



UNIVERSITÀ DI PISA
DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Scuola di specializzazione in
FARMACIA OSPEDALIERA

Tesi di Specializzazione

***“ANALISI DELL’ADERENZA ALLE LINEE GUIDA NEL
TRATTAMENTO DELLA NEUTROPENIA E ANEMIA DEL
PAZIENTE ONCO - EMATOLOGICO”***

Relatori

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Dott. Paolo Annale

Candidato

Dott.ssa Valentina Teneggi

Anno accademico 2011-2012

Ai miei genitori ...

1. INTRODUZIONE	2
2. APPROCCI TERAPEUTICI AL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE	5
2.1. TOSSICITÀ DEI FARMACI CHEMIOTERAPICI	8
2.2. MIELOTOSSICITÀ	11
2.3. ANEMIA NEL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO	11
2.3.1. Trasfusioni emazie concentrate	14
2.3.2. Eritropoietina umana	15
2.3.3. Eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO)	16
2.4. NEUTROPENIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO	22
3. BIOSIMILARI	30
4. LINEE GUIDA AIOM NELL'UTILIZZO DEI FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI ED ERITROCITARI NEL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA E NEUTROPENIA DEL PAZIENTE ONCOLOGICO 2010	36
5. OBIETTIVO TESI	37
6. MATERIALI E METODI	38
6.1. ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI	38
6.1.1. Pazienti Oncologici	38
6.1.2. Pazienti Ematologici	40
6.2. RACCOLTA DATI	42
6.2.1. Pazienti Oncologici	42
6.2.2. Pazienti Ematologici	43
6.3. POPOLAZIONE DELLO STUDIO	45
6.3.1 Pazienti oncologici	45
6.3.2 Pazienti ematologici	47
6.4. CRITERI PER L' ANALISI DEI TRATTAMENTI SECONDO QUANTO PREVISTO NELLE LINEE GUIDA AIOM 2010	50
6.4.1. Uso dei fattori di crescita mieloidi nel trattamento della neutropenia indotta da trattamenti antitumorali	50
6.4.2. Trattamento dell' anemia nel paziente neoplastico	60
7. RISULTATI	70
7.1. ANALISI DEI CASI RISCONTRATI	72
7.2. Conclusioni	97
8. ALLEGATI	105
9. BIBLIOGRAFIA	109

1. INTRODUZIONE

L'evoluzione e la complessità del concetto di salute e la necessità al tempo stesso, di garantire ai pazienti i migliori risultati delle cure, l'equa collocazione delle risorse, la qualità dei servizi prestati, la corretta gestione della sicurezza trovano nella dimensione del governo clinico il giusto ambito di relazione tra i professionisti sanitari, nel rispetto delle varie competenze.

Il governo clinico o *clinical governance* secondo la terminologia anglosassone, può essere definito come "il contesto in cui i servizi sanitari si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dell'assistenza e mantengono elevati livelli di prestazione, creando un ambiente che favorisce l'espressione dell'eccellenza clinica nel limite delle risorse disponibili" (NHS White Paper, 1999).

L'obiettivo è quello di andare verso un utilizzo ottimale delle risorse in sanità, recuperando quel contenuto medico-professionale che è alla base di un moderno concetto di cura.

In questo contesto il farmacista di reparto rappresenta una figura utile per perseguire alcuni obiettivi fondamentali, come migliorare l'appropriatezza terapeutica, la sicurezza di impiego e l'economicità di gestione del farmaco puntando sull'integrazione tra le conoscenze e sulla multidisciplinarietà come strumenti di governo clinico dei percorsi di cura e dei processi assistenziali.

Vari sono gli ambiti di sviluppo delle competenze del farmacista in reparto, con attività principalmente rivolte all'area clinica, con l'implementazione, ad esempio, di linee guida e note AIFA, nonché di informazioni relative alla rete di farmacovigilanza, l'informazione rivolta ai medici e ai pazienti, la valutazione di interazioni tra i farmaci, la promozione della *compliance* del paziente.^{1,3.}

Il farmacista di reparto è ormai una realtà consolidata in molti paesi Europei, negli Stati Uniti d'America (USA), in Canada, in Australia e in Nuova Zelanda dove la farmacia ospedaliera ha avuto un orientamento

maggiormente clinico ponendo i farmacisti sempre più nell'attività di reparto. Le responsabilità non sono le stesse in tutti i Paesi ma si sono adeguate ai Sistemi sanitari nazionali. Queste possono essere o meno previste da specifiche leggi ma arrivano, per esempio, in Gran Bretagna, a permettere ai farmacisti di reparto di prescrivere alcune terapie farmacologiche.

Anche il livello di specializzazione del farmacista di reparto è diversificato nei vari Paesi.

In Europa e negli USA i farmacisti generalmente si occupano delle interazioni tra i farmaci e del corretto schema posologico. In particolare l'aggiustamento del dosaggio in base alla funzionalità renale o epatica del paziente, la compatibilità chimico-fisica dei farmaci utilizzati in fleboclisi, sono responsabilità peculiari del farmacista di reparto nella maggior parte dei paesi.

In alcuni stati, per esempio in Germania, i farmacisti prendono parte al giro visita che prevede la prescrizione di antibiotici e, considerando l'epidemiologia batterica locale, decidono insieme ai medici il medicinale e il dosaggio più appropriati.

