

**PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO
A TERAPIA CAR-T – revisione 1**

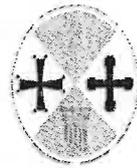
Ed. 1 Rev. 1		
Data 18-08-2022		
Redazione	Direttore U.O.C. CTMO – Massimo Martino	<i>Massimo Martino</i>
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Barbara Loteta	<i>Barbara Loteta</i>
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Filippo Antonio Canale	<i>Filippo Antonio Canale</i>
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Virginia Naso	<i>Virginia Naso</i>
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Tiziana Moscato	<i>Tiziana Moscato</i>
	Direttore U.O.C. Terapia Intensiva e Anestesia – Sebastiano Macheda	<i>Sebastiano Macheda</i>
	Direttore U.O.C. Neurologia – Luciano Arcudi	<i>Luciano Arcudi</i>
	Direttore U.O.S.D. - Banca del Sangue Cordonale ed Unità di Processazione (Istituto dei Tessuti) – Giulia Pucci	<i>Giulia Pucci</i>
	Direttore U.O.C. Farmacia – Maria Altomonte	<i>Maria Altomonte</i>
	Coordinatore Infermieristico U.O.C. CTMO – Antonio Maria Rossetti	<i>Antonio Maria Rossetti</i>
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
	Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità – Michele Puntorieri	<i>Michele Puntorieri</i>
	Direttore Medico di Presidio – Demetrio Marino	<i>Demetrio Marino</i>
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale – Salvatore Costarella	<i>Salvatore Costarella</i>

Sommario

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI	4
1. SCOPO	5
2. APPLICABILITÀ	5
3. RESPONSABILITÀ.....	6
4. INTRODUZIONE ALLA TERAPIA CON CELLULE IMMUNO-EFFETTRICI.....	6
5. LE CAR-T CELLS.....	9
6. VALUTAZIONE DEL CENTRO REFERRAL SUI CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE PER I PRODOTTI COMMERCIALI.....	9
7. VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON ELEGGIBILITÀ AL PERCORSO CAR-T	10
8. SCREENING ELEGGIBILITÀ.....	10
9. PROGRAMMAZIONE DELL'AFERESI.....	10
10. AFERESI: ESECUZIONE, EVENTUALE CRIOPRESERVAZIONE E SPEDIZIONE.....	11
11. PERIODO CHE VA DALL'AFERESI AL RICOVERO	12
12. RICOVERO E DEGENZA IN REPARTO	13
13. INFUSIONE	14
14. FASE POST-INFUSIONE.....	14
15. SHORT-TERM COMPLICATIONS	15
15.1 CRS	15
15.2 TOSSICITÀ NEUROLOGICA.....	17
16. COMPLICANZE A MEDIO/LUNGO TERMINE.....	20
17. VACCINAZIONI	22



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

18	TERAPIA CON EVUSHELD	22
19	FOLLOW-UP CLINICO-LABORATORISTICO.....	23
20	SUPPORTO PSICOLOGICO E RUOLO DEL CAREGIVER	23

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

PO: Procedura operativa

R: Registrazione Qualità

A: Allegato

F: Flussi

IO: Istruzione operativa

CTMO: Centro Trapianti Midollo Osseo

DUO: Direzione Reparto e Direzione del Programma Trapianto

SGQ: Sistema Gestione Qualità

QM: Quality Manager

LAB: Laboratori

CIF: Citofluorimetria

CI: Coordinatore infermieristico, Capo sala

BIM: Biologia Molecolare

LAB CSE: Laboratorio Processazione Cellule Staminali Ematopoietiche

UNI: Unità Intensiva

DHA: Day Hospital Ambulatori

UTI: Terapia Intensiva e Anestesia

FARM: Farmacia

INFDHA: Infermieri DHA

INFR: Infermieri Reparto

NEURO: Neurologia

CRS: Cytokine Release Syndrome

ICANS: Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

TLS: Tumor Lysis Syndrome

HLH: Linfocitocitosi Emofagocitica

MAS: Macrophage Activated Syndrome

CTCT: CAR-T Cell Team

1. Scopo

CAR-T (acronimo dall'inglese "Chimeric antigen receptor T cell therapies") è una terapia genica antitumorale personalizzata che ha lo scopo di addestrare il sistema immunitario del paziente a riconoscere e distruggere, specificamente, le cellule tumorali e che ha trovato diverse applicazioni in ambito ematologico. Il trattamento CAR-T prevede che siano prelevati dal paziente i linfociti T e che gli stessi siano modificati geneticamente in laboratorio. In particolare, sulla superficie delle cellule viene fatta esprimere una proteina che è in grado di legarsi specificamente a un'altra proteina espressa dai linfociti B. Dopo la manipolazione in laboratorio, i linfociti T sono reinfusi al paziente e, una volta in circolo, le cellule si legano a quelle tumorali, attivando il sistema immunitario che le eliminerà. La rivoluzione culturale principale, associata alle CAR-T, è che questa terapia non ha lo scopo semplicemente di tenere sotto controllo la malattia senza eliminarla, ma il suo obiettivo è la guarigione del paziente. La terapia CAR-T, attualmente, è utilizzata, a scopo commerciale e/o sperimentale, nel trattamento della Leucemia Acuta Linfoblastica, Linfoma Non Hodgkin, Mieloma Multiplo, Leucemia Linfatica Cronica e Leucemia Acuta Non Linfoide.

La realizzazione di un percorso clinico assistenziale dedicato al paziente sottoposto a terapia con CAR-T cells ha lo scopo di offrire un approccio integrato e di qualità per favorire:

- l'accessibilità ai servizi e alle prestazioni sanitarie;
- contenere e prevenire i rischi legati alla procedura;
- garantire risposte appropriate e tempestive alle complicanze post-infusione;
- migliorare gli aspetti comunicativi, informativi e educativi nei confronti dei pazienti;
- migliorare i flussi comunicativi all'interno del team;
- promuovere l'integrazione professionale e la multidisciplinarietà.

Il percorso del paziente sottoposto a terapia con CAR-T inizia nel momento in cui è stabilita l'indicazione, e rimane in essere per tutta la durata del ricovero e per tutto il follow-up post trattamento.

2. Applicabilità

La presente Linea Guida trova applicazione nell'organizzazione del percorso specifico del paziente sottoposto a terapia con CAR-T. I pazienti che sono sottoposti a CAR-T possono essere inclusi in: a) studi clinici; b) ricevere un prodotto cellulare all'interno di un programma compassionevole; c) ricevere un prodotto per uso commerciale.

3. Responsabilità

Chiameremo **CAR-T Cell-Team** (CTCT) l'insieme dei reparti del Grande Ospedale Metropolitano (GOM) "Bianchi-Melacrino-Morelli" (BMM) di Reggio Calabria (RC), coinvolti nel percorso di cura con CAR-T, rappresentati dal Direttore del reparto di riferimento.

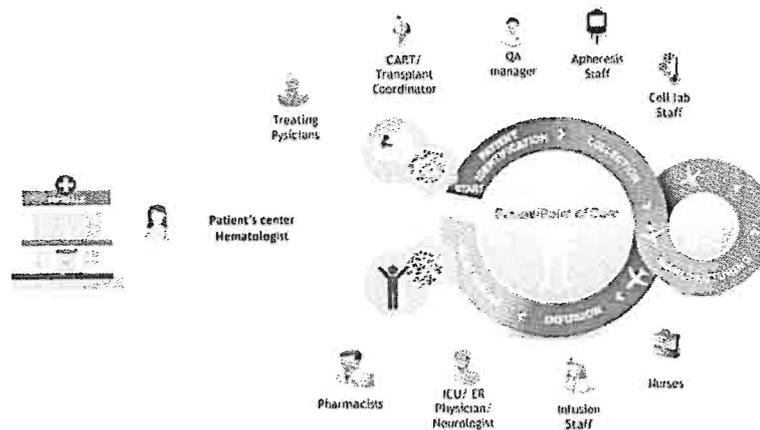
I reparti del CTCT, interessati al PDTA, sono i seguenti:

- CTMO
- Terapia Intensiva
- Neurologia
- Farmacia
- Istituto dei Tessuti

4. Introduzione alla terapia con cellule immuno-effettrici

La terapia cellulare con CAR-T fa parte del complesso gruppo delle terapie immunologiche che sta rivoluzionando lo scenario terapeutico in onco-ematologia. Rappresenta una terapia considerata breakthrough tanto che, sia FDA che EMA, ne hanno dato approvazione con procedura privilegiata. Le CAR-T sono cellule immunitarie istruite per distruggere in modo potente e selettivo la cellula neoplastica. Siamo quindi di fronte ad un farmaco "vivo" che agisce con meccanismi complessi all'interno dell'organismo del paziente. Per comprendere al meglio il percorso del paziente è importante evidenziare che le CAR-T rappresentano un eccezionale esempio di tessuto umano che si tramuta in farmaco. Questo percorso prevede una serie di passaggi clinici ed organizzativi con il coinvolgimento di diverse figure sanitarie (fig. 1).

Figura1 CAR-T treatment process



Il processo inizia presso il "**Centro Referral**", ovvero il centro di ematologia che identifica il paziente affetto da una delle patologie onco-ematologiche per le quali attualmente è indicata la terapia CAR-T e che segnala il caso al team CAR-T del CTMO.

Presso il CTMO, il paziente è sottoposto ad una serie di valutazioni cliniche e strumentali al fine di verificarne l'eleggibilità al trattamento. Ultimata la fase di selezione, il paziente è sottoposto alla raccolta dei linfociti presso l'Unità di Aferesi. A questo punto le cellule del paziente sono inviate all'officina farmaceutica dove subiscono il processo di modifica genetica, cui consegue la trasformazione da tessuto a farmaco. Durante il periodo di attesa, necessario per la produzione delle CAR-T, il paziente può essere sottoposto a terapia "bridge" presso il "**Centro Referral**", al fine di evitare la progressione della malattia. Completata la fase di produzione, le CAR-T giungono criopreservate presso il Programma Trapianti (CIC ministeriale 587) del GOM BMM di Reggio Calabria, ed, e a questo punto, può essere pianificata la fase di trattamento, che ad oggi avviene esclusivamente in regime di ospedalizzazione. Il paziente è ricoverato, sottoposto, nella maggior parte dei casi, a terapia linfodepletiva preparatoria e dopo alcuni giorni è eseguita la reinfusione dei linfociti T precedentemente prelevati e geneticamente modificati (fig. 2).

Figura 2 CAR-T journey

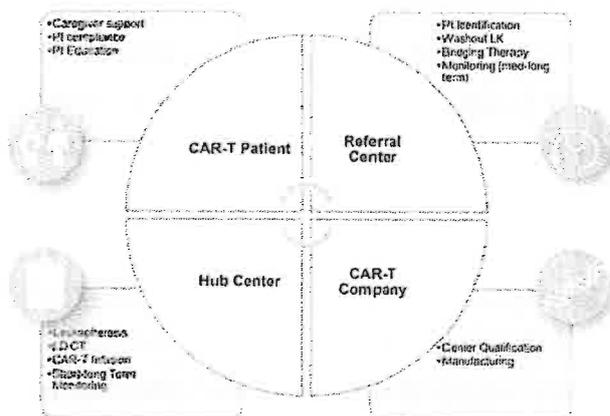


Figura 3 CAR-T patient care pathway

Durante il successivo periodo di degenza, e sino alla dimissione, l'attenzione sarà rivolta al riconoscimento delle possibili complicanze precoci della terapia con CAR-T, prime fra tutte la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la neurotossicità (ICANS). Nel periodo successivo il paziente sottoposto a terapia CAR-T dovrà essere monitorato per la gestione di eventuali eventi avversi tardivi (fig. 3).

Figura 3



5. Le CAR-T cells

Le cellule CAR-T sono linfociti T (autologhi) ingegnerizzati che esprimono, oltre al naturale T-cell receptor (TCR), un recettore (chimerico) rivolto verso uno o più antigeni tumorali. In genere si parte dalle cellule mononucleate del sangue periferico prelevate tramite aferesi. Quindi sono isolati i linfociti T che vengono transfettati con agenti virali (retrovirus o lentivirus) o con trasposoni. Dopo la produzione ex vivo ed espansione vengono reinfusi al paziente; proliferano quindi nel paziente ed uccidono la cellula tumorale. Questo processo avviene in modo "non HLA-ristretto", grazie alla modifica del TCR: questo fa sì che una via di immune-escape (la down-regolazione dell'HLA) sia eliminata. Il TCR fisiologicamente riconosce l'antigene non-self insieme all'HLA tramite la sua parte più esterna fatta dalle catene alfa e beta: sono catene Ig-like che determinano, tramite le sequenze variabili, la specificità e quindi la restrizione HLA. L'ingegnerizzazione consiste nel sostituire le catene alfa e beta con la porzione variabile di un anticorpo specifico per l'antigene di superficie contro cui si vuol dirigere il CAR-T. C'è poi una parte transmembrana e una parte intracellulare del TCR (sia naturale sia modificato): le generazioni di CAR-T variano proprio in base alla costruzione della porzione intracellulare del TCR modificato.

Possono essere reinfusi a dose singola o a "split dose" ma sempre dopo una chemioterapia linfodepletiva che ha lo scopo di aumentarne la efficacia (elevando il livello di citochine infiammatorie) e di eliminare quelle popolazioni immunosoppressore (tipo linfociti T-regolatori) nel paziente. Dopo la reinfusione e la conseguente espansione in vivo, possono persistere per mesi o anni.

6. Valutazione del Centro Referral sui criteri di eleggibilità del paziente per i prodotti commerciali

Le CAR-T commerciali devono essere richieste secondo criteri AIFA di eleggibilità, specifici per ciascun prodotto approvato. La fase iniziale del percorso clinico-assistenziale consiste pertanto nella segnalazione al CTMO, da parte del **Centro Referral**, del paziente potenzialmente eleggibile a terapia CAR-T, nel rispetto dei suddetti criteri. Il medico in dotazione al CTMO valuta la documentazione fornita (per mezzo cartaceo o via software di telemedicina) dal **Centro Referral** e verifica che il quadro clinico del paziente rientri effettivamente nei parametri essenziali per l'avvio del programma terapeutico con CAR-T cells.

