

MANUALE PRATICO DI NUTRIZIONE PARENTERALE IN ONCOLOGIA

Maurizio Muscaritoli e Enrico Cortesi



ISBN 978-88-902925-3-8

MEDIAPRINT

MANUALE PRATICO DI NUTRIZIONE PARENTERALE IN ONCOLOGIA

Maurizio Muscaritoli e Enrico Cortesi

Indice

	Prefazione	4
	<i>Filippo Rossi Fanelli</i>	
	Introduzione al malato oncologico	6
	<i>Enrico Cortesi, Marta Mazzoli, Amelia Altavilla</i>	
	La malnutrizione nel malato oncologico	16
	<i>Maurizio Muscaritoli, Irma Kushta</i>	
	Nutrizione artificiale - concetti generali	36
	<i>Maurizio Muscaritoli, Simone Lucia</i>	
	Nutrizione parenterale nel paziente oncologico	40
	<i>Maurizio Muscaritoli, Irma Kushta</i>	
	Scelta razionale dell'accesso venoso nel malato oncologico	50
	<i>Mauro Pittiruti</i>	
	Tecnica di impianto di accessi venosi a breve, medio e lungo termine nel malato oncologico	81
	<i>Antonio La Greca</i>	
	Nursing dell'accesso venoso: gestione della medicazione e delle linee infusionali, prevenzione delle complicanze	106
	<i>Ivano Migliorini, Alessandro Emoli</i>	
	La Nutrizione Parenterale dall'ospedale al territorio: aspetti medici, tecnici, organizzativi	120
	<i>Maurizio Muscaritoli, Simone Lucia</i>	
	Preparati galenici magistrali	128
	<i>Marisa Dell'Aera</i>	
	Aspetti professionali e gestionali nell'allestimento delle formulazioni per Nutrizione Parenterale	139
	<i>Giorgio Temporin</i>	

Elenco Autori

Amelia Altavilla

UOC Oncologia B - Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Enrico Cortesi

UOC Oncologia B - Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Marisa Dell'Aera

Unità Operativa Farmacia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Bari

Alessandro Emoli

Dipartimento di Oncologia Medica UCSC Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Irma Kushta

Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza, Università di Roma

Antonio La Greca

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Policlinico "A. Gemelli" Università Cattolica, Roma

Simone Lucia

Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza, Università di Roma

Marta Mazzoli

UOC Oncologia B - Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Ivano Migliorini

U.O. Chirurgia Generale ed Endocrina, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Maurizio Muscaritoli

Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza, Università di Roma

Mauro Pittiruti

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università Cattolica del S. Cuore, Roma

Giorgio Temporin

APSS della Provincia Autonoma di Trento

S.C. Farmacia Ospedaliera - Ospedale "S. Chiara", Trento

PREFAZIONE

Filippo Rossi Fanelli

È grande la mia soddisfazione nello scrivere qualche riga di prefazione a questo “Manuale Pratico di Nutrizione Parenterale in Oncologia” e le ragioni di questo sono molteplici. Innanzitutto, perché si tratta del primo testo di questo genere, nel quale vengono affrontate in maniera esaustiva e sistematica tutte le peculiari problematiche cliniche e organizzative di questa modalità terapeutica e delle sue applicazioni nel malato oncologico. A ciò si aggiunge la considerazione che l'opera si compone dei contributi dei maggiori esperti italiani nel settore dell'oncologia, della nutrizione clinica e delle scienze infermieristiche e farmaceutiche, che hanno tra loro interagito per produrre un testo di facile consultazione, ma allo stesso tempo estremamente aggiornato ed efficace, destinato ai medici, specialisti e non, che quotidianamente si dedicano alla cura della malattia oncologica nei suoi vari aspetti.

La nutrizione artificiale, e la nutrizione parenterale in particolare, pur essendo progressivamente entrata a far parte dell'armamentario terapeutico a disposizione del medico e del malato è ancora oggi largamente sotto-utilizzata. Per molti essa rappresenta ancora un trattamento palliativo, di fine vita, destinato ai pazienti che hanno esaurito le proprie chance terapeutiche e di guarigione, quasi un viatico, per accompagnare il malato a un più sereno trapasso, garantendo fino all'ultimo afflato vitale la sicurezza e il conforto di un adeguato apporto di acqua e di cibo. La nutrizione parenterale è certamente anche questo, ma non solo questo. Pur costituendo parte integrante dei programmi di cure palliative oncologiche, essa rappresenta oggi, e sempre di più deve rappresentare, la modalità terapeutica di scelta per il supporto metabolico-nutrizionale anche nel periodo in cui le cure attive chemio- o radio-terapiche determinano l'impossibilità alla alimentazione naturale o alla nutrizione per via enterale. La disponibilità di

nuovi substrati per uso parenterale in grado di interferire con specifici pathways metabolici e molecolari testimonia poi la rapida trasformazione della nutrizione artificiale da semplice supporto a vera e propria terapia anche in campo oncologico. Molti malati oncologici sono oggi curati a domicilio con la nutrizione parenterale, nel breve o nel lungo periodo. La realizzazione del percorso di nutrizione domiciliare non solo presuppone l'esperienza del centro che prende in carico il paziente per la cura e il monitoraggio nutrizionale, ma anche la sussistenza di procedure chiare e codificate che garantiscano qualità, appropriatezza e sicurezza del trattamento domiciliare, consentendo al contempo migliore qualità di vita al paziente e un notevole risparmio di risorse economiche.

Infine, non posso non sottolineare il fatto che questo testo rappresenta il primo concreto e significativo contributo alla ormai indispensabile interazione/integrazione tra Oncologia e Nutrizione Clinica. Su questo aspetto, la Scuola romana di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, che ho il piacere di dirigere, sta da anni approfondendo la gran parte dei propri sforzi e della propria attività scientifica e clinica alla malnutrizione e alla cachessia neoplastica e ha anche fornito importanti contributi alla conoscenza dei meccanismi che sostengono alla anoressia. Malnutrizione, cachessia e anoressia neoplastica sono variabili indipendenti di sopravvivenza largamente riconosciute nel malato oncologico. Il "Percorso Parallelo" metabolico-nutrizionale per il malato oncologico da noi elaborato, ad esempio, rappresenta un promettente tentativo di "dialogo operativo" tra oncologi e nutrizionisti.

Il Manuale Pratico di Nutrizione Parenterale nel paziente oncologico ha quindi già raggiunto un obiettivo importante: quello di avere favorito e realizzato sul piano pratico l'incontro tra Oncologia e Nutrizione Clinica. Questo sinergismo, da tempo auspicato, avrà delle sicure ricadute positive sia sul piano della conoscenza di questa materia sia, di conseguenza, sulla qualità e sull'efficacia delle cure fornite ai nostri malati.

Prof. Filippo Rossi Fanelli

Ordinario di Medicina Interna
Direttore Dipartimento di Medicina Clinica
Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE AL MALATO ONCOLOGICO

Enrico Cortesi, Marta Mazzoli, Amelia Altavilla

In Italia vengono diagnosticati circa 250.000 nuovi casi di tumore l'anno; i livelli di sopravvivenza per tumore sono in linea con la media europea, ovvero la sopravvivenza a 5 anni è in media del 50%. La sopravvivenza è più alta per le donne (54% contro il 40% degli uomini), a causa della diversa distribuzione per tipi di cancro, più letali negli uomini (polmone, colon-retto, stomaco), meno severi nelle donne (mammella, colon-retto, cervice e corpo uterino).

Nei pazienti con cancro in fase metastatica le possibilità di ottenere la guarigione sono scarse: tuttavia, con un preciso trattamento integrato multidisciplinare e ritagliato sul singolo paziente, è possibile cronicizzare la malattia e controllare i sintomi a essa legati per prolungati periodi di tempo. In questo contesto l'obiettivo del medico non è la cura ma la palliazione. L'oncologo medico dispone di numerose armi a sua disposizione. Oltre ai più tradizionali chemioterapici citotossici che interferiscono con la proliferazione cellulare, oggi vengono utilizzate anche nuove terapie biologiche. Si tratta di farmaci a bersaglio molecolare, che interferiscono con i meccanismi di trasmissione del segnale all'interno della cellula tumorale.

La terapia antitumorale viene decisa in base allo stadio e all'istologia della neoplasia, seguendo le indicazioni di protocolli internazionali. Questi ultimi vengono realizzati tenendo

conto dei risultati di studi clinici randomizzati, il cui obiettivo primario è aumentare la sopravvivenza degli individui affetti da una determinata neoplasia.

La quantità di vita, nonostante sia estremamente importante, risulta insufficiente per descrivere l'outcome dei pazienti sottoposti a un determinato trattamento. Accanto alla sopravvivenza, l'oncologo moderno tiene conto anche di un secondo parametro: la qualità di vita. Per qualità di vita s'intende uno "stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente di assenza di malattia o infermità" (OMS, 1946). Ciò sottolinea come un trattamento, per essere considerato efficace, debba far vivere più a lungo e meglio il malato oncologico.

Le terapie antitumorali, infatti, sono molto spesso gravate da numerosi effetti collaterali che possono compromettere lo stato funzionale del paziente e la sua qualità di vita. L'incapacità di controllare i sintomi legati alla terapia e alla malattia può far sì che il paziente discontinui un trattamento potenzialmente utile.

Quindi il risultato della terapia dei tumori dipende in grandissima misura dall'efficacia delle terapie di supporto. Per terapia di supporto s'intende l'insieme di quei trattamenti atti a prevenire, controllare o alleviare le complicanze e gli effetti collaterali della chemioterapia, migliorando la qualità di vita dei pazienti oncologici.

Astenia, dolore, dispnea, anoressia, cachessia, diarrea, stipsi, mucosite, nausea e vomito sono alcuni dei sintomi più frequenti legati ai trattamenti oncologici. A questi si associano problemi psicologici, sociali e spirituali.

Con l'avvento dei nuovi farmaci biologici, oltre all'aumento dei tassi di sopravvivenza di numerose malattie neoplastiche, si sono aggiunte nuove tossicità, soprattutto dermatologiche

come la sindrome mano-piede, la reazione cutanea acneiforme, la depigmentazione di cute e capelli.

Compito dell'équipe medico-infermieristica è prevenire le tossicità più frequentemente causate dai trattamenti, individuarle e curarle al meglio qualora si presentino.

Terapie di supporto per fronteggiare le principali tossicità e problematiche

Nausea e vomito. Una delle vittorie della terapia di supporto è la gestione dell'emesi. Nell'immaginario comune la chemioterapia è sinonimo di nausea e vomito. Oggigiorno questi effetti collaterali sono sempre meno frequenti, grazie allo studio dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base di questi fenomeni e all'introduzione di nuovi farmaci volti a prevenirli.

La nausea e il vomito sono un'esperienza negativa per il malato che può interferire con lo stato nutrizionale del soggetto, con impatto negativo sulla qualità di vita.

L'incidenza e l'intensità di nausea e vomito dipendono dal tipo di chemioterapico utilizzato, dalla malattia da cui il paziente è affetto e dalla predisposizione individuale.

Esistono tre tipi differenti di emesi, ognuno dei quali, avendo caratteristiche particolari, richiede un diverso approccio terapeutico: emesi acuta, che insorge entro le 24 ore dalla somministrazione del chemioterapico; emesi tardiva, che si manifesta dopo 24 ore dalla somministrazione del chemioterapico e può persistere per giorni o settimane; emesi anticipatoria, che si manifesta prima della somministrazione del chemioterapico, soprattutto in soggetti che hanno sperimentato emesi acuta o tardiva nei cicli precedenti.

Inoltre i farmaci chemioterapici sono classificati in base al loro potenziale emetogeno: alto, moderato e basso.

L'insieme di tutti questi fattori, in parte dipendenti dalla terapia e in parte dal paziente, indirizzano il clinico nella scelta della terapia antiemetica più idonea: uno schema terapeutico altamente emetizzante (per esempio a base di sali di platino o antracicline) somministrato ad un malato a rischio per nausea e vomito, si baserà sull'uso di 5-HT3 antagonisti in associazione con aprepitant orale (un antagonista della sostanza P/recettore 1 per la neurochimica). Un farmaco mediamente emetizzante somministrato a un individuo a basso rischio invece potrebbe avvalersi dell'utilizzo di desametasone come antiemetico.

Dolore. Un altro sintomo molto frequente tra i pazienti oncologici è il dolore. Circa la metà dei pazienti presenta questo sintomo alla diagnosi, un paziente su tre lamenta dolore durante i trattamenti, mentre tre pazienti su quattro provano dolore con il progredire della malattia.

Nella maggior parte dei casi il dolore è causato dalla malattia per invasione dell'osso, dei nervi e delle mucose, oppure per ostruzione dei visceri. Meno frequentemente il dolore è causato da procedure mediche o chirurgiche invasive, dalla radioterapia (in maniera diretta o molto più frequentemente indiretta, ovvero per i danni tissutali che questa provoca a lungo termine) o dalla chemioterapia (flebiti, mucositi, neuropatie periferiche). Per impostare un'adequata terapia, è indispensabile valutare il dolore considerandone la sede, l'intensità, le eventuali irradiazioni, la tipologia, l'andamento temporale, i fattori scatenanti e attenuanti.

Esistono diversi tipi di dolore: nocicettivo (somatico e viscerale) e neuropatico. Il primo è causato dall'attivazione dei nocicettori che si trovano a livello somatico e viscerale, con caratteristiche di localizzazione e rappresentazione ben definite nel primo caso, meno definite nel secondo, ed è causato da una

lesione tissutale. Il dolore neuropatico invece è causato da un'alterazione della trasmissione dell'impulso lungo le afferenze somatosensoriali.

Il dolore è un'esperienza soggettiva. Per valutare l'intensità del dolore e il beneficio ottenuto con le terapie attuate, bisogna utilizzare delle scale standardizzate come la Visual Analogue Scale (scala VAS). Questa scala lineare è la rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore che un paziente crede di avvertire. L'ampiezza è rappresentata da una linea: un'estremità indica l'assenza di dolore, l'altra presenta il maggiore dolore immaginabile. Al paziente viene chiesto di tracciare, sulla linea, un segno che rappresenti il dolore provato. Questo strumento semplice e facilmente intuibile è indispensabile per la valutazione di base e per il follow-up del sintomo dolore.

Gli interventi farmacologici seguono l'approccio in tre scalini previsto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: farmaci antinfiammatori, oppioidi deboli e oppioidi forti, associati o meno ad adiuvanti.

Ovviamente anche i farmaci utilizzati nella terapia del dolore possono causare, a loro volta, effetti collaterali importanti come nausea e stipsi legata all'utilizzo degli oppioidi. Pertanto il medico che si appresta a impostare una terapia del dolore deve essere consapevole delle conseguenze che questi farmaci possono arrecare.

Tossicità ematologiche. Gli agenti chemioterapici colpiscono le cellule in rapida proliferazione. Quindi, oltre alla distruzione delle cellule tumorali, possono causare danni ai tessuti a più elevato indice proliferativo, tra cui quello maggiormente colpito è il midollo osseo.

La mielodepressione ha un impatto negativo sul paziente oncologico: astenia, aumentato rischio d'infezione, febbre, sangui-

namenti, sono solo alcune delle sue conseguenze. Inoltre, la tossicità ematologica può compromettere l'efficacia del trattamento oncologico per riduzioni o ritardi della somministrazione dei farmaci chemioterapici.

La tossicità midollare può presentarsi come anemia, neutropenia e piastrinopenia. Quest'ultima è la meno frequente e ancora oggi non esistono farmaci o fattori di crescita per la profilassi e la terapia, fatta eccezione per la trasfusione di piastrine eterologhe. Il trattamento della neutropenia e dell'anemia, invece, ha fatto grandi passi in avanti negli ultimi anni, grazie ai fattori di crescita ematopoietici. Il loro uso ormai è parte integrante di molti trattamenti chemioterapici.

I neutrofili costituiscono la prima linea di difesa dell'organismo contro gli agenti infettivi. Pertanto la neutropenia, a seconda del grado e della durata, predispone il malato oncologico alle infezioni.

Di norma si osserva neutropenia in un paziente su quattro. La gravità, la durata, in nadir (ovvero il giorno in cui i neutrofili raggiungono il valore più basso) dipendono dalle caratteristiche del paziente e della sua malattia, ma soprattutto dalle dosi e dai tempi di somministrazione della terapia.

Nella pratica clinica vengono utilizzati due tipi di fattori di crescita per i neutrofili: il G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) e il GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor).

Essi svolgono un ruolo centrale nella profilassi primaria e secondaria della neutropenia. La terapia della neutropenia febbrile, invece, si basa sull'utilizzo di antibiotici. Tuttavia l'utilizzo di fattori di crescita può essere considerato in soggetti con fattori di rischio correlati a un maggiore tasso di mortalità in presenza di neutropenia febbrile.

Così come la neutropenia, anche l'anemia dipende dalle caratte-

ristiche del paziente (malnutrizione, sanguinamenti, insufficienza renale), della malattia (infiltrazione midollare) e della terapia. Il medico che si trovi di fronte a un malato oncologico con livelli di emoglobina inferiori alla norma deve innanzitutto eseguire una valutazione clinica e laboratoristica per valutare la tipologia di anemia.

Per correggere l'anemia esistono due opzioni: la trasfusione di emazie e la terapia con agenti eritropoietici.

Di norma la trasfusione di emazie viene utilizzata nei pazienti per i quali vanno corretti, in breve tempo, i valori di emoglobina perché sintomatici o perché affetti da importanti comorbidità cardiovascolari. Inoltre l'emotrasfusione è indicata in quei pazienti affetti da cancro non in trattamento chemioterapico. L'eritropoietina, invece, è da preferire nei pazienti sintomatici che non richiedono una correzione immediata dell'anemia oppure nei pazienti asintomatici.

Supporto psicologico. Le terapie per i malati oncologici devono considerare la persona nella sua interezza, tenendo conto anche di quella che è la sfera psichica. La diagnosi di cancro interessa il paziente nella sua totalità: mette in discussione i rapporti interpersonali, dà un diverso significato alle parole malattia, terapia, morte che prima venivano considerate estranee. Le terapie provocano profondi cambiamenti della quotidianità del paziente, provocando molte volte l'interruzione della vita lavorativa. Inoltre molto spesso ci sono cambiamenti del proprio corpo che non sempre il paziente riesce ad accettare.

In sintesi, il malato oncologico si vede obbligato a crearsi un nuovo equilibrio, che non sempre riesce a trovare in maniera autonoma.

Malnutrizione. Quando l'outcome è la guarigione i problemi nutrizionali sono per lo più correlati ai trattamenti e, in molti

casi, aumentano durante la riabilitazione. Nonostante la buona prognosi di questi pazienti, la malnutrizione può ridurre la tolleranza e la compliance ai trattamenti antitumorali, compromettendone la risposta.

Nei pazienti non curabili, ancor più frequentemente, insorgono sintomi correlati alla nutrizione, come l'anoressia e la perdita di peso. Tali sintomi, oltre a favorire la precoce interruzione del trattamento antitumorale, peggiorano la qualità di vita. Dal punto di vista patogenetico il tumore può causare una riduzione dell'assunzione di cibo sia direttamente, interferendo meccanicamente con il tratto digestivo, sia indirettamente, producendo sostanze inibenti che possono agire sia sui recettori periferici che a livello ipotalamico.

In particolare la cachessia neoplastica - definita come perdita di peso maggiore del 10%, ridotto introito di cibo e infiammazione sistemica - riveste un ruolo fondamentale nel paziente con cancro per l'elevata incidenza e le rilevanti conseguenze prognostiche.

L'incidenza della cachessia varia in rapporto al tipo di tumore, essendo più alta nei pazienti con tumore pancreatico o gastrico e meno rilevante nei pazienti con tumore della mammella o linfoma non Hodgkin. In generale, una qualche perdita di peso investe dal 30 all'80% dei pazienti con cancro ed è severa, ovvero maggiore del 10%, nel 15% dei casi.

I dati epidemiologici sono complicati ulteriormente dal fatto che anche le terapie antitumorali si associano allo sviluppo dell'anoressia e alla conseguente perdita di peso.

Purtroppo la cachessia peggiora la qualità di vita dei pazienti oncologici, compromettendo il performance status e riducendo la sopravvivenza. Inoltre la malnutrizione aumenta il rischio infettivo, la tossicità legata al trattamento, i costi sanitari e compromette le risposte correlate al trattamento.

Risulta quindi necessario che l'oncologo medico non si limiti soltanto a considerare precocemente i sintomi nutrizionali del paziente oncologico, ma anticipi l'attenzione agli aspetti metabolico-nutrizionali sin dalla diagnosi di cancro, prevenendo l'insorgenza dei sintomi. Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomandano una sistematica valutazione dello stato nutrizionale in tutti i pazienti neoplastici con sintomi di malnutrizione già presenti o nei pazienti a rischio, in particolare pazienti affetti da tumori del tratto testa-collo e del tratto digerente.

L'applicazione di queste raccomandazioni impone all'oncologo medico l'offerta precoce al paziente oncologico di un counseling nutrizionale. Di conseguenza la gestione ottimale della nutrizione nel paziente oncologico deve prevedere la collaborazione di diverse figure professionali: medico oncologo, nutrizionista, infermiere professionale. Questo al fine di garantire al paziente una precoce e adeguata attenzione ai suoi problemi nutrizionali correlata con la necessità di trattamento antitumorale e con la prognosi della neoplasia.

In conclusione, l'interesse del moderno oncologo medico non deve più limitarsi allo studio delle terapie antitumorali ma deve anche essere rivolto alla ricerca clinica nell'ambito delle terapie di supporto, in particolare nutrizionale, del paziente oncologico. I progressi nelle scienze di base hanno, infatti, migliorato la nostra comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nella cachessia neoplastica, fornendo bersagli molecolari per il futuro sviluppo di nuovi farmaci. Futuri studi riguardanti fattori cellulari, neoplastici e recettoriali coinvolti nella patogenesi della cachessia favoriranno lo sviluppo di nuovi farmaci e il razionale per efficaci combinazioni terapeutiche.

Bibliografia

- Amadori D, Corli O, De Conno F et al. Libro italiano di cure palliative, Milano, Poletto Editore, 2007.
- Ferrel B et al. New standards and implications for improving the quality of supportive oncology practice. *J Clin Oncol* 2008;26:3824-3831.
- Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia, Linee Guida AIOM 2009.
- Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al. Harrison Principi di Medicina Interna. 16ª edizione. Milano, The McGraw-Hill Companies, 2007.
- Lopez M. Oncologia medica pratica, Roma, Seu, 2005.
- Standard, opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psico-oncologica, SIPO (Società Italiana di Psico-oncologia) 1998.
- Terapia antiemetica, Linee Guida AIOM 2007.

LA MALNUTRIZIONE NEL MALATO ONCOLOGICO

Maurizio Muscaritoli, Irma Kushta

Prevalenza e impatto della malnutrizione nel paziente oncologico

Ammalarsi di cancro ha un impatto fortemente negativo sullo stato nutrizionale. Più dell'80% dei pazienti neoplastici perde peso corporeo e il 20-30% di tali pazienti muore per gli effetti della malnutrizione. Frequenza e gravità della perdita di peso, associate al cancro, variano a seconda del tipo di neoplasia. L'80% dei pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale superiore e il 60% di quelli con neoplasia polmonare presentano perdita di peso già al momento della diagnosi. Una perdita di peso si verifica nel 72% delle neoplasie pancreatiche, nel 69% delle neoplasie esofagee, nel 67% delle neoplasie gastriche, nel 57% dei tumori del distretto testa-collo, nel 34% delle neoplasie del colon-retto, nel 31% dei casi di linfoma non-Hodgkin (1).

La malattia neoplastica è quindi, non a caso, la condizione clinica che viene più frequentemente associata al concetto di malnutrizione severa, fino alla cachessia (vedi Cap. 4). Questo ha, nel tempo, ingenerato l'errato concetto che nel paziente neoplastico le profonde e irreversibili alterazioni dello stato di nutrizione siano ineluttabili e facenti parte integrante del quadro clinico e della storia naturale della malattia. Inoltre per molto tempo le 'cure nutrizionali', nel paziente neoplastico, sono state identificate con le 'cure palliative' (es. nutrizione parenterale nel paziente

cosiddetto terminale). La moderna concezione delle problematiche nutrizionali del paziente neoplastico si sta decisamente affrancando da tale, ormai obsoleta, visione. Infatti i notevoli progressi compiuti dalla nutrizione clinica e dalla ricerca sperimentale e clinica nella conoscenza dei meccanismi patogenetici della perdita di peso e della cachessia secondaria al cancro stanno consentendo di realizzare un approccio sempre più razionale ed efficace per le esigenze metabolico-nutrizionali dei pazienti neoplastici, sin dalle fasi iniziali della storia naturale della malattia.

È infatti ormai largamente dimostrato che il deterioramento dello stato di nutrizione influenza negativamente la risposta al trattamento, la morbilità, la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente oncologico. La perdita di peso, infatti, è un fattore predittivo negativo indipendente di sopravvivenza nei pazienti neoplastici. Prevenire la perdita di peso, invece, porta a un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti sottoposti a radioterapia (2).

Uno studio condotto su oltre 700 pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule (SCLC), tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mesotelioma ha dimostrato che la perdita di peso corporeo all'esordio di malattia è un fattore prognostico indipendente di mortalità (3). L'efficacia della chirurgia, della chemioterapia e della radioterapia nei pazienti neoplastici, che presentano perdita di peso, risulta essere compromessa. Infatti i pazienti con calo ponderale ricevono meno chemioterapia, hanno un minor numero di risposte oggettive e sviluppano più frequenti e più gravi reazioni di tossicità dose-dipendente. I pazienti, invece, il cui peso si mantiene stabile durante il trattamento, hanno una sopravvivenza più lunga rispetto a coloro che continuano a perdere peso.

Uno studio condotto su 151 pazienti con cancro gastrointestinale e polmonare all'esordio ha mostrato una significativa correlazione tra il numero dei sintomi messi in evidenza dal questionario

impiegato (diminuzione dell'appetito, sazietà precoce, dolore, alterazioni del gusto, nausea, vomito, secchezza orale, costipazione, diarrea, alterazioni dell'odorato, mucosite orale, problemi di deglutizione) e la perdita di peso corporeo. Il più comune sintomo associato a tutti i tipi di tumore risultava essere la perdita di appetito (38%). Questo studio sottolinea la necessità di valutare i sintomi riportati dal paziente in quanto essi potrebbero essere un importante campanello d'allarme correlati alla perdita di peso corporeo e quindi al peggioramento della prognosi e della sopravvivenza dei pazienti. Ne consegue che l'accuratezza nello screening e nella valutazione nutrizionale del paziente oncologico assume un'importanza notevole sin dall'esordio della malattia (4).

In questo capitolo saranno descritti i meccanismi che concorrono alla perdita di peso, alla malnutrizione e alla cachessia nel malato oncologico. La conoscenza e la comprensione di tali meccanismi riveste una notevole importanza per la realizzazione di un approccio metabolico-nutrizionale ragionato ed efficace alla malattia neoplastica. Saranno inoltre descritti alcuni metodi per lo screening e la valutazione dello stato di nutrizione.

Patogenesi della perdita di peso e della malnutrizione in corso di neoplasia

La patogenesi della perdita di peso, della malnutrizione e della cachessia, in corso di neoplasia, è multifattoriale (5). Un ruolo determinante è svolto dall'ipofagia, cioè dalla riduzione dell'assunzione di cibo. Questa può essere secondaria alla presenza di impedimento nell'alimentazione naturale a causa di ostruzione meccanica (ad es. neoplasie del cavo orale, del distretto testa-collo, dell'esofago o dello stomaco) o degli effetti collaterali della terapia sulla mucosa del cavo orale e dell'esofago (mucosite da radioterapia o chemioterapia) o alla presenza di anoressia neoplastica.

Anoressia. L'anoressia neoplastica può essere definita come la perdita del desiderio di alimentarsi o, più modernamente, come una patologica, persistente sensazione di sazietà che interferisce negativamente sull'assunzione di cibo. Anche se spesso trascurata, l'anoressia è un sintomo assai rilevante nella gestione clinica dei pazienti affetti da cancro, contribuendo, in maniera significativa, all'insorgenza della cachessia. Circa il 50% dei malati neoplastici presenta, al momento della diagnosi, anomalie del comportamento alimentare. Nei pazienti neoplastici terminali la prevalenza dell'anoressia è compresa tra il 60% e 64%. Quando presente, l'anoressia neoplastica è di solito moderata-grave e rappresenta un problema significativo per i pazienti e i loro familiari (6).

La patogenesi dell'anoressia correlata al cancro è multifattoriale e implica la disregolazione dei segnali centrali e periferici che fisiologicamente regolano il comportamento alimentare, anche se i precisi meccanismi neurochimici sono ancora oggetto di studio. In condizioni normali l'apporto energetico è controllato dall'ipotalamo, dove i segnali periferici trasmettono informazioni sullo stato energetico e sui depositi di grasso (6). Tra questi, gli ormoni leptina e grelina sono stati inizialmente proposti come possibili fattori patogenetici. La leptina è prodotta principalmente dagli adipociti e aumenti dei suoi livelli circolanti sono associati a ridotto consumo di energia. Recentemente è stato dimostrato che sia negli animali che nell'uomo l'anoressia è presente, nonostante la normale regolazione della sintesi di leptina (7,8), in gran parte ridimensionando il ruolo di questo ormone nella patogenesi dell'anoressia neoplastica. La grelina è un peptide secreto dallo stomaco in risposta al digiuno (9). Aumenti delle concentrazioni circolanti di grelina incrementano l'appetito e stimolano l'assunzione di cibo (9). Pertanto l'anoressia potrebbe essere legata alla riduzione dei livelli circolanti di

grelina. Tuttavia la dimostrazione di aumentati livelli di grelina, sia negli animali affetti da anoressia neoplastica sia nei pazienti affetti da cachessia neoplastica (10), non ha confermato questa ipotesi. Nel loro complesso questi dati sembrano suggerire che i risultati dell'anoressia derivino da una "resistenza ipotalamica": ad esempio l'incapacità delle aree ipotalamiche coinvolte nel controllo dell'assunzione di cibo a rispondere adeguatamente ai segnali periferici. Un'altra ipotesi è che l'anoressia neoplastica potrebbe essere causata da alterazioni del sistema di trasduzione dei segnali periferici in risposte neuronali nell'ipotalamo attraverso due distinte popolazioni neuronali nel nucleo arcuato, i neuroni del circuito neuropeptide Y (NPY)/Agouti-Related Peptide (AgRP), stimolante l'assunzione energetica, e quelli del Pro-OpioMelanoCortina (POMC)/cocaina e amfetamina che regolano la trascrizione (CART), inibente l'assunzione di cibo (6). In breve l'anoressia neoplastica potrebbe essere determinata, in parte, dall'incapacità dell'ipotalamo di rispondere, in modo adeguato, ai segnali periferici, a causa dell'iperattivazione del sistema melanocortinico e della parziale inibizione della via del NPY a sua volta secondaria all'azione delle citochine pro-infiammatorie (11). D'altra parte è ben documentato che le citochine, e in particolare l'IL-1, stimolano il rilascio della serotonina ipotalamica (12). Pertanto viene ipotizzato che, nel corso del tumore, le citochine aumentino l'attività serotoninergica ipotalamica, che a sua volta contribuisce alla persistente attivazione dei neuroni POMC/CART, determinando l'insorgenza dell'anoressia e di ridotta assunzione di cibo. Nei pazienti anoressici affetti da cancro i livelli plasmatici e liquorali di triptofano, precursore della serotonina, sono aumentati rispetto ai controlli (13,14). Nel complesso i dati disponibili suggeriscono che l'aumentata disponibilità di serotonina cerebrale potrebbe costituire un altro fattore patogenetico dell'anoressia neoplastica.

La presenza e la gravità dell'anoressia possono essere messe in evidenza attraverso l'impiego di questionari atti a svelare la presenza di sintomi come la sazietà precoce, le alterazioni del gusto e la nausea. La diagnosi dell'anoressia, mediante questionari specifici, sta diventando una pratica comune ed efficace, considerando che i questionari non forniscono soltanto una valutazione qualitativa, ma permettono anche di quantificare il grado di anoressia mediante scale visivo-analogiche. Sono stati sviluppati una serie di questionari e i più frequentemente utilizzati sono il questionario della North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) e il questionario sulla Valutazione Funzionale della Terapia nell'Anoressia Cachessia (FAACT) (15). Un semplice, ma affidabile, approccio alla diagnosi dell'anoressia neoplastica si basa sull'individuazione di sintomi tali da interferire con l'assunzione di nutrienti e probabilmente correlati ai cambiamenti del controllo dell'apporto energetico nel sistema nervoso centrale (13). L'utilizzo contemporaneo di un questionario volto a rilevare la presenza di sintomi correlati all'anoressia e di una scala visiva analogica consente la diagnosi di anoressia secondaria al cancro in termini qualitativi e quantitativi (16) (Fig. 1).

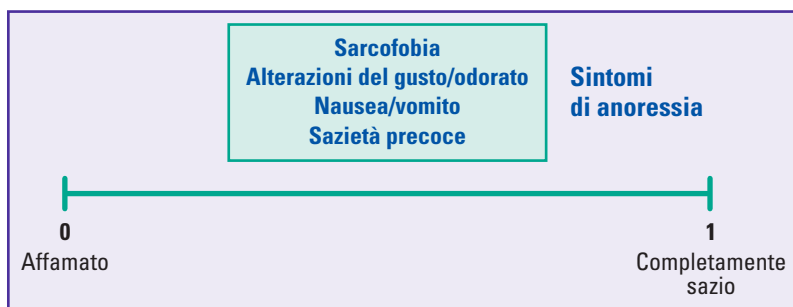


Figura 1. Rilevazione combinata quali-quantitativa dell'anoressia neoplastica (da: Laviano A. 2008; mod.).