Negli USA il farmacista è una componente essenziale ed ampiamente riconosciuta del team terapeutico: i medici lo considerano come unico esperto nell'uso dei farmaci e richiedono la sua presenza ad ogni giro visita. È quindi lui che spesso decide, nell'ambito del team terapeutico, quale medicinale e quale dosaggio sia più adatto per il paziente.

In Europa, sotto questo aspetto, l'Inghilterra è all'avanguardia. Nel National Prescribing Centre (NPC) i farmacisti sono formati attraverso corsi specifici dedicati alla prescrizione dei farmaci basata sull'*Evidence Based Medicine* (EBM) e, a seguito dell'acquisizione del titolo, possono prescrivere autonomamente alcune categorie specifiche di farmaci grazie ad uno speciale "*Agreement*" stipulato con il medico.

Questa funzione è svolta anche in ospedale dai farmacisti di reparto che quindi, occupandosi della terapia farmacologica, aiutano i medici a dedicare più tempo alle altre complesse attività di loro esclusiva

competenza, quale la diagnosi e la terapia chirurgica. Riconoscendo le enormi differenze a livello internazionale la FIP (Fédération Internationale Pharmaceutique) ha sottoposto ai 75 stati presenti nel congresso di Basilea 2008 nuove funzioni del farmacista ospedaliero. Trenta di questi stati hanno richiesto esplicitamente che il farmacista fosse presente nel reparto e fosse parte integrante nel team dedicato al giro visita al paziente.

32 stati hanno sottolineato come la formazione del farmacista debba essere focalizzata a prescrivere i farmaci in collaborazione con altri professionisti mentre 63 hanno chiesto che le sue decisioni siano registrate nella cartella clinica. A livello internazionale, quindi, l'orientamento è chiaro: il farmacista di reparto deve avere un ruolo importante in ospedale e i modelli già esistenti possono essere adattati anche nel Sistema Sanitario Italiano.

In Italia le prime concrete esperienze di farmacia clinica di reparto sono nate all'ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione) di Palermo e all'A.O.U. (Azienda Ospedaliera Universitaria) San Giovanni Battista di Torino².

L'idea di questa tesi nasce dunque dal desiderio di sperimentare la funzione del farmacista di reparto specialmente nella funzione di implementazione delle linee guida, in collaborazione con il medico.

Le linee guida, secondo la definizione dello IoM (Institute of Medicine), sono "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche". Sono raccomandazioni, non obblighi per il clinico, nate dalla valutazione critica della letteratura scientifica (revisioni sistematiche) da parte di una commissione multidisciplinare.

L'applicazione delle linee guida è un passaggio decisivo in ogni politica sanitaria che si ponga l'obiettivo del miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate e che cerchi elementi innovativi per costruire una soddisfacente relazione medico-paziente.

Le linee guida sono però un punto di partenza dal quale estrarre indicazioni per documenti locali condivisi, protocolli diagnostico-terapeutici per il singolo ospedale e la singola unità operativa.

Così i protocolli e le raccomandazioni per l'utilizzo dei farmaci rappresentano strumenti operativi per i clinici, risultato di un processo critico di rivisitazione delle più accreditate evidenze esistenti in letteratura, rispetto alle quali vengono presi in considerazione l'applicabilità nel contesto di cura, la *compliance* del paziente, il rapporto costo-beneficio, i "vincoli" locali di prescrivibilità, rendendoli adattabili alla situazione locale, anche in termini organizzativi e di risorse umane.

La partecipazione del farmacista alla definizione di protocolli terapeutici e di sistemi di monitoraggio in collaborazione con i clinici è un elemento fondamentale per la definizione di attività di *pharmaceutical care* nell'ambito di tutte le condizioni patologiche.

2. Approcci terapeutici al trattamento delle neoplasie

Molteplici sono i fattori che intervengono nella scelta del trattamento da prescrivere al paziente per combattere una neoplasia. Influiscono su questa decisione il tipo di patologia, lo stadio e il grado di diffusione al momento della diagnosi; a questi si associano altri fattori di rilievo, quali l'età del paziente, lo stato di salute e le possibili aspettative di vita.

Tra le possibili opzioni riguardo al trattamento delle neoplasie troviamo:

- la chirurgia,
- **la chemioterapia antineoplastica,**
- l'immunoterapia,
- il trattamento endocrino,
- la radioterapia,
- le cure palliative.

La **chemioterapia antineoplastica** si distingue in:

- **Chemioterapia adiuvante:**

Rappresenta l'uso della chemioterapia dopo che il tumore primitivo è stato controllato dalla chirurgia o radioterapia. Viene, pertanto, eseguita in pazienti senza evidenza clinica della malattia, ma che sono a rischio significativo di ricaduta in base alla valutazione di determinati parametri prognostici che si riferiscono, generalmente, all'estensione locale della malattia ed alla presenza o meno di determinate caratteristiche morfologiche e biologiche.