7. Valutazione del paziente con eleggibilità al percorso CAR-T

Questa fase segna l'inizio del coinvolgimento in prima persona del paziente e consiste nell'effettuazione di un colloquio e di una visita medica preliminare effettuata dal medico DHA del CTMO. Il colloquio avviene in una stanza adeguata, in presenza del medico e dell'infermiere; è di tipo confidenziale e permette un primo approccio per la valutazione clinica del paziente e la firma dei consensi previsti. Nel corso di tale incontro il paziente viene valutato per gli accessi venosi e gli vengono esposti i tempi, le modalità e i possibili effetti collaterali della procedura.

8. Screening eleggibilità

Il primo step a cui il paziente candidato a CAR-T è sottoposto sono gli esami di screening, [secondo procedura R75-051-10DA] propedeutici alla successiva linfocito aferesi. I suddetti esami saranno programmati con tempistica adeguata in base alla data di slot ricevuta. Una volta completato lo screening del paziente il Medico dell'Unità Aferesi valuta l'esito degli esami e procede con la formulazione del giudizio di idoneità. Tutto il CTMO viene informato dell'esito positivo dello screening PRIMA che il paziente vada a fare l'AFERESI.

9. Programmazione dell'aferesi

La programmazione dell'aferesi avviene nell'ambito delle riunioni settimanali che il Programma Trapianto esegue con i Responsabili di Reparto, Unità di Raccolta Aferetica ed Istituto dei Tessuti, ove si esegue la programmazione delle mobilitazioni per le raccolte di cellule staminali.

Durante la riunione congiunta, viene redatto un verbale successivamente inoltrato a tutto il programma trapianti a mezzo mail istituzionale e archiviato in cartella informatica dedicata su CTMO_NAS.

La programmazione dell'aferesi deve tenere conto della situazione clinica del paziente e deve rispettare la tempistica di sospensione dei farmaci descritta in figura 4.

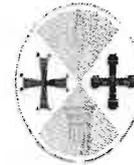
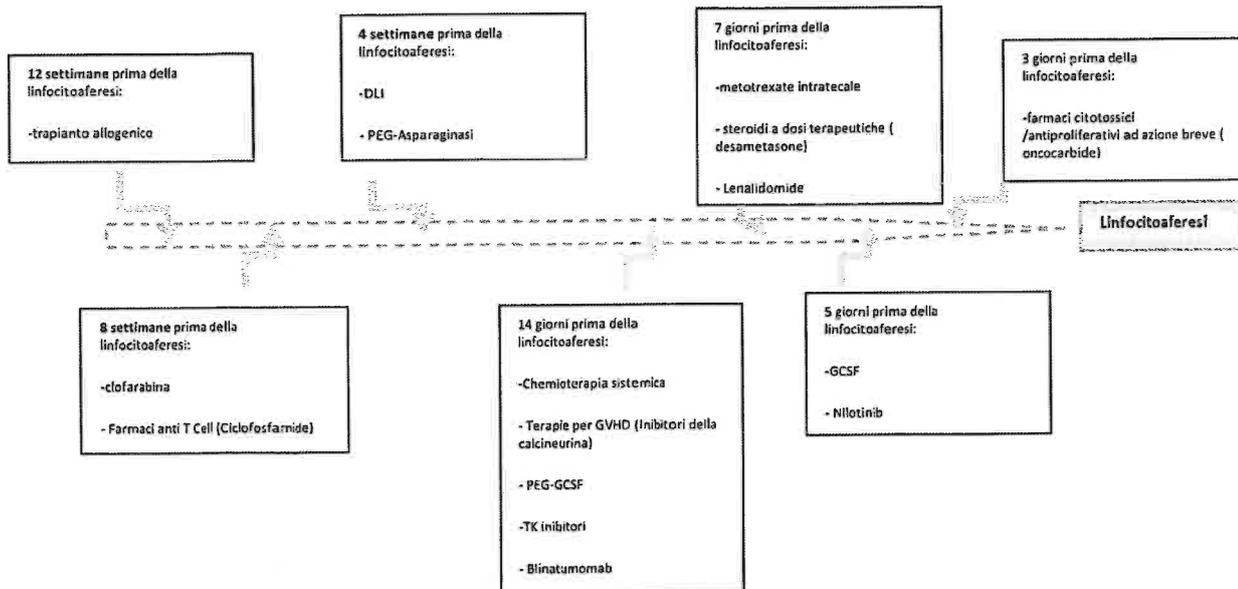


Figura 4. Whashout raccomandato dei farmaci prima della leucoaferesi



Una volta stabilita la tempistica per la raccolta si provvederà a concordare con l' Istituto dei Tessuti, la data in cui il paziente verrà sottoposto a Linfocitoaferesi per uso CAR-T. Verrà quindi aggiunto nell' agenda del gestionale la procedura come da PO interna del Programma trapianto.

10. Aferesi: Esecuzione, eventuale criopreservazione e spedizione

Entro 10 giorni dall'aferesi è obbligatorio eseguire:

- Gruppo Sanguigno, esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT),
- Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico.

Nel giorno fissato per la raccolta, il paziente si recherà presso l'Unita di Raccolta, dove il personale dell'Aferesi provvederà all'esecuzione della linfocitoaferesi e, successivamente, a consegnare il prodotto cellulare all' Istituto dei Tessuti, secondo la procedura interna PO75-005 DA "LINFOCITOAFERESI".

Il personale del laboratorio prenderà in carico il prodotto cellulare. A questo punto l'iter procede in modo diverso a seconda della specifica CAR-T da produrre: esistono CAR-T che vengono realizzati partendo direttamente dai linfociti T "a fresco" non manipolati, mentre per la produzione di altri



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

prodotti CAR-T è necessario fornire alla casa farmaceutica i linfociti criopreservati. Nel secondo caso, pertanto, il laboratorio provvederà al congelamento della linfocitoafesi mediante congelatore a discesa programmata, secondo le procedure previste dalla legge. Successivamente, i linfociti verranno inviati (criopreservati o a fresco) alla casa farmaceutica, secondo quanto previsto nell'accordo di produzione. Il trasporto avverrà a mezzo corriere specializzato dotato di dry-shipper a temperatura controllata.

11. Periodo che va dall'aferesi al ricovero

In questa fase i linfociti T subiscono, presso la cell factory dell'azienda farmaceutica, il processo di ingegnerizzazione (trasduzione, espansione, ecc.) al termine del quale saranno trasformati in CAR-T cells. Da quel punto in poi devono essere considerate non più un tessuto ma un vero e proprio farmaco, che verrà quindi rispedito in forma criopreservata al centro di trattamento del CTCT e preso in carico dalla UO Farmacia e dall'Istituto dei Tessuti del GOM "BMM" RC. Complessivamente il tempo necessario per il rientro del prodotto CAR-T, a partire dal giorno della linfocitoafesi, è di circa 4 settimane. Durante questa fase il paziente viene gestito dai medici del CTMO, i quali valuteranno le condizioni generali, lo stato della malattia e provvederanno all'esecuzione degli esami pre-ricovero: ecocardiogramma, TC torace, ecografia addome, PFR, EEG (a giudizio clinico), Test neurologici come previsto nella - **R73-003C-CAR-T** "Scheda eleggibilità e programma terapeutico CAR-T Rev5". Qualora fosse ritenuto necessario il paziente potrà essere avviato ad una terapia "bridge" al fine di contenere la progressione di malattia nell'attesa che il prodotto CAR-T sia a disposizione.

Figura 5. Percorso del paziente CAR-T: dalla selezione al giorno del ricovero



Verrà inoltre verificato che il **TOCILIZUMAB** sia in reparto in quantità adeguate. **R75-051-13UN.**

Il paziente effettua colloquio medico Infermieristico pre-ricovero dove verrà informato sul trattamento.

Gli verrà consegnato il plico informativo e l'apposito modulo per il consenso al trattamento, come previsto dalla **PO75-003 UN Accoglienza in terapia intensiva Rev.6. R73-004-H-DA Rev.2**

12. Ricovero e degenza in reparto

Il medico UNI del CTMO comunica a mezzo fax alle UOC di Terapia Intensiva e Neurologia l'avvenuto ricovero del paziente, pre-allertando in tal modo il sistema di gestione di eventuali complicanze post-infusionali. **R75-051-2UN e R75-051-9UN.** L'infusione delle CAR-T non avverrà se non disponibili le ricevute di ritorno, a stesso mezzo, con l'OK dei colleghi coinvolti che hanno preso in carico il paziente.

La gestione assistenziale sarà semi-sterile e segue le indicazioni previste dalla **PO75-013-UN "Modalità di gestione e monitoraggio pazienti"**. Nei giorni seguenti il paziente viene sottoposto a chemioterapia linfodepletiva preparatoria, secondo schedula specifica per ciascun tipo di CAR-T.

13. Infusione

La mattina dell' infusione il reparto e l'Istituto dei Tessuti concordano orario della somministrazione della terapia. La sacca viene prelevata dal dry-shipper o dal tank dedicato e si verifica l'integrità della sacca, che viene quindi scongelata nel bagno a secco termostato a 37°C. Appena scongelata viene consegnata al reparto CTMO. Per minimizzare le potenziali reazioni acute all'infusione, si raccomanda di premedicare i pazienti con paracetamolo e antistaminico H1 entro circa 30-60 minuti prima dell'infusione. I corticosteroidi non devono essere utilizzati tranne che in caso di un'emergenza che metta a rischio la vita. Una volta che il prodotto è stato scongelato ed è a temperatura ambiente (20-25 °C), deve essere infuso entro 30 minuti, incluse eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità. L'infusione avviene collegando al set di infusione e alla fine ci sarà un lavaggio con fisiologica (30-60 cc). Durante e dopo l'infusione nei giorni successivi di ricovero il paziente viene sottoposto a stretto monitoraggio dei parametri vitali come da procedura. **R75-051-SUN**

14. Fase post-infusione

Le CAR-T costituiscono un farmaco che agisce e perdura nell'organismo del paziente con una forte azione anti-tumorale ma che può anche produrre eventi avversi gravi. Il paziente deve essere pertanto monitorato in regime di ricovero per almeno 10 giorni post-infusione. In ogni caso nel primo mese il monitoraggio sarà quotidiano ed il paziente una volta dimesso dovrà risiedere nell'immediatezza del centro Hub CTCT (massimo a distanza di un'ora di macchina). Il successivo follow-up a medio-lungo termine verrà progressivamente distanziato e co-gestito con il centro referral. Le complicanze post- terapia CAR-T possono essere temporalmente distinte in:

- "short-term complications", insorgenti nel periodo dal giorno 0 di infusione sino al giorno +28 e costituite dalla sindrome da lisi tumorale (TLS), infezioni, CRS ed ICANS (*gestione di esclusiva pertinenza del CTMO*)
- "medium-term complications" da +28 al giorno +100, includenti eventi infettivi, aplasia B-cellulare, ipogammaglobulinemia, citopenie e la rara sindrome emofagocitica (HLH) (*gestione in condivisione fra il CTMO e centro Referral*)

- "late effects" oltre giorno +100, costituite da citopenia prolungata ed ipogammaglobulinemia, cui si aggiunge un supposto rischio aumentato per neoplasie secondarie e malattie autoimmuni (*gestione in condivisione fra il CTMO e centro Referral*)

15. Short-term complications

Dal giorno dell'infusione fino al giorno +14 vengono monitorate tramite esame clinico, esami ematochimici e test neuro-cognitivi. La gestione di tali complicanze si avvale della stretta collaborazione fra i vari specialisti presenti nel CTCT (ematologi, specialisti di terapia intensiva, neurologi) e può richiedere il trasferimento in UTI in caso di eventi avversi di grado severo.

15.1 CRS

La sindrome da rilascio di citochine è causata da una risposta immunitaria eccessiva dell'organismo a seguito dell'infusione dei linfociti T modificati, cui segue il rilascio di citochine infiammatorie derivanti da monociti e macrofagi, in primis IL-1 e IL-6.

Il tempo mediano dell'insorgenza della CRS è di 3 giorni (intervallo, 1-22 giorni) mentre la durata mediana è di 8 giorni (intervallo, 1-36 giorni). Sono stati segnalati casi con insorgenza fino a 8 settimane dall'infusione. La presentazione clinica di solito inizia con febbre, mialgie e debolezza generalizzata, ma può rapidamente progredire fino a ipotensione, tachicardia e ipossia, causando infine disfunzione d'organo che coinvolge fegato, reni o cuore, con citopenie o coagulopatia. La classificazione CRS è ampia e si è evoluta nel tempo. L'ASTCT ha sviluppato un criterio di classificazione, noto come **Consensus Grading** ed è il primo sistema a collegare un grado specifico a un algoritmo di trattamento suggerito (**Tab.1**).

Tabella 1: ASTCT CRS Consensus Grading

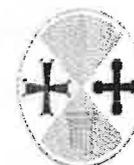
Parametro CRS	Grado 1	Grado 2	Livello 3	Grado 4
Febbre*	Temperatura $\geq 38^\circ \text{C}$	Temperatura $\geq 39^\circ \text{C}$	Temperatura $\geq 38^\circ \text{C}$	Temperatura $\geq 38^\circ \text{C}$
		Con		
Ipotensione	Nessuna	Non richiede vasopressori	Richiede un vasopressore con o senza vasopressina	Richiede più vasopressori (esclusa vasopressina)
		E / o [†]		
L'ipossia	Nessuna	Richiede cannula nasale a basso flusso [‡] o blow-by	Richiede cannula nasale ad alto flusso [‡] , maschera facciale, maschera non magreather o maschera Venturi	Richiesta di pressione positiva (ad es. CPAP, BIPAP, intubazione o ventilazione meccanica)

Trattamento: (tabella 2).

