco. *Foglio illustrativo Aclasta*. [Online]. Disponibile all'indirizzo: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001534_037105_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113
19. Georgia Kassi, H. Karga et al. "Cytokines and Insulin Resistance after Zoledronic Acid-Induced Acute Phase Response". *A Journal of Molecular and Cellular Immunology*, Volume 43, 2014 [Online]. 24 marzo 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08820139.2014.892510>
20. F.P. Chen, Y.J. Lin et al. "Addition of dexamethasone to manage acute phase responses following initial zoledronic acid infusion" *Osteoporosis*

International 32, 663-670 (2021) [Online]. Disponibile all'indirizzo:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-020-05653-0>

21. D.M. Black, J.A. Cauley et al. "The Interaction of Acute-Phase Reaction and Efficacy for Osteoporosis After Zoledronic Acid: HORIZON Pivotal Fracture Trial". J Bone Miner Res [Online]. 2022 Jan;37(1):21-28. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585443/>
22. E.O. Billington, I.R. Reid et al. "Effect of single-dose dexamethasone on acute phase response following zoledronic acid: a randomized controlled trial". Osteoporos Int [Online]. 2017 Jun;28(6):1867-1874. Disponibile al'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233020/>
23. Maurizio Rossini, Davide Gatti et al. "Acute phase response after zoledronic acid is associated with long-term effects on white blood cells". Calcif Tissue Int [Online]. 2013 Sep;93(3):249-52. Disponibile all'indirizzo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748711/>