*Obiettivo della terapia adiuvante è distruggere le micrometastasi distanti dal focolaio tumorale primitivo e quindi aumentare la percentuale di guarigione.*⁴

- **Chemioterapia primaria:**

È anche detta **neoadiuvante** e, come la chemioterapia adiuvante, è rivolta contro le eventuali micrometastasi in presenza di una neoplasia apparentemente localizzata. Essa, però, viene somministrata prima dell'intervento chirurgico, cioè come trattamento primario. La chemioterapia pre-operatoria ha numerosi vantaggi potenziali rispetto a quella post-operatoria. L'esposizione più precoce delle cellule tumorali all'azione dei farmaci antitumorali può prevenire l'espansione di fenotipi farmacoresistenti insorti per mutazione spontanea delle cellule neoplastiche. Un trattamento chemioterapico primario, inoltre, consente di somministrare gli agenti antiproliferativi in assenza di fenomeni di sclerosi locale, correlati alla chirurgia e/o alla radioterapia, che possono impedire il raggiungimento di concentrazioni adeguate di farmaco, proteggendo in tal modo eventuali cellule neoplastiche residue.

La chemioterapia neoadiuvante viene utilizzata in determinati tumori o situazioni cliniche con l'intenzione di migliorare ulteriormente il controllo locale della neoplasia mediante un intervento non mutilante o una radioterapia, oltre che per distruggere le cellule neoplastiche nelle sedi metastatiche regionali a distanza.³

- **Chemioterapia della patologia in fase avanzata:**

La chemioterapia delle neoplasie avanzate o metastatiche è da alcuni denominata **chemioterapia palliativa**. Il beneficio del trattamento

viene valutato in base al grado di regressione di una malattia misurabile o valutabile. Il criterio più importante di valutazione dell'efficacia della terapia è l'ottenimento di una risposta che possa portare ad un aumento della sopravvivenza del paziente. A tal fine, la risposta deve persistere anche dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, il miglior criterio per valutare la qualità della risposta completa è la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival).

Negli ultimi anni accanto ai chemioterapici tradizionali si è andata sviluppando una nuova tipologia di farmaci "a bersaglio molecolare"; il loro utilizzo va sotto il nome di **target therapy**, che rappresenta la nuova frontiera nella terapia antitumorale.

La ricerca farmacologica e gli studi di farmacogenomica si sono concentrati sulla messa a punto di farmaci mirati, che colpiscono solo alcuni recettori cellulari specifici alla base dello sviluppo e della crescita dei tumori, senza intaccare le cellule sane.

Queste molecole che presentano alcune caratteristiche comuni:

- azione selettiva e specifica verso le cellule tumorali;
- tossicità significativamente minore rispetto alla chemioterapia tradizionale;
- possibile utilizzo in concomitanza di chemioterapia o radioterapia;
- somministrazione, per alcune, per via orale, con conseguente riduzione di ricoveri e risparmio di risorse sanitarie.

Tabella con alcuni esempi di farmaci "a bersaglio molecolare":

ANTICORPI MONOCLONALI (- ab)		INIBITORI DI ENZIMI (tirosin kinasi) (- ib)	INIBITORI DI FATTORI DI CRESCITA
Contro geni mutati specifici	Contro fattori di crescita		
Trastuzumab (Herceptin) Rituximab (Mabthera)	Cetuximab (Erbix) – Epidermal Growth Factor (EGF) Bevacizumab (Avastin) – Vessel Endothelial Growth Factor (VEGF)	Imatinib (Glivec) Erlotinib (Tarceva) Gefitinib (Iressa) Bortezomib (Velcade)	Sunitinib (Sutent) Sorafenib (Nexavar)

2.1.Tossicità dei farmaci chemioterapici

In considerazione del fatto che la maggior parte degli agenti chemioterapici esercita la sua azione citotossica attraverso l'inibizione della sintesi e della replicazione del DNA, non è infrequente osservare effetti tossici a carico dei tessuti sani e in modo particolare a danno di quelli a più elevato indice proliferativo (*midollo osseo, epitelio della mucosa orale e gastrointestinale, cute, bulbo pilifero*).

Le manifestazioni tossiche della chemioterapia rappresentano un aspetto importante del trattamento medico e la gamma degli effetti collaterali di ogni singolo composto, deve essere conosciuta in dettaglio. Considerando gli effetti tossici potenziali e soprattutto i limiti terapeutici associati ai vari trattamenti farmacologici attuali, l'indicazione al trattamento chemioterapico deve essere posta tenendo conto delle condizioni generali del paziente, della presenza di patologie concomitanti e della tollerabilità di eventuali trattamenti chemioterapici precedenti.

Ci sono farmaci, con effetti collaterali specifici, per i quali è importante valutare le eventuali co-morbidity del paziente: es. Disturbi cardiaci (adriamicina), polmonari (bleomicina), renali (cisplatino, methotrexate), neurologici (vincristina), epatici (ciclofosfamide, methotrexate), etc.

Nella seguente tabella viene riportata una classificazione dei più comuni effetti collaterali dei farmaci antitumorali, in relazione al tempo di insorgenza:

Immediati/Acuti (entro 24-48 h)	Precoci (entro qualche giorno o settimana)	Tardivi
-Necrosi tissutale da stravasamento, -Flebite -Nausea, -Vomito, -Reazioni anafilattiche ed allergiche, -Iperuricemia, -Insufficienza renale acuta	-Leuco-e piastrinopenia, -Mucosite (stomatite, diarrea), -Alopecia, -Coagulazione intravascolare disseminata, -Stipsi, ileo paralitico, -Infiltrati polmonari precoci, -Pancreatite	-Anemia -Tossicità d'organo (cardiaca, renale, gonadica, ecc) -Leucemie indotte e secondi tumori

Anche i nuovi farmaci "a bersaglio molecolare", nonostante siano stati studiati per avere un'azione selettiva sulle cellule tumorali e per avere un minore tossicità, non sono privi di reazioni avverse specifiche.