In presenza di CRS grado 1 il paziente viene solo osservato strettamente. A partire grado 2 si somministra sempre tocilizumab (farmaco che agisce bloccando il segnale dell'IL6) che può essere ripetuto fino a 3 volte nelle 24 ore. Se è necessario somministrare la terza dose per non risposta, a questa si deve associare con steroide, come nella CRS di grado 3. La CRS di grado 3 e 4 vengono sempre trattate con tocilizumab e steroide e, in caso di non risposta, si potranno utilizzare altri farmaci anti-citochine come il siltuximab. Il paziente sarà sempre trasferito in ICU in caso di CRS di grado 4. Nel caso di CRS di grado 3, potrebbe essere trasferito ma si valuterà caso per caso. Il paziente rientra nel reparto d'origine solo dopo che sarà svezzato dai vasopressori e non avrà necessità di supporto ventilatorio invasivo o casco.

Tabella 2: Algoritmo di gestione della CRS

Severità della sindrome da rilascio di citochine	Trattamento sintomatico	Tocilizumab	Corticosteroidi
Sintomi lievi che richiedono solo un trattamento sintomatico, ad esempio - febbre bassa - stanchezza - anoressia	Escludere altre cause (es. infezioni) e trattare i sintomi specifici con, per esempio, antipiretici, antiemetici, analgesici, ecc. In caso di neutropenia, somministrare antibiotici secondo le linee	Non applicabile	Non applicabile



	guida locali		
Sintomi che richiedono un intervento moderato: - febbre alta - ipossia - lieve ipotensione	Antipiretici, ossigeno, liquidi per via endovenosa e/o vasopressori a basse dosi secondo necessità. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.	In assenza di miglioramento dopo trattamento sintomatico somministrare tocilizumab per via endovenosa nell'arco di 1 ora:	In assenza di miglioramento entro 12-18 ore da tocilizumab, somministrare una dose giornaliera di 2 mg/kg di metilprednisolone (o equivalente) per via endovenosa fino a quando vasopressori e ossigeno non sono più necessari, quindi ridurre gradualmente*
Sintomi che richiedono un intervento aggressivo: - ipossia che richiede integrazione di ossigeno ad alto flusso o - ipotensione che richiede alte dosi di vasopressori o più vasopressori contemporaneamente	Ossigeno ad alto flusso. Fluidi per via endovenosa e vasopressori ad alte dosi. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.	- 8 mg/kg (dose massima 800 mg) per peso corporeo ≥ 30 kg - 12 mg/kg per peso corporeo < 30 kg	
Sintomi potenzialmente letali: - instabilità emodinamica nonostante fluidi per via endovenosa e vasopressori - peggioramento del distress respiratorio - rapido deterioramento clinico	Ventilazione meccanica. Fluidi per via endovenosa e vasopressori ad alte dosi. Trattare altre tossicità d'organo secondo le linee guida locali.	In assenza di miglioramento, ripetere ogni 8 ore (totale massimo di 4 dosi)*	
* In assenza di miglioramento dopo tocilizumab e steroidi, considerare altre terapie anti-citochine e anti cellule T seguendo procedure istituzionali e linee guida pubblicate			

15.2 Tossicità neurologica

Nei pazienti trattati con CAR-T, sono state osservate molto frequentemente reazioni avverse neurologiche severe, note anche come ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) potenzialmente letali o mortali. I pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive o ischemia cerebrovascolare, potrebbero essere esposti a un rischio maggiore. Nei pazienti trattati con CAR-T sono stati osservati casi di edema cerebrale grave o letale. I pazienti devono essere monitorati per identificare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse neurologiche (Tabella 3). I pazienti devono essere monitorati almeno quotidianamente per 10 giorni dopo l'infusione presso il CTMO. Dopo i primi 10 giorni dall'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. Occorre raccomandare ai pazienti di rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione e di consultare immediatamente un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di tossicità neurologica/ICANS. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei parametri vitali

e della funzionalità degli organi a seconda della gravità della reazione. I pazienti che manifestano tossicità neurologiche/ICANS di Grado 2 o superiore devono essere monitorati mediante telemetria cardiaca costante e pulsossimetria. Fornire terapia intensiva di supporto in caso di tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali. Si deve considerare la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti e non sedativi per la prevenzione delle crisi convulsive secondo le indicazioni cliniche in caso di reazioni avverse di Grado 2 o superiore. Sono stati sviluppati algoritmi di trattamento mirati al miglioramento delle reazioni avverse neurologiche sperimentate dai pazienti trattati con CAR-T. Questi includono l'uso di tocilizumab (in presenza di CRS concomitante) e/o corticosteroidi in caso di reazioni avverse neurologiche di entità moderata, severa o potenzialmente letale, come indicato nella Tabella 2. Considerata in precedenza in aggregato con CRS, la neurotossicità è ora trattata come un'entità separata a causa del suo tempismo distinto e della risposta all'intervento. I sintomi neurologici possono manifestarsi durante o più comunemente dopo i sintomi della CRS (raramente prima della CRS). Generalmente la ICANS insorge entro le 8 settimane dopo l'infusione; tuttavia, può anche verificarsi un'insorgenza ulteriormente ritardata e deve essere presa in considerazione.

Tabella 3: ASTCT ICANS Consensus Grading (da Lee et al., BBMT 2019)

Neurotossicità	Grado1	Grado 2	Grado 3	Grado4
ICE Score	7-9	3-6	0-2	0 (paziente non in grado di eseguire grading ICE)
Depressione del livello di coscienza	Si sveglia spontaneamente	Si sveglia con stimolo verbale	Si sveglia con stimolo tattile	Il paziente non è risvegliabile o necessita di stimolo tattile vigoroso. Stupor o coma.
Crisi convulsive	N/A	N/A	Qualsiasi tipo di crisi convulsive focali o generalizzate che si risolvono rapidamente o neuropatia con alterazione elettroencefalografiche tipiche in assenza di crisi convulsive	Crisi convulsive con durata > 5 min o crisi convulsive ripetitive senza rientro dei parametri.
Alterazioni del movimento	N/A	N/A	N/A	Alterazioni del movimento come emiparesi o emiparesi
Pressione intracranica elevata/edema cerebrale	N/A	N/A	Edema focale o locale valutabile alla neuroimaging	Edema cerebrale diffuso, postura decerebrata o decorticata, papilledema o paralisi del IV nervo cranico.

Trattamento: la Valutazione della gravità delle reazioni avverse neurologiche/ICANS e indicazioni di trattamento sono riassunte nella tabella 4.

Valutazione della gravità	CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
Grado 2	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 2 per il trattamento della CRS di Grado 2. Se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della somministrazione di tocilizumab, somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore se il paziente non sta già assumendo altri corticosteroidi. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose.	Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose.
Grado 3	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 2 per il trattamento della CRS di Grado 2. In aggiunta somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e ripetere la somministrazione della dose ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose.	Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose.
Grado 4	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 2 per il trattamento della CRS di Grado 2. Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e continuare con 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per altri 2 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra. Se non si	Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra. Se non si riscontra alcun miglioramento, prendere in considerazione la somministrazione di 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa 3 volte al giorno o una terapia alternativa.

	riscontra alcun miglioramento, prendere in considerazione la somministrazione di 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa 3 volte al giorno o una terapia alternativa.	
Prendere in considerazione la somministrazione di medicinali non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive (dal grado 2 al grado 4)		

La terapia alternativa include, tra gli altri: anakinra, siltuximab, ruxolitinib, ciclofosfamide, IVIG e ATG. Valutare la somministrazione pre-emptive di Anakinra (≥ 200 mg/die) nei pazienti con ICANS di ogni grado, soprattutto nei pazienti a maggior rischio di sviluppare ICANS severa e a maggior rischio infettivo (per età o stato di malattia o pregresse localizzazioni SNC). E' fortemente raccomandato il pronto impiego di Anakinra nei pazienti con ICANS severa. E' assolutamente raccomandato l'impiego di Anakinra ad alte dosi (8 mg/Kg/die) nei pazienti con ICANS refrattaria agli steroidi (laddove non ci sia stato miglioramento clinico dopo 24-48 ore di steroidi ad alte dosi).

16 Complicazioni a medio/lungo termine

Infezioni e neutropenia febbrile. La comparsa di infezioni gravi nei pazienti trattati con CAR-T sono state osservate molto comunemente. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione prima, durante e dopo l'infusione di CAR-T e devono ricevere un trattamento adeguato. Una terapia antimicrobica di profilassi deve essere somministrata secondo le linee guida locali. Dopo l'infusione di CAR-T in alcuni pazienti è stata osservata la comparsa di neutropenia febbrile, talvolta in concomitanza con la CRS. In caso di neutropenia febbrile, si raccomanda di accertare la presenza di infezione e trattarla con antibiotici ad ampio spettro d'azione, infusione di liquidi ed altre terapie di supporto in base alle necessità mediche.

Riattivazione dell'HBV. I pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B possono andare incontro a riattivazione dell'HBV, che talvolta può causare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte. Deve essere eseguito il test di screening per HBV, HCV e HIV prima di prelevare le cellule per la produzione del medicinale CAR-T.

Citopenie prolungate. I pazienti possono sviluppare citopenie per diverse settimane in seguito alla chemioterapia linfo-depletiva e all'infusione di CAR-T. Dopo l'infusione di CAR-T sono stati molto comuni casi di citopenie (incluse trombocitopenia, neutropenia e anemia) prolungate di Grado 3 o superiore. Monitorare la conta delle cellule ematiche dopo l'infusione di CAR-T.

Ipogammaglobulinemia. I pazienti trattati con CAR-T possono andare incontro ad aplasia delle cellule B con conseguente ipogammaglobulinemia. L'ipogammaglobulinemia è stata osservata molto comunemente nei pazienti trattati con CAR-T. I livelli di immunoglobuline dopo il trattamento con CAR-T devono essere monitorati e gestiti con misure di prevenzione delle infezioni, profilassi antibiotica e terapia sostitutiva con immunoglobuline. Una B-cell aplasia è una on-target toxicity del tipo di CAR-T dirette contro il CD19 ed anche un surrogato della persistenza di tali CAR-T e della loro efficacia. La severa ipogammaglobulinemia rende il paziente più soggetto a infezioni da capsulati (OPSI), riattivazioni virali (HSV/VZV, EBV, CMV etc.) e più raramente a Leucoencefalopatia Progressiva Multifocale (PML). **TUTTI I PAZIENTI** con valori di IgG <400 mg/dL devono essere sottoposti a terapia sostitutiva con Ig-Vena, 0.3 mg/kg iv o s.c una volta al mese.

Reazioni di ipersensibilità. Con l'infusione di CAR-T possono verificarsi reazioni allergiche. Reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa anafilassi, possono essere dovute alla presenza di dimetilsolfossido (DMSO) o di gentamicina residua nel prodotto CAR-T.

Tumori secondari. I pazienti trattati con CAR-T possono sviluppare tumori secondari. È necessario un monitoraggio per tutta la vita del paziente per rilevare l'eventuale presenza di tumori secondari. In caso di tumori secondari, contattare il titolare dell'AIC per ricevere istruzioni in merito ai campioni del paziente da raccogliere per i test.

Sindrome da lisi tumorale (SLT) Occasionalmente è stata osservata SLT, che può essere severa. Per ridurre al minimo il rischio di SLT, prima dell'infusione di CAR-T, i pazienti con livelli elevati di acido urico o carica tumorale elevata devono essere trattati con allopurinolo o una terapia profilattica alternativa. I segni e i sintomi di SLT devono essere monitorati e gli eventi gestiti secondo le linee guida locali.

HLH/MAS. HLH sta per Linfoistocitosi emofagocitica (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) e si riferisce ad una sindrome potenzialmente fatale di iper-infiammazione e danno d'organo progressivo immuno-mediato, dovuto a una risposta infiammatoria over-stimulated ma inefficace. La linfoistocitosi emofagocitica può essere diagnosticata se sono soddisfatti almeno 5 su 8 criteri diagnostici con protocollo HLH-2004:

- Febbre (temperatura di picco di > 38,5° C per > 7 giorni)
- Splenomegalia (milza palpabile > 3 cm sotto margine costale)

- Citopenia che coinvolge > 2 linee cellulari (emoglobina < 9 g/dL [90 g/L], conta assoluta dei neutrofili < 100/mcL [$0,10 \times 10^9/L$], piastrine < 100 000/mcL [$100 \times 10^9/L$])
- Ipertrigliceridemia (trigliceridi a digiuno > 177 mg/dL [2,0 mmol/L o > 3 deviazioni standard più che il valore normale per l'età) o ipofibrinogenemia (fibrinogeno < 150 mg/dL [1,5 g/L] o > 3 SD inferiori al valore normale per l'età)
- Emofagocitosi (in campioni biotici di midollo osseo, milza o linfonodi)
- Ridotta o assente attività delle cellule natural killer
- Ferritina sierica > 500 ng/mL (> 1123,5 pmol/Lng/mL)
- Elevati livelli di interleuchina-2 solubile (CD25) (> 2400 U/mL o un valore molto alto per l'età)

Gli steroidi rimangono il pilastro della terapia di induzione, ma circa il 50% dei pazienti risulta resistente. Anakinra si è dimostrato efficace nei pazienti refrattari, così come le immunoglobuline per via endovenosa (IVIG).

17 Vaccinazioni

In considerazione della persistente deplezione dei linfociti B il ruolo delle vaccinazioni post terapia CAR-T rimane da chiarire; in ogni caso qualora sia effettuata è indicata la successiva valutazione specifica anticorpale per verificare la risposta vaccinale.

18 TERAPIA con EVUSHELD

EVUSHELD (tixagevimab e cilgavimab) è indicato per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARSCoV-2 in soggetti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg. La popolazione trattabile deve essere rappresentata unicamente da soggetti con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa. In Italia, ne è stata autorizzata la distribuzione per la profilassi di COVID-19 in soggetti adulti (di età pari o superiore a 12 anni), con Decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2022 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 22 del 28 gennaio 2022.