Spesa energetica. La ridotta assunzione di alimenti non è comunque l'unica causa di malnutrizione nel paziente oncologico: un ruolo determinante è svolto dall'aumento della spesa energetica a riposo e dalle alterazioni del metabolismo intermedio. L'incremento della spesa energetica a riposo (Resting Energy Expenditure, REE), in gran parte secondaria allo squilibrio tra citochine pro-infiammatorie (Tumor Necrosis Factor- α [TNF- α], Interleuchina-1 [IL-1], Interleuchina-6 [IL-6], Interferon- γ [IFN- γ]) e anti-infiammatorie (IL-4, IL-12, IL-15), è stato per molto tempo considerato un fattore essenziale nella patogenesi della cachessia neoplastica, anche se questa concezione non è generalizzabile: va considerato, infatti, che mentre la maggior parte dei pazienti mostra ipermetabolismo, altri possono essere ipometabolici. Nei pazienti con cachessia avanzata e astenia vi è un aumento della REE, mentre la spesa energetica totale (Total Energy Expenditure, TEE) potrebbe essere ridotta in conseguenza della diminuita attività fisica (5).

Alterazioni del metabolismo intermedio. L'intolleranza ai carboidrati, la resistenza all'insulina e l'incremento della gluconeogenesi dagli aminoacidi e dal lattato sono di frequente riscontro in corso di neoplasia. La resistenza all'insulina è verosimilmente mediata da citochine come il TNF- α (17). L'inibizione del signaling dell'insulina, da parte del TNF, sembrerebbe derivare da una ridotta fosforilazione sia del recettore dell'insulina che dei Substrati del Recettore dell'Insulina (IRS-1 e IRS-29), insieme a un'ipoespressione del trasportatore del glucosio GLUT 4. La resistenza periferica all'insulina determina una sub-ottimale utilizzazione del glucosio che, in ultimo, contribuisce ad aggravare lo stato di deficit energetico periferico, particolarmente a livello del tessuto muscolare.

Alterazioni nel metabolismo dei lipidi, associati a perdita di massa di tessuto adiposo, sono comuni in corso di malattia neoplastica. Il turnover degli acidi grassi e del glicerolo è aumentato nei pazienti neoplastici e dati recenti mostrano che il tasso di ossidazione lipidico è aumentato nei pazienti che perdono peso rispetto ai soggetti che mantengono un peso stabile. La perdita della massa grassa è una caratteristica prominente della cachessia neoplastica, con perdite di massa grassa superiori all'85% quando la perdita di peso corporeo totale raggiunge il 30%. Anche il metabolismo lipidico può essere modulato dalle citochine pro-infiammatorie. Ad esempio, il TNF α , l'IL-6, IFN- γ diminuiscono l'attività della LipoProtein-Lipasi (LPL), riducendo così l'immagazzinamento dei lipidi nel tessuto adiposo (18,19). Un mediatore derivato dal tumore, il Lipid Mobilizing Factor (LMF), con identità nella sequenza aminoacidica, con la proteina plasmatica Zn- α 2-glicoproteina isolata da tumori sperimentali MAC16, ma anche dalle urine di pazienti neoplastici è stato coinvolto nella genesi della deplezione lipidica (19). È stato dimostrato che questo fattore proteico agisce direttamente sul tessuto adiposo stimolando il rilascio di acidi grassi e glicerolo attraverso un'attivazione GTP-dipendente dell'adenilato-ciclastasi. Oltre al suo ruolo nella mobilizzazione del grasso, il LMF determina l'iperespressione delle Uncoupling Protein (UCP) 2 sia nel muscolo scheletrico che nel fegato (19). Le UCP sono una famiglia di proteine della membrana mitocondriale che mediano il legame dei protoni e decrementano l'accoppiamento della respirazione con la fosforilazione dell'ADP, determinando così la produzione di calore anziché di ATP.

Perdita di massa muscolare. La perdita di massa muscolare scheletrica è, dal punto di vista clinico, la più rilevante com-

ponente della perdita di peso corporeo e della cachessia correlate al cancro. La progressiva deplezione del tessuto muscolare scheletrico è causa di astenia, ridotta funzione fisica, riduzione della qualità di vita e di progressiva inabilità. La perdita di massa muscolare può inoltre ridurre drasticamente la responsività del tumore alla chemio e radioterapia e comportare maggiore tossicità ai trattamenti (2).

Il compartimento proteico muscolare è altamente funzionale ed è in grado di accrescersi o ridursi significativamente sia in condizioni fisiologiche che patologiche, a seconda del bilancio tra i tassi di sintesi e degradazione proteica. La marcata deplezione di massa muscolare, osservabile in corso di neoplasia, riflette uno squilibrio tra i tassi di sintesi proteica e quelli di degradazione. Studi effettuati in modelli sperimentali e in pazienti affetti da cancro hanno mostrato che l'atrofia muscolare deriva da un incremento della degradazione proteica, da una riduzione della sintesi o da entrambe. L'ipermetabolismo delle proteine muscolari, comunque, in particolare delle proteine miofibrillari actina e miosina, è la caratteristica fenotipica principale e più invalidante della cachessia neoplastica. La perdita di massa muscolare implica, infatti, perdita di funzione, di autonomia e di qualità di vita del paziente. Sono stati caratterizzati quattro sistemi proteolitici nel muscolo-scheletrico in grado di contribuire alla patologica perdita di massa muscolare caratteristica della cachessia neoplastica: i lisosomi, le caspasi e le vie Ca^{2+} -dipendenti e ATP-ubiquitina dipendenti. Il relativo contributo delle diverse vie proteolitiche intracellulari alla deplezione muscolare deve comunque ancora essere chiarito, anche se è ormai chiarito che un ruolo preponderante è svolto dall'iperattivazione del sistema proteolitico ATP-dipendente della ubiquitina-proteasoma. Come si è accennato, è possibile che il cancro, oltre a causare un'iperregolazione

dei sistemi proteolitici, induca alterazioni anche in alcune delle vie coinvolte nella regolazione del normale trofismo muscolare e nella risposta ipertrofica al movimento e/o all'esercizio (5,19).

L'importanza della via di trasduzione del segnale attivata dall'Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1), nella regolazione della massa muscolare scheletrica, è, da alcuni anni, oggetto di ricerca. L'IGF-1 è un fattore di crescita anabolico che stimola la sintesi proteica e la proliferazione e la differenziazione delle cellule satelliti. È stato riportato che l'IGF-1 è in grado di esercitare un effetto anti-apoptotico sulle cellule muscolari, di sopprimere la proteolisi e di inibire il sistema ubiquitina-proteasoma (20). Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che i livelli di mRNA per l'IGF1 in ratti portatori di AH-130 ascite epatoma sono diminuiti dopo l'impianto del tumore, mentre l'espressione del recettore per l'IGF-1 mostra un pattern bifasico essendo inizialmente ridotta e aumentando marcatamente in seguito, verosimilmente come fenomeno compensatorio alla riduzione dell'espressione di IGF-1 (21).

Ruolo dei fattori umorali nella perdita di massa muscolare. Il ruolo dei alcuni fattori umorali nella patogenesi delle alterazioni molecolari, biochimiche, metaboliche e fenotipiche osservabili in corso di neoplasia è oggi largamente riconosciuto. Questi fattori sono suddivisi in due classi generali: la prima classe è rappresentata da fattori che sono ritenuti essere prodotti e secreti dalle cellule tumorali. Tra questi, il LMF di cui si è già fatto cenno per suo ruolo nella deplezione lipidica, e il fattore inducente la proteolisi (Proteolysis-Inducing Factor, PIF) di origine tumorale che è una glicoproteina sulforilata di 24 kDa in grado di promuovere la cachessia attraverso la sua capacità di indurre degradazione proteica nel tessuto muscolare, in

particolare incrementando l'attività degradativa nel sistema della ubiquitina-proteasoma (19). La seconda classe di fattori è rappresentata dalle citochine pro-infiammatorie TNF- α , IL-1, IL-6, IFN, sintetizzate dalle cellule immunitarie dell'ospite in risposta al tumore (18). Di queste citochine, il TNF- α è quella più ampiamente studiata e che si è dimostrata sufficiente per indurre il fenotipo cachettico nel cancro. Tuttavia il suo ruolo nella perdita di massa muscolare è meno chiaro. Infatti, sebbene la somministrazione di TNF- α negli animali porti a una riduzione della massa muscolare (22), altri studi non sono stati in grado di dimostrare alcuna deplezione delle proteine muscolari quando colture cellulari muscolari venivano trattate con tale citochina (23). Il trattamento con TNF- α di miotubi in coltura ha inoltre dimostrato un piccolo effetto sulla regolazione della catena pesante della miosina, considerata un buon marker di perdita di massa muscolare (24). Al contrario, altri ricercatori in simili condizioni sperimentali hanno notato una riduzione dei livelli di miosina dopo esposizione al TNF- α (25). Tale apparente discrepanza suggerisce che ulteriori fattori procachettici possano agire in aggiunta o in combinazione con il TNF- α per regolare la perdita di massa muscolare. Infatti ripetute somministrazioni di IL-1 negli animali hanno dimostrato di determinare una ridistribuzione delle proteine somatiche (26). Anche la IL-6 è fortemente implicata nell'indurre il fenotipo cachettico nel cancro, probabilmente attraverso l'attivazione della sintesi di proteine di fase acuta nel fegato. In un modello di cachessia neoplastica, in topi knockout per l'IL-6, la perdita di massa muscolare è fortemente attenuata in confronto ai tumori portatori di delezioni geniche per TNF- α , IL-1 o IFN (17). Infine tumori che esprimono IFN indicano un ruolo, per tale citochina, nel catabolismo muscolare. Mentre rimane da definire se tali citochine siano, da sole, sufficienti a indurre

degradazione del tessuto muscolare in corso di neoplasia, appare giustificato il tentativo farmacologico o farmaco-nutrizionale di attenuare la risposta infiammatoria sistemica al fine di ridurre i suoi effetti negativi a carico dei compartimenti tissutali dell'ospite (27).

Da ultimo non va dimenticato l'impatto negativo che la terapia (radio-terapia, chemioterapia) può avere sullo stato di nutrizione attraverso differenti meccanismi. Anoressia, nausea, vomito, diarrea, sono sintomi frequenti in corso di terapia oncologica, che interferiscono negativamente sull'assunzione di cibo. Inoltre la mucosite, quando localizzata a livello orosofageo e intestinale, riduce fortemente la capacità di alimentarsi a causa della sensazione di bruciore o di dolore a livello dalla bocca e del faringe; dall'altra, quando localizzata a livello dell'intestino, ostacola l'assorbimento dei nutrienti e ne favorisce la perdita, soprattutto di acqua ed elettroliti, a causa della diarrea (28).

Valutazione dello stato nutrizionale nel paziente oncologico

Sorprendentemente la sensibilità nei confronti della malnutrizione nel paziente oncologico ospedalizzato o domiciliare è ancora estremamente limitata tra gli operatori sanitari. Il riconoscimento precoce dei segni e sintomi di malnutrizione o pre-cachessia è invece essenziale nel percorso di cura di questi pazienti. Lo stato nutrizionale del paziente oncologico deve essere valutato all'esordio della malattia e regolarmente monitorato durante l'iter terapeutico, per identificare i pazienti malnutriti o a rischio di diventarlo, che necessitano di un supporto metabolico-nutrizionale (29).

La semplice registrazione della perdita involontaria di peso corporeo, rispetto al peso abituale, riveste un ruolo assai rilevante nella valutazione nutrizionale in oncologia. Una perdi-

ta di peso $>5\%$ negli ultimi tre mesi è considerata clinicamente significativa, mentre la perdita $\geq 10\%$ è sufficiente per sospettare la presenza di cachessia. La rilevazione del peso corporeo è quindi fortemente consigliata, da rilevare settimanalmente nel paziente ricoverato e ad ogni controllo programmato nel paziente ambulatoriale.

La rilevazione dell'Indice di Massa Corporea (IMC, espresso dal rapporto tra il peso [kg] e il quadrato dell'altezza [m]) non deve invece essere considerato un indicatore attendibile dello stato di nutrizione nel paziente oncologico. Due tipici esempi sono rappresentati dai soggetti affetti da magrezza costituzionale e dai soggetti obesi che, pur avendo perduto molti chilogrammi, rimangono sovrappeso. Nel primo caso un IMC basso rappresenta lo stato normale di quel soggetto, mentre nel secondo caso l'IMC rimane nei valori alti pur in presenza di significativo calo ponderale. In altre parole, mentre un IMC basso (18,5-18) non necessariamente indica uno stato di malnutrizione, valori di IMC elevati (>25) potrebbero persino celare uno stato di cachessia già in atto.

L'obiettivo dello screening e della valutazione nutrizionale nel paziente oncologico è quello di predire l'effetto dello stato nutrizionale sull'outcome e di pianificare il più adeguato programma di supporto metabolico-nutrizionale (30). A tal fine sono state messe a punto alcune associazioni standardizzate di indici, al fine di consentire la formulazione di un punteggio valutativo. Quello di più comune impiego nel paziente oncologico è la versione modificata del Subjective Global Assessment (SGA), denominato Patient-Generated SGA (PG-SGA) (31,32). Il SGA classico comprende la raccolta di dati anamnestici (calo ponderale, introito alimentare, sintomi gastrointestinali, diagnosi, capacità funzionale) e un esame obiettivo delle masse muscolari, della massa grassa e della presenza di edema (32). I

limiti del SGA sono rappresentati da una possibile eccessiva complessità per indagini di screening in caso di risorse limitate e dalla possibile incompletezza legata alla mancanza di indici obiettivi dello stato di nutrizione; tuttavia esso risulta un valido strumento attraverso cui identificare i pazienti malnutriti.

La versione modificata, il PG-SGA (26,27), è stata testata, con dimostrata efficacia, in vari studi su campioni di pazienti oncologici e prevede che il paziente compili la prima parte dello strumento che contiene le seguenti aree di indagine:

- peso e altezza al momento della visita e perdita di peso percentuale nel periodo precedente (2 settimane, 1 mese o 6 mesi);
- valutazione degli apporti quantitativi e qualitativi di cibo;
- sintomi che il paziente ha lamentato (perdita di appetito, nausea, vomito, stipsi, alterazioni del gusto e dell'olfatto);
- attività fisica.

A questo segue la valutazione dello specialista attraverso l'esame obiettivo, lo stadio di malattia, i fattori di stress metabolico. Il punteggio classifica il paziente in 3 aree:

- A) non malnutriti/ben nutriti;
- B) moderatamente malnutriti o sospetti;
- C) gravemente malnutriti.

Altri strumenti utilizzabili per lo screening e la valutazione nutrizionale sono il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (30) e il Nutritional Screening Tool-2002 (NRS-2002) (30). Il MUST fu creato dal BAPEN (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) ed è correntemente usato in molte tipologie di pazienti, ma non ancora validato nei pazienti oncologici; esso valuta l'IMC (adattato nei casi limite), la perdita di peso nei 3-6 mesi precedenti, lo stato di malattia con la conseguente suddivisione dei soggetti in categorie di rischio con un punteggio (basso, medio e alto rischio nutrizionale). L'NRS 2002 è uno strumento creato per i servizi ospedalieri che contiene le componenti

nutrizionali del MUST e in aggiunta a questo il livello di gravità della malattia che indica un aumento delle richieste nutrizionali (Tab. I).

In ogni caso, quale che sia lo strumento utilizzato, la valutazione nutrizionale del paziente dovrebbe essere effettuata periodicamente e inserita all'interno della valutazione multidimensionale prevista dal "percorso parallelo metabolico-nutrizionale", illustrato nella figura 2.

Il "percorso parallelo metabolico-nutrizionale" nel paziente oncologico si articola parallelamente a quello delle cure oncologiche. L'inizio del "percorso parallelo" coincide con la diagnosi di neoplasia. Il percorso prevede periodiche rivalutazioni e l'interazione con lo specialista in oncologia che ha in carico il paziente.

Nome	Rif. bibliografico
• Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)	31,32
• Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	30
• Nutritional Risk Screening - 2002	30

Tabella I. *Strumenti utilizzabili per lo screening e la valutazione nutrizionale.*

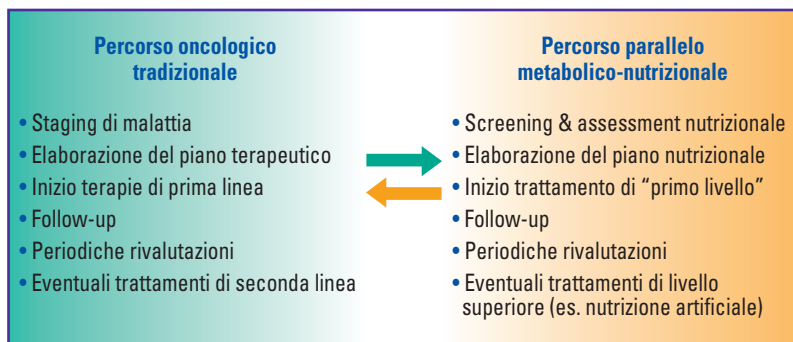


Figura 2. *Il "percorso parallelo" (da: Muscaritoli M. 2010; mod.).*

• Anamnesi clinica e nutrizionale
• Registrazione stadio di malattia
• Esame obiettivo generale
• Valutazione anoressia (questionario classico, VAS, FAACT 12)
• Valutazione funzionale: hand-grip test; spirometria (opzionale)
• Misurazioni antropometriche (peso, altezza, BMI, perdita di peso)
• Esami di laboratorio:
a) indici nutrizionali (pre-albumina)
b) indici infiammatori (es: VES, Proteina C-Reattiva, PCR)
• Composizione corporea; spesa energetica: BIA; calorimetria (opzionale)
• Valutazione qualità di vita (EORTC QLQ C-30) (33)
• Valutazione psicologica (sugerita)
• Prescrizione appropriato intervento metabolico-nutrizionale
• Programmazione follow-up

Tabella II. *Le componenti del “percorso parallelo” (da: Muscaritoli M. 2010; mod.).*

Figura professionale	Ruolo
Medico	Anamnesi, esame obiettivo, valutazione anoressia, prescrizione del trattamento nutrizionale e/o dei farmaci
Infermiere	Valutazione dello stato di nutrizione, nursing
Dietista	Anamnesi nutrizionale, analisi del diario alimentare, elaborazione del piano nutrizionale
Psicologo	Valutazione psicologica, terapia motivazionale

Tabella III. *Figure professionali previste dal percorso parallelo e loro possibile ruolo integrato.*

Le componenti di tale percorso metodologico sono riportate nella tabella II.

È evidente che quella che viene effettuata all'interno del percorso parallelo è una valutazione multidimensionale del

paziente oncologico, finalizzata all'elaborazione di un piano di intervento metabolico-nutrizionale appropriato alle sue specifiche esigenze. La valutazione multidimensionale del percorso parallelo presuppone pertanto la partecipazione di diverse figure professionali, riportate nella tabella III.

Bibliografia

1. DeWys et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *The American Journal of Medicine* 1980;69(4):491-497.
2. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancy? *European Journal of Cancer* 1998;34(4):503-509.
3. Ross PJ, Ashley S, Norton A et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-1911.
4. Khalid U, Spiro A, Baldwin C et al. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer* 2007; 15:39-46.

5. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006;42(1):31-41.
6. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686-694.
7. Bing C, Taylor S, Tisdale MJ et al. Cachexia in MAC 16 adeno-carcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic NPY. *J Neurochem* 2001;79:1004-1012.
8. Mantovani G, Maccio A, Mura L et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000;78:554-561.
9. Inui A, Asakawa A, Bowers CY et al. Ghrelin, appetite and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004;18:439-456.
10. Laviano A, Meguid MM, Inui A et al. Therapy Insight: cancer anorexia-cachexia syndrome - when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158-165.
11. Torelli GF, Meguid MM, Moldawer LL et al. Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats. *Am J Physiol* 1999;277:R850-R855.
12. Shintani F, Kanba S, Nakaki T et al. Interleukin-1beta augments release of norepinephrine, dopamine and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *J Neurosci* 1993;13:3574-3581.
13. Rossi Fanelli F, Cangiano C, Ceci F et al. Plasma tryptophan and anorexia in human cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:89-95.
14. Cangiano C, Cascino A, Ceci F et al. Plasma and CSF tryptophan in cancer anorexia. *J Neural Transm (Gen Sect)* 1990;81:225-233.
15. Ribaldo JM, Cella D, Hahn EA et al. Re-validation and shortening of the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire. *Qual Life Res* 2000;9:1137-1146.
16. Laviano A, Molfino A, Cascino A, Rossi Fanelli F. L'anoressia secondaria e la perdita di appetito. *Medici Oggi* 2008;12, 7:28-32.
17. Cahlin C, Korner A, Axelsson H et al. Experimental cancer cachexia: the role

of host-derived cytokines interleukin (IL)-6, IL-12, INF γ , and TNF α evaluated in gene knockout, tumor-bearing mice on C57 Bl background and eicosanoid-dependent cachexia. *Cancer Res* 2000;60:5488-5493.

18. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med Res Rev* 1999;19:223-248.

19. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nature Rev Cancer* 2002;2:862-871.

20. Muscaritoli M, Bossola M, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Therapy of muscle wasting in cancer: what is the future? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:459-566.

21. Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R674-R683.

22. Goodman MN. Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Amer J Physiol* 1991;260:E727-E730.

23. Moldawer LL, Svaninger G, Gelin J, Lundholm KG. Interleukin 1 and tumor necrosis factor do not regulate protein balance in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1987;253:C766-C773.

24. Ladner KJ, Caligiuri MA, Guttridge DC. Tumor necrosis factor-regulated biphasic activation of NF-kappa B is required for cytokine-induced loss of skeletal muscle gene products. *J Biol Chem* 2003;278:2294-2303.

25. Li YP, Reid MB. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. *Amer J Physiol* 2000;279:R1165-R1170.

26. Fong Y, Moldawer LL, Marano M et al. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *Amer J Physiol* 1989;256:R659-R665.

27. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010;15:200-211.

28. Shafi MA, Bresalier RS. The gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:629-647.

29. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2010 Jul 2 [Epub ahead of print].

30. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical

Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22: 415-421.

31. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S15-S19.

32. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785

33. http://www.clinicalresearch.nl/portec3/Quality_of_life_questionnaire_PORTEC3_Italian.pdf

NUTRIZIONE ARTIFICIALE CONCETTI GENERALI

Maurizio Muscaritoli, Simone Lucia

Cos'è la nutrizione artificiale?

La nutrizione artificiale (NA) è un trattamento medico mediante il quale è possibile soddisfare i fabbisogni nutrizionali di pazienti non in grado di alimentarsi sufficientemente per la via naturale (per os). In questo senso la NA deve essere considerata un trattamento medico, non farmacologico, di tipo sostitutivo (come la dialisi o la ventilazione meccanica) in quanto si sostituisce, temporaneamente o permanentemente, a una funzione fisiologica, in questo caso l'alimentazione naturale, quando essa viene preclusa in tutto o in parte, a causa di una sottostante condizione di malattia o dagli esiti di una pregressa patologia (1-3).

Quanti tipi di NA esistono?

La NA si differenzia in parenterale ed enterale. Con la nutrizione parenterale (NP) i nutrienti (acqua, glucosio, aminoacidi, lipidi, elettroliti, vitamine, oligoelementi), preparati dall'industria farmaceutica e adeguatamente miscelati, sono somministrati direttamente nella circolazione sanguigna attraverso una vena periferica o attraverso una vena centrale di grosso calibro, mediante l'impiego di cannule o cateteri venosi.

Con la nutrizione enterale (NE), i nutrienti (derivati da alimenti naturali o a preparazione industriale) sono somministra-

ti direttamente nella via digestiva, a livello dello stomaco, del duodeno o del digiuno, mediante l'impiego di apposite sonde inserite dal naso, dalla bocca o attraverso stomie confezionate all'uopo (sondino naso-gastrico, naso digiunale, gastrostomia percutanea endoscopica [PEG] o digiunostomia). Esistono prodotti per NE, denominati diete-formula, di tipo standard o specifici per patologia, in grado di soddisfare al meglio i fabbisogni metabolico-nutrizionali di pazienti affetti da diverse patologie acute e croniche (1).

Quali sono le finalità della NA?

In generale, la NA rappresenta la terapia di elezione per la malnutrizione proteico-energetica secondaria a uno stato di malattia costituendosi altresì come un efficace trattamento preventivo. Quando si prevede che l'alimentazione naturale sarà temporaneamente preclusa o insufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali, la somministrazione della NA è indicata per attenuare le conseguenze negative sullo stato nutrizionale. Questa indicazione è ancora più stringente in presenza di malattie associate a un aumentato metabolismo (ipercatabolismo). Le condizioni cliniche nelle quali è indicato il ricorso alla NA sono riportate nelle linee guida emanate dalle società scientifiche del settore (1,4). Tali indicazioni sono state recepite e condivise dal Ministero della Salute italiano.

Chi prescrive la NA?

Sia la NP che la NE devono essere prescritte, attuate e monitorate secondo precisi protocolli atti ad assicurare l'appropriatezza, la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Poiché la NA è, a tutti gli effetti, un trattamento medico fornito a scopo terapeutico o preventivo, essa deve essere prescritta e monitorizzata dal medico, in collaborazione con altre figure professio-

nali come l'infermiere e il dietista (1,4). Esiste ampio consenso nel ritenere che la NA non è una misura ordinaria di assistenza (come lavare o imboccare il malato non autosufficiente). Come tutti i trattamenti medici, la NA ha indicazioni, controindicazioni ed effetti indesiderati. L'attuazione della NA prevede il consenso informato del malato o del suo delegato, secondo le norme del codice deontologico (2).

Dove può essere praticata la NA?

La NA è praticata in ospedale e anche a domicilio (nutrizione artificiale domiciliare, NAD) se le condizioni cliniche e metaboliche del malato consentono la prosecuzione del trattamento al di fuori dell'ospedale. La NA è impiegata nell'ambito delle cure riservate a pazienti con patologie spesso assai differenti per eziologia, patogenesi e prognosi. È compito del Servizio Sanitario Nazionale garantire l'erogazione della NA in ambito ospedaliero e domiciliare nel rispetto delle riconosciute indicazioni a questo trattamento medico (1). La NA è un trattamento medico che può consentire la sopravvivenza utilizzando tecnologie a costo relativamente contenuto. Essa si presta, pertanto, al trattamento di pazienti anche per lunghi periodi di tempo (NAD di lunga durata, o long-term). Tale approccio si è dimostrato sicuramente efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti affetti da patologie la cui prognosi risulta significativamente dipendente dal deterioramento dello stato di nutrizione e dall'insorgenza di una condizione di malnutrizione, che si instaura a seguito della preclusa o insufficiente alimentazione per via naturale (ad esempio: pazienti con sindrome da intestino corto e insufficienza intestinale cronica benigna). In questi pazienti la NA va considerata come una vera e propria terapia "salvavita" (1,2,4).

Bibliografia

1. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. RINPE, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002. 20: S5, S1-S171. http://www.sinpe.it/Linee_guida_sinpe_na_ospedaliera.pdf
2. Precisazioni in Merito alle Implicazioni Bioetiche della Nutrizione Artificiale. Documento elaborato dal Consiglio Direttivo e dalla Commissione di Bioetica della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale. Nutritional Therapy & Metabolism - SINPE News / Gennaio-Marzo 2007: 2-9.
3. Alimentazione e Nutrizione in Parole. Glossario di Alimentazione e Nutrizione Umana. Federazione delle Società Italiane di Nutrizione (FeSIN) in collaborazione con Segretariato Sociale RAI 2010. <http://www.sinu.it/documenti/Glossario%20FeSIN%20Alimentazione%20e%20nutrizione%20in%20parole.pdf>
4. ESPEN Guidelines: <http://www.espen.org/espenguidelines.html>

NUTRIZIONE PARENTERALE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Maurizio Muscaritoli, Irma Kushta

Il percorso parallelo

Un approccio moderno e razionale alla malattia neoplastica deve prevedere la realizzazione di un “percorso parallelo” metabolico-nutrizionale che si sviluppi accanto a quello oncologico. Il percorso oncologico si basa sulla diagnosi e stadiazione del tumore, l'elaborazione di un piano terapeutico, l'inizio di terapie di prima linea, un follow-up, rivalutazioni periodiche ed eventuali trattamenti di seconda linea. Il “percorso parallelo” metabolico-nutrizionale è composto da screening e valutazione nutrizionale, elaborazione del piano nutrizionale, inizio di un trattamento di “primo livello”, follow-up con rivalutazioni periodiche ed eventuali trattamenti di livello superiore. Tale percorso si propone di offrire, al paziente, un *continuum* di cure metabolico-nutrizionali appropriate a ogni fase della malattia oncologica che prevedano, senza soluzione di continuità, il counseling nutrizionale, l'elaborazione di diete per os appropriate, integrate o supplementate, il ricorso ai supplementi nutrizionali orali, l'impiego di farmaci o nutrienti con azione oressigenica o anticatabolica, fino all'impiego della nutrizione artificiale enterale o parenterale. Il percorso parallelo metabolico-nutrizionale prevede quindi interventi multimodali e multiprofessionali (medico, dietista, infermiere, psicologo) secondo un piano di azioni codificate, coordinate e continuative (1).

La finalità del percorso parallelo metabolico-nutrizionale è quindi fondamentalmente quella di mantenere lo stato di nutrizione, prevenire la malnutrizione, rallentare l'evoluzione della pre-cachessia verso la cachessia neoplastica.

Pre-cachessia e cachessia

La pre-cachessia è uno stato di lieve riduzione del peso corporeo antecedente la cachessia vera e propria. I criteri di definizione di tale entità nosologica sono sia generali che malattia-specifici. Essi comprendono la presenza di una sottostante condizione di malattia (es. cancro), una perdita di peso involontaria in 6 mesi $\leq$ 5% del peso corporeo abituale prima della malattia, presenza di anoressia e/o un introito alimentare $< 70\%$ di quello stimato, la presenza di infiammazione sistemica cronica o ricorrente (livelli della proteina C reattiva $>$ limite superiore di normalità). Iniziali alterazioni metaboliche, come ad esempio la ridotta tolleranza ai carboidrati, sono anch'esse indicative di una possibile condizione di pre-cachessia, se associate ai criteri sopra indicati (2). La cachessia è invece modernamente definita come una sindrome multifattoriale caratterizzata da marcata perdita di peso corporeo, massa grassa e massa magra e aumentato catabolismo proteico, dovuta a una sottostante condizione di malattia, come ad esempio il cancro.

La cachessia è clinicamente rilevante in quanto aumenta il rischio di morbosità e mortalità. I fattori che contribuiscono all'insorgenza della cachessia sono l'anoressia e le alterazioni metaboliche, lo stato infiammatorio sistemico, l'aumentata proteolisi muscolare, l'alterato metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine, legate all'azione di fattori pro-cachettizzanti di derivazione tumorale o prodotti dall'ospite. La riduzione dell'introito energetico-calorico, dovuta all'ostruzione del tratto gastrointestinale, al malassorbimento secondario ai trattamenti anti-neoplastici, al vomito, alla nausea, al dolore, alla stessa anoressia neoplastica,

concorrono comunque, in maniera determinante, alla patogenesi della cachessia. La cachessia neoplastica determina astenia, riduzione di efficienza della muscolatura respiratoria con dispnea, aumentato rischio di infezioni respiratorie, riduzione dell'attività fisica, scadimento della qualità di vita e aumentata mortalità. Per molto tempo la cachessia neoplastica è stata considerata un evento tardivo nella storia naturale dei pazienti neoplastici; tuttavia, sulla base delle più recenti acquisizioni, si può dire che le alterazioni metaboliche, biochimiche e molecolari, responsabili delle caratteristiche fenotipiche della cachessia, sono spesso già presenti al momento della diagnosi di neoplasia, anche in assenza di significativa perdita di peso corporeo. Per tali motivi la cachessia neoplastica deve essere considerata un "fenomeno precoce". La ricerca clinica sta progressivamente consentendo di comprenderne i meccanismi molecolari al fine di mettere a punto strategie preventive e curative che possano ridurre la prevalenza, la gravità e l'impatto sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza (2).

Nutrizione parenterale nel paziente oncologico

Un programma di intervento metabolico/nutrizionale ben strutturato dovrebbe essere iniziato precocemente, in parallelo con il piano diagnostico-terapeutico per la neoplasia, al momento stesso della diagnosi. Il "percorso parallelo" prevede la sistematica valutazione delle condizioni cliniche del paziente, consentendo l'elaborazione di un programma metabolico-nutrizionale e/o farmacologico personalizzato in relazione al tipo e alla fase di malattia (1). In questo contesto la nutrizione artificiale (NA) trova precise e codificate indicazioni.

La nutrizione parenterale (NP) offre la possibilità di incrementare o garantire il supporto nutrizionale in pazienti neoplastici in cui l'alimentazione naturale è inadeguata e la nutrizione enterale non è realizzabile, è controindicata o non è accettata dal paziente.

Molte indicazioni alla NP nel paziente oncologico sono parallele a quelle della nutrizione enterale (perdita di peso o riduzione dell'introito di cibo per più di 7-10 giorni) e non differiscono sostanzialmente da quelle per le malattie benigne (3).

Gli obiettivi dell'impiego della NP nel paziente oncologico sono riassunti nella tabella I.

Il supporto nutrizionale dovrebbe essere iniziato se il paziente è malnutrito o se si prevede che egli sarà incapace di alimentarsi adeguatamente per più di 5-7 giorni o nel caso in cui sia previsto un introito alimentare $<60\%$ della spesa energetica stimata per più di 10 giorni. In tali situazioni, se il supporto nutrizionale non può essere effettuato attraverso la via enterale, esso deve essere fornito in vena. Una NP supplementare dovrebbe colmare la differenza tra l'introito enterale/orale effettivo e le richieste stimate (4). Quando l'apporto nutrizionale orale/enterale diminuisce, la supplementazione tramite la NP è associata a un significativo aumento della massa grassa corporea, a un miglioramento del bilancio energetico ed a una maggiore capacità di esercizio. Non vi è indicazione alla NP se l'introito nutrizionale, mediante la via orale/enterale, risulta essere adeguato. La NP perioperatoria è raccomandata nei pazienti malnutriti, candidati alla NA, quando la nutrizione enterale non sia possibile. La NP non va utilizzata nei pazienti neoplastici ben nutriti (4).