Ad esempio il **Bevacizumab** agisce legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, impedendo a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali. Ne consegue una regressione della vascolarizzazione dei tumori, e contemporaneamente l'inibizione della neo-angiogenesi elementi che impediscono quindi la crescita tumorale. Viene utilizzato da solo o in associazione con altri farmaci chemioterapici per il trattamento di molte neoplasie, quali K mammella, colon-retto, polmone, renale. Le più comuni reazioni avverse ad esso collegate sono l'ipertensione, neuropatia sensoria periferica e la depressione midollare (neutropenia, neutropenia febbrile, piastrinopenia, trombocitopenia, leucopenia).

Il **Cetuximab**, è indicato da solo o in associazione ad altri agenti chemioterapici, per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato e per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo. È caratterizzato da reazioni cutanee sottoforma di rash acneiforme o di pelle secca con desquamazione; molto comune è anche l'ipomagnesiemia, cefalea, congiuntivite, incremento degli enzimi epatici, nausea, vomito e diarrea.

Un altro esempio di farmaco a "bersaglio molecolare" è il **Rituximab**, anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, indicato per la terapia del Linfoma non Hodgkin, leucemia linfatica cronica e Artrite reumatoide. È associato a reazioni caratterizzate da febbre, brividi e rigidità, prurito e rash, alle quali si può ovviare con un'opportuna premedicazione.

Tra le altre reazioni avverse spiccano le infezioni batteriche e virali, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia, parestesie e ipoestesie. Comuni sono anche le alterazioni a livello cardiaco quali angina, ischemia miocardica e tachicardia ventricolare e sopraventricolare. (Nota 1)

Nota 1.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) ha recentemente pubblicato (Aprile 2013) un avviso di sicurezza su Rituximab, segnalando:

- Casi molto rari di reazioni cutanee gravi quali la Necrolisi Epidermica Tossica (NET) e la Sindrome di Stevens-Johnson in pazienti con malattie autoimmuni. Tra questi è compreso anche un caso di Necrolisi Epidermica Tossica (NET) con esito fatale.
- Casi di reazioni cutanee bollose gravi, compresi casi fatali di Necrolisi Epidermica Tossica (NET), segnalate molto raramente in pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Questa informazione è già compresa nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di MabThera

In caso di comparsa di queste reazioni cutanee gravi, il trattamento con rituximab deve essere interrotto definitivamente.

2.2. Mielotossicità

La mielotossicità o mielosoppressione, ossia la distruzione delle cellule staminali e progenitrici contenute nel midollo osseo, è una condizione medica molto comune nel paziente emato-oncologico trattato con agenti chemioterapici.

Anche se in maniera più o meno selettiva, tutte e tre le linee ematopoietiche (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) risentono degli effetti della chemioterapia.

Ai fini del presente lavoro di seguito verranno descritte due condizioni alle quali il paziente onco-ematologico, sottoposto a trattamento chemioterapico, va incontro comunemente: l'anemia e la neutropenia.

2.3. Anemia nel paziente onco-ematologico

L'anemia si definisce come una diminuzione dei valori ematici di emoglobina (Hb), che varia a seconda del genere: inferiore a 12 g/dl nella donna e inferiore a 14 g/dl nell'uomo.

Anemia (Hb g/dL)			
Grado anemia	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
0	Nessuna	Uomo:14-18 g/dL Donna:12-16 g/dL	>11 g/dL
1	Lieve	10 - Limite normale	9,5-10
2	Moderata	8-10	8 - 9,4
3	Severa	6,5-7,9	6,5 - 7,9
4	Rischio per la vita	<6,5	<6,5

**Tabella n.1. Scale più utilizzate per graduare la severità dell'anemia.
(NCI: National Cancer Institute; WHO: World Health Organization)**

L'anemia incide nei pazienti oncologici in più del 40% dei casi, e, se il paziente è in trattamento chemioterapico, l'incidenza può salire fino al 90%⁵.

L'anemia influenza pesantemente la qualità della vita, contribuendo alla *fatigue* cancro-indotta (Nota 2) e rappresenta un fattore prognostico sfavorevole e può pregiudicare l'efficacia della terapia stessa.

L'astenia, la dispnea e il deterioramento delle funzioni cognitive sono i sintomi più comuni nel paziente anemico e la loro gravità è correlata al livello di emoglobina e alle riserve funzionali d'organo.

L'eziologia dell'anemia nel paziente neoplastico è multifattoriale e alla sua patogenesi concorrono i meccanismi della malattia infiammatoria cronica, il tipo di neoplasia, le alterazioni qualitative e quantitative dei progenitori eritropoietici dovute ai trattamenti antitumorali, le eventuali perdite ematiche, l'emolisi, l'infiltrazione midollare da parte delle cellule tumorali e i deficit nutrizionali.

Un ruolo importante nell'insorgenza e mantenimento dei bassi livelli di emoglobina nel paziente oncologico è svolto dalla cosiddetta anemia delle malattie croniche (AMC) o dell'infiammazione, condizione mediata da un'eccessiva produzione, da parte del tessuto tumorale, di citochine, ivi compresi il fattore di necrosi tumorale (TNF) α , l'interferone (IFN) γ e l'interleuchina-1 (IL-1).