La dose raccomandata di EVUSHELD è di 300 mg costituiti da 150 mg di tixagevimab e da 150 mg di cilgavimab e somministrati una tantum. I soggetti che mantengono inalterati i criteri per il trattamento (grave stato di compromissione del sistema immunitario e presenza di sierologia

negativa) e che rimangono in condizione di esposizione alla circolazione di SARS-CoV-2 possono ricevere una dose di EVUSHELD ogni 6 mesi.

19 Follow-up clinico-laboratoristico

La rivalutazione clinico-laboratoristica deve prevedere, nei pazienti privi di problematiche, frequenza quantomeno a cadenza trimestrale durante il primo anno dalla terapia e successivamente cadenza annuale fino al quindicesimo anno post-trattamento.

E' raccomandata l'istituzione di un team multidisciplinare per il management degli effetti tardivi (problematiche immunologiche, endocrinologiche ecc.) in analogia a quanto avviene per i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE.

Il Clinico ha il compito di monitorare sistematicamente i seguenti parametri di outcome:

- disease status – remission, minimal residual disease, relapse, management of relapse, death (monitoraggio AIFA sino a 15 anni);
- trattamenti successivi alla terapia CAR-T (incluso eventuale HSCT);
- eventi infettivi;
- status immunologico (dosaggio Ig, sottopopolazioni linfocitarie, persistenza CAR-T);
- neoplasie secondarie (incluse neoplasie mieloidi successive);
- patologie autoimmuni, endocrinologiche, riproduttive;
- status neuro-psicologico;
- valutazione cardiovascolare e funzione respiratoria.

20 Supporto psicologico e ruolo del caregiver

Il trattamento con cellule CAR-T e ciò che ne consegue (lungo periodo di isolamento e lontananza dalla propria abitazione) sottopone il paziente ad alti livelli di ansia e stress psicofisico. Pertanto è raccomandato un precoce referral del paziente al Servizio di Psicologia anche per eventuale counseling successivo. E' inoltre fondamentale accertarsi che il paziente ed il suo caregiver siano correttamente informati e ben consapevoli dei rischi e delle precauzioni cui ottemperare, compreso il rapido riconoscimento dei sintomi e segni di CRS ed ICANS.



**CONTROLLO PAZIENTE SOTTOPOSTO A
TERAPIA CAR-T / MONITORAGGIO INTENSIVO**

R75-051-5UN
Emesso SGQ il 22/05/2020
Approvato DUO
Rev.2 del 01/12/21
Pagina 1

(da inserire in cartella infermieristica)

Paziente:

Data infusione CAR-T: _____

Controllo visivo paziente ogni ora e rilevamento Parametri ogni 6 ore e secondo necessità

DATA	ORARIO	PA	FC	FR	T °C	Sa O2	Glicemia	FIRMA
	07.00							
	08.00							
	09.00							
	10.00							
	11.00							
	12.00*							
	13.00							
	14.00							
	15.00							
	16.00							
	17.00							
	18.00*							
	19.00							
	20.00							
	21.00							
	22.00							



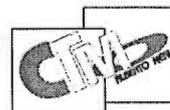
**CONTROLLO PAZIENTE SOTTOPOSTO A
TERAPIA CAR-T / MONITORAGGIO INTENSIVO**

R75-051-5UN
Emesso SGQ il 22/05/2020
Approvato DUO
Rev.2 del 01/12/21
Pagina 2

	23.00							
	00.00*							
	01.00							
	02.00							
	03.00							
	04.00							
	05.00							
	06.00*							

* Negli orari con asterisco è obbligatorio procedere con il controllo dei parametri vitali.

PO75-013-UN Modalità di gestione e monitoraggio pazienti



Unità emittente	SGQ		
Unità destinataria	DUO	SGQ	UNI
	X	X	X

REDATTO: N. Meliambro(UNI) _____

REVISIONATO: N. Meliambro (UNI) _____

G. Cusumano (UNI) _____

APPROVATO: M. Martino (DUO) _____

EMESSO: G. Gallo (SGQ) _____

RIVALIDATO da N. Meliambro in data 17.06.17

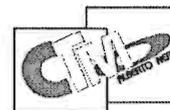
11	06.04.22					Parti in corsivo su Monitoraggio pz e Management Terapia farmacologica
10	17.11.21					Parti in corsivo
9	20.10.21					Aggiunto par. 7.1 e parti in corsivo
8	05.11.20					Parti in corsivo
7	12.09.18					Sterilizzazione materiale in uso del paziente in gestione sterile di degenza
6	13.04.18					Gestione semisterile e man. Ter. farmacologica
5	20.09.15					Management terapia farmacologica
4	10.05.13					Management terapia farmacologica
3	11.03.12					Vedi parti in corsivo
2	10.06.10					Titolo e par. 8 Monitoraggio pazienti
1	03.02.10					
1 SGQ	04.05.07	SGQ: Dott.Gallo	0			
EMISSIONE	DATA	NOME	REV.	DATA	FIRMA	DESCRIZIONE



INDICE

1. Scopo
 2. Applicabilità
 3. Responsabilità
 4. Gestione semi-sterile
 5. Gestione sterile
 6. Sterilizzazione della camera e materiali
 - 6.1 Sterilizzazione materiale in uso del paziente in gestione sterile di degenza
 - 6.2 Sterilizzazione della camera di degenza
 - 6.3 Doccia decontaminante
 7. Spostamento paziente in altra stanza
 - 7.1 Preparazione stanza
 - 7.2 DPI da fornire al paziente
 - 7.3 Esecuzione
 8. Monitoraggio pazienti
 - 8.1 Spostamento pazienti dall'Unità Intensiva per attività diagnostiche o assistenziali presso altre UO
 9. Management terapia farmacologica
 10. Gestioni particolari
 11. Dimissioni
 12. Documenti di riferimento
- Allegato A: Dotazione della Camera
- Allegato B: Modalità di gestione

PO75-013-UN Modalità di gestione e monitoraggio pazienti



1 SCOPO

Descrivere le diverse modalità di gestione del paziente, *in regime di isolamento protettivo inverso*, sottoposto a ricovero per trapianto di midollo osseo, nelle diverse fasi, per prevenire eventuali infezioni favorite dall'aplasia.

2 APPLICABILITA'

Su pazienti sottoposti a regime di ricovero ordinario per trapianto di cellule staminali.

3 RESPONSABILITA'

La responsabilità della presente procedura è dell'SGQ per l'emissione, del DUO per l'approvazione; per la redazione e l'esecuzione la responsabilità è degli Infermieri dell'Unità Intensiva.

Attività	DUO	MRE	INFR
Sterilizzazione della camera e dei materiali	C	C	CRP
Gestione e ingresso in camera	C	CRP	CRP
Monitoraggio pazienti	C	CRP	CRP

Legenda: R= Responsabile; C= Controlla; P= Partecipa

Premessa

Al momento del ricovero il Personale OSS provvederà all'accettazione del materiale personale del paziente nella zona pre-filtro. Le valigie e contenitori per trasporto verranno riconsegnati ai parenti. Propedeuticamente viene effettuata la sterilizzazione a vapore. Il materiale personale verrà sterilizzato a vapore e quello termolabile sanificato.

Le definizioni di "GESTIONE SEMISTERILE" e "GESTIONE STERILE" fanno riferimento alle modalità di accesso del personale in camera, come indicato nei paragrafi dedicati.

4 GESTIONE SEMISTERILE (G.B. > 500)

La gestione iniziale del paziente (dal ricovero fino all'inizio della terapia di condizionamento) corrisponde all'inizio della decontaminazione che si protrae per tutto il periodo di degenza. L'ingresso del paziente avviene in ambiente sanificato e sterilizzato. *La dotazione della camera, da verificare da parte dell'infermiere prima della sterilizzazione, è indicata nell'allegato A. Motivi clinici particolari possono indurre a modificare la gestione iniziale che dovrà essere condivisa da tutto il personale e segnalata per iscritto.*

Il personale entra in camera indossando il cappellino, guanti *monouso*, mascherina, *sovrascarpe o calzature dedicate*.

Lenzuola e biancheria *personale, necessario per la doccia (spugne e telo per asciugarsi), materiale per pulizia ambienti sono previamente sterilizzati a vapore.*

Doccia decontaminante e cambio biancheria letto sono quotidiani.

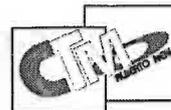
La gestione semisterile viene mantenuta per tutta la durata del ricovero sui pazienti sottoposti a trapianto di CSE per mieloma multiplo, visto il basso rischio infettivo legato alle tempistiche ridotte di neutropenia grave. Dal ricovero fino alla dimissione deve essere sterilizzata la biancheria personale.

5 GESTIONE STERILE (G.B. < 500)

La gestione sterile inizia dal giorno successivo all'infusione CSE o *giorno successivo al termine della somministrazione della ciclofosfamide postinfusione* fino all'attecchimento o in tempi diversi, *come definito al paragrafo 4.*

La gestione sterile inizia, al di là di quanto indicato, nel momento in cui il paziente presenta un valore di Globuli Bianchi < 500 mmc, o di Neutrofili < 500 mmc.

PO75-013-UN Modalità di gestione e monitoraggio pazienti



L'indicazione di "gestione sterile" avviene attraverso il posizionamento del cartellino rosso a cura del personale infermieristico in servizio al mattino del giorno *stabilito*, così come la ripresa della gestione semisterile dopo l'attecchimento avviene a cura del personale infermieristico in servizio. L'ingresso in camera del personale avviene previa vestizione chirurgica. La doccia e il cambio biancheria devono essere effettuati quotidianamente e il nursing del cavo orale effettuato 2 volte al giorno (vedi PO75), per come indicato nell'allegato B della presente procedura. Il personale accede in camera sterile indossando cappellino, mascherina, camice sterile, guanti sterili e calzari previo lavaggio chirurgico delle mani.

6 STERILIZZAZIONE DELLA CAMERA E DEI MATERIALI

6.1 Sterilizzazione materiale in uso del paziente in gestione sterile di degenza:

- A. Biancheria personale, materiale in alluminio, fazzoletti di carta, rotoli di carta e giornali quotidiani vengono sterilizzati in autoclave dopo essere stati imbustati ed identificati, presso la nostra U.O. La biancheria viene imbustata in modo da costituire un ricambio completo.
- B. Bicchieri, posate, ciotole di plastica e termos, libri e giornali patinati, termometro, telefonino, personal computer e relativi accessori unitamente al materiale già sterilizzato, verranno adeguatamente collocati nella stanza di degenza per la sterilizzazione completa.
- C. Il cibo deve essere travasato sterilmente nei contenitori in possesso del paziente e di cui viene dotata la camera sterile.

6.2 Sterilizzazione della camera di degenza

Prima di avviare la sterilizzazione accertarsi che la dotazione della camera (Allegato A) sia completa e che la pulizia sia stata correttamente eseguita. Aprire il box per lo smaltimento della biancheria e la porta del bagno. All'esterno della camera di degenza, è collocato un *interruttore* che serve a bloccare il flusso dell'aria circolante all'interno della stessa. Il flusso dell'aria è così bloccato per il periodo necessario affinché lo iodio o altro materiale venga nebulizzato dall'apposita macchina (iodoformo o nebulizzatore) e possa espandersi nell'ambiente.

La sterilizzazione si effettua utilizzando il disinfettante e il nebulizzatore fornito dal Servizio di Farmacia, secondo le indicazioni ad esso allegate. Avviare il nebulizzatore e uscire subito dalla camera: *lo strumento si arresta automaticamente*.

Non entrare durante la nebulizzazione *né aprire le porte a flussi chiusi*. Il tempo della procedura non deve essere inferiore alle 5 h. Prima di aprire la stanza riattivare i flussi ed attendere almeno 10 m.

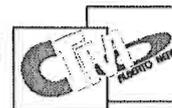
6.1.3 Doccia decontaminante

- Informare il paziente sulla procedura della doccia decontaminante e sulle norme dell'asepsi da seguire.
- Sospendere le eventuali terapie infusionali e chiudere il cvc in maniera sterile (PO75-001-UN).
- Rispettando le norme della sterilità stendere degenza e poggiare sopra una sedia, nell'ordine, la biancheria, un lenzuolo per l'asciugatura e le spugne sterili.
- Preparazione del letto utilizzando n. 3 lenzuola, n. 1 federa e n. 1 copiletto precedentemente sterilizzati.
- Dopo la doccia il pz. si asciuga per poi poggiare i piedi sul lenzuolo utilizzato per l'asciugatura e indossa la biancheria sterile senza toccare altro.
- Cambio ciabatte.

7 SPOSTAMENTO PAZIENTE IN ALTRA STANZA

In caso di criticità strutturali e tecniche di una stanza di degenza occupata non risolvibili, il paziente dovrà essere trasferito. Le modalità di gestione è identica.