- Stabilizzazione/miglioramento dello stato nutrizionale
- Prevenzione/riduzione della perdita di peso
- Prevenzione della evoluzione della pre-cachessia in cachessia
- Aumento della compliance ai trattamenti anti-neoplastici
- Controllo di alcuni effetti collaterali delle terapie anti-neoplastiche
- Miglioramento della qualità di vita

Tabella I. *Finalità della NP nel paziente oncologico.*

Durante chemioterapia, radioterapia o terapia combinata l'uso routinario della NP non è raccomandato. Se i pazienti sviluppano una tossicità gastrointestinale da chemioterapia o radioterapia, la NP a breve termine è di solito meglio tollerata e più efficace della nutrizione enterale al fine di ristabilire la funzione intestinale e prevenire il deterioramento nutrizionale (4).

Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), la NP dovrebbe essere riservata a quelli con grave mucosite, ileite e vomito intrattabile secondari al regime terapeutico di condizionamento ad alte dosi (5). Alcune unità operative iniziano la NP il primo giorno antecedente il trapianto e la mantengono per 15-20 giorni. In altri centri, invece, la NP viene iniziata una volta che l'alimentazione orale si riduce sotto il 60-70% delle richieste per 3 giorni. La sospensione della NP è presa in considerazione quando i pazienti sono capaci di tollerare la nutrizione per via orale/enterale per almeno il 50% delle richieste (6). Qualche volta la NP a lungo termine è raccomandata nei pazienti neoplastici incurabili, ipofagici/subostruiti con un aumentato rischio di morte a causa della malnutrizione piuttosto che della malattia sottostante (7). Nell'insufficienza intestinale la NP a lungo termine dovrebbe essere offerta se la nutrizione enterale è insufficiente, se la sopravvivenza attesa in seguito alla progressione del tumore è più lunga di 2-3 mesi, se il Karnofsky performance status è ≥ 50 , se è ragionevole ritenere che la NP possa stabilizzare o migliorare lo stato generale e la qualità di vita, se il paziente desidera questa modalità di supporto nutrizionale (4).

Va sottolineato che la NP può mantenere o migliorare lo stato nutrizionale nei pazienti neoplastici solo se la deplezione nutrizionale non è estrema, vale a dire solo se il paziente non è in uno stato di avanzata cachessia. Nei pazienti che stanno perdendo peso a causa di un insufficiente apporto alimentare, il supporto nutrizionale artificiale dovrebbe essere fornito per mantenere lo stato nutri-

zionale o almeno prevenire ulteriore deterioramento nutrizionale. Questo potrebbe anche contribuire al mantenimento di una migliore qualità di vita (4). In ogni caso, il miglioramento dello stato nutrizionale è di solito modesto ed è maggiormente atteso quando la perdita di peso è principalmente dovuta all'ipofagia. Nei pazienti in fase avanzata di malattia e con cachessia grave, tuttavia, va tenuto presente che la limitata risposta alla NP riflette più la presenza di alterazioni metaboliche caratteristiche della sindrome cachettica (o semplicemente la breve durata del supporto nutrizionale) piuttosto che l'inadeguatezza del regime nutrizionale (8). Nei pazienti neoplastici che presentano uno stato di marcata infiammazione sistemica appare estremamente difficile ristabilire del tutto l'anabolismo proteico. In questa situazione, in aggiunta agli interventi nutrizionali, sono raccomandati interventi farmacologici al fine di modulare la risposta infiammatoria (9).

Bisogna in ultimo ricordare che la NP probabilmente alimenta il tumore. Questa considerazione non dovrebbe però avere nessuna influenza sulla decisione di supportare nutrizionalmente i pazienti neoplastici quando la NP sia clinicamente indicata. Sebbene la NP fornisca nutrienti al tumore oltre che all'ospite, non c'è nessuna prova che questa abbia effetti deleteri sulla prognosi (10).

Fabbisogni e substrati nutrizionali

Il fabbisogno azotato dei pazienti oncologici neoplastici non può essere determinato con certezza. Le raccomandazioni vanno da un minimo apporto aminoacidico di 1 g/kg al giorno a un massimo di 1,2-2 g/kg al giorno (4).

Come regola generale, se la spesa energetica non può essere misurata individualmente, si può stimare che i fabbisogni energetici dei pazienti oncologici siano simili a quelli dei soggetti sani, vale a dire 20-25 kcal/die per i pazienti allettati e 25-30 kcal/die per i pazienti ambulatoriali.

L'impiego di NP a prevalenza glicidica può causare un bilancio idro-salino positivo. L'insulina, un potente ormone antidiuretico e antina-triuretico, è il mediatore più probabile di tale effetto. Inoltre è noto che le cellule neoplastiche utilizzano preferenzialmente il glucosio, mentre nei tessuti dell'ospite i lipidi sono efficientemente mobilizza-ti e utilizzati come risorsa energetica e l'ossidazione e l'utilizzazione dei lipidi esogeni risulta aumentata (11). Pertanto, anche se i benefi-ci derivanti dall'incremento delle calorie lipidiche non sono stati definitivamente documentati, la quota calorica derivante da lipidi può essere aumentata al 35%-50% delle calorie non proteiche.

La maggioranza dei pazienti neoplastici ambulatoriali e ospedali-zati che necessitano di NP per un breve periodo (pazienti chirurgi-ci, pazienti che richiedono riposo intestinale per gravi effetti colla-terali legati alla chemioterapia o all'irradiazione ecc.) non necessita-no di specifiche formulazioni nutrizionali (4,12). Particolare atten-zione bisogna porre ai pazienti con cachessia franca che necessita-no della NP per varie settimane, in quanto tali pazienti presentano alterazioni del metabolismo dei substrati energetici. Considerazioni cliniche e fisiopatologiche suggeriscono un sostanziale beneficio nell'uso di formulazioni ricche in lipidi (50% dell'energia non-pro-teica) rispetto alle formulazioni convenzionali (11) (Tab. II).

	MIN	MAX
Calorie (kcal/kg/die)	20-25	25-30
AA (g/kg/die)	1-1,2	2
Glucosio (%)	50	60-70
Lipidi (%)	30-40	50
Micronutrienti	Dose minima raccomandata per soggetti sani	ND
AA=aminoacidi		

Tabella II. *Apporti nutrizionali consigliati nella NP per il paziente oncologico.*

Molti dei pazienti neoplastici che richiedono la NP a lungo termine sono cachettici e ipofagici a causa dell'ostruzione intestinale dovuta a carcinosi peritoneale. Spesso tale condizione è associata a espansione del volume extracellulare e l'ulteriore somministrazione di glucosio potrebbe precipitare un'effusione peritoneale che potrebbe comportare la sospensione della NP. Un rapporto energetico lipidi-glucosio 1:1 potrebbe essere un approccio standard in tale situazione e rapporti più alti possono essere tentati quando effusioni peritoneali e pleuriche impongano la somministrazione di elevate quantità di calorie in volumi di fluidi ridotti (13). Gli effetti collaterali riportati con le emulsioni di trigliceridi a lunga catena (LCT) si verificano principalmente quando i tassi di infusione lipidica sono $> 2,6$ g/al giorno (14).

A tutt'oggi non esistono chiare evidenze che suggeriscano l'impiego di particolari substrati nutrizionali nella NP del paziente oncologico. I dati sugli effetti metabolici dei diversi substrati lipidici oggi disponibili sono per ora piuttosto limitati. Uno studio clinico in pazienti sottoposti a TCSE allogenico per neoplasie ematologiche ha dimostrato un ridotto tasso di malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD) acuta e letale quando supportati da regimi di NP contenenti elevati livelli di LCT. La somministrazione parenterale a breve termine di acidi grassi della serie omega-3 nel periodo perioperatorio si è dimostrata sicura e ben tollerata, e in grado di ridurre l'immunosoppressione indotta dalla radioterapia postoperatoria nonché di ridurre la durata del ricovero ospedaliero. Lo studio degli effetti della somministrazione di miscele lipidiche contenenti lipidi immunologicamente "più inerti" in quanto non precursori di mediatori dell'infiammazione/antinfiammazione, come ad esempio l'olio di oliva, è certamente meritevole di approfondimento attraverso studi clinici randomizzati e controllati, particolarmente nel paziente trattato con NP a medio e lungo termine (11).

I pazienti sottoposti a TCSE potrebbero trarre beneficio dalla NP supplementata con glutammina (GLN) anche se i dati a disposizione non sono univoci. La GLN può proteggere la mucosa intestinale dall'impatto aggressivo della chemioterapia e radioterapia. La somministrazione di GLN è in grado di ridurre l'atrofia della mucosa intestinale come pure di ridurre il danno epatico causato dalla chemioterapia e dalla radioterapia (15). Sebbene la dose ottimale di GLN da utilizzare in corso di TCSE non sia ancora stata stabilita con certezza, un apporto di 0,6 g/kg/die potrebbe essere risultare appropriato.

Bibliografia

1. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2010; Jul 2. [Epub ahead of print].
2. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29(2):154-159.
3. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2006; 5:45-259.

4. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009;28:445-445.
5. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN* 2009;33(5):472-500.
6. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G et al. FNCLCC. Summary of the Standards, Options and Recommendations for nutritional support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 2003;89:101-106.
7. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Res* 1971;31:1273-1278.
8. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:222-230.
9. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
10. Pacelli F, Bossola M, Teodori L et al. Parenteral nutrition does not stimulate tumor proliferation in malnourished gastric cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:451-455.
11. Legaspi A, Jeevanandam M, Starnes HF Jr, Brennan MF. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism* 1987;36:958-963.
12. Meguid MM, Curtas MS, Meguid V, Campos AC. Br Effects of pre-operative TPN on surgical risk—preliminary status report. *Br J Clin Pract Suppl* 1988;63:53-58.
13. Bozzetti F, Ammatuna M, Migliavacca S, Facchetti G, Cozzaglio L, Morabito A. Comparison of glucose vs. Glucose fat solutions in cancer patients: a controlled crossover study. *Clin Nutr* 1990;9:325-330.
14. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;66:610-616.
15. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G et al. FNCLCC. Summary of the Standards, Options and Recommendations for nutritional support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 2003;89:101-106.

SCelta RAZIONALE DELL'ACCESSO VENOSO NEL MALATO ONCOLOGICO

Mauro Pittiruti

Gli accessi venosi costituiscono una parte integrante dell'assistenza al paziente di qualunque età, in ambito intraospedaliero ed extraospedaliero, e in particolare rivestono un ruolo essenziale per il paziente oncologico, sia nelle fasi di eventuale trattamento chirurgico, sia durante la chemioterapia, sia nelle fasi più avanzate della malattia neoplastica dove una via venosa si rende necessaria per terapie palliative o di supporto.

Nonostante l'altissimo numero di dispositivi venosi inseriti ogni anno (1,2) e quindi la vastissima e condivisa esperienza in ambito di impianto e di gestione, fino a pochi anni or sono l'utilizzo di tali presidi era ancora gravato da un numero significativo di complicanze, stimato nel 10-25%, con una morbilità intorno al 10%; il 52% di queste complicanze potevano essere considerate di origine iatrogena (3).

Oggi, nel 2010, possiamo affermare che l'applicazione di nuove tecnologie, un nuovo approccio nella scelta delle procedure e delle metodiche, più attento alla sicurezza del paziente, e un'attenzione più specifica all'educazione del personale medico e infermieristico hanno portato a una marcata riduzione delle complicanze, specialmente in area oncologica. Infatti, l'utilizzo sistematico della venipuntura ecoguidata sta riducendo, in maniera drastica, le complicanze legate all'inserzione di tali dispositivi; la disponibilità di nuovi presidi per accesso venoso posizionabili in

sede brachiale, con considerevole riduzione dei rischi di complicanze immediate e tardive, consente un accesso venoso sicuro anche in pazienti fragili e scompensati; la disponibilità di aggiornate ed efficaci linee guida per un nursing adeguato dell'accesso venoso sta via via minimizzando il rischio di infezione batteriemia associata al catetere venoso.

Ciononostante, persistono due problematiche di seguito illustrate.

- a) Innanzitutto, benché esista un'ampia varietà di dispositivi venosi con differenti caratteristiche, non vi sono ancora dati univoci per scegliere il presidio più adatto alla singola situazione secondo indicazioni univoche e basate sull'evidenza. Le raccomandazioni presenti in questo capitolo si baseranno sulle poche evidenze disponibili, così come sono riportate nelle linee guida internazionali che in tempi recenti hanno affrontato tale argomento: le linee guida dell'RNAO - Resident Nurses of Ontario Association, le raccomandazioni del British Committee for Standards in Haematology riviste e ripubblicate l'anno successivo, le linee guida dell'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, nonché gli Standards for Infusion Therapy del Royal College of Nursing e della Infusion Nurses Society (4-9).
- b) In secondo luogo, i pazienti e i loro familiari vengono tuttora coinvolti molto raramente nella scelta dell'accesso venoso (10,11), benché sia stato dimostrato che il coinvolgimento del paziente e dell'eventuale caregiver, nelle decisioni fondamentali riguardanti l'accesso venoso, comporti un miglioramento significativo della performance del dispositivo in termini di durata, complicanze e tollerabilità da parte del paziente (10,12). Nonostante alcuni studi europei e nordamericani in questo ambito (13-15), il gradimento del paziente e la misurazione della sua qualità di vita rimangono argomenti ancora da approfondire.

Classificazione e caratteristiche degli accessi venosi

Gli accessi venosi vengono classificati in accessi a breve, medio e lungo termine. Possono essere differenziati in accessi ‘centrali’ (quando la punta del catetere giace nella cava superiore o nell’atrio destro preferibilmente, in prossimità della giunzione atrio-cavale) e accessi ‘periferici’ (se la punta è altrove). Come vedremo, la posizione ‘centrale’ dell’accesso venoso è obbligatoria per la somministrazione di determinate infusioni (quali ad esempio i chemioterapici vescicanti o le soluzioni nutritive iperosmolari).

Accessi a breve termine. Gli accessi periferici a breve termine (agocannule) sono di solito in Teflon, di vario diametro, lunghi da 35 a 52 mm; sono i dispositivi intravascolari più diffusi e più utilizzati nella pratica clinica (Figg. 1,2): vengono usualmente inseriti nelle vene superficiali degli arti superiori dei pazienti adulti, o in qualunque vena superficiale agibile nei bambini e nei neonati. Gli accessi centrali a breve termine, anch’essi molto diffusi, sono cateteri in poliuretano, non-tunnellizzati, lunghi 20-30 cm, e inseriti – auspicabilmente per via ecoguidata – in una vena centrale (succlavia, giugulare interna, anonima, ascellare o femorale): possono



Figura 1. Accesso venoso periferico a breve termine (ago cannula).



Figura 2. Accesso venoso centrale a breve termine (CVC trilume).

essere monolume o a lume multiplo, e il loro uso dovrebbe essere limitato ai pazienti ospedalizzati (7,16). Sono progettati e commercializzati per infusioni endovenose continue, per tempi limitati (1-3 settimane).

Accessi a medio termine. Gli accessi a medio termine sono dispositivi venosi centrali non tunnellizzati progettati appositamente per l'uso discontinuo prolungato: essi comprendono i cateteri midline, i PICC (Peripherally Inserted Central Catheters – Cateteri Venosi Centrali a Inserzione Periferica) e i cateteri Hohn (Figg. 3-5). I cateteri midline sono dispositivi periferici non tunnellizzati inseriti in una vena periferica del braccio (vena antecubitale, basilica, brachiale o cefalica) utilizzando la tecnica 'alla cieca' o - meglio - sotto guida ecografica; sono lunghi 20-30 cm e generalmente costruiti in silicone o poliuretani di II-III generazione. I PICC sono cateteri centrali non tunnellizzati inseriti in una vena del braccio; sono lunghi 50-60 cm e anch'essi costruiti in silicone o poliuretani di II-III generazione. I cateteri di Hohn sono cateteri centrali non tunnellizzati in silicone, lunghi 20 cm e a inserzione centrale (17). Sia i cateteri di Hohn che i PICC possono essere usati per terapie infusionali prolungate continue o discontinue (superiori a 3 mesi) sia in regime di ospedalizzazione, che per pazienti trattati in day hospital, in hospice o a domicilio (16). In accordo con la FDA, i PICC sono certificati per l'uso fino a 12 mesi; benché molti PICC restino *in situ* e vengano utilizzati per diversi mesi, vi è una crescente evidenza



Figura 3. *Catetere Midline.*



Figura 4. Catetere PICC (a punta chiusa, con valvola groshong).

che la loro reale durata dipende da molti fattori (tipo di materiale, tecnica di inserzione, medicazione dell'accesso, compliance del paziente, e, più importante di tutti, competenza infermieristica nella manutenzione-manipolazione del presidio). I PICC sono generalmente inseriti al letto del paziente, da un medico o un infermiere appositamente formati (ovvero che abbiano effettuato un training adeguato), utilizzando la tecnica 'alla cieca', pungendo la vena anticubitale o cefalica, o - meglio - la tecnica ecoguidata per raggiungere una vena profonda a metà braccio (vena basilica o brachiale); i PICC sono disponibili con lume singolo o multiplo. Sono adatti in setting ematologici per terapie ambulatoriali o domiciliari (18) considerando soprattutto che possono essere inseriti in sicurezza anche in pazienti con piastrinopenia importante o gravi alterazioni della coagulazione (linee guida BCSH). L'inserzione 'alla cieca' dei PICC nella zona anticubitale è associata a un alto rischio di flebite locale, malessere, disagio del paziente e alta incidenza di trombosi venosa (19), particolarmente in pazienti con patologie ematologiche maligne (20); al contrario, l'inserzione con puntura ecoguidata di una vena profonda a metà braccio è associata a

un infermiere appositamente formati (ovvero che abbiano effettuato un training adeguato), utilizzando la tecnica 'alla cieca', pungendo la vena anticubitale o cefalica, o - meglio - la tecnica ecoguidata per raggiungere una vena profonda a metà braccio (vena basilica o brachiale); i PICC sono disponibili con lume singolo o multiplo. Sono adatti in setting ematologici per terapie ambulatoriali o domiciliari (18) considerando soprattutto che possono essere inseriti in sicurezza anche in pazienti con piastrinopenia importante o gravi alterazioni della coagulazione (linee guida BCSH). L'inserzione 'alla cieca' dei PICC nella zona anticubitale è associata a un alto rischio di flebite locale, malessere, disagio del paziente e alta incidenza di trombosi venosa (19), particolarmente in pazienti con patologie ematologiche maligne (20); al contrario, l'inserzione con puntura ecoguidata di una vena profonda a metà braccio è associata a



Figura 5. Catetere Hohn (monolume e bilume).

rischi molto bassi di complicanze locali e a un ottimo livello di soddisfazione del paziente (7,21). I PICC in poliuretano, a volte, possono essere preferibili perché hanno pareti più sottili e quindi un maggior diametro interno del lume. Questo incrementa significativamente la capacità di flusso e riduce i potenziali rischi di lesione o rottura del catetere (22,23). Ciò può essere un vantaggio per i volumi di infusione di sangue e piastrine richiesti dai pazienti oncoematologici. L'utilizzo di PICC in poliuretano 'power injectable' (ovvero 'ultraresistente') si associa a flussi potenzialmente ancora più elevati (fino a 200-300 ml/min. con pompa infusoriale). Nel paziente ospedalizzato, l'utilizzo dei PICC si rivela spesso vantaggioso rispetto all'utilizzo di catetere venoso centrale (CVC) a inserzione centrale. Infatti, i PICC potrebbero essere preferibili perché associati a minori complicanze meccaniche e di inserzione (24), minori costi di inserzione (poiché sono prevalentemente inseriti da infermieri al letto del paziente) (24), e minore tasso di infezione (1,17); sebbene quest'ultimo tema sia ancora controverso (25,26), è accettato che il posizionamento nella fossa anticubitale o a metà braccio determina il vantaggio importante di allontanare l'exit site del catetere dalle secrezioni endotracheali, orali o nasali (27); il posizionamento ecoguidato dei PICC a metà braccio è associato a un'ottimale gestione infermieristica dell'exit site (28).

Accessi a lungo termine. Le infusioni endovenose a lungo termine (> di 3 mesi) richiedono un dispositivo a lungo termine, ovvero un catetere centrale tunnellizzato (Hickman, Broviac, Groshong, etc.) o un sistema totalmente impiantabile (port) (Figg. 6-8). I cateteri tunnellizzati sono di solito in silicone e sono indicati per i pazienti per i quali è necessario un accesso venoso centrale per più di sei mesi (29). Esistono presidi con e senza cuffia di ancoraggio in Dacron, benché la presenza della cuffia sia forte-

mente raccomandata, visto che è di aiuto nella stabilizzazione del presidio. La cuffia induce una reazione infiammatoria del tessuto sottocutaneo del tunnel fino a determinarne una fibrosi: affinché il catetere sia fisso generalmente occorrono 3-4 settimane dall'inserzione. I cateteri tunnellizzati sono associati a un minor tasso d'infezione rispetto ai cateteri non tunnellizzati (26,30). Alcuni cateteri tunnellizzati sono forniti di una valvola distale: ciò comporta il vantaggio di non richiedere il 'lock' con soluzione eparinata, ma può associarsi a una maggiore incidenza di difficoltà in aspirazione; inoltre sono più costosi. I port totalmente impiantabili consistono in una camera – reservoir – (di solito costruita in titanio e/o polimeri plastici) connessa a un CVC (di solito in silicone) che può essere valvolato o non valvolato. I port sono associati a minor rischio d'infezioni batteriemiche rispetto ai CVC sia tunnellizzati che non tunnellizzati (26,31,32). Vengono quindi utilizzati più frequentemente in pazienti con tumori solidi rispetto ai pazienti ematologici (33,34). I port consentono meno restrizioni (fare il bagno, nuotare) e possono attrarre i pazienti preoccupati dagli aspetti psicologici legati alla presenza dalla parte esterna dei cateteri non totalmente impiantabili. Sono più dispendiosi in termini di costo, sia d'impianto che di rimozione, e lasciano cicatrici più evidenti. La scelta tra un catetere tunnellizzato e un port dipende comunque da molti fattori, soprattutto legati alla compliance del paziente, all'esperienza dello staff infermieristico, alla frequenza dell'accesso venoso (dell'accesso al sistema). In accordo con le linee guida del CDC (35) i disposi-



Figura 6. Catetere cuffiato tunnellizzato (Hickman bilume).



Figura 7. *Catetere cuffiato tunnellizzato pediatrico (Broviac).*

tivi totalmente impiantabili dovrebbero essere riservati ai pazienti che necessitano di un accesso vascolare a lungo termine, ad uso intermittente, mentre per i pazienti che necessitano di un accesso a lungo termine in maniera continuativa è preferibile un CVC tunnellizzato (raccomandazione di classe C in

accordo con i CDC); di conseguenza, nella gestione dei pazienti oncologici, la maggior parte dei trattamenti chemioterapici – che hanno un programma settimanale o mensile – trarrebbero beneficio da un port totalmente impiantato, mentre infusioni giornaliere di trattamenti palliativi (analgesici, idratazione, nutrizione etc.) dovrebbero idealmente essere somministrati tramite un catetere esterno non tunnellizzato.

I dispositivi a medio e lungo termine sono entrambi adeguati per i pazienti che non si trovino in regime di ricovero. L'uso di un catetere venoso centrale a breve termine, per questa tipologia di pazienti, dovrebbe essere scoraggiato, considerata la loro alta predisposizione (sensibilità) alle infezioni, ostruzioni, dislocazioni, trombosi venosa legata a catetere (raccomandazione di classe C in accordo con i CDC).

Riassumendo, gli accessi venosi a breve termine (sia periferici che centrali) dovrebbero



Figura 8. *Sistemi totalmente impiantabili (port).*

essere riservati esclusivamente all'ambito intraospedaliero. Nei pazienti destinati a terapie infusionali extraospedaliere (a domicilio, in hospice, o in regime di day hospital) dovrebbero essere impiantati accessi a medio o lungo termine, con una preferenza per il medio termine (Midline, PICC, Hohn) laddove la terapia è prevista per periodi presuntivamente inferiori a 4 mesi. Le terapie endovenose a lungo termine, ovvero per periodi superiori a 4-6 mesi o comunque di durata indeterminata, dovrebbero essere eseguite mediante cateteri esterni cuffiati e tunnellizzati (per necessità di accesso venoso quotidiano o plurisettimanale) o mediante port (per necessità di accesso venoso episodico o periodico, ad esempio con frequenza inferiore a 1 volta a settimana).

Accesso venoso periferico vs accesso venoso centrale

In accordo con le raccomandazioni dell'INS, le linee guida del RNAO e le raccomandazioni del RCN (4,8,9), vi è indicazione al posizionamento di un accesso venoso centrale nelle seguenti condizioni: somministrazione di soluzioni con $\text{pH} < 5$ o $\text{pH} > 9$; somministrazione di farmaci con osmolarità > 600 mOsm/L (INS 2006) o 500 mOsm/L (4,8); nutrizione parenterale con osmolarità uguale o superiore al glucosio 10% o aminoacidi 5%; somministrazione di farmaci vescicanti o farmaci che si associano a un danno dell'intima vasale; necessità di lumi multipli per terapie endovenose; necessità di dialisi/feresi; necessità di monitorare la pressione venosa centrale; necessità di un accesso venoso per più di 3 mesi.

Di conseguenza, nel paziente oncologico sottoposto a chemioterapia e/o a nutrizione parenterale, l'accesso venoso ideale è centrale piuttosto che periferico. Malgrado il fatto che molte unità oncologiche ancora somministrano la chemioterapia principalmente in via venosa periferica, è comunemente accettato che l'infusione di farmaci vescicanti in una vena periferica è potenzial-

mente dannosa, perché associata ad alto rischio di stravasamento, infiltrazione, flebiti, danno tissutale locale e progressivo depauperamento del patrimonio venoso periferico. Le norme per la terapia infusionale dell'INS (9) raccomandano che la somministrazione di farmaci vescicanti in bolo dovrebbe essere preferibilmente eseguita attraverso un accesso venoso centrale (inclusi i PICC). In particolare, infusioni continue di farmaci vescicanti o di soluzioni nutrizionali iperosmolari dovrebbero essere somministrate tassativamente tramite una via centrale, come un PICC, un CVC standard, o un accesso vascolare a lungo termine.

D'altra parte, quando il paziente oncologico entra in un programma di cure palliative, molte delle infusioni (analgesici, idratazione, nutrizione ipocalorica ipo-osmolare) possono essere somministrate in sicurezza attraverso una via periferica. Per quanto riguarda la nutrizione parenterale, molte linee guida di società internazionali di nutrizione (7,36,37) raccomandano che la nutrizione parenterale periferica (ovvero somministrata attraverso una corta cannula periferica o attraverso un catetere midline) dovrebbe essere usata soltanto per un periodo di tempo limitato ed esclusivamente quando vengono usate soluzioni nutrizionali – possibilmente con lipidi – la cui osmolarità non superi le 800 mOsm/L (raccomandazione di classe C). In accordo con le linee guida dei CDC (35), i cateteri midline dovrebbero essere presi in considerazione come un'opzione preferibile ogni volta che vi sia un programma di terapia infusionale periferica che superi i 6 giorni (raccomandazione di classe B); dato che questo è il caso per la maggior parte dei trattamenti di nutrizione parenterale intraospedaliera, i cateteri midline sono destinati a giocare un ruolo maggiore in questo setting. Oltre a ciò, la nutrizione parenterale periferica domiciliare dovrebbe essere somministrata solo tramite cateteri midline, dato che le cannule periferiche si associano

ad un alto rischio di dislocazione e di infiltrazione (raccomandazione di classe C).

In conclusione, un'opzione accettabile per ottenere e mantenere un accesso venoso efficiente in un paziente oncologico che sia curato in hospice o a casa include sia accessi vascolari a medio termine che a lungo termine. Gli unici cateteri periferici utilizzabili in ambito extraspedaliero - i cateteri midline - dovrebbero essere usati soltanto per infusioni appropriate per accessi periferici (soluzioni con $\text{pH} > 5$ o $\text{pH} < 9$; farmaci con osmolarità $< 500\text{-}600$ mOsm/L; nutrizione parenterale con osmolarità uguale o inferiore al 10% di glucosio o al 5% di aminoacidi; somministrazione di farmaci non vescicanti né potenzialmente associati a danno endoteliale). In tutti gli altri casi, è bene ricorrere a cateteri centrali (PICC). Gli accessi a lungo termine (cateteri tunnellizzati e port) dovrebbero essere riservati per le infusioni (nutrizionali e non) programmate per periodi superiori a 3-4 mesi.

Cateteri: modelli e materiali

Tutti i CVC possono avere un lume singolo o multiplo e possono essere a punta aperta o chiusa (ovvero con valvola distale). I cateteri multilume sono vantaggiosi nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o chemioterapia dove è richiesta l'infusione simultanea anche di nutrizione parenterale o di emoderivati. Sebbene i cateteri multilume siano associati a un aumento di morbilità (38,39), in un setting ematologico l'aumento del rischio è annullato dai benefici dei cateteri multilume, così da giustificare il loro uso. Se è in corso la somministrazione di nutrizione parenterale totale, un CVC monolume o uno dei lumi di un catetere multilume dovrebbe essere dedicato esclusivamente a questo scopo (27).

A proposito del calibro del dispositivo vascolare, dovrebbe essere impiegato il catetere con il diametro relativamente piccolo, per

minimizzare il rischio di trombosi legata a catetere endovenoso e/o successiva stenosi venosa (40). Questo è particolarmente vero per i PICC (41). Tuttavia, può essere difficile somministrare derivati del sangue o idratazione ad alti flussi tramite un lume molto stretto, esiguo. In questo ambito, si può ricorrere all'utilizzo di PICC 'power injectable', che consentono flussi elevati anche con calibri relativamente piccoli. Quando si usa un port totalmente impiantabile, la scelta di un catetere con un calibro superiore a 6-7 Fr non determina vantaggi significativi, dato che la maggior limitazione al flusso è il calibro dell'ago di Huber usato per accedere al port.

Alcune caratteristiche strutturali specifiche (tunnellizzazione, impianto totale, copertura con antisettico, inserzione brachiale) sono associate a riduzione del rischio di infezione (vedere in seguito).

Riguardo al materiale, la maggior parte dei dispositivi vascolari centrali sono costruiti in silicone o poliuretani, che hanno differenti caratteristiche fisiche in termini di resistenza e biocompatibilità (42). Ciò comporta implicazioni cliniche da tener presente nella scelta del catetere.

La facilità d'inserzione è influenzata dalla rigidità e dallo spessore della parete del catetere e dalle proprietà di frizione della superficie del catetere; in generale, i cateteri in silicone avanzano sulla guida metallica con più difficoltà rispetto ai cateteri in poliuretano delle stesse dimensioni.

Il rischio di flebiti meccaniche è influenzato dalla rigidità del catetere e dal suo calibro in rapporto al calibro della vena. Per avere lo stesso lume interno c'è bisogno di un catetere in silicone più grande e un catetere più grande in Fr determina maggiori flebiti meccaniche rispetto a cateteri con misure in Fr minori. Il silicone, però, è meno rigido e quindi meno traumatico per l'endotelio vasale.

Poiché il silicone ha una minore resistenza del poliuretano, lo spessore della parete dei cateteri in silicone è aumentata per conferire una resistenza adeguata. Di conseguenza, un catetere della stessa

misura in French (diametro esterno), in silicone ha un lume minore e quindi una velocità di flusso inferiore rispetto a un catetere in poliuretano. Il flusso è proporzionale a r^4 , per cui variazioni anche minime del diametro interno – specialmente per cateteri di piccolo diametro – hanno una ricaduta importante sulle velocità di flusso. La compatibilità con l'infusione è una funzione legata alla struttura e alla composizione del catetere. I cateteri non sono aggrediti dai farmaci, ma dai solventi con cui è necessario diluirli o conservarli. In generale, il silicone è più compatibile con gli infusati, poiché idrofobo, ma facilmente danneggiato da acetone, etere o benzina (talora erroneamente usati per la pulizia esterna del catetere o della cute). L'alcool etilico può danneggiare i cateteri in poliuretano (Fig. 9).

L'occlusione del catetere causata da precipitati è funzione della velocità d'infusione o della somministrazione di infusioni incompatibili e non dipende dalle proprietà del materiale del catetere. La pervietà dei cateteri dipende anche dalla loro kink-resistance (l'abilità del catetere di mantenere la pervietà quando il lume viene curvato): i cateteri in silicone si piegano più facilmente rispetto a quelli in poliuretano, e, in generale, possono essere piegati in larghi angoli prima di fare kinking, ma 'kinkano' con l'applicazione di forze minori rispetto ai cateteri in poliuretano. I cateteri in silicone si ristabiliscono più prontamente e non rimangono permanentemente deformati, come invece può accadere per i cateteri in poliuretano.

Coagulazione e trombosi sono influenzate da proprietà chimiche e fisiche del materiale. I cateteri con una grande superficie ruvida, irregolare, sono più trombogenici (la polvere di solfato di bario radiopaca può avere un ruolo in questo problema). Alcuni studi suggeriscono che il silicone può essere meno trombogeno, se paragonato ad alcuni specifici tipi di poliuretani. I poliuretani a base di policarbonato sono più stabili e meno trombogeni dei poliuretani a base di polietere.

Stabilità e durata del catetere dipendono dalla stabilità del catetere



Figura 9. *Catetere in poliuretano danneggiato dalla pulizia con alcool etilico.*

alle infusioni (inclusendo gli agenti di soluzione), ai disinfettanti e alle soluzioni di pulizia, all'ambiente biologico. Il poliuretano è intrinsecamente più resistente, ma è più suscettibile *in vivo* alla degradazione e agli attacchi da parte dei solventi. Il silicone è meno soggetto alla fissurazione rispetto al poliuretano.

Il danno vascolare è in funzione della rigidità del catetere, specialmente della punta. Il silicone è più morbido e meno traumatico del poliuretano, in generale. Comunque, i cateteri spessi sono più rigidi rispetto a quelli sottili.

Rispetto alla manutenzione del catetere, i poliuretani polieterei sono soggetti a degradazione ad opera di alcool e disinfettanti. Il silicone è più resistente agli attacchi degli agenti disinfettanti e di pulizia ma si lacera più facilmente.