Tali citochine agiscono sinergicamente nel ridurre la produzione endogena di eritropoietina, le cui concentrazioni risultano inadeguate al fabbisogno organico e a soddisfare le richieste dovute ai bassi livelli di emoglobina, interferiscono con la fisiologica utilizzazione del ferro di provenienza alimentare tramite l'aumentata sintesi epatica di hepcidina che inibisce il trasporto di ferro attraverso le membrane cellulari, e inibiscono i normali processi proliferativi e maturativi dei precursori eritroidi.

Nei pazienti con AMC ci può essere una carenza funzionale di ferro, depositi normali o aumentati, ma ridotta capacità di utilizzare il ferro stesso.

Nota 2.

"Fatigue": sensazione soggettiva, angosciante e persistente di stanchezza o di esaurimento fisico, emozionale e cognitivo correlato alla malattia neoplastica o al suo trattamento e che interferisce con le abitudini di vita.

Questa condizione insorge lentamente, nel corso di settimane o mesi, manifestandosi spesso in maniera insidiosa con effetti potenzialmente dannosi a carico di tutti gli organi e apparati.

L'eritropoiesi subisce gli effetti tossici sia dalla radioterapia che dalla chemioterapia, infatti in più del 75 % dei pazienti trattati con tali modalità terapeutiche si osserva un'anemia di grado lieve-moderato (Grado 1-2) ⁶

La condizione anemica nel paziente neoplastico è peggiorata dall'effetto mielosoppressivo del trattamento chemioterapico; soprattutto i composti a base di platino, taxani, alcaloidi della vinca, gli inibitori delle topoisomerasi, in funzione della schedula di somministrazione, della durata del trattamento e dell'intensità di dose, inducono una significativa riduzione della sopravvivenza della linea eritroide (da 120 a 60-90 giorni).

In particolare, nel 60% dei pazienti trattati con platino si riscontra un'anemia lieve-moderata (grado 1-2) e nel 15% dei casi un'anemia di grado 3-4, poichè il platino, oltre agli effetti comuni agli altri chemioterapici, riduce la sintesi endogena di eritropoietina danneggiando le cellule tubulari renali.

Alcuni studi hanno identificato pazienti con cancro al polmone e pazienti con cancro ovarico con un aumento dell'incidenza di anemia indotta da chemioterapia, questo perché gli schemi a base di platino sono spesso utilizzati per queste neoplasie.⁵

Anche i farmaci di nuova generazione possiedono importanti effetti sull'eritropoiesi: circa il 90% dei pazienti con neoplasie stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) trattati con Imatinib presenta anemia e nel 10% dei casi l'anemia è di grado 3-4.⁷

In modo analogo, il 26% dei pazienti trattati con sunitinib per carcinoma renale metastatico presenta anemia sintomatica, mentre la percentuale di anemia di grado 3-4 con temsirolimus è presente nel 9% dei casi.^{8,9}

Si evince da numerosi studi che lo stato anemico potrebbe compromettere la tolleranza ai trattamenti, con la necessità di ridurre la durata e l'intensità degli stessi e con il rischio di limitarne l'efficacia.

Le opzioni per il trattamento dell'anemia sono:

- trasfusione di emazie concentrate
- utilizzo di fattori di crescita eritrocitari (Eritropoietine).

2.3.1. Trasfusioni emazie concentrate

Fino agli anni Novanta le trasfusioni di globuli rossi hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica per l'anemia correlata al cancro.

L'utilizzo di trasfusioni di emazie viene indicato per pazienti con valori di emoglobina significativamente ridotti (7-8 g/dl), con anemia sintomatica o con specifiche comorbidità (anziani, cardiopatici, broncopneumopatici).

Il maggior beneficio della trasfusione di emazie è il rapido incremento di Hb, quindi l'utilizzo è necessario nei pazienti che richiedono una correzione immediata dell'anemia.

La necessità di una rapida correzione dell'anemia deve essere basata sulla valutazione delle caratteristiche del paziente, le comorbidità (in particolare malattie cardiovascolari o polmonari pre-esistenti), e soprattutto sul giudizio del medico.

La trasfusione di 1 unità (circa 300 cc) di emazie determina in un soggetto adulto di normali dimensioni, un incremento medio di Hb di circa 1 g/dL in un ora.

Numerosi studi, valutando l'impatto delle trasfusioni sulla mortalità dei pazienti, hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza.¹⁰

Tuttavia la procedura non è scevra da rischi: le emazie concentrate, ottenute da sangue intero, contengono sino a 3 miliardi di leucociti, potenzialmente responsabili di reazioni febbrili non emolitiche e di immunizzazione verso antigeni del sistema HLA (*human leukocyte antigen*); questi stessi leucociti possono provocare infezioni virali veicolando *Cytomegalovirus*, in grado di replicarsi poi nell'ospite. Tra le

altre complicanze potenzialmente letali si colloca il rischio infettivo delle trasfusioni (HCV (virus dell'epatite C) , HIV (Virus dell'immuno deficienza umana), HBsAg (Hepatitis B surface antigen)), che è sempre presente nonostante i controlli sul donatore e sulle unità di sangue, e la *graft-versus-host disease* (GvHD), legata alla contaminazione leucocitaria della trasfusione.