PO75-013-UN Modalità di gestione e monitoraggio pazienti



7.1 Preparazione stanza

Effettuate pulizia e sanificazione, trasferire tutto il materiale del paziente e dotare la stanza per come previsto dall'All. A e nebulizzare (punto 6, 2 capoverso)

7.2 DPI da fornire al paziente

Sterilizzare un kit con cappellino- mascherina – calzari ed un paio di ciabatte

7.3 Esecuzione:

- Sospendere le eventuali terapie infusionali e chiudere il cvc in maniera sterile (PO75-001-UN).
- *Doccia decontaminante* con il supporto dell'OSS. *Alla fine* sterilmente indossa cappellino, mascherina, camice, calzari, guanti sterili e, quindi, le ciabatte non sterili.
- Il paziente si ferma all'ingresso della camera sterile (l'antistanza non è sterile) e con il supporto dell'OSS rimuove i calzari e indossa le ciabatte sterili presenti in stanza e quindi si libera di cappellino, mascherina, camice e guanti.
- L'infermiere in sterilità provvede alla medicazione del cvc (PO75-001-UN) e al collegamento del pz alla pompa infusionale.
- *Successiva sterilizzazione delle ciabatte utilizzate per spostamento*
- Registrazione su "Scheda di valutazione infermieristica"

8 MONITORAGGIO PAZIENTI

I pazienti ricoverati presso l'Unità Intensiva sono sottoposti ad un attento monitoraggio quotidiano, da parte del personale *infermieristico e medico*, al fine di valutare gli effetti collaterali e le complicanze dei trattamenti a cui vengono sottoposti (terapia di condizionamento, somministrazione di fattori di stimolazione granulocitaria, terapia trasfusionale, infusione HPC, ecc.). Il monitoraggio, secondo le tempistiche stabilite, è finalizzato alla valutazione dei parametri vitali (Pressione Arteriosa, Peso, Diuresi, Bilancio Idrico, Temperatura Corporea, Ossimetria, Frequenza Cardiaca, Dolore, *frequenza respiratoria, circonferenza addome nei trapianti allogenici, mucosa cavo orale*) e all'esame e visita del paziente da parte del Medico in servizio. I parametri vitali e il bilancio idrico sono rilevati alle ore 08.00, alle ore 14.00 e alle ore 20.00 routinariamente ma tali valutazioni, quando le condizioni del paziente lo richiedano, vanno effettuate con frequenza maggiore. La valutazione riguarda tutti gli aspetti dell'assistenza, deve essere personalizzata al paziente anche riguardo gli aspetti psicologici e relazionali ed è finalizzata anche alla prevenzione di possibili problematiche. Tale valutazione quotidiana deve lasciare traccia sulla "Scheda di valutazione infermieristica", *sulla Cartella Clinica Elettronica Clinical Pathway e, nel caso sia necessario un monitoraggio intensivo, sulla scheda R75-002-2UN Monitoraggio paziente critico che rappresentano uno strumento di comunicazione e confronto tra il personale dell'equipe assistenziale.*

8.1 Spostamento pazienti dall'Unità Intensiva per attività diagnostiche o assistenziali presso altre UO

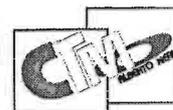
Nel caso in cui si renda necessario l'uscita del paziente dall'Unità Intensiva per esecuzione di esami diagnostici o prestazioni assistenziali che non è possibile effettuare presso la camera di degenza dell'Unità Intensiva, è prioritario preservare il paziente e i locali microbiologicamente controllati da contaminazioni che si possano verificare esternamente al Reparto utilizzando al meglio percorsi sanitari, attrezzature e presidi dedicati.

L'infermiere e l'OSS in servizio provvedono a gestire responsabilmente gli accessi venosi evitando occlusioni o rimozioni accidentali durante lo spostamento.

Il paziente, in base alle sue condizioni, viene sottoposto a vestizione con mascherina, cappellino, calzari, camice sterile o monouso o tuta integrale per essere accompagnato presso l'UO esterna.

Per lo spostamento occorre utilizzare la carrozzella esterna o la barella esterna. Il paziente viene accompagnato con il letto della camera di degenza, su disposizione del Medico in servizio, solo quando vi siano condizioni cliniche che ne impediscano il trasferimento in barella o in carrozzella, nel rispetto delle procedure di sanificazione e antisepsi.

Per l'esecuzione di esami presso l'UO di Radiologia è necessario utilizzare l'apertura e l'ascensore di servizio che si trovano nella zona opposta all'ingresso principale.



9 MANAGEMENT TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica è prescritta dal medico in servizio presso il CTMO sulla Cartella Clinica Elettronica Clinical Pathway con indicazione del farmaco, dell'orario, dei tempi di somministrazione e della via di somministrazione. La prescrizione farmacologica deve essere prescritta dal medico di turno antimeridiano e validata dal medico in servizio pomeridiano in caso di terapia programmata. In caso di terapia estemporanea o correzioni terapeutiche pomeridiane è sufficiente prescrizione del medico in servizio. Tale terapia rimane valida di default fino alle ore 14.00 del giorno successivo. Il personale infermieristico, conformemente a quanto previsto dalle responsabilità e dal profilo professionale, gestisce la terapia farmacologica in maniera attenta, nel rispetto assoluto della prescrizione medica e della corretta gestione/conservazione del farmaco secondo le indicazioni della casa farmaceutica. Al fine di garantire la sicurezza nella somministrazione è obbligatorio conservare i farmaci nella confezione cartonata originaria per potere visualizzare correttamente sia il lotto sia la data di scadenza. Occorre inoltre evitare di tagliare il blister delle compresse in quanto determina l'impossibilità di visualizzare tali riferimenti (lotto e scadenza). In caso di apertura di flaconi di colliri, sciroppi, disinfettanti che hanno un uso prolungato nel tempo è necessario indicare la data di apertura e rispettare i tempi di scadenza dopo l'apertura. Il personale infermieristico conferma l'avvenuta somministrazione o la mancata somministrazione del farmaco, indicandone le motivazioni, sulla Clinical Pathway dandone comunicazione al medico in servizio.

10 Gestioni particolari

In caso di pazienti colonizzati da particolari microorganismi, l'accesso routinario in camera sarà all'ultimo posto per le attività assistenziali e di pulizia, ferme restando le tipologie di gestione "semisterile" e "sterile" ed eventuali criticità. Il personale di pulizia sarà adeguatamente informato giornalmente prima dell'inizio della sua attività.

11 Dimissioni

Il paziente, completate le procedure per le dimissioni, verrà accompagnato, munito di mascherina, dal Personale OSS all'uscita al piano zero corridoio sanitario.

12 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO:

Generati	
Codice	Titolo
R75-001-1UN	Scheda di Valutazione Infermieristica
R75-002-2UN	Monitoraggio paziente critico

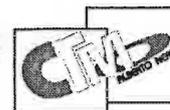


ALLEGATO A

DOTAZIONE CAMERA DI DEGENZA

Monitor multiparametrico completo di accessori (manicotto P.A., sonda per SO ₂ , cavo per ECG)
Testaletto completo di raccordi per O ₂ Tp (umidificatore + maschera) ed aspirazione (recipiente di raccolta + sondino di aspirazione)
Fonendoscopio
Televisore + telecomando
Carrello
Tavolo
Pappagallo, padella, contenitore per raccolta urine 24 h
Laccio emostatico
Sapone chirurgico
Disinfettanti
Siringhe, farfalline diverse misure
Soluzioni fisiologiche da 100 ml
Eparina
Farmaci di emergenza (idrocortisone e metilprednisolone)
Collutori (Mycostatin, soluzione di magnesio cloridrato) + pomata antimicotica
Elettrodi per ECG
Abbassalingua sterili
Aghicannule di diverso calibro
Rubinetti
Garze e telini sterili
Medicazioni sterili

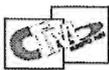
PO75-013-UN Modalità di gestione e monitoraggio pazienti



ALLEGATO B

MODALITA' DI GESTIONE		
A. Gestione libera	B. Gestione semisterile	C. Gestione sterile
Dal ricovero all'inizio della chemioterapia	Dalla chemioterapia all'infusione Post-infusione Neutrofili > 500	<i>Neutrofili < 500</i> Da giorno successivo all'infusione o successivo alla somministrazione di ciclofosfamide post-infusione
Accesso consentito con: 1) Cappellino 2) Calzari (o calzature dedicate) 3) Guanti monouso 4) Lavaggio mani	Accesso consentito con: 1) Cappellino 2) Calzari (o calzature dedicate) 3) Mascherina 4) Guanti monouso 5) Lavaggio sociale delle mani	Accesso consentito con: Vestizione chirurgica
Tricotomia per posiz. CVC	Lenzuola e biancheria sterili	Tutto sterile
Profilassi farmacologia + collutori	Profilassi farmacologia + collutori + doccia e/o cambio quotidiano lenzuola	Profilassi farmacologia + collutori + doccia quotidiana
	Pulizia cavo orale 1/ die	Pulizia cavo orale 2 / die
		Profilassi orifizi

N.B.: Per tipologie di ricovero diverse, le modalità di gestione saranno valutate al momento

**SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T**

R73-003 C
Rev. 5 del 16.05.22
Pagina 1 di 2
Emesso SGQ il 22.05.20
Approvato DUO

COGNOME _____ NOME _____

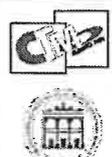
DATA DI NASCITA _____ TEL _____ CELL _____

CENTRO PROPONENTE _____ DIAGNOSI _____

Peso: _____ - Altezza: _____

CONSEGNATO IN DATA _____

	DATA	ESITO	MDHA	MUNI
GRUPPO SANGUIGNO				
ECG – ECO - V.CARDIOLOGICA				
SPIROMETRIA E DLCO*/ELGA				
TC TOTAL BODY				
TEST GRAVIDANZA*				
TC/RMN ENCEFALO				
EEG (A GIUDIZIO CLINICO)				
VISITA PSICHIATRICA				
ESAMI EMATOCHIMICI COAGULAZIONE (ATIII- DD-C/S)				
HIV - HBSAG – HCV - HERPES				
CMV / EBV / TOXO / RUBEO / ASPERGILLEMIA				
WIDAL WRIGHT/ WEIL FELIX-/VDRL				
TEST NEUROPSICOLOGICI				
ACCESSI VENOSI: CVC/PICC EMOCOLTURE				
RELAZIONE CLINICA- ANAMNESI				
PET				
PRESA IN CARICO NEUROLOGIA				
PRESA IN CARICO TERAPIA INTENSIVA E ANESTESIA				
VERIFICA INSERIMENTO IN LISTA D'ATTESA (Excel e ADT)				
FIRMA CONSENSO R73-051-11UN				
COLLOQUIO INFERMIERISTICO				
COLLOQUIO PRE-TRAPIANTO				
ANAMNESI INFETTIVOLOGICA TAMPONE RETTALE				
STATO DI MALATTIA				
2 PROVETTE DI SIERO 2 PROVETTE EMOCROMO PER LAB CSE				
STUDIO SOTTOPOPOLAZIONI! LINFOCITARIE PRE RICOVERO				

	SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T	R73-003 C Rev. 5 del 16.05.22 Pagina 2 di 2 Emesso SGQ il 22.05.20 Approvato DUO
---	---	---

EDTA PER GENETICA MEDICA				
--------------------------	--	--	--	--

*esami da effettuare nel caso di peculiari indicazioni mediche

Valutazione Eleggibilità

Valutati gli esami di eleggibilità alla procedura:

non sono emerse cause di ineleggibilità

sono emerse le seguenti cause di possibile ineleggibilità:

Decisione finale

Paziente avviato a terapia CAR-T (eventuali commenti)

Paziente escluso da procedura (motivazione)

Terapia linfodepletiva concordata:

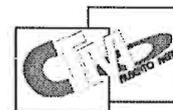
Commenti in caso di modifica dose della terapia

Data presunta infusione _____

Presenti:

NOME COGNOME E FIRMA _____

DIRETTORE PROGRAMMA TRAPIANTO



Unità emittente	SGQ				
Unità destinataria	DUO	SGQ	UNI	DHA	CI
	X	X	X	X	X

I REDAZIONE Dott.ssa Elisabetta Massara (DHA)

EMESSO: Team SGQ, _____

REVISIONATO: Dott. Moscato (DHA) _____

APPROVATO: Dott. Martino (DUO) _____

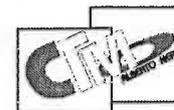
RIVALIDATO: E. Massara in data: 11-09-2008

T. Moscato in data: 15.3.2014

G. Gallo in data 07/03/2016

T. Moscato in data: 13.05.2020

			5	24.03.2022		Vedi corsivo paragrafo 4.7
			4	13.05.2020		Vedi <i>corsivo</i> paragrafi 4.4 e 4.7
			3	02.05.2018		
			2	1.10.2012		
			1	3.03.2011		
1SGQ	02.7.07	SGQ Dott. Gallo	0			
EMISSIONE	DATA	NOME	REV.	DATA	FIRMA	DESCRIZIONE

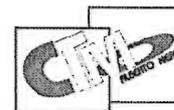


INDICE

1. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI
2. SCOPO
3. APPLICABILITÀ
4. RESPONSABILITÀ
5. MODALITA' OPERATIVE
 - 4.1 COLLOQUIO E VALUTAZIONE DEGLI ACCESSI VENOSI
 - 4.2 POSIZIONAMENTO CVC
 - 4.3 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE/DONATORE
 - 4.4 SCELTA DEL VASO E ACCESSO VENOSO
 - 4.5 COLLEGAMENTO AL SEPARATORE CELLULARE
 - 4.6 ANTICOAGULANTE E TOSSICITA'
 - 4.7 COMPLETAMENTO DELLA PROCEDURA
6. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
7. REGISTRAZIONI UTILIZZATE

TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

PO: Procedura operativa
R: Registrazione Qualità
A: Allegato
F: Flussi
IO: Istruzione operativa
CTMO. : Centro Trapianti Midollo Osseo
DUO: Direzione reparto e Direzione del Programma Trapianto
SGQ: Sistema Gestione Qualità
QM: Quality Manager
LAB: Laboratori
CIF: Citoflorimetria
CI: Coordinatore infermieristico, Capo sala
BIM: Biologia Molecolare
MCC: Manipolazione e coltura cellulare
CCBB: Calabria cord Blood Bank
UNI: Unità intensiva
DHA: Day hospital Ambulatori



1 SCOPO

Scopo della presente procedura è quello di fornire linee guida univoche per l'effettuazione della procedura di LINFOCITOAFERESI. Vengono di seguito precisate le linee guida da seguire per collegare il paziente ad un separatore cellulare.

2 APPLICABILITA'

La presente procedura viene eseguita nell'ambito dell'attività dell'Unità prelievi. L'applicabilità è di pertinenza del personale medico afferente al DHA del CTMO e del personale infermieristico che presta servizio presso il DH. La medesima procedura viene applicata sia al paziente, candidato all'effettuazione di tale procedura a scopo di collezione autologa, sia al donatore sano ai fini della collezione per una donazione di linfociti.