La radiopacità è in funzione della quantità di materiale radiopaco all'immagine fluoroscopica del catetere. I cateteri con diametro piccolo o i cateteri addizionati con basse concentrazioni di agente radiopaco sono poco visibili nelle radiografie. Gli agenti radiopachi (per es. BaSO₄) indeboliscono il materiale del catetere. Le immagini di cateteri con parete spessa sono migliori rispetto a quelle di cateteri con parete sottile anche se l'aggiunta di materiale radiopaco è la stessa.

Infine, il materiale di costruzione del catetere può essere un fattore importante relativamente al rischio di infezioni batteriemiche correlate a catetere venoso (CR-BSI – Catheter Related Bloodstream Infections). Teflon, silicone e poliuretani sono associati a meno infezioni rispetto al polivinilcloruro al o polietilene. Visto che tutti i CVC disponibili sono fatti in poliuretano (breve e medio termine)

o in silicone (medio e lungo termine), non ci sono specifiche raccomandazioni per la pratica clinica (27).

Scelta del dispositivo vascolare e rischi correlati

Rischio infettivo. Il tipo e il modello del catetere in sé può significativamente avere effetti sul rischio di infezioni catetere-correlate, come ha dimostrato Maki in un'importante revisione sistematica di 200 studi prospettici (26).

Tunnellizzazione e impianto totale. I cateteri tunnellizzati e i dispositivi totalmente impiantabili sono associati a un minor rischio infettivo, dato che sono specificamente protetti dalle contaminazioni extraluminali. La tunnellizzazione o l'impianto sottocutaneo richiedono una procedura chirurgica minore, che è controindicata nei pazienti con una bassa conta piastrinica o difetti di coagulazione (Linee-guida BCSH); in oltre, queste caratteristiche strutturali sono costose e non costo-efficaci nel breve/medio termine: essi dovrebbero essere riservati per gli accessi a lungo termine (raccomandazione di classe A) (Fig. 10). Le linee guida del CDC raccomandano di utilizzare un CVC tunnellizzato o totalmente impiantabile (uno con un port sottocutaneo) soltanto nei pazienti in cui è previsto un accesso vascolare a lungo termine' (35).

Copertura con farmaci anti-settici. I cateteri centrali a breve termine ricoperti con clorexidina/sulfadiazina o con rifampicina/minociclina sono associati significativamente a minor tasso di infezioni correlate a catetere venoso, come dimostrato dalla revisione



Figura 10. *Tunnellizzazione di catetere Hickman bilume.*

sistematica di Maki (26). Anche una recente revisione sistematica, condotta dalla Liverpool Reviews and Implementation Group (43), conclude che il tasso di CR-BSI è ridotto in maniera statisticamente significativa nei cateteri ricoperti con minociclina/rifampicina o ricoperti internamente ed esternamente con clorexidina/sulfadiazina argento.

Come suggerito dalle linee guida EPIC (27), l'uso di cateteri centrali ricoperti di sostanze antimicrobiche deve essere preso in considerazione per i pazienti adulti in cui è richiesto un CVC di breve termine e che sono ad alto rischio per CR-BSI, specialmente quando il rischio di CR-BSI rimane alto dopo aver adottato le strategie preventive tradizionali (raccomandazione di classe A).

È importante sottolineare che le evidenze in questo campo riguardano i cateteri centrali a breve termine non tunnellizzati. Non ci sono evidenze che supportano l'uso dei PICC o dei cateteri tunnellizzati ricoperti di farmaci antisettici.

I CVC con multilume possono essere associati a un aumento del tasso di infezioni se confrontati con i CVC monolume come è stato dimostrato da vari studi randomizzati controllati e come dichiarato dalle linee guida del CDC; tuttavia, questa affermazione è stata messa in discussione da recenti pubblicazioni. Due recenti revisioni sistematiche e meta-analisi quantitative hanno messo a fuoco il rischio di CR-BSI e la colonizzazione dei catetere multilume con i cateteri monolume: il primo (38) conclude che i cateteri multilume non hanno un rischio significativo per incremento di CR-BSI o di colonizzazione locale del catetere in relazione ai cateteri monolume. Il secondo (44) conclude che c'è qualche evidenza in proposito. Sebbene siano auspicabili ulteriori ricerche, al momento è ragionevole raccomandare un catetere a lume singolo a meno che non sia essenziale per l'assistenza al paziente avere più vie di accesso (raccomandazione di classe B). Inoltre, se è utilizzato un catetere multilume, si raccomanda di dedicare una via esclu-

sivamente alla nutrizione parenterale (raccomandazione di classe D). Naturalmente, tutti i lumi devono essere manipolati con la stessa meticolosa attenzione e la tecnica asettica.

I PICC sono apparentemente associati a un minor rischio infettivo, molto probabilmente dovuto all'exit site sul braccio, che è meno soggetto ad essere contaminato dalle secrezioni nasali o orali (1) sebbene nessuno studio controllato randomizzato ha provato questa affermazione (27). Ad oggi, è ragionevole considerare l'inserzione dei PICC (raccomandazione di classe D):

- a) nei pazienti tracheostomizzati;
- b) nei pazienti con severe anomalie anatomiche del collo e del torace, che possono essere associate con un posizionamento e una medicazione difficoltosi del catetere venoso centrale posizionato centralmente;
- c) nei pazienti candidati a un accesso intravenoso per prolungati periodi di tempo (mesi). D'altro canto, i PICC non sono consigliabili in pazienti con disfunzione renale e incombente bisogno di dialisi, poiché in questi pazienti è necessario preservare le vene delle estremità superiori per poter poi confezionare una fistola artero-venosa o per portarli al trapianto.

Rischio di trombosi venosa. La trombosi venosa correlata a CVC è una complicanza non rara, generalmente associata ai dispositivi venosi a lungo termine, soprattutto posizionati con approccio femorale, oppure malposizionati (ovvero con punta del catetere non situata nel terzo inferiore della cava superiore o alla giunzione cavo-atriale o all'ingresso dell'atrio dex). Una revisione sistematica degli aspetti clinici di questa complicanza – che spesso è asintomatica – è stata discussa nella Consensus GAVeCeLT (Il Gruppo di studio italiano per gli Accessi Venosi a Lungo Termine) pubblicata su *JAVA* nel 2007 (45).

Riguardo alla prevenzione della trombosi venosa correlata a cate-

tere centrale, si può affermare quanto di seguito specificato.

Studi prospettici non randomizzati suggeriscono una relazione tra il danno alla parete vasale, minimizzato dalla inserzione ecoguidata, e il rischio di successivi eventi trombotici.

I cateteri in silicone e in poliuretani di II-III generazione sono meno trombogenici rispetto al polietilene o al polivinilcloruro.

L'uso di cateteri di diametro più piccolo e monoluma riduce il rischio di trombosi venosa centrale. Quando il numero delle terapie richiede un catetere multilume, il numero dei lumi dovrebbe essere il minimo indispensabile.

La posizione della punta è uno dei più importanti fattori prognostici per malfunzionamento, trombosi e ridotta durata del dispositivo. La giunzione cavo-atriale sembra essere la posizione ottimale per la punta del catetere, poiché minimizza il rischio di eventi trombotici.

Nonostante alcuni primi studi suggerissero un beneficio dalla somministrazione orale di warfarin a basse dosi o dalla somministrazione sottocutanea giornaliera di eparina a basso peso molecolare, studi più recenti, in doppio cieco e sufficientemente potenti, non hanno trovato nessun vantaggio per queste due strategie preventive. La scelta se iniziare una profilassi per gli eventi tromboembolici venosi in tutti i pazienti oncologici portatori di catetere venoso centrale, con eparina a basso peso molecolare o con minidose di warfarin, rimane non supportata dalla evidenza scientifica. Il GAVeCeLT (45) suggerisce di considerare la profilassi con una singola dose giornaliera di eparina a basso peso molecolare 100 UI/Kg solo nella popolazione ad alto rischio (incluso chi ha una storia familiare o ha precedentemente sofferto di eventi trombotici venosi idiopatici o del distretto della cava superiore o inferiore).

Riguardo al tipo particolare di trombosi venosa (locale e soltanto raramente centrale) che occasionalmente può essere associata ai

PICC, sembrerebbe un fenomeno multifattoriale, influenzato dal calibro del catetere (41), dalla tecnica di posizionamento (ecoguidata vs alla cieca), dalla vena incannulata (cefalica vs brachiale vs basilica), dalla posizione della punta, dalla tecnica di stabilizzazione (Statlock vs cerotto vs punti di sutura), dal tipo di infusione (46), dalla patologia di cui il paziente è portatore. Si raccomanda il posizionamento del PICC tramite la vena basilica o la vena brachiale, a metà braccio, con tecnica ecoguidata, preferibilmente con cateteri il cui diametro non superi $1/3$ del diametro della vena in cui vengono inseriti (Fig. 11).



Figura 11. *PICC posizionato per via ecoguidata al $1/3$ medio del braccio.*

Rischio di complicanze meccaniche. L'ostruzione di un CVC è più spesso dovuta a precipitati intraluminali di aggregati lipidici, o farmaci, o coaguli, o mezzo di contrasto e può essere prevenuta da un'appropriata gestione infermieristica (somministrazione in infusione continua di nutrizione parenterale tramite pompa; utilizzo di protocolli appropriati per il lavaggio dopo ogni infusione, quando il catetere non è utilizzato, o dopo il prelievo di sangue; evitare l'uso routinario del catetere per infondere derivati del sangue, o infondere mezzo di contrasto per esami radiologici; evitare il contatto diretto tra i lipidi della nutrizione parenterale e soluzioni eparinate etc.). Quando il lume del catetere è ostruito, l'azione più appropriata è sostituire su guida o rimuovere (nel caso di un catetere non tunnellizzato a breve termine tipo Hohn) o tentare una disostruzione farmacologica (in caso di PICC o di un

dispositivo a lungo termine). La disostruzione dovrebbe sempre essere eseguita usando una siringa da 10 ml (o superiore), questo per evitare inappropriate alte pressioni che possono danneggiare il catetere e usando la soluzione più adeguata per il presunto tipo di ostruzione (etanolo per gli aggregati lipidici; urochinasi o rTPA per i coaguli; NaOH o HCl per i farmaci; NaHCO₃ per il mezzo di contrasto).

Danni alla parte esterna del catetere possono derivare da una gestione infermieristica inappropriata (per es.: uso di forbici durante il cambio della medicazione, danno del silicone dovuto all'inappropriato uso dell'etere, danno del poliuretano dovuto all'inappropriato uso di etanolo etc.) (8,9). I danni ai PICC o ai cateteri tunnellizzati sono generalmente riparati con kit specifici di riparazione; per i cateteri a breve termine non tunnellizzati, la sostituzione su guida metallica è più costo-efficace.

L'erosione della cute che copre il port è generalmente secondaria a (a) errori durante l'impianto (scelta di un port troppo grande o posizione del port in una area troppo magra) o a (b) gestione infermieristica inappropriata, per es. un ago di Huber lasciato inserito per più di una settimana.

La dislocazione di un catetere non tunnellizzato (centrale e PICC) è spesso secondaria a inappropriata stabilizzazione del catetere al momento dell'inserzione oppure a inadeguato nursing dell'exit site. La stabilizzazione del catetere dovrebbe essere usata per preservare l'integrità del presidio e per prevenire la dislocazione. I cateteri venosi centrali dovrebbero essere fissati usando metodi che non interferiscano con la valutazione e il monitoraggio del sito di inserzione o impediscano la circolazione sanguigna o la somministrazione della terapia prescritta (9).

I prodotti utilizzati per la stabilizzazione del catetere dovrebbero includere i dispositivi costruiti appositamente per questo scopo: medicazioni sterili, strisce chirurgiche, ma soprattutto, quando pos-

sibile, i dispositivi creati specificamente per la stabilizzazione dei cateteri (per es.: Statlock, GripLok) (Fig. 12). I punti di sutura non dovrebbero essere usati routinariamente (5), dato che incrementano il rischio di trombosi/flebite locale (nei PICC), come anche il rischio di CR-BSI (nei CVC) e il rischio di dislocazione e di infezione locale dell'exit site (in tutti i dispositivi).

La dislocazione dei cateteri tunnellizzati dovrebbe essere prevenuta collocando la cuffia ad almeno 2,5 cm nel tunnel (o più, in accordo con le istruzioni del costruttore) e assicurando il catetere – preferibilmente con dispositivi costruiti per la stabilizzazione del catetere (Statlock) per almeno 3-4 settimane (Fig. 13).

La sindrome da 'pinch-off' è una compressione del catetere in silicone, tunnellizzato o connesso a un port impiantato, tra la clavicola e la prima costa, tipicamente secondaria a un accesso percutaneo 'alla cieca' per il posizionamento percutaneo del catetere nella vena succlavia utilizzando l'approccio sottoclavicolare (Fig. 14). La compressione può determinare malfunzionamento, ostruzione, danno e addirittura rottura del catetere, con embolizzazione della parte distale nel letto



Figura 12. Catetere tunnellizzato con aletta stabilizzata mediante Statlock.



Figura 13. Catetere tunnellizzato Groshong con parziale espulsione della cuffia, erroneamente posizionata troppo vicina all'exit cutaneo.



Figura 14. Catetere in silicone lesionato da meccanismo 'pinch-off'.

vascolare polmonare. Questa grave complicanza è totalmente prevenibile utilizzando la tecnica ecoguidata e, comunque, evitando l'impianto di cateteri in silicone mediante puntura succlavia 'alla cieca'. La migrazione della punta è una possibile complicanza dei cateteri a lungo termine in silicone: viene anche definita come 'malposizione secondaria' e generalmente accade quando il catetere è troppo corto (punta in anonima o nel terzo superiore della vena cava superiore) e si disloca per incremento della pressione toracica. Può essere prevenuta attraverso l'appropriata posizione della punta del catetere.

In conclusione, molte delle complicanze meccaniche dipendono da aspetti tecnici legati all'inserzione (sindrome da pinch-off, dislocazione, migrazione della punta, erosione della cute che copre il reservoir etc.) o da inappropriato nursing (occlusione, dislocazione, danno del tratto esterno del dispositivo, erosione della cute che ricopre il reservoir etc.).

In particolare, sembra chiaro che le pietre angolari, per un'efficace prevenzione delle complicanze legate all'inserzione, sono (a) l'uso dell'ecoguida; (b) in caso di puntura 'alla cieca' scelta della vena giugulare interna rispetto alla vena succlavia (47-49); (c) la giusta posizione della punta del catetere; (d) l'appropriata stabilizzazione del catetere (per la parte esterna dei cateteri siano essi tunnelizzati che non) e (e) adeguata tecnica di impianto del reservoir (per i port).

D'altra parte, ogni tipo di dispositivo vascolare ha i suoi specifici rischi di complicanze meccaniche e il suo proprio specifico proto-

collo di inserzione e manutenzione che dovrebbe essere ben conosciuto dagli operatori sanitari.

Come scegliere l'accesso vascolare più appropriato nel paziente oncologico

Le prime tre raccomandazioni basate sull'evidenza delle linee guida del RNAO per la valutazione e la selezione del dispositivo sono qui di seguito indicate (4).

- a. Tutti i pazienti che hanno bisogno di un accesso vascolare richiedono l'uso di un approccio strutturato (ad esempio un algoritmo) per facilitare la valutazione completa del paziente e decidere l'accesso più appropriato, in funzione del tipo e della durata della terapia.
- b. Per definire il dispositivo vascolare più appropriato, devono essere considerati i seguenti fattori: terapia prescritta, durata della terapia, valutazione fisica, storia clinica del paziente, risorse assistenziali disponibili, disponibilità del dispositivo e preferenza del paziente.
- c. La scelta del dispositivo dovrebbe essere discussa con il paziente e i caregiver. La selezione del presidio scaturisce da un processo di collaborazione tra l'infermiere, il paziente, il medico e gli altri membri del team curante.

Queste asserzioni sono particolarmente valide per il paziente oncologico, dove l'opzione dell'accesso vascolare dovrebbe essere discussa nello stesso momento in cui il trattamento chemioterapico o nutrizionale viene impostato e proposto per il consenso.

In accordo con le raccomandazioni INS (9), ogni dispositivo per accesso venoso rivolto al paziente oncologico dovrebbe essere selezionato in base alla terapia prescritta, alla terapia di supporto, all'abilità del paziente e del caregiver nel prendersi cura del dispositivo e alle condizioni del paziente.

Limitatamente al paziente oncoematologico, il British Committee

for Standards in Haematology, ha stilato le raccomandazioni di seguito elencate (5).

1. I pazienti dovrebbero ricevere informazioni scritte chiare e comprensibili che spieghino i rischi, i benefici e la manutenzione del catetere. Il consenso informato dovrebbe essere ottenuto prima dell'inserzione del catetere.
 2. I cateteri non tunnellizzati (CVC o PICC) sono indicati per l'uso a breve termine quando un accesso venoso periferico è sconsigliato dal tipo di terapia.
 3. I cateteri venosi centrali (CVC o PICC) sono indicati per la somministrazione ripetuta di chemioterapia, antibiotici, nutrizione parenterale ed emoderivati e per frequenti prelievi.
 4. Nei trattamenti a lungo termine, i cateteri totalmente impiantati (port) sono appropriati per l'uso infrequente ($=$ o $<$ 1 volta/settimana), mentre i cateteri tunnellizzati sono raccomandati per l'uso frequente (quotidiano o plurisettimanale).
 5. I PICC possono essere utilizzati sia nei pazienti ricoverati che ambulatoriali o anche nei pazienti destinati a terapie domiciliari per periodi a breve-medio termine.
 6. I PICC in poliuretano (e ancor più quelli in poliuretano 'ultra-resistente') consentono l'infusione di emoderivati, i prelievi, la misurazione della pressione venosa centrale e flussi maggiori rispetto a quelli dei PICC in silicone (Fig. 15).
 7. Il numero dei lumi e del diametro del catetere dovrebbe essere il più piccolo possibile e proporzionato al diametro della vena.
- In accordo con le linee guida del BCSH, un membro esperto di un team emato-oncologico dovrebbe prendere la decisione sul tipo di catetere più appropriato. La decisione dovrebbe esser presa in base a diagnosi, durata e tipo di terapia, preferenza del paziente, situazione clinica, disponibilità del patrimonio venoso del paziente, esperienza dell'operatore e precedente storia di accessi venosi centrali (50-52).



Figura 15. *PICC bilume in poliuretano 'power injectable' (ultra-resistente).*

Non ci sono raccomandazioni specifiche per la selezione del presidio nel paziente con tumori solidi. Tuttavia, basandosi sulle informazioni incluse in questa breve revisione, possiamo scrivere le raccomandazioni qui di seguito dettagliate.

1. Il team oncologico dovrebbe scegliere il dispositivo vascolare più appropriato, in collaborazione con il paziente, tenendo conto di vari fattori: tipo e durata del trattamento, condizioni del paziente, risorse locali, preferenza del paziente e dello staff di nursing.
2. Gli accessi venosi periferici (attraverso una cannula corta o un catetere midline) dovrebbero essere scelti solo se il dispositivo vascolare sarà usato per farmaci non vescicanti, nutrizione parenterale ipo-osmolare e soluzioni con $\text{pH} > 5$ e < 9 ; nel setting di cure domiciliari, dovrebbe essere preferito un accesso venoso periferico tipo midline.
3. La chemioterapia con farmaci vescicanti dovrebbe essere somministrata attraverso un accesso venoso centrale, questo per ridurre i rischi di complicanze legate all'infusione: questo è assolutamente mandatorio se il farmaco vescicante è somministrato in infusione continua.
4. La terapia intraospedaliera di breve termine, che richiede un accesso venoso centrale, può essere somministrata tramite un PICC o tramite un CVC a breve termine.
5. Ancora non ci sono dati sufficienti che indichino una preferenza tra PICC in poliuretano vs silicone, PICC valvolati vs non valvolati: ci sono dati recenti che suggeriscono che il rischio di

trombosi venosa correlata ai PICC è ridotto utilizzando PICC con calibro < 5 Fr e preferendo l'inserzione attraverso la tecnica ecoguidata.

6. La terapia infusionale extraospedaliera (day hospital, cure domiciliari, hospice etc.) richiede un dispositivo a medio-lungo termine, preferibilmente PICC o Hohn quando il periodo di terapia prescritto è limitato a poche settimane o mesi, ma è indicato un dispositivo di lungo termine (catetere tunnellizzato o port) se la terapia endovenosa deve essere somministrata per periodi maggiori (più di 4 mesi).
7. Port totalmente impiantabili dovrebbero essere utilizzati per un accesso di lungo periodo, intermittente – come nella chemioterapia dei pazienti non ricoverati; i cateteri tunnellizzati dovrebbero essere preferiti per accessi di lungo termine e frequenti – come nei pazienti oncologici che ricevono le cure di supporto palliative – e quando il dispositivo vascolare deve essere utilizzato per alti flussi di infusione (idratazione, nutrizione parenterale) e/o per fluidi con alta viscosità (nutrizione a base di lipidi, derivati del sangue) come succede ad esempio nei pazienti con patologie maligne ematologiche o candidati a nutrizione parenterale di supporto.
8. Riguardo ai dispositivi vascolari di lungo termine, vi è qualche evidenza che suggerisce un miglior outcome clinico e una migliore durata dei cateteri in silicone rispetto ai cateteri in poliuretano, sebbene non ci siano abbastanza evidenze per la scelta tra cateteri valvolati e non valvolati (53).

Bibliografia

1. Ryder M. Peripheral access options. *Surg Oncol Clin North Am* 1995;4(3):395-427.
2. Macklin D, Chernecky C, Nugent K, & Waller J. A collaborative approach to improving patient care associated with vascular access devices. *J Vasc Access Devices* 2003;8(2):8-13.
3. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Office of Training and Assistance and Central Venous Catheter Working Group (1994). Central venous catheter complications (3 videocassettes and guide). National Technical Information Services. Springfield, Virginia.
4. RNAO 2004 - Registered Nurses Association of Ontario, Nursing Best Practice Guidelines Project: Assessment and Device Selection for Vascular Access. May 2004. Published and diffused by the Registered Nurses Association of Ontario, 111 Richmond Street West, Suite 1100, Toronto, Ontario (Canada). Available on www.mao.org/bestpractices and on www.evannetwork.info
5. BCSH 2006 - British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. Published in 2006 and diffused by the British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London. Available on www.evannetwork.info
6. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29(4):261-278.
7. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009;28(4):365-377.
8. RCN 2005 – Royal College of Nursing I.V. Therapy Forum: Standards for infusion therapy. November 2005. Published by the Royal College of Nursing, 20 Cavendish Square, London. Available on www.rcn.org.uk and on www.evannetwork.info
9. Infusion Nurses Society (INS): Infusion Nursing Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing* 2006;29(Suppl. 1):S1-S92.
10. Kokotis K. New trends in vascular access therapy. *J Vasc Access Devices* 2001, 7-17.

11. Nugent, K., Chernecky, C., & Macklin, D. Using focus groups to evaluate the patient's involvement in decision-making associated with their vascular access device. *Journal of Vascular Access Devices* 2002;7(2):33-37.
12. Barton A, Danek G, Johns P, & Coons M. Improving patient outcomes through CQI: Vascular access planning. *J Nurs Care Qual* 1998;13(2):77-85.
13. Dearborn P, De Muth JS, Requarth AB, Ward SE. Nurse and patient satisfaction with three types of venous access devices. *Oncol Nurs Forum* 1997;24(1 Suppl):34-40.
14. Goossens GA, Vrebos M, Stas M, De Wever I, Frederickx L. Central vascular access devices in oncology and hematology considered from a different point of view: how do patients experience their vascular access ports? *J Infus Nurs* 2005;28(1):61-67.
15. Boland A, Haycox A, Bagust A, Fitzsimmons L. A randomised controlled trial to evaluate the clinical and cost-effectiveness of Hickman line insertions in adult cancer patients by nurses. *Health Technol Assess* 2003;7(36):iii, ix-x, 1-99.
16. Ryder M. Evidence-Based Practice in the Management of Vascular Access Devices for Home Parenteral Nutrition Therapy. *JPEN* 2006;30:S82-S93.
17. Raad I, Davis S, Becker M et al. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe cost-effective alternative for long-term venous access. *Archives of Internal Medicine* 1993;153:1791-1796.
18. Whitman ED. Complications associated with the use of central venous access devices. *Current Problems in Surgery* 1996;23:309-388.
19. Turcotte S, Dubé S, Beauchamp G. Peripherally inserted central venous catheters are not superior to central venous catheters in the acute care of surgical patients on the ward. *World J Surg* 2006;30(8):1605-1619.
20. Cortezzi AN, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, Gussoni G, Barbui T, Mannucci PM: CATHEM Study Group. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Brit J Haematol* 2005;129(6):811-817.
21. Pittiruti M, Scoppettuolo G, Emoli A et al. Parenteral nutrition through peripherally inserted central or midline catheters is associated with a low rate of com-

plications. 28th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Istanbul, 2006.

22. Hadaway LC. Comparison of Vascular access devices. *Semin Oncol Nurs* 1995;11(3):154-166.

23. Mayer T, Wong DG. The use of polyurethane PICCs an alternative to other materials. *Journal of Vascular Access Devices* 2002;3:26-29.

24. Horattas MC, Trupiano J, Hopkins S, Pasini D, Martino C, Murty A. Changing concepts in long-term central venous access: catheter selection and cost savings. *Am J Infect Control* 2001;29(1):32-40.

25. Safdar N, Maki DG : Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 2005;128:489-495.

26. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.*, Sept 2006;81(9):1159-1171.

27. EPIC 2007 Guidelines – Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA et al. EPIC2: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65S, S1-S64.

28. Pittiruti M, Migliorini I, Emoli A et al. Preventing central venous catheter related infections: catheter site selection and insertion technique significantly affect the chances of adequate catheter site care. 20th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, Berlin, 2007, Intensive Care Medicine Suppl. Sept 2007, p. S13.

29. Pratt RJ, Pellowe C, Loveday HP et al. The epic project: developing national evidence-based guidelines for preventing healthcare associated infections. Phase I: Guidelines for preventing hospital-acquired infections. Department of Health (England). *J Hosp Infect* 2001;47(Suppl):S1-S82.

30. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;316:969-975.

31. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT et al. Infectious morbidity associated with use of long-term venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*

1993;119:1168-1174.

32. Pegues D, Axelrod P, McClarren C et al. Comparison of infections with Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992;(49):156-162.

33. Camp-Sorrell D. Implantable ports: everything you always wanted to know. *J Intraven Nurs* 1992;15(5):262-273.

34. Gabriel J. Long-term central venous access. In: *Intravenous Therapy in Nursing Practice*, L. Dougherty & J. Lamb, eds., Churchill Livingstone Ltd, Edinburgh, 1999.

35. CDC 2002 - Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002;51 (N. RR-10):1-32.

36. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002;26(Suppl. 1):36SA-37SA.

37. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. *RINPE* 2002; anno 20 (Suppl. 5):pp. S21-S22, pp. S29-S33.

38. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamotheu BK, Kaufman SR, Saint S. Rates of infection for single lumen versus multilumen central venous catheters: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2003;31(9):2385-2390.

39. Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, Chevret S, Goldstein FW, Carlet J. Single versus triple-lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomised study in a critically ill population. *Am J Med* 1992;93:277-282.

40. Knutstad K, Hager B, Hauser M. Radiological diagnosis and management of complications related to central venous access. *Acta Radiologica* 2003;44:508-516.

41. Grove JR, Pevec WC. Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11(7):837-840.

42. Triolo P. Material Properties of Polyurethane and Silicone Catheters: effects on Catheter Performance. *Atti del corso Cateterismo Venoso in Pediatria*, Roma, aprile 2005.

43. Hockenull JC, Dwan K, Boland A et al. The clinical and cost effectiveness of central venous catheters treated with anti-microbial agents in preventing blo-

odstream infections: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006 www.hta.nhsweb.nhs.uk

44. Zürcher M, Tramèr M, Walder B. Colonization and Bloodstream Infection with Single- Versus Multi-Lumen Central Venous Catheters: A Quantitative Systematic. *Rev Anesth Analg* 2004;99:177-182.

45. GAVeCeLT – Campisi C, Biffi R, Pittiruti M and the GAVeCeLT Committee for the Consensus: Catheter-Related Central Venous Thrombosis - The Development of a Nationwide Consensus Paper in Italy. *JAVA* 2007;12(1):38-46.

46. Ong B, Gibbs H, Catchpole I et al. Peripherally inserted central catheters and upper extremity deep vein thrombosis. *Australasian Radiology* 2006;50:451-454.

47. Jensen MO. Anatomical basis of central venous catheter fracture. *Clin Anat* 2008;21(2):106-110.

48. Pittiruti M, Malerba M, Carriero C, Tazza L, Gui D. Which is the easiest and safest technique for central venous access? A retrospective survey of more than 5,400 cases. *J Vasc Access* 2000;1(3):100-107.

49. Araújo C, Silva JP, Antunes P et al. A comparative study between two central veins for the introduction of totally implantable venous access devices in 1201 cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):222-226.

50. Chernecky C, Macklin D, Nugent K, Waller JL. The need for shared decision making in the selection of vascular access device: an assessment of patients and clinicians. *J Vasc Access Devices* 2002;7(3):34-39.

51. Hamilton H. Selecting the correct intravenous device: nursing assessment. *Brit J Nurs* 2000;9(15):968-978.

52. Hamilton H, Fermo K. Assessment of patients requiring IV therapy via a central venous route. *Brit J Nurs* 1998;7(8):451-460.

53. Biffi R, De Braud F, Orsi F et al. A Randomized, Prospective Trial of Central Venous Ports Connected to Standard Open-Ended or Groshong Catheters in Adult Oncology Patients. *Cancer* 2001;92:1204-1212.

TECNICA DI IMPIANTO DI ACCESSI VENOSI A BREVE, MEDIO E LUNGO TERMINE NEL MALATO ONCOLOGICO

Antonio La Greca

Introduzione

Una volta posta l'indicazione al tipo di accesso venoso per nutrizione parenterale, una corretta tecnica di impianto è condizione essenziale non solo per prevenire le complicanze immediatamente correlate alla procedura stessa, ma anche per garantire una buona performance nel tempo del dispositivo e ridurre l'incidenza di complicanze a distanza. Per praticità espositiva e didattica, distingueremo:

- la tecnica di accesso al vaso (essenzialmente la venipuntura percutanea e un cenno alla venolisi) in termini generali e applicata alle singole vie di approccio al torrente venoso;
- i principali suggerimenti tecnici per un corretto impianto dei vari dispositivi successivamente alla fase di accesso venoso.

Accesso venoso mediante venipuntura ecoguidata

L'avvento dell'ecoguida "real-time", in ausilio all'impianto di cateteri venosi, ha radicalmente trasformato la tecnica di venipuntura:

- 1) la letteratura disponibile è uniformemente concorde nel dimostrare che l'ecoguida migliora drammaticamente l'outcome a breve e a lungo termine delle procedure di impianto di accessi vascolari (1-4). Pertanto, nel caso venga adottata la tecnica di puntura percutanea (ormai ampiamente diffusa) in luogo della preparazione chirurgica della vena, l'utilizzo dell'ecografia è

- ormai fortemente raccomandato per tutti i pazienti, in ogni setting, per tutti i tipi di dispositivi e per tutti gli operatori (5-9);
- 2) la possibilità di visualizzare con l'ecografia, anche di vene normalmente mal raggiungibili con le tradizionali tecniche "blind", ha notevolmente ampliato il range di vie venose accessibili.
- Allo scopo di sistematizzare l'argomento, distingueremo, e successivamente combineremo:
- le principali tecniche di venipuntura ecoguidata;
 - le più importanti vie di accesso ecoguidato al torrente venoso.

Tecniche di venipuntura ecoguidata. Per impiantare un catetere venoso sotto guida ecografica "real-time" è necessaria una confidenza di base con i principi dell'imaging ultrasonoro applicato alle procedure invasive (10,11).

a) Visualizzazione del vaso:

- posizionando la sonda in modo che il piano del fascio ultrasonoro sia perpendicolare all'asse della vena (Fig. 1a), si ottiene una sezione trasversale del vaso, che appare come un'immagine anecogena circolare, collassabile sotto compressione ("asse corto" - Fig. 2). Questa scansione, più semplice da ottenere e mantenere anche per il principiante, garantisce una buona



Figura 1. Definizione della modalità di visualizzazione dell'ago sotto al fascio di ultrasuoni – in plane e out of plane – durante scansione della vena in asse corto (A) e in asse lungo (B) (da: Chapman G.A. 2006; mod).

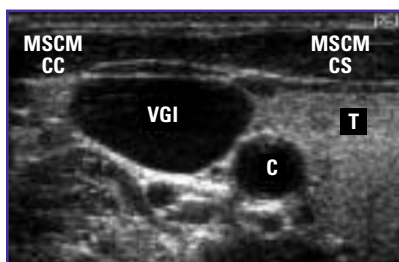


Figura 2. Visualizzazione del fascio vascolare del collo in asse corto (lato destro del paziente). VGI: vena giugulare interna. C: arteria carotide comune. T: lobo tiroideo; MSCMcc: muscolo sternocleidomastoideo (capo clavicolare); MSCMcs: muscolo sternocleidomastoideo (capo sternale).

visione panoramica della vena e delle strutture circostanti, che rimangono sotto controllo durante tutta la procedura;

- posizionando la sonda in modo che il piano del fascio ultrasonoro sia parallelo all'asse della vena (Fig. 1b) si ottiene una sezione longitudinale del vaso, che appare come una immagine anecogena tubulare ("asse lungo" - Fig. 3). Questa scansione è più difficile da ottenere e mantenere, ma se

associata alla puntura con ago "in plane" (vedi oltre) garantisce un perfetto controllo dell'ago in tutto il suo percorso nei tessuti.

b) Visualizzazione dell'ago:

- se l'ago "perfora" il piano del fascio ultrasonoro, è visualizza-

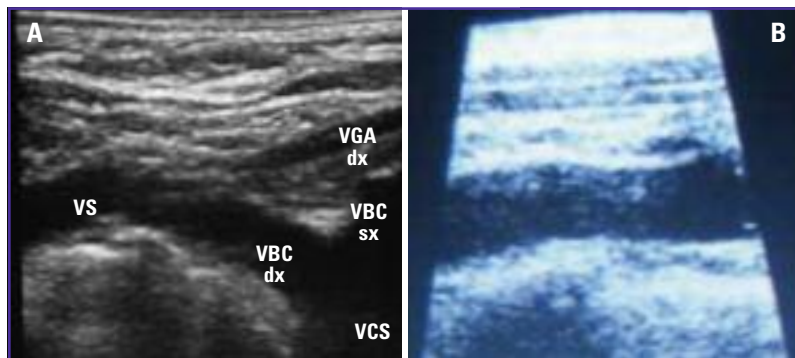


Figura 3. Visualizzazione dei vasi in asse lungo: A) asse venoso succlavio-ano-nimo-cavale (lato destro del paziente): VS = vena succlavia; VBC = vena brachiocefalica; VCS = vena cava superiore; VGA = vena giugulare anteriore; B) vena ascellare (approccio sottoclavicolare).