Per prevenire gli eventi avversi da contaminazione leucocitaria vengono utilizzati filtri ad alta efficienza, che riducono il più possibile il numero dei leucociti residui. Per ridurre il rischio di reazione di trapianto contro l'ospite da trasfusione (*transfusion-graft-versus host disease*, t-GvHD) è necessario sottoporre gli emocomponenti a irradiazione pre-trasfusionale.

Per ultimo il rischio di sovraccarico di ferro si verifica difficilmente nei pazienti neoplastici che vengono sottoposti a trattamento per un periodo limitato.³⁹

2.3.2.Eritropoietina umana

Nel 1993 la Food and Drug Administration americana ha approvato l'uso dell'eritropoietina umana ricombinante (*recombinant human erythropoietin, rHuEPO*) per il trattamento dell'anemia nel paziente oncologico.

L'eritropoietina umana, è un ormone glicoproteico endogeno (costituito da 193 aminoacidi di cui i primi 27 vengono persi al momento della secrezione e dal peso di 30000 Da), principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina su cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo.

Prodotta dal fegato solo durante la vita fetale, successivamente per il 90% è prodotta dalle cellule renali, precisamente dalle cellule endoteliali peritubulari, sotto il controllo di un gene situato sul cromosoma 7.

La produzione di eritropoietina endogena è regolata da un processo di feed-back in risposta a variazioni dell'ossigenazione tissutale.

Nei casi di ipossia con diminuzione di O_2 , emoglobina circolante, si avrà una stimolazione nella produzione di EPO.

Dopo la secrezione l'eritropoietina, a livello del tessuto emopoietico (midollo osseo), si lega ad un recettore (EPO-R) localizzato sulla superficie dei progenitori eritroidi e viene internalizzata.

In presenza di anemia o ipossiemia la sintesi di EPO cresce rapidamente di più di 100 volte e conseguentemente aumenta la sopravvivenza, proliferazione e maturazione delle cellule progenitrici midollari anche attraverso l'inibizione dell'apoptosi (morte cellulare programmata).

L'EPO, interagendo con gli specifici recettori, stimolerà l'attività mitotica delle cellule progenitrici eritroidi, BFU-E (unità formanti aggregati eritrociti) e CFU-E (unità formanti colonie eritrociti) e questo porterà ad un aumento di eritrociti e di emoglobina circolanti.

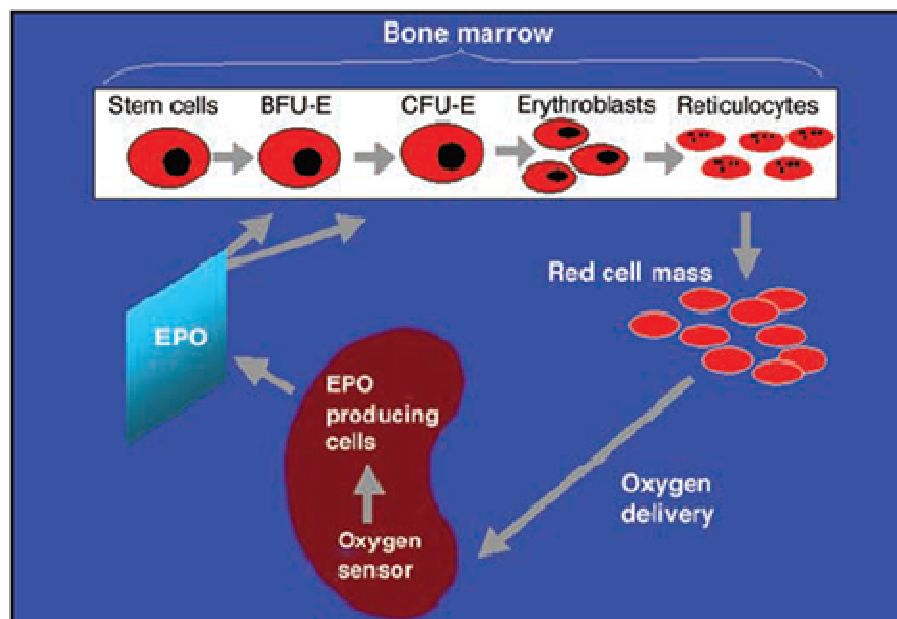


Figura 1. Meccanismo d'azione delle eritropoietina endogena

2.3.3. Eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO)

Gli ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents), agenti stimolanti l'eritropoiesi, sono forme di eritropoietina sintetica, prodotte con la tecnica di DNA ricombinante, che agiscono in modo analogo all'eritropoietina umana endogena aumentando il numero di globuli rossi grazie all'interazione con specifici recettori espressi sui progenitori

eritroidi nel midollo osseo. La rHuEPO è una glicoproteina costituita da 165 residui aminoacidi del peso molecolare (p.m.) di 30.4 KDa, prodotta con tecnica di DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese.

La porzione glicosilata, che rappresenta il 40% della molecola, è costituita da 4 catene saccaridiche: tre N-legate in corrispondenza dell'Asparagina (Asn) in posizione 24, 38 e 43, ciascuna delle quali può contenere 4 residui di acido sialico, e una O-legata in corrispondenza della Serina in posizione 126, che ne può contenere due; pertanto la molecola in toto può contenere un massimo di 14 catene oligosaccaridiche.