3 RESPONSABILITA'

La responsabilità della procedura è così definita:

Attività	DUO	SGQ	MDHA	IFT	INFDH A
Colloquio preliminare	C	C	R	P	P
Valutazione accessi venosi	C	C	RP	P	R
Posizionamento CVC	C	C	RP	R	P
Preparazione del paziente/donatore	C	C	R	P	RP
scelta del vaso - accesso venoso	C	C	C	P	RP
Collegamento al separatore cellulare	C	C	R	P	RP

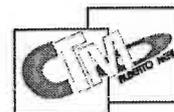
Legenda: R= Responsabile; C= Controlla; P= Partecipa

4 MODALITA' OPERATIVE

4.1 COLLOQUIO E VALUTAZIONE DEGLI ACCESSI VENOSI

Il primo step consiste nell'effettuazione di un colloquio e di una visita medica preliminare effettuata dal medico DHA. Il colloquio avviene in una stanza adeguata, in presenza del medico e dell'infermiere; è di tipo confidenziale e permette un primo approccio per la valutazione clinica del paziente/donatore. Nel corso di tale incontro il paziente/donatore viene valutato per gli accessi venosi e gli vengono esposti i tempi, le modalità e i possibili effetti collaterali della procedura.

Fondamentale importanza ha la fase di valutazione degli accessi venosi. A differenza di procedure di aferesi effettuate su pazienti, nella raccolta di linfociti allogenici, qualora le vene periferiche non siano



idonee, il posizionamento di CVC come accesso vascolare è considerato una procedura troppo invasiva; il riscontro di accessi venosi periferici non adeguati rappresenta pertanto un criterio di esclusione del donatore stesso all'intera procedura di donazione.

4.2 POSIZIONAMENTO CVC

Nel caso in cui il paziente non abbia accessi venosi adeguati, si provvederà al posizionamento di un catetere venoso centrale.

Il coordinatore infermieristico o un infermiere DHA in servizio provvederà a coordinare insieme al medico DHA tale attività secondo le seguenti direttive:

- Concordare con richiesta scritta orario, giorno e luogo di posizionamento con la SAR o l'UO Terapia del dolore
- accertarsi che il paziente abbia firmato il consenso informato (R 73-05: 11 DA)
- nel caso in cui il paziente deve posizionare il CVC presso la SAR, deve essere accompagnato dal personale del reparto
- nel caso in cui il CVC può essere posizionato in loco presso il CTMO, accertarsi della disponibilità del CVC funzionalità dei presidi d'emergenza (carrello d'emergenza, ossigeno, ambu)

Dopo il posizionamento del CVC il paziente deve rimanere in Day-Hospital sotto osservazione, controllando P.A. e SO₂; MRDHA provvede ad inviare la richiesta di RX Torace secondo il Modello aziendale, e dopo 2 ore dal posizionamento viene effettuato il controllo radiografico del torace. Una volta ottenuto il referto per iscritto della lastra il medico provvede ad allegarla in cartella. Il paziente potrà essere dimesso dal Day-Hospital previa visita medica e controllo PA, frequenza cardiaca e SO₂.

4.3 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE/DONATORE

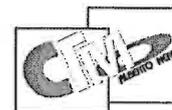
L'infermiere effettua le seguenti attività:

- Eseguire ECG, *può essere considerato idoneo un ECG effettuato al massimo nei 30 giorni precedenti*
- somministrare terapia elettrolitica per os (potassio e calcio);
- accertarsi che il paziente non sia in trattamento con farmaci antiipertensivi

Il carrello d'emergenza pronto all'uso, viene posto nelle immediate vicinanze della sede di esecuzione della procedura.

SCELTA DEL VASO E ACCESSO VENOSO

In caso di linfocitoferesi Autologa è obbligatorio, il giorno della procedura, inserire TUTTI gli esami mandatori su SW Gestionale: Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico; nonché etichetta SIT ed ID per Gestionale



La procedura di aferesi per la raccolta delle HPC-LY è generalmente condotta utilizzando flussi (prelievo-reinfusione) di circa 50 mL/min. Per sostenere tali flussi, i dispositivi utilizzati per effettuare la venipuntura ed i vasi stessi devono avere determinate caratteristiche:

- 1) per la fase di prelievo la venipuntura deve essere effettuata usando aghi di metallo di grosso calibro (16-17 G), dove il calibro permette di sostenere alti flussi e la rigidità del metallo assicura che il dispositivo non collassa. Per la fase di reinfusione possono essere usati anche dispositivi flessibili (aghi-cannula) e di minor calibro (non meno di 19 G)
- 2) il vaso prescelto deve avere dimensioni tali da garantire non solo l'introduzione dell'ago, ma una portata tale da sostenere per diverse ore il flusso di prelievo. Il flusso di reinfusione pone meno problemi, pertanto qualora i vasi prescelti abbiano dimensioni differenti è preferibile utilizzare il maggiore per la fase di prelievo ed il minore per quella di reinfusione.

Si riconoscono due principali vasi : uno, laterale, la vena cefalica e l'altro mediale, la vena basilica. A livello della piega del gomito i due vasi sono collegati dalla vena mediana anastomotica o vena mediana del gomito. I vasi venosi di prima scelta per la venipuntura sono quelli presenti nella piega del gomito (antecubitali) e dei tre la vena mediana offre maggiori garanzie perchè saldamente ancorata nel tessuto. Qualsiasi vena dell'arto superiore, ancorché bene evidente, può essere utilizzata ma le maggiori garanzie di flusso sono offerte dai vasi antecubitali, pertanto se solo uno dei vasi prescelti si trova nella piega del gomito esso deve preferenzialmente essere destinato alla fase di prelievo.

Il paziente viene posto sulla sedia da aferesi o sul letto, in posizione preferibilmente supina.

- Applicare il laccio emostatico e disinfettare la cute.
- Far penetrare l'ago nella vena prescelta perforando dapprima la cute, poi il tessuto sottocutaneo, infine la parete anteriore del vaso. E' importante la variazione dell'inclinazione dell'ago durante l'operazione: per perforare la cute l'ago forma con essa un angolo di circa 45-50°, ma perforata la parete anteriore della vena deve penetrare nel suo lume tangenzialmente, onde evitare la perforazione anche della parete posteriore.
- Una volta incannulato, il paziente può essere collegato al separatore cellulare.

Occorre sorvegliare l'ago della reinfusione; i principali effetti collaterali che possono manifestarsi sono riportati di seguito:

- In caso di stravasamento di sangue nei tessuti circostanti si deve rimuovere l'ago e tamponare la zona. Il vaso coinvolto nell'ematoma non potrà essere più utilizzato per quella procedura di aferesi.
- Puntura accidentale di arteria: si riconosce per il colore rosso vivo del sangue, rispetto al rosso scuro di quello venoso. In questo caso si deve immediatamente estrarre l'ago e comprimere energicamente l'arteria per 5-10 minuti per arrestare il sanguinamento. In seguito si dovrà rilevare il polso radiale e, se assente, si dovrà ricorrere ad una consulenza specialistica con urgenza. Sono state descritte formazioni di fistole artero-venose come sequela di puntura accidentale di arteria.



- Lesione di un nervo periferico: si deve sospettare la lesione di un nervo periferico qualora, all'atto della venipuntura, il soggetto riferisca intenso dolore e paraestesi a tipo scossa elettrica irradiantesi a tutto l'arto superiore.

4.4 COLLEGAMENTO AL SEPARATORE CELLULARE

Il paziente/donatore viene collegato al separatore cellulare e si avvia il ciclo, secondo le modalità descritte nella sezione "Protocollo per la raccolta di CELLULE MONONUCLEATE con circuito monouso P1YA o P1Y", presente nel manuale d'uso della macchina. Prima di iniziare la procedura avvia il programma denominato "Apheresimate" sul PC collegato al separatore cellulare. All'avvio del separatore cellulare sulla schermata iniziale appare il collegamento alla procedura in maniera automatica: cliccando sul link si apre la finestra "Dettagli procedura" in cui l'operatore inserirà i dati richiesti. In caso di procedura manuale l'operatore apre la finestra "procedure" e clicca su "nuova procedura manuale" inserendo i dati equivalenti a quelli richiesti nella procedura automatica, R75-005-1 DA.

4.5 ANTICOAGULANTE E TOSSICITA'

In corso di aferesi si utilizza come anticoagulante l'acido citrico (ACD) perchè a differenza dell'eparina impedisce l'attivazione della coagulazione sui prodotti di raccolta per cui non ha effetti anticoagulanti in vivo.

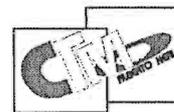
Nel corso della procedura aferetica l'ACD è aggiunto, tramite una pompa peristaltica, al sangue intero prelevato dal soggetto con un rapporto che varia da 1/12 ad 1/16.

Nella procedura di raccolta di LINFOCITI, l'ACD utilizzato è quasi totalmente reinfuso al soggetto. Ciò può comportare la diminuzione della disponibilità del calcio ionizzato nel sangue del soggetto con conseguenza comparsa di segni e sintomi da ipocalcemia.

I sintomi più lievi sono caratterizzati da parestesie di tipo formicolante specie intorno alle labbra, ma anche al viso ed agli arti. Aggravandosi l'ipocalcemia possono comparire fibrillazioni e fascicolazioni muscolari fino a vera e propria tetania con segni di Chvostek e Trousseau positivi, spasmo della laringe, alterazioni elettrocardiografiche come l'allungamento del tratto Q-T, aritmie cardiache, convulsioni e morte. Il paziente/donatore viene informato nel corso del colloquio medico, in modo tale che sia istruito nel riconoscere e comunicare immediatamente ogni minimo sintomo avvertito.

Il trattamento dell'ipocalcemia prevede la somministrazione di calcio. Già la semplice riduzione del flusso di reinfusione può attenuare una lieve sintomatologia.

- Il calcio in presenza di sintomatologia è da somministrare per via endovenosa diluito in soluzione fisiologica per tutta la durata dell'aferesi: 2-4 fiale di gluconato di calcio in 250 cc di fisiologica.
- In caso di grave tossicità deve essere somministrato a bolo, tenendo presente che se infuso troppo velocemente può provocare vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie cardiache, sincope ed arresto cardiaco.



- Assicurarsi che la via di infusione del calcio sia perfettamente in vena perchè la sua fuoriuscita può provocare necrosi nei tessuti circostanti.
- In caso di inadeguata anticoagulazione si corre il rischio di coagulazione del sangue in extracorporea in tutto il circuito, con conseguente potenziale innesco di coagulazione intravascolare disseminata e rischio di infondere sangue emolizzato

4.6 COMPLETAMENTO DELLA PROCEDURA

Quando il separatore cellulare completa il ciclo, INF/DHA e MRDHA provvedono a scollegare il paziente/donatore.

In particolare un infermiere:

- rimuove l'accesso venoso, provvedendo ad effettuare una buona compressione sui siti di accesso, dapprima manualmente utilizzando garze o cotone idrofilo e successivamente apponendo gli appositi compressori
- si occupa di rimuovere, chiudere e predisporre l'invio della sacca d'aferesi al Laboratorio di manipolazione cellulare

MRDHA:

- Prende visione dei parametri vitali e dello stato clinico del paziente/donatore.
- Registra la procedura in R75-001-4DA, Foglio R75-005-4DA e sul Registro cartaceo R75-005-4DA BIS.
- Invia modulo R75-001-12 DA "criteri di idoneità alla procedura di aferesi" e R75-001-10 DA "richiesta codice identificativo al SIT"
- compila la sezione medica dei "dettagli procedura"
- al termine della procedura il separatore cellulare invia al programma "Apheresismate" del PC i dati tecnici relativi alla collezione che compaiono sulla finestra "dettagli procedura". Il MDHA inserisce nella finestra "note" i dati relativi al prodotto aferetico seguendo le indicazioni della R75-001-2-DA "Form di accompagnamento al prodotto cellulare" e stampa il report corrispondente e appone etichetta adesiva fornita dal SI, sarà quindi inviato al LAB MC in accompagnamento al prodotto aferetico e una volta firmata dagli operatori del LABCSE una copia sarà inserita in Cartella Clinica insieme a una copia del dettaglio procedura fornita dal programma e una sarà archiviata nell'apposito raccoglitore R75-001-5 DA. In caso di mancato funzionamento del PC, la descrizione dei dati relativi al prodotto aferetico viene riportata sul form R75-001-2 DA Ricevuta di consegna prodotto cellulare. Infine il MRDHA completerà l'inserimento dei dati relativi alla procedura aferetica nel R75-005-4DA che è mantenuto in uso per elaborazione dati e ne sarà stampata copia il primo giorno lavorativo del mese.
- provvede ad inviare la sacca d'aferesi al Laboratorio di manipolazione cellulare
- compila la sezione diario clinico della cartella elettronica come descritto nella procedura PO75-003 DA.

**In caso di linfocitoaferesi Autologa è obbligatorio:**

- Eseguire entro 10 giorni (dieci) dalla procedura prelievo di sangue per Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico;
- Controllare di avere inserito TUTTI gli esami sopra descritti (Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico) e mandatori per il SW Gestionale, insieme alla produzione etichetta SIT ed ID per Gestionale.

Alla consegna della sacca è OBBLIGATORIO accompagnarla da:

- Foglio di lavoro con Tutti i parametri (in particolare volume totale processato)
- In caso di impossibilità ad inviare foglio di lavoro elettronico, prodotto dalla macchina, UTILIZZARE registrazione di BACK-UP R75-001-3 DA (ricevuta di consegna del prodotto cellulare), con tutti i dati sopramenzionati;
- Fotocopia di Consenso alla criopreservazione e modifica genica dei Linfociti T;
- Fotocopia dell'emocromo del giorno della procedura;
- Fotocopia referto CD3+ da svp; Gruppo sanguigno e NAT (effettuati non oltre dieci giorni prima la procedura)

POPOLAZIONE PEDIATRICA E ANZIANI

Per quanto riguarda il donatore PEDIATRICO, pur seguendo le stesse modalità sopradescritte, è previsto il coinvolgimento dei referenti pediatrici (referente onco-ematologia pediatrica, pediatra ospedaliero designato).