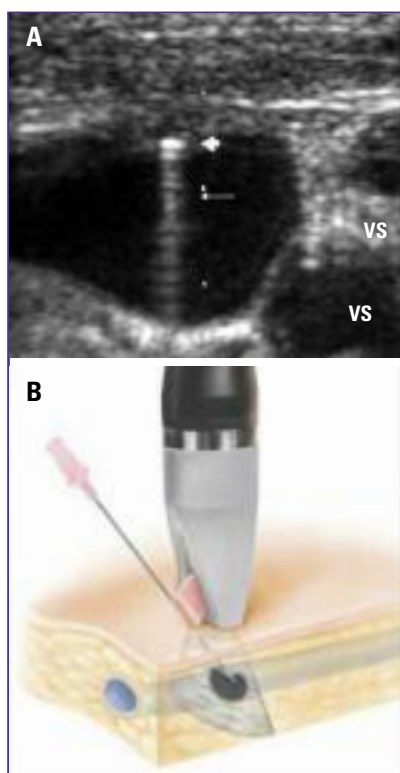


Figura 4. (A) Visualizzazione della punta dell'ago "out of plane" (freccia spessa) all'interno del lume venoso durante scansione del vaso in asse corto; notare gli artefatti di riverbero sottostanti (freccia sottile); (B): schema esplicativo.

bile solo nel momento del passaggio attraverso il piano stesso come uno "spot" iperecogeno, equivalente alla sezione trasversa della punta ("out of plane" - Fig. 1 a-b e Fig. 4);

- se l'ago viene mantenuto nel piano del fascio ultrasonoro, è visualizzabile in tutta la sua lunghezza e in tutto il suo percorso nei tessuti ("in plane" - Fig. 1 a-b e Figg. 5-6). Combinando la modalità di visualizzazione del vaso con la modalità di visualizzazione dell'ago otteniamo 4 tecniche di puntura ecoguidata (Figg. 1a - 1b):

- vena in asse corto + ago in plane;
- vena in asse corto + ago out of plane;
- vena in asse lungo + ago in plane;
- vena in asse lungo + ago out of plane.

Nella pratica clinica si utilizzano sostanzialmente tutte le opzioni tranne l'ultima. La scelta di una tecnica rispetto all'altra dipende dalla vena selezionata per l'incannulamento (vedi paragrafo 1b), dalla situazione anatomica (ad es. l'ingombro dovuto alle dimensioni della sonda può impedirne l'utilizzo in asse lungo in regione cervicale) e dal compromesso che bisogna raggiungere tra due

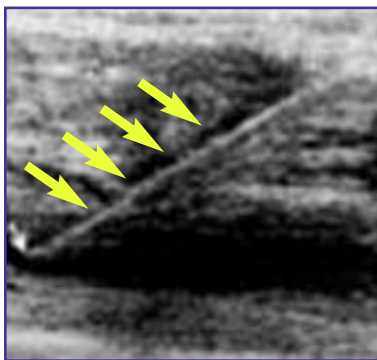


Figura 5. Visualizzazione dell'intero ago "in plane" (freccie gialle), punta inclusa (freccia bianca), durante scansione del vaso in asse lungo.

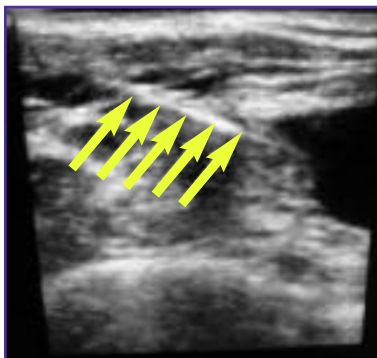


Figura 6. Visualizzazione dell'intero ago "in plane" durante scansione del vaso in asse corto.

diverse esigenze: controllo panoramico del campo di azione (idealmente asse corto) e controllo dell'ago in tutto il suo tragitto nei tessuti (idealmente in plane).

Vie di accesso ecoguidato al torrente venoso (10,11).

Il range di vene accessibili per cateterismo venoso centrale, già ampio nell'era della puntura "blind", si è ulteriormente ampliato con l'avvento dell'ecoguida. Essendo aumentato il ventaglio di possibilità tecniche, è di particolare importanza selezionare gli approcci che più garantiscono non solo la prevenzione delle complicanze inserzionali immediate ("safe approach") ma anche la miglior performance del catetere, un'accurata gestione e la prevenzione di complicanze a distanza ("effective approach"). Le vie venose indicate nelle tabelle I, II e illustrate nelle figure

7-16 sono tutte utilizzabili per impiantare cateteri venosi con finalità nutrizionali.

Non è possibile fornire un'indicazione di principio sull'approccio migliore per tutti i pazienti. La scelta della via di accesso al torrente venoso andrà pianificata caso per caso, sia sulla base della valuta-

Approccio		Scansione US	Visualizzazione ago
Prima scelta			
Giugulare interna	Postero-inferiore ('Modified Jernigan')	Asse corto	In plane
Vie alternative*			
Brachiocefalica	Sopraclavicolare	Asse lungo	In plane
Succlavia	Sopraclavicolare	Asse lungo	In plane
Ascellare	Sottoclavicolare	Asse corto Asse lungo	Out of plane In plane
Giugulare interna	Assiale antero-inf.	Asse corto	Out of plane
Femorale	Inguino-crurale	Asse corto Asse lungo	Out of plane In plane

*In ordine di preferenza compatibilmente con la situazione anatomica

Tabella I. *Vie di approccio alla vena prescelta – CVC “diretti” (cfr. anche figure 7-13).*

Approccio		Scansione US	Visualizzazione ago
Prima scelta			
Vena basilica	III medio di braccio	Asse corto	Out of plane
Vie alternative*			
Vene brachiali	III medio di braccio	Asse corto	Out of plane
Vena cefalica	III medio di braccio	Asse corto	Out of plane

*In ordine di preferenza compatibilmente con la situazione anatomica

Tabella II. *Vie di approccio alla vena prescelta – Cateteri periferici (Midline) e centrali (PICC) a inserzione brachiale (cfr. anche figure 14-16).*

zione ecografica dell'anatomia, sia tenendo presente le caratteristiche della/e patologia/e di base del paziente. Possono tuttavia essere date alcune indicazioni orientative come di seguito specificato.

- In generale l'eplorazione ecografica consente di evitare vene non beanti per trombosi, collassabilità, compressione ad opera dei tronchi arteriosi o di patologie espansive (ad es. linfonodi).
- È bene evitare approcci che insistano su regioni ad alta contaminazione batterica, interessate da patologie che comprometto-

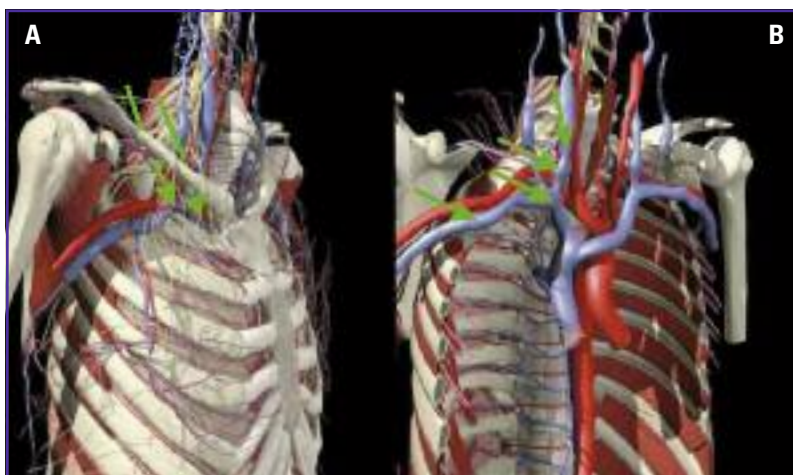


Figura 7. Range di vene accessibili (stretto toracico superiore) ed approcci. (A) (da sinistra a destra): approccio alla vena succlavia per via sovraclaveare; approccio alla vena brachiocefalica per via sovraclaveare. (B) (da sinistra a destra): approccio sottoclaveare alla vena ascellare; approccio sovraclaveare alla vena brachiocefalica; approccio alla vena giugulare interna (Jernigan modificato sec. Pittiruti); approccio alla vena giugulare interna (assiale antero-inferiore).

no il trofismo cutaneo (ustioni, neoplasie) irradiate o destinate a trattamento radiante.

- In termini di sicurezza e facilità di accesso, l'approccio alla giugulare interna per via postero-inferiore (Jernigan modificato sec. Pittiruti) è probabilmente da considerare la prima scelta per i seguenti motivi:
 - ridotta profondità del vaso dal sito di ingresso del catetere;
 - nessuna struttura da attraversare ad eccezione delle fasce del collo (cfr. la necessità di penetrare il muscolo pettorale negli approcci sottoclaveari);
 - direzione dell'ago in introduzione parallela alla pleura (azzeramento del rischio di PNX);
 - l'accesso dalla regione sovraclaveare azzerava il rischio di pinch-off del catetere;

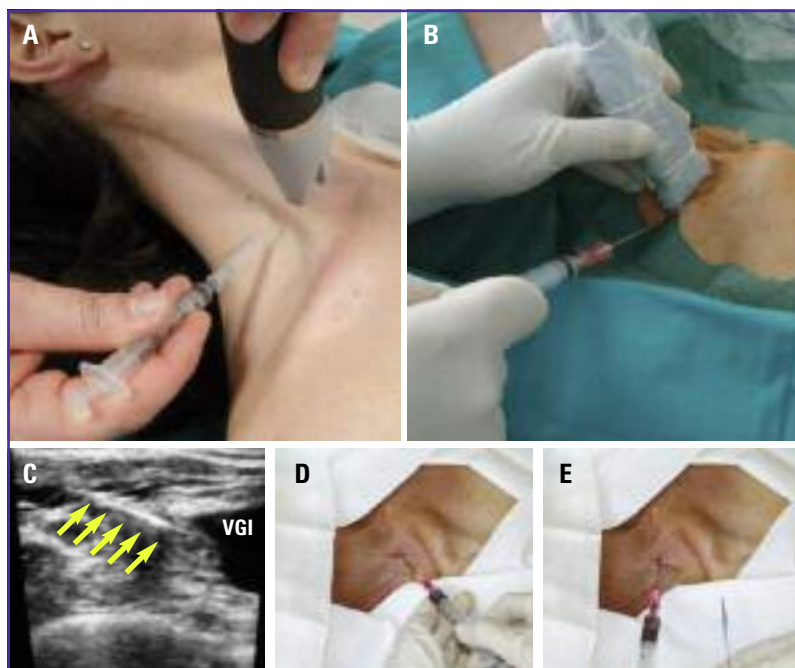


Figura 8. Puntura ecoguidata della vena giugulare interna destra per via postero-inferiore (tecnica di Jernigan modificata sec. Pittiruti). A) Simulazione: scansione della vena in asse corto; approccio mediante puntura posteriore al capo clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo, 1 cm cranialmente alla clavicola; con ago "in plane", parallelo alla clavicola e perpendicolare all'asse del vaso; B) procedura "in vivo"; C) immagine ecografica dell'ago "in plane" (freccie) che penetra nel vaso visualizzato in asse corto (VGI); D/E) manovra di "allineamento" dell'ago all'asse della vena per consentire il passaggio della guida metallica.

- buona possibilità di medicazione in regione cutanea a basso tasso di contaminazione batterica.
- L'approccio alla vena brachiocefalica è probabilmente la migliore alternativa alla giugulare interna, sicuro ed efficace in mani esperte grazie a:
 - non collassabilità della vena con gli atti del respiro;
 - ampio calibro;

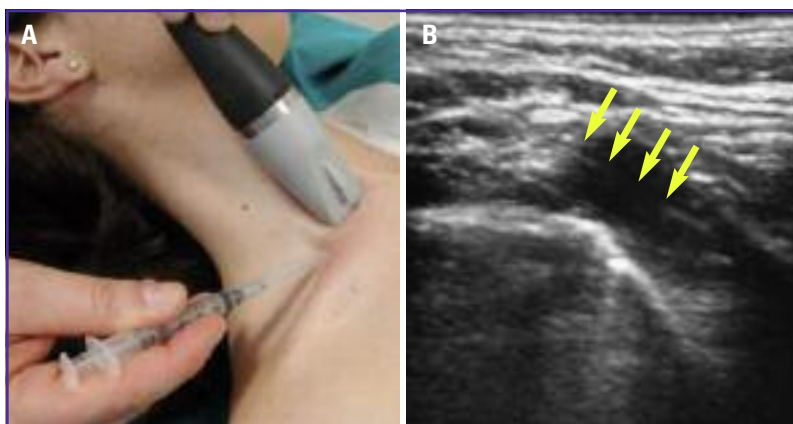


Figura 9. Puntura ecoguidata della vena brachiocefalica destra (giunzione giugulo-succlavia). *A)* Simulazione: notare la posizione della sonda per ottenere una visualizzazione in asse lungo della vena mediante scansione coronale dalla fossa sovraclaveare e la via di accesso dalla regione sovraclaveare in sede posteriore al capo clavicolare dello sternocleidomastoideo. *B)* Ingresso dell'ago in plane (freccie).

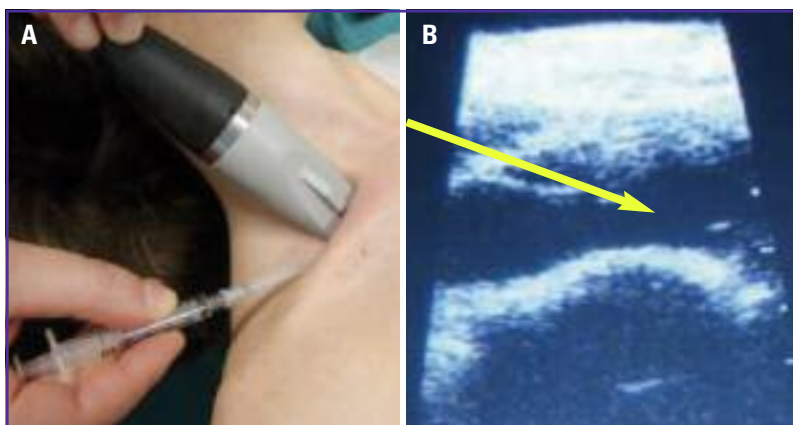


Figura 10. Puntura ecoguidata della vena succlavia destra (approccio sovraclaveare). *A)* Sonda posizionata più lateralmente rispetto alla figura precedente ma con medesima inclinazione ad ottenere una visualizzazione in asse lungo della vena mediante scansione coronale dalla fossa sovraclaveare. Venipuntura con accesso più laterale rispetto al caso precedente. *B)* ingresso dell'ago in plane.



Figura 11. *Puntura ecoguidata della vena ascellare destra per via sottoclaveare con scansione del vaso in asse corto e ago out of plane.*



Figura 12. *Puntura ecoguidata della vena ascellare destra per via sottoclaveare con scansione del vaso in asse lungo e ago in plane.*



Figura 13. *Puntura ecoguidata della vena giugulare interna destra con approccio assiale infero-anteriore: notare la posizione della sonda per ottenere una visualizzazione in asse corto della vena e l'ingresso dell'ago out of plane.*

- orientamento dell'ago parallelo alla pleura (azzeramento del rischio di PNX);
- nessuna necessità di “raddrizzamento” dell'ago (che è già allineato con l'asse del vaso) dopo la venipuntura per consentire il passaggio della guida metallica.

• Le vie brachiali garantiscono la massima sicurezza e facilità di accesso, ma, ovviamente, condizione preliminare ed imprescindibile al loro utilizzo

è una corretta indicazione al dispositivo che normalmente vi viene impiantato, ovvero al catetere a medio termine tipo PICC o Midline.

- La via femorale è basilaramente un approccio “di salvataggio” per pazienti con controindicazione all'impianto attraverso i

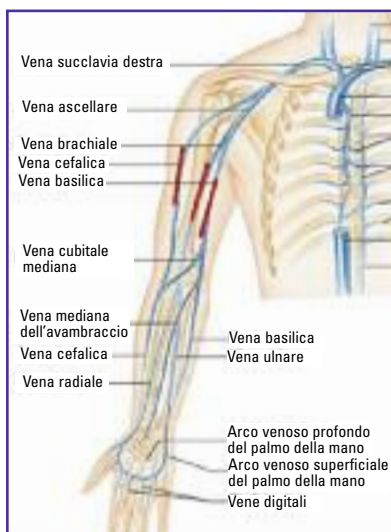


Figura 14. Vene avvicinabili per impianto di PICC o Midline al III medio di braccio (evidenziate con tratto rosso).

vasi dello stretto toracico, come nei casi di sindrome mediastinica da ostruzione trombotica o neoplastica della vena cava superiore.

- L'approccio sovraclaveare alla vena succlavia va trattato con cautela per il rischio non completamente azzerabile di PNx, ma consente di evitare con certezza la sindrome da pinch-off del catetere.

- Gli approcci sottoclaveari laterali (vena ascellare) consentono di evitare il fenomeno del pinch-off del catetere e rimangono a basso rischio di PNx in quanto la vena viene punta al

di fuori dello stretto toracico superiore.

- L'approccio assiale antero-inferiore alla vena giugulare interna è



Figura 15. A: posizione della sonda sul III medio di braccio per ottenere una scansione in asse corto del fascio nervo-vascolare del braccio. B: puntura del vaso in scansione asse corto con ago out of plane.



Figura 16. Venipuntura della vena basilica al III medio di braccio sin. in scansione asse corto con ago "out of plane". Notare lo spot iperecogeno nel lume vasale (indicato dalla punta della freccia gialla) e la direzione di ingresso dell'ago (freccia gialla). VBas = vena basilica; VBr = vena brachiale; A = arteria brachiale.

agevole, ma rimane gravato dal rischio di malfunzionamento del catetere e sindromi dolorose per trasfissione inavvertita del muscolo sternocleidomastoideo; inoltre, in caso di puntura arteriosa accidentale, l'emostasi per compressione non è agevole e il rischio di emomediastino è consistente.

Ulteriori approcci percutanei, quali la vena cefalica al solco deltoideo-pettorale, la giugulare esterna nella regione cervicale caudale o la grande safena alla cross safeno-femorale

sono di utilizzo eccezionale in casi molto selezionati.

In generale, si raccomanda di avvicinarsi alla puntura ecoguidata dopo adeguato training: infatti, se da un lato l'ecoguida migliora la performance dell'operatore in termini di tasso di successo e tempo medio di completamento della procedura e abbatte il tasso di complicanze "classiche" da venipuntura percutanea, dall'altro sono descritte nuove complicanze tipicamente da riferire ad inadeguata visualizzazione dell'ago o errato riconoscimento del target (puntura e incannulamento intenzionale di strutture non venose, come formazioni cistiche o arterie) (12).

Accesso venoso mediante preparazione chirurgica del vaso (venolisi)

La venolisi, con il diffondersi degli accessi mediante puntura percutanea, è negli ultimi anni progressivamente caduta in disuso. Con l'avvento dell'ecoguida a supporto della venipuntura, anche

l'unico concreto vantaggio di questa tecnica, il basso tasso di complicanze pleuropolmonari e vascolari all'inserzione, ha perso importanza. Paradossalmente, tuttavia, nell'era dell'imaging la possibilità di visualizzare direttamente il vaso da incannulare fa sì che l'approccio chirurgico mantenga un ruolo, anche se marginale, nel novero delle tecniche di accesso venoso, soprattutto nei centri dove l'unica alternativa è ancora rappresentata dalla venipuntura percutanea con tecnica blind.

L'approccio mediante venolisi prevede l'isolamento chirurgico e l'incannulamento di una vena superficiale, solitamente la vena cefalica al solco deltoideo-pettorale nell'adulto, o la vena giugulare interna nel paziente pediatrico (Fig. 17a-b). Più raramente, e solitamente in caso di irreperibilità delle vene citate, vengono preparate la giugulare esterna all'incrocio con il muscolo sternocleidomastoideo e la vena grande safena alla cross femorale. La tecnica è sostanzialmente scevra da complicanze pleuropolmonari e vascolari maggiori, ma prevede quasi invariabilmente il sacrificio definitivo della vena incannulata, cancellando così, in caso di espianto del sistema, la possibilità di riutilizzare lo stesso lato/vaso

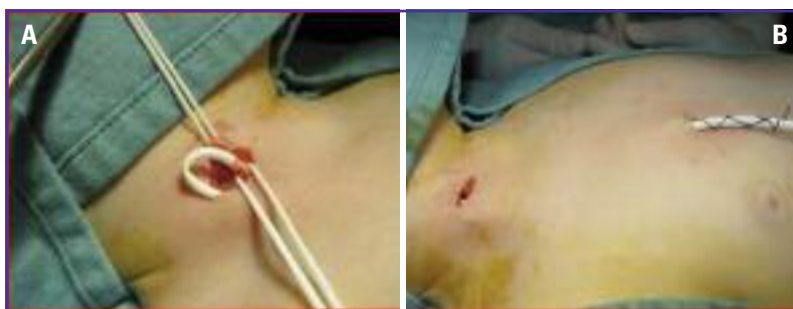


Figura 17. Accesso venoso mediante venolisi. A) Venolisi e incannulamento della vena giugulare interna in un soggetto pediatrico. B) Procedura a termine: catetere tunnelizzato tipo Broviac (per gentile concessione di L. Nanni, Chirurgia Pediatrica - UCSC Roma).

per impiantare un nuovo dispositivo. Attualmente, l'approccio chirurgico è raccomandabile solo in casi selezionati:

- pazienti pediatrici, in particolare dopo fallimento di tentativi percutanei ecoguidati;
- pazienti con grave compromissione dei tegumenti nelle sedi di venipuntura percutanea (esiti attinici, ustioni, esiti chirurgici);
- pazienti con enfisema sottocutaneo massivo, nei quali l'ecoguida non è utilizzabile a causa dello sbarramento acustico completo prodotto dal gas.

Tecnica di impianto

Preliminare a qualunque procedura invasiva è una corretta preparazione del campo operatorio.

Qualunque sia l'ambiente scelto per eseguire la procedura (sala operatoria, Day Hospital, ambulatorio dedicato, bedside), numerose raccomandazioni impongono di osservare alcuni criteri minimi di sicurezza (13-16).

a) Precauzioni antisettiche:

- pulizia dell'ambiente, idealmente dedicato e sanificabile;
- massimi presidi di barriera (cappello, maschera, camice e guanti sterili per l'operatore, ampia teleria sterile per il campo operatorio);
- disinfezione cutanea con soluzioni antisettiche adeguate (clorexidina al 2% in alcool isopropilico al 70% come prima scelta; iodopovidone come seconda scelta) e modalità di applicazione adeguata.

b) Monitoraggio basale dei parametri emodinamici del paziente mediante cardiomonitor e saturimetro.

c) Possibilità di controllo intraprocedurale della posizione della punta del catetere, quali fluoroscopia o, preferibilmente, ECG intracavitario (vedi oltre).

Exit site, tunnel, tasca/reservoir e ancoraggio. Al di là della fase di venipuntura, già descritta nel paragrafo precedente, ciascun

dispositivo deve essere impiantato tenendo presenti alcuni dettagli tecnici essenziali a garanzia di un futuro buon funzionamento, come da schema sottostante.

- **Cateteri periferici** (cannule) e centrali diretti esterni (a breve termine per uso intraospedaliero o a medio termine tipo Hohn).
 - a) Scelta accurata del sito di inserzione nell'ottica di una agevole gestione dell'exit site per prevenire complicanze meccaniche o settiche: ad esempio è importante evitare inserzioni in vicinanza del capillizio, di regioni cutanee macerate, contaminate o vicine a stomie digestive e respiratorie.
 - b) Utilizzo di sistemi di fissaggio senza sutura (Fig. 18a).
- **Cateteri centrali e periferici a inserzione brachiale** (PICC e Midline).
 - a) Impianto al III medio di braccio: solo questa sede coniuga una buona profilassi delle infezioni a provenienza cutanea (distanza dall'ascella, regione a pesante contaminazione microbica) con una ottimale prevenzione delle complicanze meccaniche solitamente associate all'impianto in prossimità della piega del gomito (malfunzionamento, rottura, tromboflebite meccanica).
 - b) Utilizzo di sistemi di fissaggio senza sutura (Fig. 18b).
- **Cateteri a lungo termine - centrali tunnellizzati**
 - a) Il catetere deve essere tunnellizzato nel sottocute, senza invadere lo strato dermico o quello fasciale ed evitando decorsi con curve a corto raggio.
 - b) La cuffia stabilizzatrice di Dacron deve distare almeno 2 cm dall'exit site del catetere per prevenirne l'espulsione (Fig. 19).
 - c) Utilizzo di sistemi di fissaggio senza sutura (Fig. 18c).
- **Cateteri a lungo termine - centrali totalmente impiantati.**
 - a) Scelta del reservoir di dimensioni tarate sullo spessore dello strato di sottocute del paziente per prevenire l'irreperibilità del dispositivo (reservoir piccoli in soggetti obesi) o l'ulcerazione e l'espulsione del presidio per distrofismo cutaneo da compressione (reser-

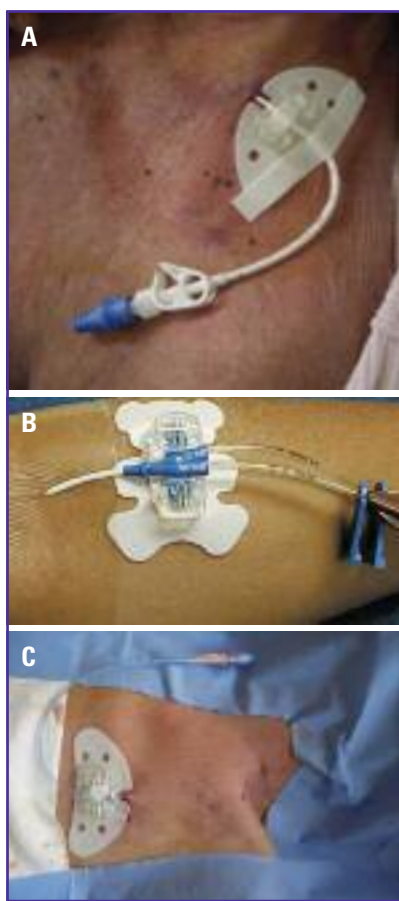


Figura 18. *Ancoraggio del catetere con mezzo di fissaggio "sutureless". A) catetere esterno non tunnellizzato tipo Hohn in vena giugulare interna sinistra; B) catetere PICC; C) catetere esterno tunnellizzato tipo Groshong.*

voir grandi in soggetti con ridotto pannicolo adiposo).

b) L'incisione per il confezionamento della tasca dovrà essere eseguita con andamento lineare (non curvilineo) lungo le linee di forza cutanee, ponendo attenzione a non far cadere la cicatrice sull'area destinata alla puntura con ago di Huber (Figg. 20-21a).

c) Confezionamento di una tasca sottocutanea di dimensioni commisurate al calibro del reservoir per prevenire fenomeni di:

- ulcerazione cutanea da decubito ed esposizione/espulsione del reservoir (tasca di dimensioni insufficienti e/o tessuti in tensione);

- dislocazione/ribaltamento del reservoir (tasca di dimensioni eccessive).

Una tasca ben commisurata consente, in caso di reservoir di dimensioni standard, di evitare l'ancoraggio del reservoir alla fascia muscolare con punti di sutura (Fig. 21b).

d) Alloggiamento del reservoir sulla fascia del muscolo pettorale e non nel contesto del tessuto adiposo sottocutaneo, per

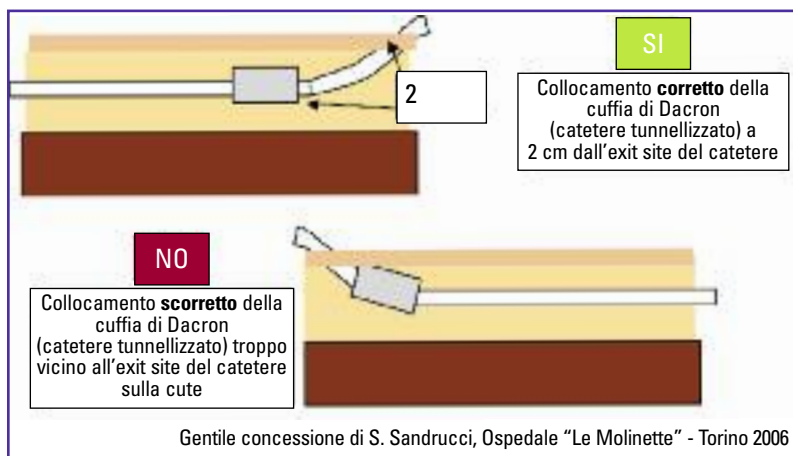


Figura 19. Collocamento della cuffia di Dacron dei cateteri tunnelizzati.

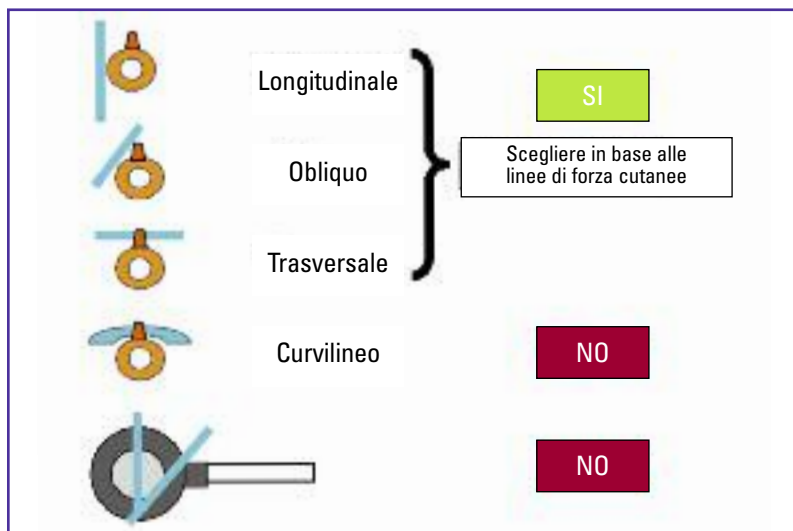


Figura 20. L'orientamento dell'incisione va scelto seguendo le linee di forza cutanee nella regione interessata. In questo modo si otterrà una guarigione ottimale della ferita con migliore resa estetica. Evitare incisioni curvilinee e decorsi cicatriziali che insistano sull'area di futura puntura del setto del reservoir.

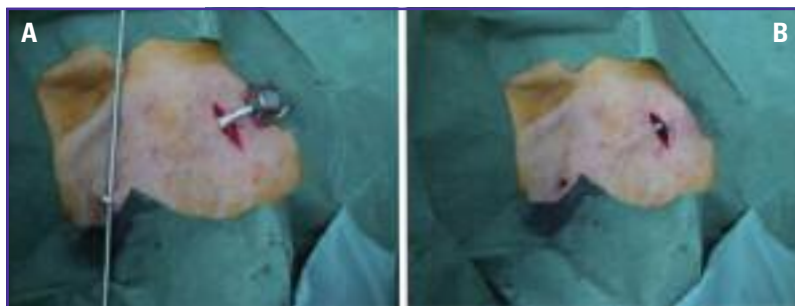


Figura 21. Aspetto “in vivo” della tasca sottocutanea. Incisione correttamente eseguita: lineare, lungo le linee di forza cutanee, non passante sulla camera (A e B). Tasca sottocutanea di dimensioni adeguate alle dimensioni del port (B).

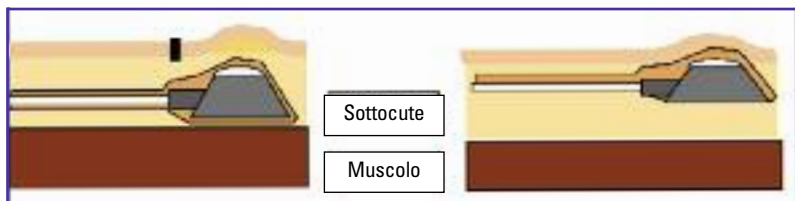


Figura 22. A sinistra, corretto collocamento del reservoir in appoggio sulla fascia del muscolo. A destra collocamento scorretto (nel contesto del sottocute, senza appoggio diretto sulla fascia).

prevenire dislocazioni o ribaltamenti del reservoir stesso (Fig. 22).