Le eritropoietine di sintesi presentano alcune differenze nelle dimensioni, nel numero complessivo, nel grado di ramificazione e nella posizione delle glicosilazioni. Inoltre l'EPO umana e l'EPO di sintesi differiscono anche per la presenza di un numero variabile di acido sialico (fino a quattro) per ciascuna delle tre N-catene di carboidrati legate e fino a due acidi sialici sulla singola O-catena glucidica.

<i>Glycoprotein</i>	<i>Neutral glykans, %</i>	<i>Mono-acidic glykans, %</i>	<i>Di-acidic glykans, %</i>	<i>Tri-acidic glykans, %</i>	<i>Tetra-acidic glykans, %</i>
<i>Human serum EPO</i>	20	9	48	23	0
<i>EPO alfa</i>	4	5	41	31	19
<i>EPO beta</i>	3	2	17	32	46

Tabella n.2 Schema riassuntivo dei diversi grado di glicosilazione delle epoetine (Skibeli)

Un esempio nella variazione della struttura dell'eritropoietina endogena è la Darbepoetina alfa, eritropoietina di seconda generazione. Questa ESA , rispetto alla eritropoietina umana ricombinante (r-HuEPO) presenta due catene oligosaccaridiche aggiuntive legate agli aminoacidi. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legante all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. A causa del maggiore contenuto dei carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività in vitro. Questa glicosilazione rallenta la clearance del

farmaco senza interferire con la sua capacità di legarsi ai recettori. L'emivita, sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa, risulta mediamente 2-3 volte superiore a quella della eritropoietina consentendo una unica somministrazione settimanale o a settimane alterne, secondo le necessità del paziente, con la stessa risposta biologica.

Esas presenti in commercio	Principali Usi clinici
<ul style="list-style-type: none"> -Eritropoietina alfa (originator e biosimilare) -Eritropoietina zeta (biosimilare dell' alfa) -Eritropoietina delta (biosimilare dell'alfa) -Eritropoietina beta (originator) -Eritropoietina teta -Darbepoetina alfa -Metossipolietilenglicole–Epoetina beta (solo per uso in nefrologia) 	<ul style="list-style-type: none"> -Anemia in corso di insufficienza renale cronica -Anemia da zidovudina (anti-HIV) -Anemia "refrattaria" -Anemia post-chemioterapia antitumorale -Carenze patologiche di EPO -Mieloma -Sindromi mielodisplastiche

Le Eritropoietine presenti nel prontuario terapeutico di Area Vasta Nord Ovest, e di conseguenza nel prontuario ospedaliero aziendale della Asl 12 di Viareggio sono riassunte nell'**Allegato n.1**

Nel paziente con insufficienza renale cronica la produzione di eritropoietina endogena è ridotta, ed è questa la causa principale di anemia. Mentre come è stato descritto precedentemente, l'eziologia dell'anemia nei soggetti oncologico in trattamento chemioterapico, è multifattoriale. Nel paziente oncologico anemico sintomatico che non richiede correzione immediata, le opzioni di trattamento sono le trasfusioni o il trattamento con eritropoietina, mentre il trattamento con ESAs , secondo linee guida, dovrebbe essere evitato in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia con intento curativo.

Nelle linee guida nazionali e internazionali viene raccomandato un utilizzo di ESAs dopo un'opportuna valutazione e identificazione delle eventuali alternative cause di anemia, non correlate alla neoplasia o al trattamento chemioterapico.

I benefici correlati al trattamento con eritropoietine sono:

- Riduzione dell'incidenza delle trasfusioni⁶¹
- Miglioramento della qualità della vita: la Cochrane review di Minton et al.¹¹ ha dimostrato un miglioramento della *fatigue* nei pazienti anemici in trattamento con ESAs rispetto a quelli in trattamento con placebo.

I rischi correlati all'utilizzo delle eritropoietine sono:

- Mortalità e progressione tumorale, per questo motivo l'utilizzo secondo linee guida è indicato in pazienti in terapia con intento palliativo e non curativo. Secondo linee guida l'uso di ESAs non è raccomandato in pazienti con intenti curativi quali, stati primari di cancro al seno, linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, cancro ai testicoli, stadio precoce di NSCLC (non small cell lung cancer). Un'eccezione è invece SCLC (small cell lung cancer), in cui è stato dimostrato che l'utilizzo di ESAs non ha un impatto negativo sulla sopravvivenza e sulla progressione tumorale⁴⁴⁻⁴⁵
- Malattia tromboembolica:
L'utilizzo di ESA deve essere considerato con cautela nei pazienti con rischio elevato di eventi tromboembolici. Studi clinici randomizzati e reviews sistematiche hanno dimostrato un aumento di rischi di tromboembolismo in pazienti in trattamento con eritropoietine. I fattori di rischio per il tromboembolismo sono: pregressa trombosi, chirurgia, periodi di immobilità o limitata attività. Inoltre nelle linee guida ASCO 2007 è stato riportato che i pazienti con mieloma multiplo trattati con thalidomide, lenalidomide e doxorubicina o cortisonici hanno un incremento nel rischio di tromboembolismo⁶².
- Ipertensione: è controindicato l'uso in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata. Il meccanismo non è del tutto chiarito, l'EPO ha un'azione vasocostrittrice inoltre l'esposizione cronica provoca resistenza all'azione vasodilatatrice dell'ossido nitrico. Infine, l'EPO promuove la crescita delle cellule muscolari lisce dei vasi con

rimodellamento vascolare e ipertrofia che può contribuire al mantenimento dell'ipertensione⁴¹

- Convulsioni;
- Aplasia pura della serie Rossa (PRCA): rara e grave sindrome caratterizzata da anemia normocitica accompagnata da bassa conta di reticolociti, assenza di eritroblasti alla biopsia midollare, resistenza alla terapia con rHuEPO e presenza di anticorpi neutralizzanti rivolti contro l'EPO.