Per il paziente anziano (> 65 anni) non è prevista alcuna modifica della procedura.

5 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO:

- Linee guida casa madre FRESENIUS HEMOCARE
- PO 75-003 DA Monitoraggio clinico
- PO 75-007 UN Cartella Clinica

6 REGISTRAZIONI UTILIZZATE

- R73-05-13 DA consenso informato fotoaferesi
- R75-001-2 DA Scheda di accompagnamento prodotto cellulare
- R75-005-3 DA raccoglitore archivio report linfocitoaferesi
- Modello aziendale richiesta esame radiologico

	COMUNICAZIONE ALLA TERAPIA INTENSIVA DI PAZIENTE CHE VERRÀ SOTTOPOSTO A TERAPIA CAR-T	R75-051-2UN Emesso SGQ il 28/04/2020 Approvato DUO Rev.1 del 10/11/20 Pagina 1
--	--	---

Inviare via Fax al n.7386

Paziente (*nome e cognome*):

Data di nascita:

Data ricovero:

Presso il reparto:

Data infusione CAR-T:

Numero di telefono di reparto:

Numero di fax del reparto:

Firma per presa visione da parte dell' UTI:

P.S. Il modello dovrà essere firmato e inviato al fax del CTMO n. 3890 per presa visione.

**SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T****R73-003 C**
Rev. 5 del 16.05.22
Pagina 1 di 2
Emesso SGQ il 22.05.20
Approvato DUO

COGNOME _____ NOME _____

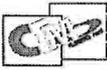
DATA DI NASCITA _____ TEL _____ CELL _____

CENTRO PROPONENTE _____ DIAGNOSI _____

Peso: _____ - Altezza: _____

CONSEGNATO IN DATA _____

	DATA	ESITO	MDHA	MUNI
GRUPPO SANGUIGNO				
ECG - ECO - V.CARDIOLOGICA				
SPIROMETRIA E DLCO*/ELGA				
TC TOTAL BODY				
TEST GRAVIDANZA*				
TC/RMN ENCEFALO				
EEG (A GIUDIZIO CLINICO)				
VISITA PSICHIATRICA				
ESAMI EMATOCHIMICI COAGULAZIONE (ATIII- DD-C/S)				
HIV - HBSAG - HCV - HERPES				
CMV / EBV / TOXO / RUBEO / ASPERGILLEMIA				
WIDAL WRIGHT/ WEIL FELIX-/VDRL				
TEST NEUROPSICOLOGICI				
ACCESSI VENOSI: CVC/PICC EMOCOLTURE				
RELAZIONE CLINICA- ANAMNESI				
PET				
PRESA IN CARICO NEUROLOGIA				
PRESA IN CARICO TERAPIA INTENSIVA E ANESTESIA				
VERIFICA INSERIMENTO IN LISTA D'ATTESA (Excel e ADT)				
FIRMA CONSENSO R73-051-11UN				
COLLOQUIO INFERMIERISTICO				
COLLOQUIO PRE-TRAPIANTO				
ANAMNESI INFETTIVOLOGICA TAMPONE RETTALE				
STATO DI MALATTIA				
2 PROVETTE DI SIERO 2 PROVETTE EMOCROMO PER LAB CSE				
STUDIO SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE PRE RICOVERO				



SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T

R73-003 C
Rev. 5 del 16.05.22
Pagina 2 di 2
Emesso SGQ il 22.05.20
Approvato DUO

EDTA PER GENETICA MEDICA

*esami da effettuare nel caso di peculiari indicazioni mediche

Valutazione Eleggibilità

Valutati gli esami di eleggibilità alla procedura:

non sono emerse cause di ineleggibilità

sono emerse le seguenti cause di possibile ineleggibilità:

Decisione finale

Paziente avviato a terapia CAR-T (eventuali commenti)

Paziente escluso da procedura (motivazione)

Terapia linfodepletiva concordata:

Commenti in caso di modifica dose della terapia _____

Data presunta infusione _____

Presenti:

- NOME COGNOME E FIRMA _____

DIRETTORE PROGRAMMA TRAPIANTO

**SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T****R73-003 C**
Rev. 5 del 16.05.22
Pagina 1 di 2
Emesso SGQ il 22.05.20
Approvato DUO

COGNOME _____ NOME _____

DATA DI NASCITA _____ TEL _____ CELL _____

CENTRO PROPONENTE _____ DIAGNOSI _____

Peso: _____ - Altezza: _____

CONSEGNATO IN DATA _____

	DATA	ESITO	MDHA	MUNI
GRUPPO SANGUIGNO				
ECG - ECO - V.CARDIOLOGICA				
SPIROMETRIA E DLCO*/ELGA				
TC TOTAL BODY				
TEST GRAVIDANZA*				
TC/RMN ENCEFALO				
EEG (A GIUDIZIO CLINICO)				
VISITA PSICHIATRICA				
ESAMI EMATOCHIMICI COAGULAZIONE (ATIII- DD-C/S)				
HIV - HBSAG - HCV - HERPES				
CMV / EBV / TOXO / RUBEO / ASPERGILLEMIA				
WIDAL WRIGHT/ WEIL FELIX-/VDRL				
TEST NEUROPSICOLOGICI				
ACCESSI VENOSI: CVC/PICC EMOCOLTURE				
RELAZIONE CLINICA- ANAMNESI				
PET				
PRESA IN CARICO NEUROLOGIA				
PRESA IN CARICO TERAPIA INTENSIVA E ANESTESIA				
VERIFICA INSERIMENTO IN LISTA D'ATTESA (Excel e ADT)				
FIRMA CONSENSO R73-051-11UN				
COLLOQUIO INFERMIERISTICO				
COLLOQUIO PRE-TRAPIANTO				
ANAMNESI INFETTIVOLOGICA TAMPONE RETTALE				
STATO DI MALATTIA				
2 PROVETTE DI SIERO 2 PROVETTE EMOCROMO PER LAB CSE				
STUDIO SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE PRE RICOVERO				



SCHEDA ELEGGIBILITA' E PROGRAMMA TERAPEUTICO CAR-T

R73-003 C
Rev. 5 del 16.05.22
Pagina 2 di 2
Emesso SGQ il 22.05.20
Approvato DUO

EDTA PER GENETICA MEDICA				
--------------------------	--	--	--	--

*esami da effettuare nel caso di peculiari indicazioni mediche

Valutazione Eleggibilità

Valutati gli esami di eleggibilità alla procedura:

non sono emerse cause di ineleggibilità

sono emerse le seguenti cause di possibile ineleggibilità:

Decisione finale

Paziente avviato a terapia CAR-T (eventuali commenti)

Paziente escluso da procedura (motivazione)

Terapia linfodepletiva concordata:

Commenti in caso di modifica dose della terapia

Data presunta infusione _____

Presenti:

- NOME COGNOME E FIRMA _____

DIRETTORE PROGRAMMA TRAPIANTO

	<p>ELENCO ESAMI DI SCREENING PER IDONEITA' ALLA RACCOLTA AFERETICA DI LINFOCITI AUTOLOGHI TRAMITE SEPARATORE CELLULARE PER CAR-T</p>	<p>R75-051-10DA Emesso SGQ il 28/04/2020 Approvato DUO Rev.1 del 04/08/2020 Pagina 1</p>
--	---	---

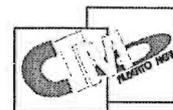
Paziente (nome e cognome):

Data di nascita.....Sesso.....

- CAR-T commerciale (specificare nome):
- Esame emocromocitometrico completo
- DD
- PT, PTT, Fibrinogeno
- Sodiemia, Potassiemia, calcemia
- Azotemia, Glicemia, Creatininemia, Uricemia
- Bilirubina Totale e frazionata, Got, Gpt, LDH, Fosfatasi alcalina, Gamma-GT
- Assetto virologico: epatite A, epatite B, epatite C, CMV, Herpes virus, HIV, Toxotest, Rubeo Test, Widal Wright, Weil Felix, VRDL, EBV, TPHA, HCV-RNA, HBV-DNA, HIV-RNA
- Gruppo Sanguigno
- Elettrocardiogramma
- Sottopopolazione linfocitarie con calcolo CD3
- Test di Gravidanza

Reggio Calabria_____

Il medico responsabile



Unità emittente	SGQ				
Unità destinataria	DUO	SGQ	UNI	DHA	CI
	X	X	X	X	X

I REDAZIONE Dott.ssa Elisabetta Massara (DHA)

EMESSO: Team SGQ, _____

REVISIONATO: Dott. Moscato (DHA) _____

APPROVATO: Dott. Martino (DUO) _____

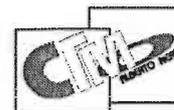
RIVALIDATO: E. Massara in data: 11-09-2008

T. Moscato in data: 15.3.2014

G. Gallo in data 07/03/2016

T. Moscato in data: 13.05.2020

EMISSIONE	DATA	NOME	REV.	DATA	FIRMA	DESCRIZIONE
1SGQ	02.7.07	SGQ Dott. Gallo	0			
			1	3.03.2011		
			2	1.10.2012		
			3	02.05.2018		
			4	13.05.2020		Vedi corsivo paragrafi 4.4 e 4.7
			5	24.03.2022		Vedi corsivo paragrafo 4.7

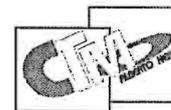


INDICE

1. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI
2. SCOPO
3. APPLICABILITÀ
4. RESPONSABILITÀ
5. MODALITA' OPERATIVE
 - 4.1 COLLOQUIO E VALUTAZIONE DEGLI ACCESSI VENOSI
 - 4.2 POSIZIONAMENTO CVC
 - 4.3 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE/DONATORE
 - 4.4 SCELTA DEL VASO E ACCESSO VENOSO
 - 4.5 COLLEGAMENTO AL SEPARATORE CELLULARE
 - 4.6 ANTICOAGULANTE E TOSSICITA'
 - 4.7 COMPLETAMENTO DELLA PROCEDURA
6. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
7. REGISTRAZIONI UTILIZZATE

TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

PO: Procedura operativa
R: Registrazione Qualità
A: Allegato
F: Flussi
IO: Istruzione operativa
CTMO. : Centro Trapianti Midollo Osseo
DUO: Direzione reparto e Direzione del Programma Trapianto
SGQ: Sistema Gestione Qualità
QM: Quality Manager
LAB: Laboratori
CIF: Citoflorimetria
CI: Coordinatore infermieristico, Capo sala
BIM: Biologia Molecolare
MCC: Manipolazione e coltura cellulare
CCBB: Calabria cord Blood Bank
UNI: Unità intensiva
DHA: Day hospital Ambulatori



1 SCOPO

Scopo della presente procedura è quello di fornire linee guida univoche per l'effettuazione della procedura di LINFOCITOAFERESI. Vengono di seguito precisate le linee guida da seguire per collegare il paziente ad un separatore cellulare.

2 APPLICABILITA'

La presente procedura viene eseguita nell'ambito dell'attività dell'Unità prelievi. L'applicabilità è di pertinenza del personale medico afferente al DHA del CTMO e del personale infermieristico che presta servizio presso il DH. La medesima procedura viene applicata sia al paziente, candidato all'effettuazione di tale procedura a scopo di collezione autologa, sia al donatore sano ai fini della collezione per una donazione di linfociti.

3 RESPONSABILITA'

La responsabilità della procedura è così definita:

Attività	DUO	SGQ	MDHA	IFT	INFDH A
Colloquio preliminare	C	C	R	P	P
Valutazione accessi venosi	C	C	RP	P	R
Posizionamento CVC	C	C	RP	R	P
Preparazione del paziente/donatore	C	C	R	P	RP
scelta del vaso - accesso venoso	C	C	C	P	RP
Collegamento al separatore cellulare	C	C	R	P	RP

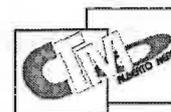
Legenda: R= Responsabile; C= Controlla; P= Partecipa

4 MODALITA' OPERATIVE

4.1 COLLOQUIO E VALUTAZIONE DEGLI ACCESSI VENOSI

Il primo step consiste nell'effettuazione di un colloquio e di una visita medica preliminare effettuata dal medico DHA. Il colloquio avviene in una stanza adeguata, in presenza del medico e dell'infermiere; è di tipo confidenziale e permette un primo approccio per la valutazione clinica del paziente/donatore. Nel corso di tale incontro il paziente/donatore viene valutato per gli accessi venosi e gli vengono esposti i tempi, le modalità e i possibili effetti collaterali della procedura.

Fondamentale importanza ha la fase di valutazione degli accessi venosi. A differenza di procedure di aferesi effettuate su pazienti, nella raccolta di linfociti allogenici, qualora le vene periferiche non siano



idonee, il posizionamento di CVC come accesso vascolare è considerato una procedura troppo invasiva; il riscontro di accessi venosi periferici non adeguati rappresenta pertanto un criterio di esclusione del donatore stesso all'intera procedura di donazione.

4.2 POSIZIONAMENTO CVC

Nel caso in cui il paziente non abbia accessi venosi adeguati, si provvederà al posizionamento di un catetere venoso centrale.