- e) Accostamento dei lembi cutanei preferibilmente con colla al cianoacrilato previa sutura sottocutaneo-dermica a punti inerti con materiale riassorbibile monofilamento sottile (4/0).
- f) La tunnellizzazione negli accessi femorali dovrà essere pianificata come segue (Fig. 23):
 - per i cateteri tunnellizzati, il dispositivo dovrà fuoriuscire su cute a basso tasso di infezione, quali la fossa iliaca dell'addome o la coscia;
 - per i cateteri totalmente impiantati, la tasca dovrà essere con-

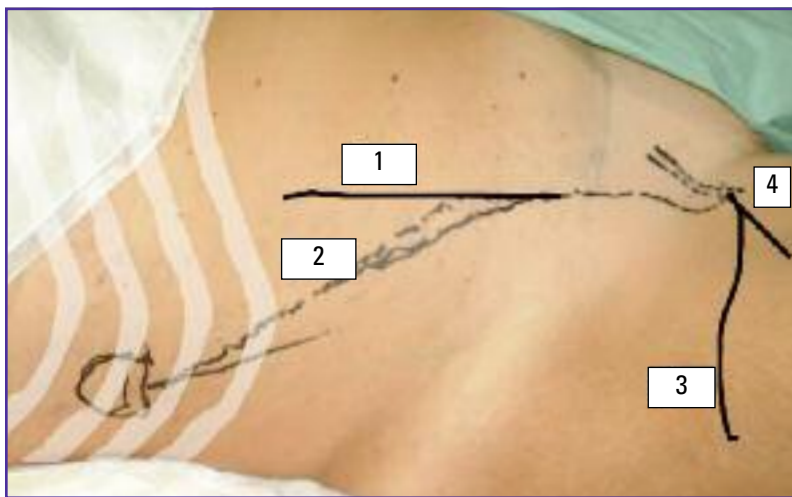


Figura 23. Possibili tragitti di tunnelizzazione per cateteri tunnelizzati o totalmente impiantabili inseriti in vena femorale. 1: exit site in fossa iliaca destra per cateteri tunnelizzati. 2: tasca e reservoir sull'arco costale laterale per cateteri impiantati. 3: exit site o tasca + reservoir sulla faccia laterale della coscia per cateteri tunnelizzati o totalmente impiantabili. 4: exit site sulla faccia anteriore della coscia per cateteri tunnelizzati.

fezionata su una regione che fornisca una solida base di appoggio al reservoir, come la parete toracica laterale caudale.

Per tutti i cateteri a lungo termine (tunnelizzati e impiantati), è opportuno evitare l'impianto in regioni cutanee compromesse da trattamenti radio-chirurgici o da esiti traumatici e di ustioni, per l'elevato rischio di ulcerazione conseguente al difettoso trofismo dei tegumenti in questi casi. Parimenti, sarà prudente evitare di impiantare un catetere a lungo termine in regioni cutanee sulle quali sia previsto o prevedibile un trattamento chirurgico o radiante.

La procedura di impianto non si esaurisce con la venipuntura, né con la tunnelizzazione, il fissaggio del catetere (cateteri esterni) o la sutura delle incisioni (cateteri totalmente impiantati), ma si conclude con una buona medicazione. Mentre per i cateteri totalmente

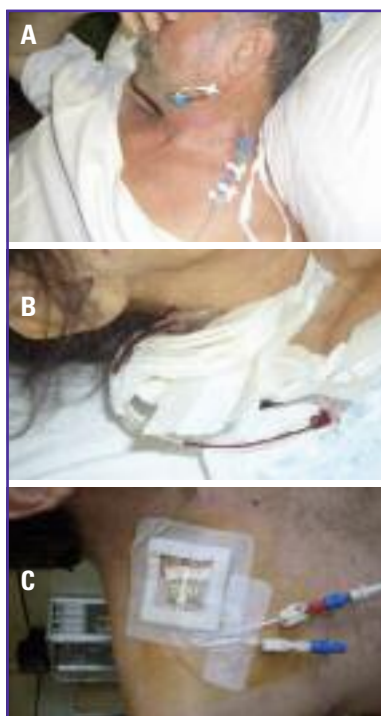


Figura 24. Progettazione dell'exit site e conseguenze gestionali. A) Exit site di CVC per uso intraospedaliero impiantato in vena giugulare interna con approccio antero-superiore. Notare l'ingestibilità del sito di emergenza per vicinanza alla regione cutanea coperta da barba e alle pieghe del collo presso la regione mentoniera; B) exit site di CVC per uso intraospedaliero impiantato in vena giugulare interna con approccio postero-superiore. Sito mal gestibile per vicinanza all'orecchio e al capillizio + medicazione scorretta; C) exit site di CVC a medio termine tipo Hohn impiantato in vena giugulare interna per via postero-inferiore. Sito agevolmente gestibile e medicazione corretta.



Figura 25. Corretto impianto di catetere tipo PICC con spazio tra aletta di fissaggio e tratto esterno del catetere sufficiente al collocamento di un feltrino a rilascio di clorexidina.

impiantati questo dettaglio è di relativa importanza e soprattutto temporaneo in relazione alla vita del catetere, per i cateteri esterni (tunnellizzati e non) una buona medicazione è cruciale per la futura performance del dispositivo. Per questi cateteri, pertanto, è importante pianificare l'exit site in modo da:

- consentire una medicazione agevole in un'area lontana da cute fisiologicamente o patologicamente ad elevata contaminazione batterica (Fig. 24 a-b-c);
- lasciare un tratto di catetere tra exit site e fissaggio sufficiente a consentire l'applicazione di un feltrino a rilascio di clorexidina, tipo Biopatch (Fig. 25);

- concludere con dispositivo per medicazione appropriata (possibilmente semipermeabile trasparente, cfr. capitolo sulla gestione).

Controllo della posizione della punta del catetere. È noto che la posizione della punta del catetere è cruciale per il buon funzionamento dei dispositivi centrali e per prevenire le complicanze trombotiche e perforative da malposizione (16-20). Senza entrare nel merito del dibattito sulla posizione ottimale, si assume che la punta del catetere centrale utilizzato per scopo infusionale debba essere collocato nella regione della giunzione atrio-cavale (3° caudale della vena cava superiore, giunzione atrio-cavale propriamente detta o terzo craniale dell'atrio destro).

La posizione della punta va controllata preferibilmente durante la procedura: i metodi attualmente a disposizione vanno dalla fluoroscopia intraoperatoria al tracking elettromagnetico fino all'ECG intracavitario.

Nell'ottica del miglioramento del rapporto costi-benefici della procedura, l'ECG intracavitario si sta dimostrando efficace, sicuro, economico, riproducibile, di semplice apprendimento e applicazione

(16). Il metodo consiste nel registrare il segnale elettrocardiografico durante la procedura di impianto utilizzando, come elettrodo, la guida metallica del catetere o, preferibilmente, la colonna di liquido contenuta all'interno del suo lume e osservando le modificazioni dell'onda P di attivazione atriale (Fig. 26), collegando opportunamente la guida

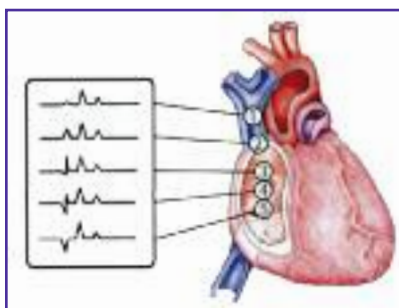


Figura 26. Schema esplicativo delle variazioni dell'onda P evidenziabili in registrazione intracavitaria (per gentile concessione di Bbraun).

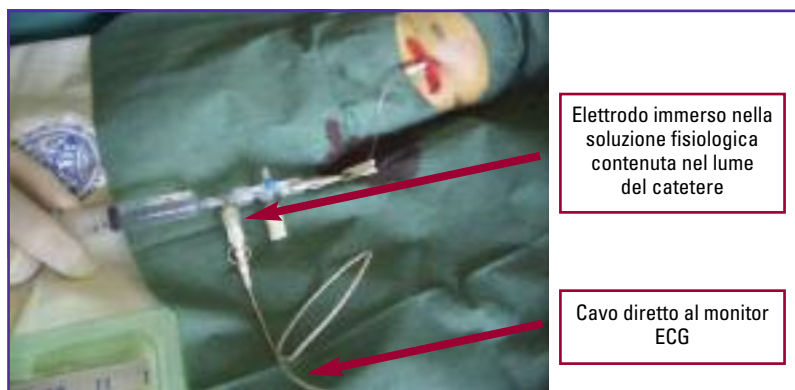


Figura 27. ECG guida – tecnica con colonna di liquido: esempio di cavo elettrodo “a immersione”.

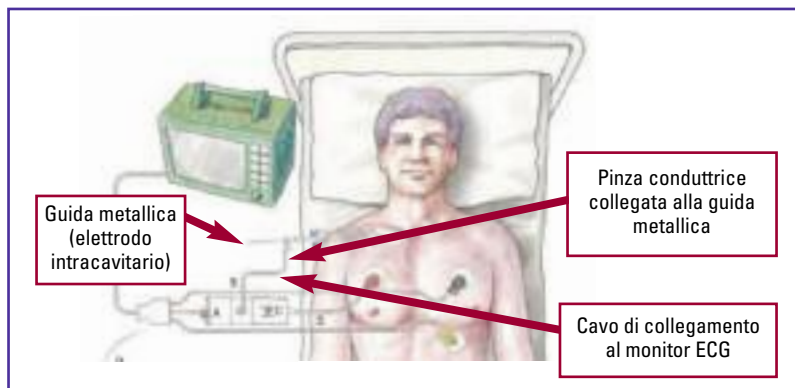


Figura 28. ECG guida – tecnica con guida metallica: esempio di collegamento tra guida metallica (elettrodo intracavitario) e monitor ECG tramite pinza conduttrice collegata a cavo elettrico (per gentile concessione di B. Braun).

metallica (nel primo caso) o il catetere tramite un elettrodo “a immersione” (nel secondo caso) al monitor ECG (Figg. 27,28). In periferia, l’onda P sarà sovrapponibile a quella registrata dalla superficie cutanea; nell’atrio raggiungerà l’ampiezza massima; alla giun-



Figura 29. Registrazione intracavitaria dell'ECG tramite catetere venoso centrale. A) Vena cava superiore: tracciato simile alla registrazione di superficie; B) atrio destro: onda P "massimale" (freccia); C) giunzione atrio-cavale: onda P di ampiezza pari a metà della massimale) (freccia).

zione atrio-cavale l'ampiezza dell'onda P sarà circa la metà della massimale (Figg. 26 e 29 a-b-c). Per un corretto posizionamento, sarà sufficiente lasciare la punta del catetere là dove si registra l'ampiezza dell'onda P corrispondente alla sede voluta (solitamente la giunzione atrio-cavale).

Si ricorda che la posizione finale della punta va documentata su supporto fisico (immagine radiografica se si sceglie il controllo radiologico, strisciata elettrocardiografia se si sceglie il metodo ECG intracavitario) per futuri confronti in caso di malposizionamento secondario.

Bibliografia

1. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996;24(12):2053-2058.
2. Rothschild JM. Ultrasound Guidance of Central Vein Catheterization. In Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Evidence report/technology assessment n° 43 - 2001, 21:245-253.

3. Keenan SP. Use of ultrasound to place central lines. *J Crit Care* 2002;17(2):126-137.
4. Calvert N, Hind D, McWilliams RG, Thomas SM, Beverley C, Davidson A. The effectiveness and cost-effectiveness of ultrasound locating devices for central venous access: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2003;7(12):1-84.
5. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009;28(4):365-377.
6. American College of Surgeons. Statement on recommendations for uniform use of real-time ultrasound guidance for placement of central venous catheters. 2008, ST60, http://www.facs.org/fellows_info/statements/st-60.html
7. Bodenham AR. Can you justify not using ultrasound guidance for central venous access? *Crit Care* 2006;10(6):175.
8. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. Technology Appraisal Guidance n°49, September 2002.
9. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29(4):261-278.
10. Biasucci DG, La Greca A, Pittiruti M, Testa A. Ecografia interventistica. In "Manuale di ecografia clinica in urgenza", cap. 34:391-413, Verduci Editore, Roma 2008.
11. Pittiruti M, La Greca A, Scoppettuolo G, Emoli A, Dolcetti L. Tecnica di posizionamento ecoguidata dei cateteri PICC e Midline. *Nutritional Therapy & Metabolism - SINPE NEWS* 2007;1:24-35.
12. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided internal jugular access: a proposed standardized approach and implications for training and practice. *Chest* 2007; 132(1):302-309.
13. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones SR, McDougall C, Wilcox MH. EPIC2: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl. 1):S1-64.

14. Infusion Nurses Society. Infusion Nursing Standards of Practice. *J Infus Nurs* 2006;29(Suppl. 1):S1-92.
15. Kovacevich DS, Papke LF, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections – Centers for disease control and prevention. *Nutr Clin Pract* 2003;18(1):95-96.
16. Pittiruti M, Scoppettuolo G, La Greca A et al. The EKG method for positioning the tip of PICCs: results from two preliminary studies. *JAVA* 2008;13(4): 112-119.
17. Petersen J, Delaney JH, Brakstad MT, Rowbotham RK, Bagley CM Jr. Silicone venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *Am J Surg* 1999;178(1):38-41.
18. Caers J, Fontaine C, Vinh-Hung V et al. Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports. *Support Care Cancer* 2005;13(5):325-331.
19. Booth SA, Norton B, Mulvey DA. Central venous catheterization and fatal cardiac tamponade. *Br J Anaesth* 2001;87(2):298-302.
20. Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(5):527-534.

NURSING DELL'ACCESSO VENOSO: GESTIONE DELLA MEDICAZIONE E DELLE LINEE INFUSIONALI, PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE

Ivano Migliorini, Alessandro Emoli

Quali sono le complicanze che possono essere prevenute da una corretta gestione infermieristica dell'accesso venoso nella nutrizione parenterale in oncologia? E come si esplica poi tale gestione?

Secondo una definizione generalmente accettata è possibile affermare che le complicanze in questo ambito sono quelle che si manifestano dopo il primo ciclo di uso del catetere venoso impiantato (1).

Le complicanze possono essere di tipo:

- infettivo;
- meccanico (pinch off, rotture, dislocamenti o migrazioni della punta del catetere);
- danni da stravasamento da farmaco vescicante (che esulano dal tema del presente lavoro e non saranno quindi trattati);
- trombosi e/o occlusioni della vena e/o del catetere (comprese le trombosi venose profonde, le embolie polmonari e la SVC Syndrome - Super Vena Cava Syndrome);
- metaboliche.

Complicanze infettive

Come prevenire le complicanze infettive? La base di partenza dovrebbe essere rappresentata dall'uso di procedure standardizzate (protocolli operativi) e una équipe gestionale competente, con specifico know-how. Altra fondamentale norma è una corretta pulizia delle mani (acqua e sapone disinfettante o gel alcoolici specifici). È

stato dimostrato (2) che l'uso di guanti sterili, associato alla disinfezione della cute con una preparazione a base di clorexidina 2% (ideale se in soluzione in alcool isopropilico al 70%), riduce le infezioni correlate alla presenza di un catetere venoso centrale; lavori più recenti (3) suggeriscono che l'uso di guanti puliti non sterili associati a tecnica "no touch" sia equivalente all'uso di guanti sterili. Iodio povidone o soluzione di alcool al 70% possono essere valide alternative in casi di allergia alla clorexidina. L'antisettico va preferenzialmente apposto localmente mediante applicatori monodose (4). In caso di utilizzo di iodopovidone è bene tenere presente i fattori riportati nella tabella I.

Azione	Motivazione
• Il tempo di contatto con la cute deve essere prolungato (120 sec.) • Deve asciugare spontaneamente • La disinfezione deve essere preceduta da un'accurata pulizia con soluzione fisiologica	• Per garantirne l'efficacia (5) • L'evaporazione è parte integrante del processo chimico-fisico di disinfezione • Lo iodopovidone viene inattivato da secrezioni biologiche (sangue, siero, pus) e dall'acqua ossigenata

Tabella I. *Fattori da tenere in considerazione in caso di utilizzo di iodopovidone.*

Le indicazioni generali per il corretto uso degli antisettici sono (6,7) (INS 2006) (RCN 2005):

- rispettare le modalità d'uso riportate su ciascun prodotto;
- fare attenzione alla data di scadenza;
- conservare i flaconi lontano da fonti di calore e di luce;
- chiudere il flacone dopo ogni singolo uso;
- non rabboccare mai i contenitori di antisettici e disinfettanti;
- evitare le operazioni di travaso da flaconi più grandi a più piccoli;
- anche sui flaconi originali annotare sempre la data di apertura e utilizzare il prodotto al massimo entro un mese da tale data (o anche

- entro un periodo più breve, se così raccomandato dal fabbricante);
- durante l'uso evitare che la bocca del contenitore venga a contatto con le mani dell'operatore, con la cute del paziente o con qualsiasi altro materiale come garze o batuffoli di cotone;
- la cute da decontaminare deve essere perfettamente pulita;
- dopo l'antisepsi non risciacquare o asciugare la cute, per consentire al prodotto di svolgere la sua azione residua.

Il tipo di medicazione da preferire è la membrana trasparente semipermeabile in poliuretano (4). Usare medicazioni trasparenti permeabili al vapore consente l'ispezione quotidiana visiva del sito di inserzione, considerando che il controllo mediante palpazione della medicazione in garza e cerotto ha una efficacia limitata. Inoltre le medicazioni trasparenti fissano meglio il catetere alla cute riducendone i movimenti e con essi i rischi infettivi e tromboflebitici. Prevedono la sostituzione settimanale e/o al bisogno. Le medicazioni trasparenti completamente impermeabili vanno evitate: le medicazioni devono essere permeabili al vapore acqueo in modo da prevenire la proliferazione della flora microbica locale. L'uso di medicazioni in grado di gestire l'umidità si associa ad un più basso tasso di colonizzazione cutanea, aiutando a prevenire le infezioni correlate ai cateteri.

Controindicazioni relative all'utilizzo di medicazioni trasparenti semipermeabili sono le allergie specifiche, oppure gli stati febbrili con sudorazione profusa che rendono la cute bagnata e umida nella zona sottostante la medicazione, oppure la presenza di segni di flogosi, arrossamenti e/o danno cutaneo: in tali situazioni si ricorre temporaneamente alle medicazioni con garza e cerotto (4). Una recente meta-analisi di otto trial randomizzati (8) ha evidenziato che i dischetti in poliuretano impregnati di clorexidina 2% sembrano essere efficaci nel ridurre la colonizzazione batterica e si associano a un trend di riduzione di batteriemie CVC (Catetere Venoso Centrale)-relate. Hanno la durata standard di una settimana, come le medicazioni trasparenti.

Altro irrinunciabile presidio è rappresentato dal sistema di fissaggio del CVC senza punti (sutureless) di cui si parlerà più avanti.

Riepilogando, qual è il timing corretto per le medicazioni?

- Cambiare la medicazione
 - Sempre se: staccata, sporca, bagnata.
 - Medicazioni standard: ogni 48 ore.
 - Medicazioni trasparenti: ogni 7 giorni.
- Cambiare il sistema di fissaggio senza punti di sutura
 - Ogni 7 giorni
 - Sempre se staccato, sporco, bagnato.
- Cambiare il dischetto di clorexidina
 - Ogni 7 giorni.
 - Sempre se: staccato, sporco, bagnato.

Le accortezze fin qui descritte coinvolgono anche i cosiddetti “hub” cioè le vie d'ingresso al sistema infusionale e al lume interno del catetere che sono potenziali accessi per i germi patogeni, quindi:

- disinfezione vigorosa e prolungata della superficie del tappino a valvola;
- evitare tappini a valvola a pressione positiva per l'aumentato rischio di infezione che il loro uso comporta;
- quotidiana sostituzione delle linee infusionali (in Italia, secondo decreto ministeriale, qualsiasi dispositivo monouso deve essere sostituito ogni 24 h).

Quando sostituire le linee infusionali?

- Cambio delle linee di infusione (5)
 - Cambiare le linee ogni 72 ore, se usate per infusioni normali (Ia).
 - Cambiare ogni 24 ore le linee usate per infusione di emoderivati o lipidi (Ib).
 - Cambiare i ‘needleless systems’ insieme alla linea di infusione (II).
 - Completare le infusioni di sacche con lipidi entro 24 ore (Ib).

- Completare le infusioni di emoderivati entro 4 ore (II).

Vediamo ora alcuni interventi che non riducono il rischio di infezione:

- l'uso di filtri in linea;
- la sostituzione periodica del catetere venoso centrale;
- l'antibiotico-profilassi;
- l'uso di eparina.

Negli USA, tra il 2005 e il 2008, sono state portate avanti due campagne intensive di sensibilizzazione tra gli operatori sanitari per l'implementazione di misure che riducessero i rischi di infezione da varie manovre medico-sanitarie, tra cui la gestione dei CVC. Ciò ha portato alla nascita, da parte dell'Institute For Healthcare Improvement's, del concetto di "bundle", ossia una lista strutturata di manovre semplici (minimo 3, massimo 5) che, se eseguite correttamente e senza alcuna deroga, migliorano l'outcome del paziente. Il bundle ha il vantaggio di sintetizzare, in una forma facilmente attuabile, le indicazioni di linee guida spesso di dimensioni bibliche.

Proponiamo il bundle proposto dal GAVeCeLT (Gli Accessi Venosi Centrali a Lungo Termine) durante il suo IV Congresso Nazionale (Tab. II).

- Massime precauzioni di barriera durante l'impianto del catetere venoso
- Scelta appropriata del sito di inserzione (in ordine di preferenza: metà braccio, zona sottoclaveare, zona sopraclaveare, collo, inguine)
- Impianto ecoguidato, ovunque possibile, sia per i cateteri a inserzione centrale che per i cateteri a inserzione periferica
- Utilizzo di clorexidina al 2% per la disinfezione cutanea prima dell'inserzione nonché per la disinfezione continua o discontinua dell'exit site
- Impiego di "sutureless devices" per il fissaggio del catetere, ovunque possibile
- Impiego di medicazioni semipermeabili trasparenti, ovunque possibile rimozione immediata del CVC non più indispensabile

Tabella II. *'Bundle' GAVeCeLT per la prevenzione delle infezioni associate a cateteri venosi centrali non tunnelizzati a breve e medio termine.*

Complicanze meccaniche

A parte il pinch-off che riconosce l'unica origine in un eventuale maldestro posizionamento del CVC da parte dell'impiantatore, le altre complicanze meccaniche sopra elencate (e tra esse includiamo anche le occlusioni del lume interno del CVC) sono evitabili da un corretto nursing.

I cateteri, specialmente se in silicone, possono piegarsi, inginocchiarsi, torcersi e infine rompersi nel loro tratto esterno. Per evitare ciò è necessaria una quotidiana ispezione della medicazione: visiva se si usano medicazioni trasparenti, almeno palpatoria se si usano medicazioni in garza cerotto. Va inoltre evitato l'uso di aghi e taglienti in prossimità dei cateteri per evitare il rischio di lesioni accidentali.

Per l'uso appropriato dei disinfettanti rimandiamo alla discussione sulla medicazione.

La dislocazione accidentale è spesso causata dall'eccessivo basculamento che i punti di sutura rendono possibile al catetere, e che è evitabile dall'uso di sistemi di fissaggio "sutureless". Tali sistemi consentono di fissare e stabilizzare i cateteri alla cute senza l'uso di punti di sutura, riducendo il rischio di infezione dell'exit-site del catetere eliminando le lesioni cutanee; garantiscono un'ottima adesività alla cute; sono graditi sia all'operatore che al paziente; evitano l'uso di taglienti pericolosi per il catetere stesso e l'operatore. Tali sistemi vanno sostituiti periodicamente e/o quando dovessero perdere adesività. Altro presidio che limita i movimenti indesiderati del catetere è rappresentato dalle medicazioni trasparenti (vedi sopra).

Per prevenire le occlusioni del catetere è raccomandabile l'uso di una nutripompa che, oltre a garantire il controllo sulla velocità di infusione e delle relative complicanze metaboliche, assicura un flusso continuo attraverso il catetere che favorisce il mantenimento della sua pervietà. Le nutripompe poi, essendo allarmate, evitano il rischio che un'infusione rimanga inavvertitamente ferma per troppo tempo. Che si usi o meno una pompa infusionale, sarebbe indicato l'uso di un pro-

TOCOLLO operativo in cui sia standardizzato un lavaggio con soluzione fisiologica attraverso una siringa da 10 cc: le siringhe di misura minore sviluppano pressioni non sopportabili dai cateteri venosi (a meno che non siano i cateteri potenziati creati per essere usati con le macchine per infusione forzata di mezzo di contrasto in uso nelle radiologie). Tali lavaggi devono essere effettuati almeno una volta al giorno e al termine di ogni infusione di farmaci per evitare miscele inappropriate con la sacca di nutrizione parenterale. Il paziente oncologico in nutrizione parenterale segue generalmente un ciclo continuo 24 h/24 h o al massimo ciclico con pause di 8-12 h. Nel caso in cui sia previsto uno stacco, le linee guida internazionali non sono ancora in grado di dare

Complicanza	Nursing
Rotture del catetere	1. Ispezionare quotidianamente la medicazione visivamente o al tatto 2. Evitare l'uso di taglienti o aghi in prossimità del catetere 3. Utilizzo consapevole dei disinfettanti 4. Evitare l'uso di solventi 5. Ridurre l'uso di clamps a favore dei tappini a valvola a pressione neutra
Dislocamenti	1. Utilizzare sistemi di fissaggio senza punti di sutura 2. Sostituire periodicamente e/o al bisogno i sistemi di fissaggio 3. Preferire medicazioni trasparenti semipermeabili
Occlusioni del catetere	1. Infondere la nutrizione parenterale in modo continuo attraverso nutri-pompa 2. Seguire un appropriato protocollo di lavaggio quando il catetere non sia in uso o dopo un prelievo ematico dal catetere 3. Utilizzare tappini a valvola a pressione neutra

Tabella III. Indicazioni utili ad evitare eventuali complicanze seguite all'utilizzo di CVC (segue).

un'indicazione univoca sulla modalità di lavaggio: ci si richiama alle indicazioni dei produttori che indicano l'uso di sola soluzione fisiologica nel caso di interruzione fino ad 8 ore, soluzione eparinata, preceduta da un flush di soluzione fisiologica, se superiore alle 8 ore; solo soluzione fisiologica nel caso di cateteri con valvola distale. La concentrazione di eparina minima efficace per mantenere la pervietà di una via è 10 unità/ml. Si consigliano normalmente concentrazioni comprese tra 50 e 500 unità/ml. Utilizzando concentrazioni superiori (tra 500 e 5.000 unità/ml), diventa di importanza critica la determinazione precisa del volume dello spazio morto del catetere, contando anche il volume di eventuali raccordi e connettori (Tab. III).

Motivazione

1. Verificare che non ci siano inginocchiamenti o torsioni del catetere
 2. Evitare lesioni accidentali
 3. L'alcool etilico, spesso in associazione con la clorexidina, può danneggiare il poliuretano di alcuni cateteri
 4. I solventi, peraltro tossici e infiammabili, possono rovinare i cateteri, come l'etere che scioglie il silicone
 5. Le clamps possono danneggiare i cateteri, i tappini a valvola a pressione neutra garantiscono la chiusura del CVC e la sua pervietà
-
1. Evitare il basculamento tipico nei cateteri fissati con punti di sutura
 2. Evitare che i sistemi di fissaggio perdano adesività
 3. Garantiscono adesività su tutta la superficie stabilizzando il CVC
-
1. L'infusione continua e una pompa infusionale fornita di allarme riduce il rischio di accidentali interruzioni di flusso causate da aggregati lipidici con relative occlusioni
 2. L'uso di siringhe da 10 cc assicura l'incolumità del catetere, un flush con lavaggio "pulsante" origina turbini che puliscono energicamente le pareti del lume interno
 3. Tali valvole evitano il back-flow ematico che può ostruire il catetere con dei coaguli ed evitano il rischio infettivo rappresentato dalle valvole a pressione positiva

Complicanza	Nursing
Occlusioni del catetere	4. Evitare il più possibile di far passare sangue nel catetere (e quindi trasfusioni e/o prelievi ematici)
	5. Evitare infusione di mezzo di contrasto radiologico
	6. Tra diverse infusioni in sequenza eseguire lavaggio con flush di soluzione fisiologica con lavaggio pulsante
	7. Evitare il contatto diretto tra eparina e lipidi

Tabella III. Indicazioni utili ad evitare eventuali complicanze seguite all'utilizzo di CVC (continua).

Occlusioni del catetere-disostruzione. Se la prevenzione non è stata sufficiente potremo tentare la disostruzione nei modi che vedremo (ma insieme dovremo forse anche rivedere i nostri protocolli di gestione!).

Le occlusioni posso essere di tre tipi:

- PWO – ‘Persistent Withdrawal Occlusion’ (difficoltà-impossibilità all’aspirazione, senza problemi di infusione).
- Subocclusione (difficoltà sia all’infusione che all’aspirazione).
- Occlusione completa (impossibilità di infondere e di aspirare).

È necessario conoscere la natura dell’ostruzione per poterla trattare, e in genere la ‘storia’ del CVC parla chiaro (Tab. IV).

• Occlusione in seguito a prelievo ematico o dopo trasfusione di sangue/emoderivati	Ostruzione da coagulo
• Terapia con farmaci poco conosciuti o necessità terapeutica di infusioni in sequenza di farmaci diversi	Ostruzione da precipitato farmacologico, cristallizzazione
• Nutrizione parenterale con lipidi, malfunzionamento progressivo	Ostruzione da aggregati lipidici
• Blocco improvviso dopo esame radiologico con iniezione di mezzo di contrasto nel CVC	Ostruzione da mezzo di contrasto

Tabella IV. Schematizzazione dei diversi tipi di ostruzione in seguito a terapie, esami clinici o trattamenti.

Motivazione

4. Il sangue si fissa facilmente sulle pareti interne del catetere favorendo la progressiva occlusione (e terreno di coltura per i germi)
5. Il mezzo di contrasto è particolarmente denso e spesso incompatibile con altri farmaci in infusione
6. Farmaci diversi potrebbero precipitare e/o creare addensamenti che ostruirebbero il CVC
7. Eparina e lipidi precipitano occludendo il catetere

I trattamenti delle occlusioni dei CVC più usati in oncologia prevedono, per i CVC a breve termine non tunnellizzati e per il catetere Hohn, la sostituzione su guida metallica; per i PICC, i Midline, i cateteri a lungo termine tunnellizzati e i Port la disostruzione 'idraulica' e farmacologica. La disostruzione idraulica rappresenta il primo 'step' per ogni occlusione, va utilizzata solo soluzione fisiologica (l'eparina non disostruisce nulla!), siringhe di misura non inferiore ai 10 cc e piccoli movimenti ripetuti di infusione/aspirazione ('pumping') (Fig. 1).

Pericoli delle siringhe piccole...

- Siringa più piccola = area più piccola = pressione maggiore
- Pressione esercitata mediante una siringa da 1 ml ('siringa da insulina'): fino a 200 psi
- Resistenza del silicone: circa 20-40 psi
- Resistenza del poliuretano: circa 100-120 psi
- **RISCHIO DI ROTTURA!!**

N.B. Attenzione anche ai port: rischio di rottura + rischio di deconnessione catetere-reservoir



Figura 1. *Deconnessione accidentale dopo lavaggio con siringa da 1 ml.*

Nel caso in cui la semplice disostruzione idraulica non sia sufficiente si può tentare la disostruzione farmacologica (Tab. V).

• In caso di PW0, oppure di occlusione parziale	• 'Lock' del sistema con la soluzione per disostruire, per almeno 1 ora • Utilizzare un volume di soluzione pari allo spazio morto del sistema • Se inefficace, ripetere fino a tre volte
In caso di occlusione completa	• Sistema delle due siringhe connesse al sistema mediante rubinetto a 3 vie (cfr. AVA, RCN, etc.) - Siringa vuota in aspirazione + siringa contenente la soluzione per disostruire - Ingresso 'passivo' della soluzione nel sistema - Piccoli avanzamenti ogni 30 minuti
Ostruzione da coaguli	• Urokinasi (10.000 unità/ml): trombolitico • rTPA (2 mg/ml): trombolitico sintetico (attivatore plasminogeno tissutale)
Aggregati lipidici	• Alcool etilico 55-70%
Precipitato di farmaci	• NaOH (0,1 N) oppure HCl (0,1 N)
Mezzo di contrasto radiologico	• Na Bicarbonato 'molare' (8,4%: 1 ml=1 mEq)

Tabella V. Trattamenti tecnici farmacologici per diversi tipi di ostruzione del CVC.

Si è parlato di disostruzione farmacologica, ma quali farmaci? L'uso di tali farmaci prevede ovviamente che venga messo in pratica da professionisti preparati, dietro prescrizione medica e in taluni casi sotto diretto controllo medico, meglio ancora se tutto fosse regolato da un protocollo operativo specifico riconosciuto dal responsabile medico e da quello infermieristico.

Complicanze metaboliche

Il trattamento delle complicanze metaboliche a medio e lungo termine richiede interventi di pertinenza medica; l'infermiere deve essere in grado di riconoscere segni e sintomi e notificarli tempestivamente al medico.

Sono complicanze metaboliche precoci le seguenti:

- del metabolismo glucidico;
- del metabolismo azotato;
- del metabolismo lipidico;
- del metabolismo elettrolitico.

Le complicanze del metabolismo glucidico sono quelle su cui maggiormente influiscano un buon nursing e una buona gestione della nutrizione parenterale (Tab. VI).

Quadro clinico	Cause
Iperglicemia: glicosuria, diuresi osmotica, stato confusionale	Glucosio eccessivo, velocità di infusione errata, sepsi.
Ipoglicemia: sudorazione profusa, tremori, ipotensione	Eccesso insulina, rebound insulinemico (=sospensione non graduale dell'infusione)

Tabella VI. Possibili complicanze del metabolismo glucidico nella nutrizione parenterale.

Si può cercare di prevenire tali problemi preferendo, in accordo anche con le necessità del paziente, o un'infusione continua nelle 24 h o una

infusione ciclica ma graduale nell'attacco e nella sospensione.
Un esempio:

Programma di infusione

Inizio: primi 30-60 minuti:
infondere ad 1/2 della velocità stabilita

Fine: durante i penultimi 30-60 minuti di infusione:
velocità pari a metà della velocità stabilita

Conclusioni

Consapevoli del fatto che ancora molti altri aspetti di questo argomento meriterebbero di essere trattati e che non riusciremmo mai ad essere completamente esaustivi, speriamo per lo meno di essere stati utili per fissare qualche concetto e per ribadire, una volta in più, l'importanza fondamentale dell'aggiornamento e del lavoro secondo protocolli che rispettino le evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008;19:9-15.
2. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114:845-854.

3. Pittiruti M, Migliorini I, Emoli A et al. Preventing central venous catheter related infections: catheter site selection and insertion technique significantly affect the chances of adequate catheter site care [abstract]. *Intensive Care Med* 2007;33 (suppl):S13.
4. EPIC 2007. Pratt RJ et al. EPIC 2: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *Journal of Hospital Infection* 2007;65S:S1-S64.
5. Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002.
6. INS 2006 Infusion Nursing Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing* 2006;29(number 1S):S1-S90.
7. RCN 2005 - RCN IV Therapy Forum - Royal College of Nurses: Standards for infusion therapy. November 2005.
8. Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a metaanalysis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:281-287.

LA NUTRIZIONE PARENTERALE DALL'OSPEDALE AL TERRITORIO: ASPETTI MEDICI, TECNICI, ORGANIZZATIVI

Maurizio Muscaritoli, Simone Lucia

Quando, superata la fase acuta di malattia che ha richiesto il ricovero, permanga l'indicazione alla nutrizione artificiale (NA), il paziente dovrebbe essere sottoposto a un trattamento di Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD). Esiste dunque indicazione alla NAD ogniqualvolta il paziente si trovi in condizioni cliniche stabili, tali da consentire la dimissione dall'ospedale e/o la permanenza al proprio domicilio, ma sia incapace, in tutto o in parte, temporaneamente o permanentemente, di soddisfare i propri fabbisogni metabolico-nutrizionali attraverso l'alimentazione naturale.

La NAD può essere definita come l'insieme delle modalità organizzative della NA condotta a domicilio del paziente, quando sussiste un favorevole quadro clinico e quando le condizioni socio-familiari sono tali da garantire sicurezza ed efficacia del trattamento al di fuori dell'ambiente ospedaliero. La NAD si differenzia in Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) e Nutrizione Enterale Domiciliare (NED). La NAD consente di trattare a domicilio pazienti che altrimenti avrebbero necessità di ricovero ospedaliero per ricevere il solo trattamento nutrizionale. Uno dei principali criteri di eleggibilità alla domiciliazione è che il recupero nutrizionale sia in grado di migliorare la qualità di vita e le condizioni cliniche senza implicare rischi maggiori; prima dell'avvio del percorso

di NAD è tuttavia necessaria una valutazione multidimensionale di idoneità del paziente e dell'eventuale caregiver alla continuazione della NA nell'ambiente di vita abituale del paziente. Una volta instaurato il trattamento domiciliare, è comunque indispensabile la periodica rivalutazione dell'indicazione alla NAD e della sussistenza dei presupposti logistico-organizzativi alla sua attuazione (1).

I criteri di qualità, appropriatezza e sicurezza dei percorsi di NAD sono stati recentemente ridefiniti nel corso di un Workshop svoltosi a Roma nel 2009 e di un evento *ad hoc* organizzato dalla Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) nello stesso anno ai quali hanno partecipato e contribuito i maggiori esperti del settore (2,3). Nel corso di questi eventi sono stati ampiamente confermati i criteri già delineati nell'ambito delle linee guida e dei documenti precedentemente elaborati da o in collaborazione con SINPE (1,4). Di seguito ne verranno riportati i punti essenziali riguardanti i percorsi di attivazione, prescrizione e monitoraggio della NPD.

Nutrizione parenterale domiciliare

La NPD è una terapia salvavita che consente ai pazienti di tornare a casa e di condurre un'esistenza quanto più possibile normale. La NPD deve infatti consentire il reinserimento del soggetto nel contesto familiare e favorire il miglioramento della qualità di vita, garantendo nel contempo il contenimento della spesa sanitaria, grazie a tempi di degenza più brevi, e riducendo la necessità di riospedalizzazione (1). Nell'organizzazione del percorso di NPD è necessario che tutti gli attori coinvolti nella procedura condividano la visione e accettino l'irrinunciabilità di alcuni requisiti minimi: garantire al domicilio del paziente i prodotti, le attrezzature, il trattamento e la relativa

assistenza (1), secondo modalità chiaramente codificate in protocolli scritti e procedure dettagliate. Il paziente e/o il caregiver deve/devono essere informati e istruito/i su quelle che sono le necessità assistenziali e le attenzioni per la gestione corretta dell'accesso venoso centrale indispensabile per la NPD, nonché sui reali benefici che ci si può attendere dal trattamento di NPD, soprattutto se questo è parte di un programma di cure palliative.

L'Unità Operativa NAD, come viene definita nelle linee guida ADI/SINPE (4), è la struttura a cui tutti gli operatori devono fare riferimento e che è in grado non solo di identificare i pazienti in base alla presenza del rischio di malnutrizione, ma anche di stratificare e successivamente assegnare, in maniera mirata, trattamenti differenti in base al tipo di patologia. Infatti l'approccio al trattamento NAD di un paziente affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale è diverso da quello di una donna gravida affetta da iperemesi, e ancora di più dal trattamento NAD indicato per un paziente neoplastico. L'appropriatezza del trattamento di NAD, quindi, dipende strettamente dall'accurata valutazione della situazione clinica del paziente e delle sue specifiche esigenze di supporto metabolico-nutrizionali.

La prescrizione della NPD deve essere effettuata dalle Unità Operative NAD nelle quali è possibile definire, con precisione, le esigenze del paziente e il programma più appropriato. Nelle linee guida dell'ADI/SINPE del 2000 erano già state definite le caratteristiche dei centri NAD, le professionalità indispensabili e le funzioni dell'unità operativa responsabile di tutto il percorso diagnostico-terapeutico (4). Punto fondamentale resta la necessità di garantire la sicurezza del trattamento, e questa può essere affrontata attraverso: 1) la stesura di protocolli che definiscano con chiarezza i vari momenti critici del trattamento; 2) la presenza di personale esperto e

qualificato. La realizzazione del servizio NAD avviene secondo tipologie diverse, che possono essere ricondotte a 4 modelli principali: a) una gestione interna ospedaliera con un'unità operativa NAD; b) una gestione indiretta esterna con provider specializzato NPD; c) una gestione territoriale attraverso i distretti; d) una gestione "non strutturata" con una NPD autogestita. L'idea oggi largamente condivisa è che, mentre i primi due modelli garantiscono massima sicurezza e qualità di trattamento, negli ultimi due il rischio di complicanze è sicuramente più elevato (Fig. 1). Gli elementi considerati irrinunciabili, ai fini della garanzia di qualità, appropriatezza e sicurezza dei percorsi di NPD sono riassunti nella tabella I.

Nel paziente oncologico l'indicazione al trattamento di NPD può essere ricondotta ad alcune tipologie fondamentali:

1. pazienti in trattamento oncologico curativo attivo (chirurgia, chemioterapia, radioterapia): il trattamento nutrizionale è finalizzato al mantenimento dello stato nutrizionale per consentire di ultimare il piano terapeutico;
2. pazienti in fase avanzata di malattia, incurabili/in trattamento palliativo (cosiddetti "terminali" ma non "moribondi") ossia pazienti con impossibilità all'alimentazione naturale o alla NED che hanno terminato l'iter terapeutico convenzionale e nei quali il supporto nutrizionale può comunque migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita;
3. pazienti liberi da malattia oncologica, ma con indicazione alla NPD giustificata dagli esiti dei trattamenti ricevuti (esiti di enterite attinica, insufficienza intestinale, malassorbimento).

Anche le recenti linee guida ESPEN 2009 (5) suggeriscono che la NPD, nel malato oncologico non chirurgico, è indicata:

1. in pazienti in trattamento oncologico attivo, che presentano alterazioni del tratto gastroenterico, malnutrizione e/o

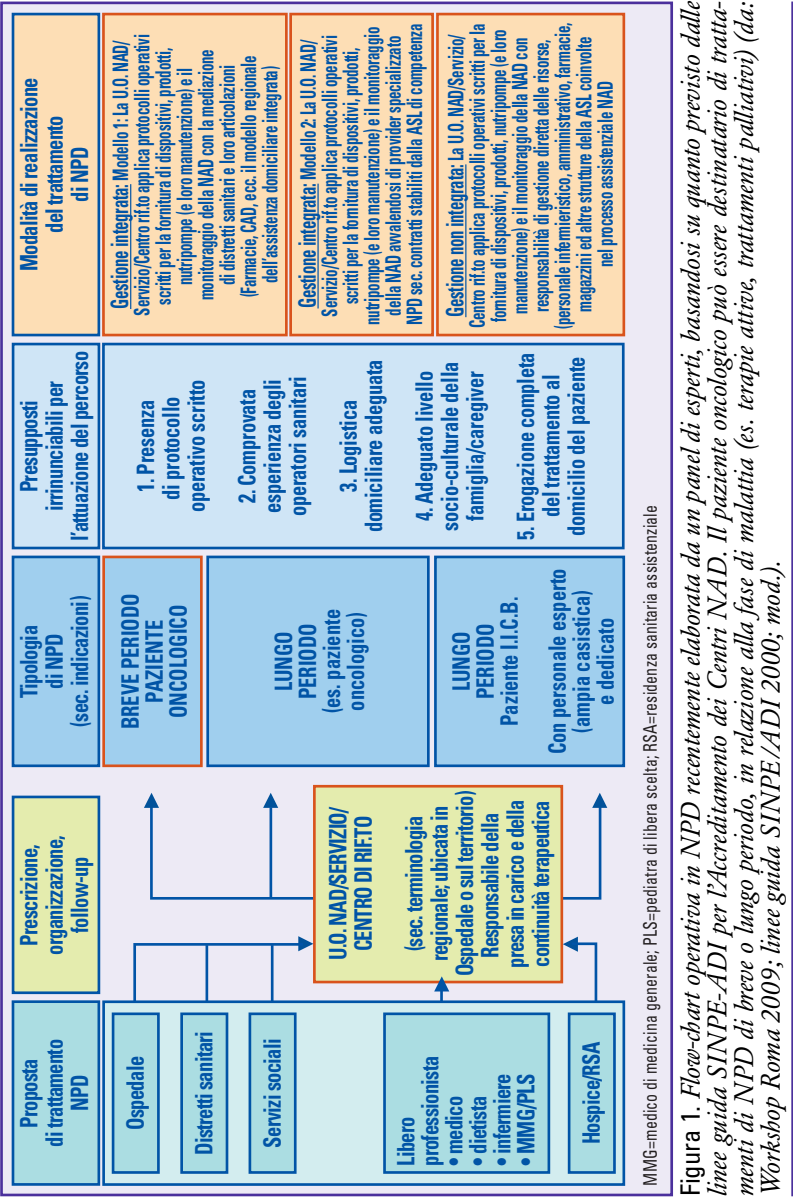


Figura 1. Flow-chart operativa in NPD recentemente elaborata da un panel di esperti, basandosi su quanto previsto dalle linee guida SINPE-ADI per l'Accreditamento dei Centri NAD. Il paziente oncologico può essere destinatario di trattamenti di NPD di breve o lungo periodo, in relazione alla fase di malattia (es. terapie attive, trattamenti palliativi) (da: Workshop Roma 2009; linee guida SINPE/ADI 2000; mod.).

Fattori ambientali

- Ambiente domiciliare idoneo

Fattori sociali

- Presenza di familiari o caregiver idonei alla presa in carico del paziente

Esperienza degli operatori sanitari

- Servizio infermieristico con documentata esperienza
- Personale medico con documentata esperienza

Elementi tecnici

- Protocollo operativo specifico NPD condiviso ed edito a stampa
- Service, e non semplice distribuzione di prodotti/presidi
- Training specifico e dedicato per il paziente, il familiare o il caregiver
- Disponibilità di pompa per infusione
- Disponibilità di kit sterile per medicazione
- Disponibilità di kit sterile per l'eparinizzazione del CVC
- Domiciliazione dei prodotti, del kit di medicazione, delle apparecchiature, del rifornimento mensile
- Addestramento per il riconoscimento e la risoluzione delle problematiche/complicanze più frequenti
- Reperibilità medica e infermieristica per l'urgenza e il follow-up
- Presenza di protocolli d'intesa con il management ospedaliero per facilitare il ricovero in caso di complicanze non gestibili a domicilio

Altro

- Gare per l'aggiudicazione della NAD chiaramente basate sul rapporto qualità/prezzo e non solo sul prezzo

Tabella I. *Elementi irrinunciabili per la garanzia di sicurezza del percorso NPD.*

- previsione di prolungato digiuno o ridotto intake, con l'obiettivo di ottimizzare il trattamento oncologico;
2. in pazienti inseriti in protocolli di cure palliative, con insufficienza intestinale, attesa di sopravvivenza >3 mesi e Karnofsky Performance Status (KPS) superiore al 50%. L'obiettivo prevalente è, in questo caso, il miglioramento

della qualità di vita e, dove correttamente effettuata, anche della sopravvivenza.

Infine la decisione di intraprendere la NPD, nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, deve essere assunta in maniera responsabile sia dal medico prescrittore che dal caregiver: infatti la corretta indicazione è subordinata alla ragionevole attesa di una maggiore sopravvivenza e di una migliore qualità di vita. Allo stesso tempo i benefici ed i limiti, i rischi e gli effetti collaterali, così come gli effetti sulla attesa di sopravvivenza, dovranno essere sempre chiaramente e competentemente esplicitati ai familiari/caregiver del paziente, al fine di non far riporre nel trattamento di NA, aspettative superiori a quelle che il trattamento stesso può garantire. In altre parole è compito della UO NAD, che prende in carico il paziente, garantire il diritto alla NPD aiutando al contempo la famiglia a comprendere che, a causa della malattia sottostante, il decesso del paziente avverrà malgrado il ricorso alla NPD. Un importante punto di riferimento a questo fine è sicuramente rappresentato dal documento SINPE sulle implicazioni bioetiche della nutrizione artificiale (6).

Bibliografia

1. Gruppo di Lavoro ASSR per la NAD. Nutritional Therapy and Metabolism-SINPE News Gennaio-Marzo 2008;13-37.
2. Workshop Ci Siamo Quasi. Qualità, appropriatezza, Sicurezza in Nutrizione Parenterale Domiciliare. Roma, 5-6 ottobre 2009.

3. PER DI QUA PERcorsi DI QUALità in Nutrizione Artificiale Extraospedaliera. Consensus Conference della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (S.I.N.P.E). Bergamo 27-28 novembre 2009.
4. Linee Guida SINPE/ADI. *RINPE* 2000;18:173-182.
5. Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28(4):445-454.
6. Precisazioni in merito alle implicazioni bioetiche della nutrizione artificiale. Documento elaborato dal Consiglio Direttivo e dalla Commissione di Bioetica della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). *Nutritional Therapy & Metabolism – SINPE News* / Gennaio – Marzo 2007.

PREPARATI GALENICI MAGISTRALI

Marisa Dell'Aera

Le miscele nutrizionali parenterali sono preparati galenici magistrali in base a quanto definito nel Glossario delle Norme di Buona Preparazione (NBP) – Farmacopea Ufficiale ed. XI “Preparato o formula magistrale: medicinale preparato in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica”. Pertanto devono essere allestite nel pieno rispetto delle NBP sotto la supervisione di un farmacista che deve garantire un prodotto di qualità, quale presupposto imprescindibile alla sua efficacia e sicurezza. Al fine di raggiungere tale obiettivo la miscela nutrizionale deve essere allestita:

- con substrati selezionati;
- in locali adeguati;
- con apparecchiature convalidate;
- con adeguate competenze professionali;
- con un adeguato piano di monitoraggio e tracciabilità.

Substrati selezionati

I componenti delle miscele nutrizionali, comunemente definiti “substrati”, possono essere distinti in:

- macronutrienti (acqua, glucidi, aminoacidi e lipidi);

- micronutrienti (elettroliti, vitamine);
- oligoelementi.

Il farmacista, ai fini dell'allestimento, sceglie, tra i preparati disponibili in commercio, i prodotti più idonei per compatibilità, stabilità e per semplicità esecutiva (a seconda che allestisca con tecnica manuale o automatica).

Glucidi. Nella scelta delle soluzioni di glucosio occorre verificare la rispondenza ai requisiti previsti dalla F.U. e in particolare il valore del pH, che deve essere compreso tra 3,5 e 6,5.

Lipidi. Grazie alla loro bassa osmolarità essi vengono spesso utilizzati per aumentare l'apporto calorico delle miscele nutrizionali destinate alla nutrizione parenterale periferica. I lipidi sono somministrati sotto forma di emulsioni di olii vegetali (soia e oliva) a diversa concentrazione (10, 20 o 30%) in acqua resa isotonica con glicerolo. Gli olii vegetali sono solitamente costituiti da trigliceridi di acidi grassi a lunga catena e diverso grado di saturazione; possono contenere anche trigliceridi di acidi grassi a catena media (MCT). Gli emulsificanti usati sono miscele naturali di fosfolipidi che, grazie alla loro natura anfipatica, si dispongono in più strati sulle goccioline d'olio con le cariche negative degli ioni fosfati orientate verso la fase acquosa: in tal modo si genera, sulla loro superficie, un potenziale elettrostatico negativo che funge da barriera repulsiva fra le particelle e stabilizza l'emulsione O/A lipidica così come quella della miscela nutrizionale. Tale stabilità può essere alterata dalla presenza di elettroliti (aumento ioni positivi) e da variazioni di pH (aumento ioni idrogeno) che possono neutralizzare in parte le cariche negative riducendo il potenziale elettrostatico (potenziale zeta) e determinando fenomeni di aggregazione particellare (creaming) fino alla coalescenza e separazione delle fasi (acquosa e oleosa). Possiamo, quindi, affermare che la presenza di creaming, in particolare se rilevante ($> 5-6$ mm)

è indice di problemi di stabilità dell'emulsione e che sia pure con le dovute cautele, l'assenza del creaming o la sua trascurabile presenza ($< 4\text{-}5\text{ mm}$) dopo 24 ore di riposo della miscela nutrizionale può rappresentare un buon indice di stabilità dell'emulsione. Infine, si evidenzia che nella formulazione di una miscela nutrizionale è necessario tener conto anche della quantità di fosfato proveniente dai fosfolipidi presenti nelle emulsioni lipidiche.

Aminoacidi. Le miscele disponibili in commercio contengono tutti gli AA essenziali e alcuni AA non essenziali. Per particolari esigenze terapeutiche sono disponibili miscele opportunamente "squilibrare":

- miscele di soli AA ramificati (BCAA);
- miscele ad alto rapporto BCAA/ArCAA (ArCAA=aminoacidi a catena aromatica);
- miscele speciali per i neonati.

Le soluzioni contenenti solo BCAA possono presentare cristalli di leucina, soprattutto nel periodo invernale e pertanto devono essere verificate per la limpidezza e riscaldate a bagnomaria fino a completa risolubilizzazione.

Nella scelta delle miscele presenti in commercio è necessario tener conto dei seguenti:

parametri "clinici"

- presenza e rapporti tra i BCAA;
- rapporto E/T (AA essenziali/g di azoto totali);
- rapporto AA/N;

parametri "farmaceutici"

- pH;
- presenza di elettroliti (un contenuto troppo elevato può non rendere fattibile l'allestimento di miscele nutrizionali con un basso apporto di alcuni elettroliti);
- presenza di additivi (es. solfiti, EDTA);
- particelle non solubili.

A scopo esemplificativo vengono di seguito riportati quelli che sono ritenuti i parametri di riferimento per soluzioni di impiego “basale”:

- $E/T = 3$;
- $BCAA \% P/P > 25$;
- isoleucina: leucina: valina = 1:1,4:1;
- $BCAA/ArAA$ molare = 4-5;
- AA/N totale = 6-7;
- $Ph = 6-7$.

Nella formulazione di una miscela nutrizionale e nella sequenza dell'allestimento è necessario tener conto della loro compatibilità chimico-fisica con la miscela anche alla luce della solubilità dei sali dopo la miscelazione (es.: calcio-fosfato bibasico). Occorre, inoltre, ricordare che alcuni sali possono alterare il pH della miscela (es.: i sali di acidi organici danno luogo ad idrolisi alcalina; i sali di basi organiche danno idrolisi acida) e possono produrre sistemi tampone, specie con i fosfati presenti. Alcuni sali sono parzialmente complessati e pertanto non completamente ionizzati (es.: Ca gluconato). Commercialmente i fosfati sono disponibili anche in forma organica (fruttosio 1,6 difosfato).

È indispensabile che vi sia corrispondenza tra la prescrizione medica e la formulazione utilizzata per l'allestimento della miscela nutrizionale. Ogni discordanza che può verificarsi a causa di quanto contenuto nei prodotti in commercio deve essere segnalata al medico. Si deve tener conto dell'apporto anche degli elettroliti contenuti nelle soluzioni aminoacidiche e lipidiche, ai fini di un corretto calcolo degli apporti nonché delle terapie concomitanti. Una corretta esecuzione della miscela nutrizionale si ottiene analizzando i prodotti di partenza, le interazioni tra gli elettroliti e i macronutrienti e la stabilità nel tempo della miscela nutrizionale.

Oligoelementi. Sono disponibili in commercio formulazioni per l'utilizzo sia in età adulta che in età pediatrica.

Vitamine. Sono disponibili in commercio preparati multivitaminici a base di vitamine idrosolubili e liposolubili per l'utilizzo nelle miscele nutrizionali parenterali.

Locali adeguati

Trattandosi di preparati magistrali sterili, le miscele nutrizionali parenterali devono essere allestite in una zona di lavoro a flusso laminare unidirezionale di classe di contaminazione A in conformità all'allegato 1, fabbricazione di medicinali sterili delle Norme di Buona Fabbricazione. La classe di contaminazione A è realizzata attraverso l'uso di cappe a flusso laminare orizzontale (con velocità di flusso di 0,45 m/sec. (+/- 20%) e allarmi acustici o visivi per lo stesso) dotate di filtri HEPA al fine di proteggere, durante l'allestimento, il preparato finale dalla contaminazione aerotrasportata. Sia al momento dell'installazione che in seguito, con cadenza semestrale o con una frequenza definita in un piano di monitoraggio *ad hoc* dall'ente di manutenzione, deve essere verificata la funzionalità delle cappe (velocità del flusso laminare, classe di appartenenza e integrità dei filtri HEPA) e tali verifiche devono essere documentate.

Qualora la velocità del flusso dell'aria non rientrasse nei limiti definiti, l'uso della cappa deve essere sospeso nell'attesa del ripristino delle condizioni operative corrette.

Tale zona deve essere inserita in un ambiente dotato di zona filtro (ambiente controllato) in cui la concentrazione di particelle nell'aria è mantenuta entro i limiti della classe B. Pertanto, quest'ultimo deve essere costruito e utilizzato (controllando e riservando l'accesso solo al personale addetto) in modo da ridurre al minimo l'ingresso, la generazione e la ritenzione di particelle e tenere sotto controllo anche altre variabili importanti quali temperatura (tra 20 e 25°C), umidità relativa (tra 40 e 60%) e una differenza di pressione positiva, rispetto alle zone circostanti di classe inferiore, di

almeno 15 Pascal oltre a garantire un numero di ricambi d'aria adeguato (almeno 6/h) con un sistema di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria per il quale deve essere pianificata una manutenzione periodica e un adeguato sistema di allarme per il mancato funzionamento.

Il locale deve essere costruito con pareti, soffitto e pavimento privi di fessurazioni, con angoli arrotondati ai punti di attacco, lavabili e disinfettabili, realizzati con materiale non poroso, preferibilmente liscio, impermeabile, resistente e non sgretolabile, privo di parti che perdono il rivestimento, al fine di consentire la pulizia con l'acqua calda, i detergenti ed eventualmente i disinfettanti e di ridurre al minimo la dispersione o l'accumulo di particelle o microorganismi oltre ad essere dotato di zona filtro con lavello per la preparazione (lavaggio delle mani e vestizione) degli operatori. Nel locale, oltre alla cappa a flusso laminare, devono essere presenti solo gli arredi ritenuti indispensabili all'attività di allestimento, controllo e confezionamento: quali ad esempio banco di lavoro, armadi o scaffali per farmaci e dispositivi medici, carrelli. Nell'ambiente controllato temperatura, umidità, pressione, contaminazione particellare e microbiologica dell'aria devono essere regolarmente rilevate e documentate secondo un piano di controlli prestabilito.

L'idoneità deve essere monitorata anche durante l'uso (in operation).

Altri ambienti. Devono essere previste almeno un'area ufficio dedicata allo svolgimento dell'attività logistica e amministrativa e un'area magazzino (paragonabile ad una classe D) per lo stoccaggio dei materiali necessari allo svolgimento dell'attività di allestimento.

Apparecchiature convalidate

Si ritengono indispensabili uno o più frigoriferi per la conservazione dei prodotti di partenza che necessitano di condizioni par-

ticolari e dei preparati finiti in attesa della distribuzione, fermo restando la collocazione in aree nettamente separate e chiaramente individuate dei prodotti di partenza e dei prodotti finiti. La temperatura deve essere verificata e registrata quotidianamente. Nel caso di allestimento con tecnica automatizzata, la procedura di gestione della riempitrice automatica dovrebbe far riferimento a quanto suggerito dalle linee guida elaborate dall'American Society of Health-System Pharmacists.

Data la criticità dell'allestimento in asepsi, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto. Tali saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione asettica e includere tutte le fasi critiche. Tali saggi devono dimostrare, dopo incubazione di 14 giorni a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate e devono essere effettuati con frequenza semestrale; tuttavia, la frequenza dipende da quanto previsto nelle procedure elaborate a livello locale in base a: turnover del personale addetto all'allestimento, modalità di gestione degli ambienti (camera bianca o cappa), carico di lavoro, tipologia di miscele nutrizionali allestite (utilizzo immediato o differito nel tempo).

Adeguate competenze professionali

Gli operatori addetti all'allestimento (infermieri o tecnici), sotto la diretta supervisione e la responsabilità del farmacista, procedono all'allestimento dei preparati magistrali con procedura manuale o automatizzata (mediante riempitrice automatica), sulla base di quanto riportato sul foglio di lavorazione cartaceo o elettronico. Il personale addetto alla preparazione deve avere la qualifica e le competenze necessarie: in base a quanto riportato negli Standard Tecnici SIFO, deve essere un infermiere professionale o un tecnico di laboratorio, deve aver frequentato uno specifico corso teorico-pratico di almeno 18 ore in NP organizzato da società scientifiche (es. SIFO,

SINPE), Università o Istituzioni pubbliche oltre ad aver frequentato per almeno 4 settimane anche in modo non continuativo un laboratorio galenico di allestimento di medicinali per nutrizione parenterale che risulti in attività da almeno due anni, segnalato e/o accreditato dalla SIFO o nel quale sia stato implementato un sistema qualità con o senza certificazione.

Poiché, come si legge nelle NBP “..la qualità dei medicinali preparati in farmacia deriva dalla capacità e dalla specifica competenza del farmacista addetto...”, il farmacista responsabile dell’allestimento delle miscele nutrizionali parenterali – così come previsto dagli Standard Tecnici SIFO - deve aver maturato un’anzianità di servizio di almeno 5 anni presso una farmacia ospedaliera, deve aver frequentato uno specifico corso teorico - pratico in Nutrizione Parenterale della durata di almeno diciotto ore organizzato da società scientifiche (es.SIFO, SINPE), Università o Istituzioni Pubbliche, oltre ad aver maturato esperienza lavorativa in un laboratorio di galenica per almeno due anni; in alternativa ai due precedenti requisiti, deve aver svolto attività in un laboratorio di NP per almeno tre anni. Il farmacista, nell’elaborazione della formulazione, nell’allestimento e nell’assegnazione della data limite per l’utilizzo delle preparazioni nutrizionali parenterali, valuta la compatibilità chimico-fisica e la stabilità dell’emulsione (nel caso di miscela ternaria) o della soluzione nel caso di miscela binaria. Solo un’adeguata sequenza di miscelazione che tenga conto delle condizioni chimico-fisiche che si riscontrano all’atto di ogni singola aggiunta e delle concentrazioni dei componenti della miscela unitamente ad un valore di pH compreso tra 5,5 e 6,5, può evitare la formazione di precipitati di sali insolubili (prevalentemente rappresentati dal fosfato di calcio) oltre alla compromissione della stabilità dell’emulsione. La stabilità dell’emulsione è garantita dal potenziale zeta su citato che è tanto maggiore quanto maggiore è la dissociazione della molecola di

fosfato dei fosfolipidi che a sua volta dipende dal pH dell'emulsione: quanto più è basso il pH, meno dissociato sarà il fosfato, quindi minore sarà il potenziale zeta cioè la forza di repulsione tra le goccioline di olio. Nel contempo, se da un lato una minore acidità della miscela nutrizionale garantisce una maggiore stabilità dell'emulsione, dall'altro è necessario tener conto che un pH oltre la neutralità, aumentando la dissociazione dei fosfati, favorirebbe la formazione di fosfati di calcio bibasico scarsamente solubili, la cui solubilità peraltro diminuisce all'aumentare della temperatura per cui è opportuno evitare concentrazioni al limite di quelle di saturazione, in quanto è sufficiente la temperatura del corpo umano già a livello del lume del catetere endovenoso a far precipitare il sale.

Pertanto, si ritiene che:

- un pH della miscela nutrizionale compreso tra 5,5 e 6,5;
- adeguate concentrazioni di calcio e fosforo o l'utilizzo di fosfati organici (nel caso in cui siano necessari apporti di calcio maggiori);
- un'adeguata sequenza di miscelazione (aggiungendo il calcio alla miscela nutrizionale da ultimo, immediatamente prima dell'aggiunta dei lipidi cioè quando il fosfato è diluito nel massimo volume);
- adeguate concentrazioni dei cationi (che con le loro cariche positive riducono il potenziale zeta);
- il potere tampone delle soluzioni aminoacidiche;
- la capacità delle soluzioni aminoacidiche di complessare il calcio (diminuendone la quota dissociata);

diano sufficiente garanzia di stabilità e di compatibilità chimico-fisica del preparato magistrale in questione.

Gli oligoelementi non presentano problemi di incompatibilità in assenza di vitamine; in presenza di queste ultime, la vitamina C viene degradata in presenza di rame e ossigeno. Pertanto, si preferisce somministrare vitamine e oligoelementi a giorni alterni.

Piano di monitoraggio e tracciabilità

La qualità di un preparato magistrale tuttavia non dipende solo dalla professionalità e dalla competenza scientifica del farmacista, ma anche dal costante controllo che quest'ultimo dedica al lavoro di preparazione del medicinale in tutte le fasi: dal momento in cui verifica la fattibilità della preparazione in termini di compatibilità dell'osmolarità con la via di accesso e di stabilità chimico-fisica, all'elaborazione della formulazione e relativi controlli di corrispondenza del foglio di lavorazione e dell'etichetta con quanto prescritto dal medico, ai controlli di qualità sul prodotto finito in termini di: rispondenza al foglio di lavorazione, ispezione visiva, tenuta e confezionamento, alla tracciabilità del prodotto finito con la registrazione dei lotti di tutti i prodotti di partenza utilizzati in modo tale da poter risalire per ogni miscela nutrizionale ai prodotti di partenza oltre alla registrazione di tutti i prodotti finiti. Inoltre, deve pianificare un monitoraggio periodico, come sopra già riportato, del funzionamento delle cappe e dell'impianto di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'ambiente controllato oltre al monitoraggio microbiologico dell'aria ambiente, delle superfici di lavoro e dei guanti degli operatori.

Tutta la documentazione relativa al processo di allestimento e riguardante:

- locali (idoneità costruttiva e manutenzione periodica, controlli particellari e microbiologici);
- attrezzature (manuali d'uso, controlli funzionalità cappe, manutenzione e convalida);
- prodotti di partenza (certificati di analisi laddove previsto);
- miscele nutrizionali (prescrizione, etichetta, lotti dei prodotti di partenza utilizzati, controlli di qualità effettuati);

deve essere conservata in un apposito archivio adeguatamente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato.

Tale Sistema di Assicurazione della Qualità deve essere sempre garantito nell'allestimento delle miscele nutrizionali parenterali ai sensi di quanto previsto dalle NBP; nel caso in cui l'unità operativa di Farmacia Ospedaliera non fosse dotata delle necessarie risorse strutturali, strumentali ecc., così come recitano le NBP, “..deve attivare dei contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste....” e “..la responsabilità di scegliere il trattatista esterno, controllarlo, accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul farmacista responsabile generale” laddove per farmacista responsabile generale nel glossario delle NBP si intende il farmacista direttore.

Bibliografia

- Linee guida SIFO 1993 – Aspetti farmaceutici della Nutrizione Parenterale.
- Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera - *RINPE* 2002; 20(S5):S1-S171.
- Farmacopea ufficiale XI Edizione. Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia.
- Norme di Buona Fabbricazione - Allegato 1 Fabbricazione di medicinali sterili - Commissione Europea
- Standard tecnici delle farmacie ospedaliere e dei servizi farmaceutici delle Aziende sanitarie, a cura di Laura Fabrizio, Guide SIFO, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2007.

ASPETTI PROFESSIONALI E GESTIONALI NELL'ALLESTIMENTO DELLE FORMULAZIONI PER NUTRIZIONE PARENTERALE

Giorgio Temporin

Introduzione: la galenica clinica in ambito nutrizionale

“La galenica clinica rappresenta una componente importante della professione del farmacista ma, soprattutto, un processo fondamentale per garantire ai pazienti, sia adulti che pediatrici, un accesso sicuro, appropriato e tempestivo alle terapie farmacologiche personalizzate” (1).

La Galenica Clinica (GC) – dove con “clinica” si intende richiamare fortemente l'attenzione e la priorità sul paziente ammalato – riveste, oggi, un ruolo importante nella professione del farmacista ospedaliero.

Un'espressione rilevante della GC in ambito nutrizionale, sia quantitativamente che come background del farmacista clinico, è il contributo professionale e manageriale specifico e peculiare nel governo del processo di allestimento delle formulazioni personalizzate di miscele nutrizionali non disponibili in commercio e destinate a risolvere rilevanti problemi clinici non altrimenti risolvibili dall'industria.

In questo modo si dà corretta ed effettiva attuazione a quanto previsto dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) dei medicinali in farmacia (2) che consentono, per l'appunto, che l'attività di allestimento di formulazioni galeniche in farmacia – anche sterili – non abbia carattere di concorrenzialità con l'industria – dove i processi produttivi sono sottoposti a regole più rigide, quali le Good Manufacturing Practice (GMP) – ma sia orientata alla risol-

zione di problemi clinici rilevanti e altrimenti non risolvibili. Tale concetto è fortemente richiamato nell'Introduzione della Farmacopea Ufficiale Italiana (3) dove è dichiarato " ...le Norme di buona preparazione, nell'assunzione che in farmacia non debbano essere preparati i medicinali che siano reperibili in commercio, costituiscono, per il farmacista, un decalogo a garanzia della qualità delle sue "formule" officinali e magistrali.."