Il coordinatore infermieristico o un infermiere DHA in servizio provvederà a coordinare insieme al medico DHA tale attività secondo le seguenti direttive:

- Concordare con richiesta scritta orario, giorno e luogo di posizionamento con la SAR o l'UO Terapia del dolore
- accertarsi che il paziente abbia firmato il consenso informato (R 73-05: 11 DA)
- nel caso in cui il paziente deve posizionare il CVC presso la SAR, deve essere accompagnato dal personale del reparto
- nel caso in cui il CVC può essere posizionato in loco presso il CTMO, accertarsi della disponibilità del CVC funzionalità dei presidi d'emergenza (carrello d'emergenza, ossigeno, ambu)

Dopo il posizionamento del CVC il paziente deve rimanere in Day-Hospital sotto osservazione, controllando P.A. e SO₂; MRDHA provvede ad inviare la richiesta di RX Torace secondo il Modello aziendale, e dopo 2 ore dal posizionamento viene effettuato il controllo radiografico del torace. Una volta ottenuto il referto per iscritto della lastra il medico provvede ad allegarla in cartella. Il paziente potrà essere dimesso dal Day-Hospital previa visita medica e controllo PA, frequenza cardiaca e SO₂.

4.3 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE/DONATORE

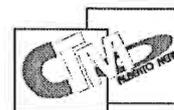
L'infermiere effettua le seguenti attività:

- Eseguire ECG, *può essere considerato idoneo un ECG effettuato al massimo nei 30 giorni precedenti*
- somministrare terapia elettrolitica per os (potassio e calcio);
- accertarsi che il paziente non sia in trattamento con farmaci antiipertensivi

Il carrello d'emergenza pronto all'uso, viene posto nelle immediate vicinanze della sede di esecuzione della procedura.

SCELTA DEL VASO E ACCESSO VENOSO

In caso di linfocitoaferesi Autologa è obbligatorio, il giorno della procedura, inserire TUTTI gli esami mandatori su SW Gestionale: Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico; nonché etichetta SIT ed ID per Gestionale



La procedura di aferesi per la raccolta delle HPC-LY è generalmente condotta utilizzando flussi (prelievo-reinfusione) di circa 50 mL/min. Per sostenere tali flussi, i dispositivi utilizzati per effettuare la venipuntura ed i vasi stessi devono avere determinate caratteristiche:

- 1) per la fase di prelievo la venipuntura deve essere effettuata usando aghi di metallo di grosso calibro (16-17 G), dove il calibro permette di sostenere alti flussi e la rigidità del metallo assicura che il dispositivo non collassa. Per la fase di reinfusione possono essere usati anche dispositivi flessibili (aghi-cannula) e di minor calibro (non meno di 19 G)
- 2) il vaso prescelto deve avere dimensioni tali da garantire non solo l'introduzione dell'ago, ma una portata tale da sostenere per diverse ore il flusso di prelievo. Il flusso di reinfusione pone meno problemi, pertanto qualora i vasi prescelti abbiano dimensioni differenti è preferibile utilizzare il maggiore per la fase di prelievo ed il minore per quella di reinfusione.

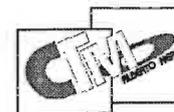
Si riconoscono due principali vasi : uno, laterale, la vena cefalica e l'altro mediale, la vena basilica. A livello della piega del gomito i due vasi sono collegati dalla vena mediana anastomotica o vena mediana del gomito. I vasi venosi di prima scelta per la venipuntura sono quelli presenti nella piega del gomito (antecubitali) e dei tre la vena mediana offre maggiori garanzie perchè saldamente ancorata nel tessuto. Qualsiasi vena dell'arto superiore, ancorché bene evidente, può essere utilizzata ma le maggiori garanzie di flusso sono offerte dai vasi antecubitali, pertanto se solo uno dei vasi prescelti si trova nella piega del gomito esso deve preferenzialmente essere destinato alla fase di prelievo.

Il paziente viene posto sulla sedia da aferesi o sul letto, in posizione preferibilmente supina.

- Applicare il laccio emostatico e disinfettare la cute.
- Far penetrare l'ago nella vena prescelta perforando dapprima la cute, poi il tessuto sottocutaneo, infine la parete anteriore del vaso. E' importante la variazione dell'inclinazione dell'ago durante l'operazione: per perforare la cute l'ago forma con essa un angolo di circa 45-50°, ma perforata la parete anteriore della vena deve penetrare nel suo lume tangenzialmente, onde evitare la perforazione anche della parete posteriore.
- Una volta incannolato, il paziente può essere collegato al separatore cellulare.

Occorre sorvegliare l'ago della reinfusione; i principali effetti collaterali che possono manifestarsi sono riportati di seguito:

- In caso di stravasamento di sangue nei tessuti circostanti si deve rimuovere l'ago e tamponare la zona. Il vaso coinvolto nell'ematoma non potrà essere più utilizzato per quella procedura di aferesi.
- Puntura accidentale di arteria: si riconosce per il colore rosso vivo del sangue, rispetto al rosso scuro di quello venoso. In questo caso si deve immediatamente estrarre l'ago e comprimere energicamente l'arteria per 5-10 minuti per arrestare il sanguinamento. In seguito si dovrà rilevare il polso radiale e, se assente, si dovrà ricorrere ad una consulenza specialistica con urgenza. Sono state descritte formazioni di fistole artero-venose come sequela di puntura accidentale di arteria.



- Lesione di un nervo periferico: si deve sospettare la lesione di un nervo periferico qualora, all'atto della venipuntura, il soggetto riferisca intenso dolore e paraestesi a tipo scossa elettrica irradiantesi a tutto l'arto superiore.

4.4 COLLEGAMENTO AL SEPARATORE CELLULARE

Il paziente/donatore viene collegato al separatore cellulare e si avvia il ciclo, secondo le modalità descritte nella sezione "Protocollo per la raccolta di CELLULE MONONUCLEATE con circuito monouso P1YA o P1Y", presente nel manuale d'uso della macchina. Prima di iniziare la procedura avvia il programma denominato "Apheresimate" sul PC collegato al separatore cellulare. All'avvio del separatore cellulare sulla schermata iniziale appare il collegamento alla procedura in maniera automatica: cliccando sul link si apre la finestra "Dettagli procedura" in cui l'operatore inserirà i dati richiesti. In caso di procedura manuale l'operatore apre la finestra "procedure" e clicca su "nuova procedura manuale" inserendo i dati equivalenti a quelli richiesti nella procedura automatica, R75-005-1 DA.

4.5 ANTICOAGULANTE E TOSSICITA'

In corso di aferesi si utilizza come anticoagulante l'acido citrico (ACD) perchè a differenza dell'eparina impedisce l'attivazione della coagulazione sui prodotti di raccolta per cui non ha effetti anticoagulanti in vivo.

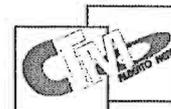
Nel corso della procedura aferetica l'ACD è aggiunto, tramite una pompa peristaltica, al sangue intero prelevato dal soggetto con un rapporto che varia da 1/12 ad 1/16.

Nella procedura di raccolta di LINFOCITI, l'ACD utilizzato è quasi totalmente reinfuso al soggetto. Ciò può comportare la diminuzione della disponibilità del calcio ionizzato nel sangue del soggetto con conseguenza comparsa di segni e sintomi da ipocalcemia.

I sintomi più lievi sono caratterizzati da parestesie di tipo formicolante specie intorno alle labbra, ma anche al viso ed agli arti. Aggravandosi l'ipocalcemia possono comparire fibrillazioni e fascicolazioni muscolari fino a vera e propria tetania con segni di Chvostek e Trousseau positivi, spasmo della laringe, alterazioni elettrocardiografiche come l'allungamento del tratto Q-T, aritmie cardiache, convulsioni e morte. Il paziente/donatore viene informato nel corso del colloquio medico, in modo tale che sia istruito nel riconoscere e comunicare immediatamente ogni minimo sintomo avvertito.

Il trattamento dell'ipocalcemia prevede la somministrazione di calcio. Già la semplice riduzione del flusso di reinfusione può attenuare una lieve sintomatologia.

- Il calcio in presenza di sintomatologia è da somministrare per via endovenosa diluito in soluzione fisiologica per tutta la durata dell'aferesi: 2-4 fiale di gluconato di calcio in 250 cc di fisiologica.
- In caso di grave tossicità deve essere somministrato a bolo, tenendo presente che se infuso troppo velocemente può provocare vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie cardiache, sincope ed arresto cardiaco.



- Assicurarsi che la via di infusione del calcio sia perfettamente in vena perchè la sua fuoriuscita può provocare necrosi nei tessuti circostanti.
- In caso di inadeguata anticoagulazione si corre il rischio di coagulazione del sangue in extracorporea in tutto il circuito, con conseguente potenziale innesco di coagulazione intravascolare disseminata e rischio di infondere sangue emolizzato

4.6 COMPLETAMENTO DELLA PROCEDURA

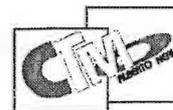
Quando il separatore cellulare completa il ciclo, INFDA e MRDHA provvedono a scollegare il paziente/donatore.

In particolare un infermiere:

- rimuove l'accesso venoso, provvedendo ad effettuare una buona compressione sui siti di accesso, dapprima manualmente utilizzando garze o cotone idrofilo e successivamente apponendo gli appositi compressori
- si occupa di rimuovere, chiudere e predisporre l'invio della sacca d'aferesi al Laboratorio di manipolazione cellulare

MRDHA:

- Prende visione dei parametri vitali e dello stato clinico del paziente/donatore.
- Registra la procedura in R75-001-4DA, Foglio R75-005-4DA e sul Registro cartaceo R75-005-4DA BIS.
- Invia modulo R75-001-12 DA "criteri di idoneità alla procedura di aferesi" e R75-001-10 DA "richiesta codice identificativo al SIT"
- compila la sezione medica dei "dettagli procedura"
- al termine della procedura il separatore cellulare invia al programma "Apheresimate" del PC i dati tecnici relativi alla collezione che compaiono sulla finestra "dettagli procedura". Il MDHA inserisce nella finestra "note" i dati relativi al prodotto aferetico seguendo le indicazioni della R75-001-2-DA "Form di accompagnamento al prodotto cellulare" e stampa il report corrispondente e appone etichetta adesiva fornita dal SI, sarà quindi inviato al LAB MC in accompagnamento al prodotto aferetico e una volta firmata dagli operatori del LABCSE una copia sarà inserita in Cartella Clinica insieme a una copia del dettaglio procedura fornita dal programma e una sarà archiviata nell'apposito raccoglitore R75-001-5 DA. In caso di mancato funzionamento del PC, la descrizione dei dati relativi al prodotto aferetico viene riportata sul form R75-001-2 DA Ricevuta di consegna prodotto cellulare. Infine il MRDHA completerà l'inserimento dei dati relativi alla procedura aferetica nel R75-005-4DA che è mantenuto in uso per elaborazione dati e ne sarà stampata copia il primo giorno lavorativo del mese.
- provvede ad inviare la sacca d'aferesi al Laboratorio di manipolazione cellulare
- compila la sezione diario clinico della cartella elettronica come descritto nella procedura PO75-003 DA.

**In caso di linfocitoaferesi Autologa è obbligatorio:**

- Eseguire entro 10 giorni (dieci) dalla procedura prelievo di sangue per Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico;
- Controllare di avere inserito TUTTI gli esami sopra descritti (Gruppo Sanguigno, Esami Virologici e Sierologici di Legge (NAT), Emocromo, conta CD3+ su sangue venoso periferico) e mandatori per il SW Gestionale, insieme alla produzione etichetta SIT ed ID per Gestionale.

Alla consegna della sacca è OBBLIGATORIO accompagnarla da:

- Foglio di lavoro con Tutti i parametri (in particolare volume totale processato)
- In caso di impossibilità ad inviare foglio di lavoro elettronico, prodotto dalla macchina, UTILIZZARE registrazione di BACK-UP R75-001-3 DA (ricevuta di consegna del prodotto cellulare), con tutti i dati sopramenzionati;
- Fotocopia di Consenso alla criopreservazione e modifica genica dei Linfociti T;
- Fotocopia dell'emocromo del giorno della procedura;
- Fotocopia referto CD3+ da svp; Gruppo sanguigno e NAT (effettuati non oltre dieci giorni prima la procedura)

POPOLAZIONE PEDIATRICA E ANZIANI

Per quanto riguarda il donatore PEDIATRICO, pur seguendo le stesse modalità sopradescritte, è previsto il coinvolgimento dei referenti pediatrici (referente onco-ematologia pediatrica, pediatra ospedaliero designato).

Per il paziente anziano (> 65 anni) non è prevista alcuna modifica della procedura.

5 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO:

- Linee guida casa madre FRESENIUS HEMOCARE
- PO 75-003 DA Monitoraggio clinico
- PO 75-007 UN Cartella Clinica

6 REGISTRAZIONI UTILIZZATE

- R73-05-13 DA consenso informato fotoaferesi
- R75-001-2 DA Scheda di accompagnamento prodotto cellulare
- R75-005-3 DA raccoglitore archivio report linfocitoaferesi
- Modello aziendale richiesta esame radiologico

 	ELENCO ESAMI DI SCREENING PER IDONEITA' ALLA RACCOLTA AFERETICA DI LINFOCITI AUTOLOGHI TRAMITE SEPARATORE CELLULARE PER CAR-T	R75-051-10DA Emesso SGQ il 28/04/2020 Approvato DUO Rev.1 del 04/08/2020 Pagina 1
---	--	--

Paziente (*nome e cognome*):

Data di nascita.....Sesso.....

- CAR-T commerciale (*specificare nome*):
- Esame emocromocitometrico completo
- DD
- PT, PTT, Fibrinogeno
- Sodiema, Potassiemia, calcemia
- Azotemia, Glicemia, Creatininemia, Uricemia
- Bilirubina Totale e frazionata, Got, Gpt, LDH, Fosfatasi alcalina, Gamma-GT
- Assetto virologico: epatite A, epatite B, epatite C, CMV, Herpes virus, HIV, Toxotest, Rubeo Test, Widal Wright, Weil Felix, VRDL, EBV, TPHA, HCV-RNA, HBV-DNA, HIV-RNA
- Gruppo Sanguigno
- Elettrocardiogramma
- Sottopopolazione linfocitarie con calcolo CD3
- Test di Gravidanza

Reggio Calabria _____

Il medico responsabile