Il sunto di tali concetti è che non sussistono più spazi per la concorrenza all'industria, per la galenica di "guadagno/risparmio" ma solo per la "galenica di servizio". È il passaggio da valore economico a valore clinico di questi medicinali. È evidente, quindi, che fare confronti "di chi fa meglio" fra il farmacista ospedaliero e l'industria, costituisce un falso problema e un modo erraneo di affrontare l'argomento.

Il farmacista può e deve quindi concentrare attenzione, tempo e risorse, per allestire quei prodotti galenici non presenti in commercio, come gli "orphan drugs" e, nel nostro caso, le miscele per nutrizione parenterale con formulazione personalizzata, che in concreto significa concentrarsi sulle modalità di trattamento di situazioni cliniche e patologie particolari quali, ad esempio, i pazienti in terapie intensive neonatali, pazienti clinicamente e metabolicamente instabili ecc.

In definitiva, l'allestimento di una miscela per nutrizione parenterale (NP) è una concretizzazione del concetto di GC dove una componente importante della professione del farmacista è finalizzata al governo di un processo fondamentale per garantire ai pazienti, sia adulti che pediatrici, una terapia nutrizionale personalizzata, adeguata, appropriata, sicura e tempestiva.

Dalla prescrizione alla somministrazione: un percorso che va governato con continuità

Il "percorso nutrizionale" parte da una valutazione clinica del paziente e dalla constatazione della necessità/opportunità/appro-

priatezza di un intervento di supporto nutrizionale. La richiesta o prescrizione che ne consegue innesca un percorso dove il farmacista può essere di supporto, integrazione e di ulteriore filtro finalizzato alla prevenzione degli errori di terapia.

Il farmacista non è antagonista né contrapposto alla libertà di scelta del medico prescrittore, ma può contribuire alla scelta appropriata, alla corretta terapia e, quindi, concorrere alla sicurezza del paziente.

Questo comporta per il farmacista un ulteriore onere, aggiuntivo e non sostitutivo della responsabilità di garante del corretto processo di lavoro che porta all'allestimento delle formulazioni richieste e allestite in proprio e che si estende, quindi, anche alla gestione e al corretto utilizzo delle formulazioni standardizzate preconfezionate.

Le nutrizioni parenterali standard sono miscele nutrizionali predefinite, binarie o ternarie, formulate con ingredienti specifici e in rapporto costante. Le formulazioni standardizzate sono degli "strumenti" finalizzati agli stessi obiettivi della nutrizione parenterale con formulazioni personalizzate, ne seguono la stessa logica e indicazioni di appropriatezza.

Per tali motivi le formulazioni standard integrano ed ampliano la gamma di opzioni operative e le possibilità per il medico prescrittore di attuare nel modo migliore il piano nutrizionale in funzione delle specifiche esigenze del paziente e del contesto assistenziale in cui è inserito.

Corre però l'obbligo di segnalare che la disponibilità e facilità d'uso delle formulazioni preconfezionate non deve portare alla banalizzazione di tali prodotti, che restano delle specialità medicinali con specifiche indicazioni d'uso, così come la loro praticità non deve suggerire comode scorciatoie per by-passare le scelte nutrizionali elettive come la nutrizione enterale (NE) *versus* la NP, quando la prima è possibile e accettata dal paziente.

Le sacche per NP personalizzate sono miscele di macro- e micro-nutrienti, solitamente completate con oligoelementi (o elementi traccia) e vitamine (idro- e liposolubili). La formulazione avviene in base alle specifiche esigenze individuali e quindi personalizzata e adeguata alle variazioni dello stato patologico e/o nutrizionale del paziente. Il loro allestimento è successivo alla redazione di una ricetta o prescrizione medica, nella quale il prescrittore individua e specifica la composizione quali-quantitativa della miscela finale. Al farmacista consegue la responsabilità della verifica di fattibilità dal punto di vista della tecnica farmaceutica, della scelta degli ingredienti per realizzare la formulazione richiesta, della verifica della stabilità e compatibilità dei componenti e dei materiali utilizzati, della corretta gestione del processo di allestimento e, infine, dei requisiti di qualità della formulazione finale che ne consentono l'utilizzo in sicurezza per il paziente.

Il vantaggio delle formulazioni personalizzate consiste nel “ritagliare” le formulazioni secondo un preciso “piano nutrizionale individuale” che il medico prescrittore (o il medico oncologo coadiuvato dal nutrizionista) formula sulla base di un piano terapeutico, dello stato nutrizionale e nel rispetto della volontà del paziente; tali fattori determinano non solo la formulazione ma anche le modalità di attuazione del piano nutrizionale, compresi tempi e modi di attuazione e somministrazione.

Inoltre, proprio in funzione delle caratteristiche e peculiarità del singolo paziente, la formulazione va periodicamente o ogni qual volta si presenti la necessità, aggiustata e adeguata all'evoluzione/involuzione della situazione metabolica, terapeutica o nutrizionale (Tab. I). Inoltre in alcune situazioni è necessario prevedere e programmare una temporanea integrazione e contemporaneità fra più scelte nutrizionali, oppure il passaggio da una all'altra (es. NP da centrale a periferica, da NP a NE oppure da NP a NP+NE).

L'apporto che il farmacista deve assicurare, anche in questi conte-

Vantaggi e limiti delle formulazioni personalizzate	
Vantaggi • Individualizzazione: formulate sulle caratteristiche individuali e sui fabbisogni nutrizionali del singolo paziente • Flessibilità: adattabilità alle modifiche della situazione clinica e metabolica • Sbilanciamento dei rapporti fra nutrienti, quando necessario • Copertura completa dell'area pediatrica e neonatale	Limiti • Ridotta stabilità e validità • Condizioni di conservazione • Costi gestionali ed organizzativi (compreso risorse umane) del processo di allestimento • Costi strutturali e di attrezzature • Costi di validazione del processo e dei controlli di qualità (CdQ)
Vantaggi e limiti delle formulazioni standard confezionate	
Vantaggi • Validità e stabilità prolungata • Gestione logistica facilitata, soprattutto in ambiente extraospedaliero • Costi più facilmente quantificabili • Garanzie (e responsabilità) del produttore (AIC e registrazione)	Limiti • Standardizzazione: formulazioni a rapporto e componenti fisse • Non flessibili: non adattabili alle condizioni cliniche instabili o particolari • Area pediatrica: poco presidiata • Area neonatale: scoperta • Assenza di componenti nutrizionali importanti (vitamine e oligoelementi)

Tabella I. *Principali vantaggi e limiti delle formulazioni personalizzate vs formulazioni standard confezionate.*

sti, consiste nel mettere il medico prescrittore nelle condizioni di poter optare per la tecnica nutrizionale più appropriata, fornendo gli strumenti tecnici più funzionali e razionali per il raggiungimento degli obiettivi posti nel piano nutrizionale (Tab. I).

Per realizzare ciò è necessario che il farmacista dedichi attenzione alla fase "istruttoria", ovvero alla definizione:

- degli accordi che stabiliscono il "contratto tra le parti", compresi i rispettivi ruoli e le responsabilità;

- degli strumenti operativi (modulistica, modalità di comunicazione e tempi di evasione ecc.);
 - della gamma di formulazioni standard confezionate ritenute necessarie;
 - della gestione delle non conformità;
 - della previsione di audit finalizzati alla verifica e implementazione della qualità, dell'efficacia e dell'efficienza del processo.
- Tutti i punti critici del percorso devono essere valutati e discussi con il prescrittore e con tutte le figure professionali coinvolte nel processo; le soluzioni poste come azioni correttive o preventive, andrebbero supervisionate e avallate dalla direzione sanitaria.

Il ruolo del farmacista nel team nutrizionale e il suo contributo alla gestione integrata del paziente oncologico

Il ruolo e il contributo del farmacista in questo contesto è duplice: professionale e manageriale.

Nelle realtà sanitarie, dove non è presente un medico nutrizionista o con competenze ed esperienza specifica, il farmacista, nella consapevolezza dei propri limiti ma anche delle proprie capacità professionali, può contribuire a verificare, assieme al medico prescrittore, l'appropriatezza della prescrizione nutrizionale – sia essa per una formulazione personalizzata che standardizzata – mediante la verifica del percorso e dei criteri definiti nelle linee guida ESPEN e SINPE.

Un secondo aspetto, non meno importante, è la necessità che il farmacista abbia una preparazione professionale e competenza specifica in materia, sia quando si tratti di rendere facilmente e prontamente disponibili al richiedente delle formulazioni standard e ancor più quando si tratti di formulazioni personalizzate, dove, oltre alle capacità professionali, entra in gioco la capacità organizzativa e gestionale dell'intero processo di allestimento (Fig. 1).

Anche in un contesto di uso integrato di formulazioni allestite in

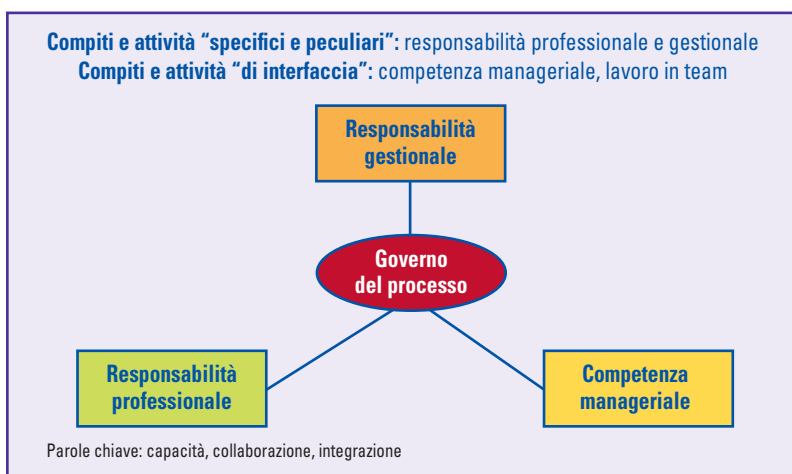


Figura 1. Schematizzazione del ruolo del farmacista nelle cure del paziente oncologico.

proprio e di preconfezionate acquisite dall'industria, il ruolo del farmacista è determinante sia nella gestione manageriale delle scelte a monte (scelta dei prodotti e delle formulazioni, partecipazione alla stesura dei capitoli di gara, ecc.), che della predisposizione e definizione delle procedure e modalità prescrittive *ad hoc*, sia in quella, più squisitamente professionale, di gestione degli accordi interni con i medici prescrittori in merito alla valutazione di appropriatezza degli interventi nutrizionali e della formulazione scelta.

Per dirlo con altre parole, è importante che il farmacista contribuisca al giusto riconoscimento dell'importanza della NP, anche quando effettuata con delle formulazioni standard, cioè alla percezione di queste come utili strumenti di attuazione di un preciso e ben ponderato piano nutrizionale, affinché non vengano banalizzate o utilizzate in modo inappropriato.

Il team nutrizionale ha senso di esistere e funziona quando le diverse figure professionali coinvolte (medico oncologo, dietolo-

go/nutrizionista, farmacista, dietista, personale infermieristico ecc.) sanno integrare le proprie capacità e conoscenze specifiche creando un plus valore rispetto alla sommatoria dei singoli contributi. Ciò è possibile quando c'è sufficiente conoscenza e rispetto delle singole specificità e quando tutti riescono a concepire il lavoro di gruppo come indispensabile e imprescindibile al fine di assicurare il miglior trattamento possibile al singolo paziente, in quel momento e in quel contesto.

In questo gioco di squadra il contributo che il farmacista può dare è molteplice:

- valutazione di appropriatezza delle prescrizioni nutrizionali e adesione alle linee guida in materia, sia che si tratti di formulazioni personalizzate allestite in farmacia ospedaliera che utilizzando formulazioni standard di produzione industriale;
- valutazione di fattibilità (compatibilità e stabilità) delle miscele nutrizionali su formulazione personalizzata;
- facilitare il medico prescrittore predisponendo gli strumenti (tabelle, modulistica, schede informative ecc.) che semplifichino l'iter prescrittivo riassumendo le opzioni possibili in schemi di facile comprensione;
- contribuendo concretamente alla "logistica" necessaria alla corretta esecuzione della terapia nutrizionale.

La garanzia di qualità nel processo di allestimento delle formulazioni per NP

“La preparazione dei medicinali deve essere effettuata dal farmacista in modo da garantire i necessari requisiti di qualità, efficacia, sicurezza e tempestività di erogazione che non dipendono soltanto dalla professionalità, dalla sua competenza tecnica, ma anche dall'accuratezza dell'organizzazione e dal costante controllo del processo produttivo, anche attraverso l'utilizzo di adeguate risorse umane, opportune attrezzature e ambienti

organizzati” (4).

Le attività di galenica clinica di una Farmacia Ospedaliera possono essere schematizzate e gestite utilizzando un “approccio per processi”. La gestione per processi (*) consiste nell’identificazione, analisi e messa sotto controllo delle attività principali, individuando i parametri di accettabilità e le possibili cause di variabilità dei risultati di tali attività; l’identificazione di indicatori atti a monitorare un processo ne consente il miglioramento continuo, attraverso l’attuazione delle opportune azioni e l’attivazione delle risorse necessarie.

I riferimenti principali per la gestione della qualità nei processi di allestimento di medicinali sterili in farmacia, sono ben descritti in:

- Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia (2).
- Standard Tecnici SIFO (5)
- Codice di Galenica Clinica SIFO (1)
- ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products (6,7).

In particolare, le procedure essenziali di cui dotarsi sono di seguito elencate.

Procedure operative (1)

1. gestione della documentazione;
2. gestione del personale;
3. gestione delle non conformità, delle azioni correttive e preventive;
4. pulizia cappe a flusso laminare e piani di lavoro;
5. processi produttivi sterili: convalida di ambiente, di processo e degli operatori;
6. allestimento di galenici in area sterile;
7. audit interni.

L'allestimento di miscele nutrizionali, o anche la “semplice” additivazione di prodotti confezionati disponibili sul mercato,

(*) Processo: insieme di attività correlate o interagenti che, utilizzando personale e altri tipi di risorse, trasformano elementi in entrata in elementi in uscita, fornendo agli elementi in entrata un valore aggiunto.

richiede da parte del farmacista un'attenta e scrupolosa valutazione. Risulta facilmente intuitivo che qualsiasi leggerezza o disattenzione può inficiare anche gravemente la qualità del prodotto finale, con esiti imprevedibili sullo stato di salute del paziente destinatario del trattamento.

Per tale motivo è indispensabile una scrupolosa programmazione e conduzione del processo di lavoro che porta alla produzione di miscele nutrizionali, valutando attentamente tutte le componenti e le materie prime utilizzate per l'allestimento di tali miscele, i materiali utilizzati in tutto il percorso e le modalità di manipolazione e miscelazione.

In altre parole il farmacista deve garantire la qualità del prodotto allestito, garantendone i requisiti previsti in Farmacopea Ufficiale (FU) per quanto riguarda l'allestimento di formulazioni iniettabili (sterilità e apirogenicità), dando concreta e sostanziale applicazione a quanto previsto dalle vigenti NBP dei medicinali in farmacia, verificare l'idoneità del prodotto finale sia mediante il controllo di processo che con i necessari e previsti controlli di qualità sul prodotto finito.

È in capo al farmacista anche la determinazione e valutazione dell'osmolarità finale del prodotto, ai fini dell'individuazione delle corrette modalità e vie di somministrazione (accesso venoso centrale vs periferico).

Nel caso si intenda procedere additivando direttamente in sacca il polivitamico o gli oligoelementi ritenuti necessari, è importante verificare attentamente le tabelle di compatibilità e stabilità fornite dal produttore e attenersi scrupolosamente a quanto esplicitamente riportato. Anche le modalità operative non sono scevre da rischi, poiché interrompono la garanzia di sterilità del prodotto fornita dal produttore, divenendo così un'assunzione di responsabilità dell'operatore che la esegue. Per ridurre il rischio di contaminazione è necessario predisporre una specifica procedura o istruzione operati-

va che ne delimiti le condizioni (dove-come-quando- e, soprattutto chi) e che il personale che la esegue sia adeguatamente addestrato. Riassumendo, le parole chiave utili a identificare tali concetti sono: sterilità, apirogenicità e osmolarità del prodotto allestito, stabilità e compatibilità sia dei prodotti utilizzati che della miscela finale, validazione di processo.

Compatibilità tra farmaci e nutrienti nella NP in oncologia

Altro compito affidato alle capacità professionali del farmacista è la valutazione di compatibilità delle NP allestite in proprio o preconfezionate, personalizzate o standard, da somministrare in vena periferica o centrale, con altre terapie in corso.

Particolare attenzione va posta quando le terapie concomitanti sono somministrate in infusione continua, come alcune terapie antitumorali, con farmaci cardiovascolari o in terapia antalgica.

Per fare un esempio concreto, il farmaco antimetabolita 5-fluorouracile (5-FU) è compreso in diversi schemi o protocolli terapeutici, fra cui attualmente molto utilizzati in terapia antitumorale sono quelli denominati "FOLFOX" e "FOLFIRI". In queste schedule il 5-FU viene somministrato in infusione continua (i.c.) nelle 24 ore e per più giorni consecutivi.

Molto spesso i pazienti in cui è appropriato tale intervento terapeutico si trovano in condizioni nutrizionali già precarie, a rischio o già in stato di malnutrizione a causa della malattia stessa o della ridotta capacità di corretta alimentazione anche a causa degli effetti collaterali delle chemioterapie, come la mucosite, l'alterazione del gusto, e l'anoressia, quindi eleggibili per un intervento di nutrizione artificiale preventivo o di rescue rispetto alla possibile e probabile cachessia neoplastica (cfr. capitolo 8 del presente volume).

Quando il paziente è portatore di un accesso venoso centrale monolumine, caso abbastanza frequente, si pone un problema di incompatibilità chimico-fisica nella somministrazione con-

temporaneamente e nella stessa via di infusione di una NPT completa, cioè con lipidi, e la necessaria terapia antitumorale con 5-FU i.c. (Tab. II).

Quanto riportato nell'Handbook of Injectable Drugs (8) a questo proposito, è solo uno degli aspetti critici che vanno riconosciuti e attentamente valutati sia per evitare pericolosi errori di terapia, sia per suggerire al medico le possibili alternative, quali, ad esempio, il posizionamento di CVC a più vie in quei pazienti dove è possibile pronosticare per tempo tale ipotesi terapeutica, oppure utilizzare, nel periodo strettamente necessario di infusioni contemporanee di NPT e 5-FU i.c., una formulazione binaria, escludendo così l'elemento limitante (cfr. Esempio modulo pag. 151).

Questo esempio di incompatibilità è utile per schematizzare alcuni concetti:

- è indispensabile un buon livello di comunicazione fra il medico prescrittore e il farmacista;
- una buona comunicazione deve comprendere tutte le informazioni necessarie alla "visione globale e integrata" del paziente;
- la visione globale necessita di un buon livello di integrazione e interazione fra tutte le figure professionali che interagiscono "attorno al paziente";

Le singole capacità professionali devono essere sfruttate in

- **Criticità rilevata:** incompatibilità tra lipidi e 5-FU
- **Azione preventiva:** proporre soluzioni complementari o alternative:
 - posizionare accessi venosi centrali a più vie
 - utilizzare due accessi diversi
 - somministrare l'emulsione lipidica in 2^a via, anche per vena periferica,
 - utilizzare una TPN senza lipidi per il tempo strettamente necessario (giorni di terapia con 5-FU in i.c.)

Tabella II. *Caso aneddotico di incompatibilità chimico-fisica fra NP e chemioterapia.*

Modulo di modifica della sacca N.P.T. in corso di C.T.	Mod. TPN 8 agg.: 08/2009															
Da inviare a: U.O. di Farmaci - Centro Compounding: Settore Nutrizione Parenterale Tel.: 90.3636/90.3495 - Fax: 0461/903853																
Ospedale: _____ Paziente: _____ (cod. TPN _____)	U.O.: (Oncologia medica) Data di nascita: _____															
In previsione di dover somministrare un concomitante ciclo di chemioterapia incompatibile con l'attuale regime di Nutrizione Parenterale, si richiede:																
☐ SOSPENSIONE della sacca TPN																
☐ la MODIFICA solo dell'apporto calorico della sacca TPN, con completa esclusione della componente lipidica																
☐ la MODIFICA del volume, apporto calorico ed azotato della sacca TPN, come di seguito specificato:																
volume glucosio insulina azoto elettroliti	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">da mL:</td> <td style="width: 33%;">a mL:</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>da grammi:</td> <td>a grammi:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>da U.I.:</td> <td>a U.I.:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>da grammi:</td> <td>a grammi:</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">secondo profilo biochimico, o: _____</td> </tr> </table>	da mL:	a mL:		da grammi:	a grammi:		da U.I.:	a U.I.:		da grammi:	a grammi:		secondo profilo biochimico, o: _____		
da mL:	a mL:															
da grammi:	a grammi:															
da U.I.:	a U.I.:															
da grammi:	a grammi:															
secondo profilo biochimico, o: _____																
☐ dal _____ al _____ (per _____ giorni)																
☐ dal _____ al _____ (per _____ giorni) (ciclo successivo)																
Si autorizza il farmacista a riprendere la formulazione PRECEDENTE la presente modifica al termine del ciclo di CT:																
☐ Sì ☐ No, seguirà nuova prescrizione																
Data _____																
_____ il Medico																

Esempio di modulo "modifica NP in corso di CT in uso presso l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari dell'Ospedale di Trento.

modo continuo e coordinato durante tutto il complesso processo terapeutico, dalla presa in carico del paziente, dalla stesura del piano nutrizionale alla prescrizione, dall'allestimento della formulazione più idonea fino alla corretta somministrazione, compresa la gestione degli effetti collaterali e delle eventuali non conformità.

È evidente che un percorso così delicato e complesso, coinvolgente diverse professionalità (medico oncologo, medico nutrizionista, dietista, personale infermieristico, farmacista..) non può essere lasciato al caso, all'improvvisazione o alla buona volontà o disponibilità dei singoli. In un sistema che vuole fornire prestazioni sanitarie con la doverosa assicurazione di qualità al paziente, il percorso schematizzabile come "percorso nutrizionale individuale" non può che essere ben definito, descritto, validato, reso noto ed eseguito con le modalità e le procedure già in uso per tutte le procedure sanitarie ad alto impatto ed importanza.

Criteri di scelta dei prodotti per la nutrizione parenterale

Le scelte gestionali vanno definite in funzione delle esigenze cliniche e dei contesti organizzativi e strutturali. L'uso razionale delle formulazioni personalizzate risulta maggiormente appropriato in tutte quelle situazioni che, o per caratteristiche individuali del paziente, o per situazione nutrizionale o patologica contingente e in divenire, o per instabilità metabolica o per la peculiarità dei fabbisogni e degli obiettivi nutrizionali, non trovano soluzioni alternative rapidamente perseguibili.

Il processo di prescrizione e allestimento o acquisizione di formulazioni standard risulta essere più facilmente gestibile e meno oneroso come carico di lavoro rispetto alle formulazioni personalizzate, essendo predefinite e programmate la maggior parte delle variabili operative. Ciò è tanto più vero soprattutto nei contesti e

situazioni dove non sia attivo un team o un servizio nutrizionale specifico.

In queste realtà, infatti, il percorso può essere standardizzato e predefinito sia in merito alle modalità di richiesta che nella scelta delle formulazioni, tenuto comunque sempre ben presente che le indicazioni e raccomandazioni delle linee guida nazionali (SINPE) (10) e internazionali (ESPEN) (11) per l'utilizzo appropriato della NP nelle varie patologie. Tali raccomandazioni valgono a prescindere della scelta gestionale di optare per formulazioni standard confezionate, o per la produzione in proprio di formulazioni personalizzate.

L'apporto che il farmacista deve assicurare anche in questi contesti è di mettere il medico prescrittore nelle condizioni di poter optare per la tecnica nutrizionale più appropriata, fornendo strumenti tecnici funzionali e razionali per il raggiungimento degli obiettivi posti nel piano nutrizionale.

Mentre fino a pochi anni or sono il dubbio se produrre o acquistare era più teorico che pratico, vista la scarsità di formulazioni standard allestite a livello industriale, negli ultimi anni la gamma di formulazioni confezionate che il mercato offre è notevolmente ampliata, fra binarie o ternarie, con osmolarità compatibili per somministrazione in vena periferica anziché in vena centrale, con diversi volumi, contenuto calorico e proteico, con diverse emulsioni lipidiche ecc.

L'espansione del mercato di tali specialità medicinali, che come tali offrono tutte le garanzie per la sicurezza del paziente, ha consentito una sensibile diminuzione dei costi effettivi di acquisto, intendendoli come effetto finale anche delle modalità e procedure di acquisizione (gare di area vasta, gare pluriennali ecc.).

Quello che è cambiato nell'ultimo quinquennio e che vale la pena di essere segnalato, è l'opportunità di integrare la propria esperienza professionale e capacità manageriale acquisita nel

campo del compounding con l'opportunità di gestire in modo coordinato, integrato e ponderato, l'utilizzo delle formulazioni standard confezionate a integrazione e completamento della gamma di opzioni da offrire al paziente tramite la scelta del medico prescrittore.

In questo modo è anche possibile ridurre sensibilmente il carico di lavoro del personale addetto, soprattutto in situazioni di carenza di personale adeguatamente formato, risolvendo così le necessità di pazienti non particolarmente complessi, focalizzando l'attenzione e le energie alla gestione nutrizionale dei pazienti più critici.

Al farmacista resta però l'onere della valutazione farmaco-economica per stabilire quali siano le modalità attuative che portino al risultato atteso con il miglior uso delle risorse disponibili.

La standardizzazione o il fatto che siano prontamente disponibili e confezionate non significa che siano tutte uguali o che una valga l'altra, tant'è vero che si differenziano, anche notevolmente, per il contenuto calorico e proteico, per la componente lipidica e nel contenuto e rapporto di acidi grassi saturi/insaturi/polinsaturi, osmolarità totale (Tab. III).

Un'avvertenza importante che occorre tener presente quando si utilizzano le formulazioni standard confezionate, è che queste formulazioni non contengono né vitamine né oligoelementi. Se ciò solitamente non costituisce un problema nel breve periodo, il fabbisogno metabolico nel medio-lungo periodo va valutato per stabilire lo schema addizionale più adatto per evitare o recuperare stati carenziali specifici e le loro ripercussioni metaboliche.

Nell'ultimo decennio il mercato si è discretamente arricchito di una gamma di prodotti idonei e migliorativi sia per quanto riguarda l'allestimento centralizzato nei Centri Compounding delle farmacie ospedaliere in grado di rispondere alle richieste interne (soprattutto

Parametri complessivi	
• Volume totale	mL
• pH	
• Osmolarità finale	mOsm/L
• Contenuto calorico totale	Kcal
• Contenuto calorico non proteico	Kcal non proteico
• Concentrazione calorica	Kcal totale/mL
• Rapporto calorico GLU/calorico LIP	%
Contenuto proteico	
• Azoto	g
• Aminoacidi	g
Contenuto glucidico	
• Glucosio	g
• Calorie da GLU	Kcal
Contenuto lipidico	
• Emulsione lipidica	mL
• Calorie da LIP	Kcal
• Olio di oliva	g
• Olio di soia	g
• Olio di soia/strutturati	g
• MCT	g
• Olio di pesce	g
• Rapporto MCT/LCT	%
Contenuto elettrolitico	
• Sodio	mmol
• Potassio	mmol
• Calcio	mmol
• Magnesio	mmol
• Fosfati	mmol
• Cloruri	mmol
• Acetati	mmol
• Solfati	mmol
• Zinco	mmol
GLU=glucidi; LIP=lipidi; MCT=trigliceridi catena media; LCT=trigliceridi di catena lunga	

Tabella III. Parametri di valutazione nella scelta delle formulazioni per nutrizione parenterale standardizzate preconfezionate.

per quanto riguarda il campo delle emulsioni lipidiche), sia con miscele confezionate standardizzate binarie e ternarie.

In particolare negli ultimi anni la gamma di questi prodotti nutrizionali reperibili in commercio è stata sufficientemente incrementata in modo tale da rispondere adeguatamente a una serie di richieste e situazioni, a tal punto da costituire a tutt'oggi una valida e interessante alternativa all'allestimento estemporaneo di miscele nutrizionali.

A questo punto, risolto a monte il nodo "allestisco in farmacia o acquisto sul mercato", nodo che come già detto deve partire dalla valutazione clinica del paziente, il piano nutrizionale verrà posto in essere in considerazione della situazione clinica, di quella logistica (paziente in regime di ricovero e Day Hospital o a domicilio), della disponibilità di un adeguato accesso venoso, dell'integrazione con altri supporti nutrizionali, della durata e sostenibilità dell'intervento nutrizionale.

Conclusioni

La prevenzione e la correzione della malnutrizione, a prescindere dalle cause, è un obiettivo di salute doveroso verso il cittadino: la salute è un bene primario e inalienabile, sancito in modo inequivoco dalla nostra Costituzione.

Le conoscenze attuali, la disponibilità di una vasta gamma di prodotti industriali specifici *ad hoc* e il livello tecnologico esistente, rendono tale obiettivo non solo perseguibile ma anche facilmente adattabile per affrontare correttamente le diverse situazioni patologiche, consentendo l'individuazione di percorsi mirati e flessibili, adattando l'intervento, quando necessario, fino alla personalizzazione del trattamento.

Data la complessità delle conoscenze, delle valutazioni e dei contributi professionali necessari affinché i buoni propositi si traducano in atti concreti di "buona sanità", è necessario e indispensa-

bile l'apporto integrato di diverse figure professionali, ciascuna con le proprie capacità e responsabilità, con il proprio bagaglio di conoscenze ed esperienze e disponibili all'integrazione centrata sul paziente.

Chiarito quindi che non ci sono strade obbligate ma varie opportunità, il farmacista, assieme al team nutrizionale, deve operare per assicurare che venga fornito al paziente il miglior trattamento possibile, che vuol dire valutare attentamente e ponderare tutte le opzioni possibili, discriminando in base a criteri predefiniti e condivisi, ragionando anche con il supporto metodologico di valutazione del miglior utilizzo possibile delle risorse (es. modello Health Technology Assessment –HTA), in considerazione degli strumenti disponibili e alternativi (comprese le formulazioni nutrizionali preconfezionate), delle modalità e del contesto di attuazione del piano nutrizionale.

Risulta facilmente evidente che adeguare e mantenere a un livello adeguato e di garanzia, come previsto dal “combinato disposto” delle NBP, degli Standard SIFO e dal Codice di Galenica Clinica, un processo di allestimento di farmaci magistrali sterili, non è cosa di poco conto e tanto meno a costo zero (1,5).

Una corretta valutazione del rapporto costo/beneficio non può però esulare da alcune considerazioni importanti e dirimenti, quali la flessibilità della capacità della produzione in proprio che rappresenta un importante plus valore dal punto di vista clinico e terapeutico che è la capacità di dare rapida e adeguata risposta a una prescrizione medica di una formulazione personalizzata destinata a quei pazienti – oncologici, pediatrici, neonati pretermine, ipercatabolici, con gravi insufficienze d'organo ecc. – dove una formulazione preconfezionata standardizzata risulterebbe non idonea.

Inoltre le formulazioni personalizzate possono essere rapidamente ed efficacemente adattate alle mutate condizioni cliniche, metaboliche o nutrizionali del singolo paziente.

In conclusione, partendo dalle necessità e dal contesto in cui un paziente richiede un determinato intervento di supporto nutrizionale, il farmacista, o meglio, il team di cui il farmacista è parte integrante, si organizza e si coordina sfruttando al meglio le diverse competenze e capacità per definire gli obiettivi e realizzare uno specifico piano nutrizionale che tracci il percorso e le modalità per raggiungerli.

Infine è necessario verificare, cammin facendo, l'adeguatezza delle scelte fatte ed essere disponibili ad adeguarle alle mutate situazioni sia cliniche che logistiche, per poi misurare l'efficacia dell'intervento e trarne le dovute conclusioni per incrementare il proprio bagaglio di capacità ed esperienza, da utilizzare per il miglioramento continuo della nostra professionalità.

“Le prospettive future delineano un confronto con l'industria farmaceutica, che troverà il modo di produrre medicinali che oggi vengono assicurati solo dalle attività di galenica clinica: il nostro atteggiamento dovrà essere dinamico e rivolgersi sempre a nuove, reali e documentate esigenze della clinica e non statico e radicato alle attività già implementate.” (Da: Il Codice di Galenica Clinica SIFO 2010) (1).

Bibliografia

1. Codice di Galenica Clinica - Area Galenica SIFO (a cura di) - Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2010.
2. Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia - Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII ed.; Istituto Poligrafico dello Stato, 2008.

3. Farmacopea Ufficiale Italiana (FU-XI ed.) Istituto Poligrafico dello Stato 2004.
4. Manuale della qualità del codice di Galenica Clinica, SIFO 2010.
5. Standard Tecnici delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - Fabrizio L., (a cura di) - Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2007.
6. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health Syst Pharm* 2000; volume 57.
7. American Society of Health-System Pharmacists - -ASHP Linee Guida per la garanzia di qualità dei prodotti sterili allestiti in farmacia - Medical Media Milano Ed., 2002.
8. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs - American Society of Health-System Pharmacists. ASHP; 15^a Ed., 2009.
9. Linee Guida per l'impiego della nutrizione parenterale ed enterale nei pazienti adulti a domicilio - *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 1998 anno 16:S-3.
11. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition Adult 2009. *Clinical Nutrition* 28-4.
10. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002 anno 20.

©2010 **MEDIPRINT** S.r.l. - Cod. 57/09
00141 Roma · Via Val Maggia, 28 · tel. 06.8845351-2 · fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it · www.mediprint.it

Direttore Editoriale: Antonio Guastella

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di novembre 2010