Negli ultimi anni si sono evidenziati alcune perplessità sulla sicurezza del trattamento con ESA in termini di mortalità, tromboembolismo venoso (VTE) e progressione tumorale.

Gli studi BEST e PREPARE , in doppio cieco controllati con placebo di fase III, hanno messo in evidenza gli effetti di ESA in pazienti con cancro al seno riceventi chemioterapia. Entrambi gli studi hanno riscontrato una più alta incidenza di mortalità nei pazienti in trattamento con ESA^{12,13}

Nello studio ENHANCE si è vista una diminuzione dell'overall survival in pazienti in trattamento con ESA¹⁴

Tre recenti metanalisi effettuate da Bennet, Bohlius e Tonnelli hanno confermato un incremento della RR sulla mortalità di 1.17, 1.15 e 1.1, rispettivamente. ^{10,15,16}

Queste metanalisi però contengono pazienti inclusi in studi in cui l'eritropoietina veniva usata al di fuori delle indicazioni registrate, vale a dire con valori di Hb > 12 g/dL.

Una più recente metanalisi condotta da Glapsy mostra invece che, considerando pazienti inclusi negli studi con valori di Hb < 12 g/dL, l'overall mortality non sembra variare rispetto ai pazienti in terapia con placebo. ¹⁷

L'EMA (European Medical Agency), ha analizzato i dati provenienti dai vari studi che hanno evidenziato un incremento dei rischi correlati al trattamento con ESA e una riduzione della sopravvivenza dei pazienti neoplastici in trattamento verso quelli non in trattamento, continuando

comunque a sostenere che i benefici correlati a questi farmaci siano sempre superiori ai rischi associati.

E' stato sottolineato il fatto però, che debba essere fatta una valutazione su base individuale dei rischi benefici associati alla terapia, tenendo conto del tipo e stadio del tumore, grado dell'anemia, aspettativa di vita del paziente, preferenze del paziente stesso.

Le linee guida nazionali e internazionali (AIOM, ASCO, ASH, NCCN)^{42,43} vengono in aiuto per un corretto trattamento dell'anemia post-chemioterapia e in particolare per un appropriato utilizzo degli ESAs.

Nel paragrafo 6.4.2. "Trattamento dell'anemia del paziente neoplastico", del capitolo materiali e metodi, viene riassunto quanto riportato nelle linee guida AIOM per il trattamento dell'anemia post chemioterapia.

L'AIFA, autorità regolatoria italiana, ha indicato l'utilizzo di ESAs (eritropoietine) in anemia associata a chemioterapia con $Hb \leq 10$ g/dL, e ha reso necessario per la dispensazione del farmaco al paziente, un piano terapeutico di modello ministeriale, come sotto riportato:

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE SSN DI ERITROPOIETINE (ex Nota 12)	
Centro prescrittore: _____	
Medico prescrittore (cognome e nome) _____	
Tel. _____ e-mail _____	
Paziente (nome, cognome) _____	
Data di nascita _____ Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Cod. Fisc. _____	
Indirizzo _____ Td. _____	
ASL di residenza _____	
Medico di Medicina Generale _____	
La prescrizione di eritropoietina, eritropoietine analoghi e biosimilari, è a carico del SSN solo per le seguenti condizioni cliniche (barrare):	
<input type="checkbox"/>	Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici sia in trattamento dialitico che in trattamento conservativo. <small>Principi attivi prescrivibili: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoietina alfa, eritropoietina zeta. (*) per Carbopoietina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti di età > 11 anni.</small>
<input type="checkbox"/>	Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti. <small>Principi attivi prescrivibili: mezospolietileglicole-eritropoietina beta, eritropoietina beta.</small>
<input type="checkbox"/>	Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti acuti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale: in caso di Hb <8 mg/dl è indicato il ricorso all'emotrasfusione. <small>Principi attivi prescrivibili: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoietina alfa, eritropoietina zeta, eritropoietina zeta.</small>
<input type="checkbox"/>	Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di prelievo con le limitazioni previste in scheda tecnica. <small>Principi attivi prescrivibili: eritropoietina alfa, eritropoietina beta, eritropoietina zeta.</small>
Farmaco prescritto:	
<input type="checkbox"/> eritropoietina alfa	<input type="checkbox"/> eritropoietina beta
<input type="checkbox"/> darbepoietina alfa	<input type="checkbox"/> eritropoietina zeta
<input type="checkbox"/> eritropoietina zeta	<input type="checkbox"/> mezospolietileglicole-eritropoietina beta
Dose: _____	
Durata prevista del trattamento: _____	
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> prosecuzione della cura
Data ____/____/____	Timbro e firma del clinico prescrittore _____

2.4. Neutropenia nel paziente oncologico

La terapia citotossica antitumorale sopprime il sistema ematopoietico alterando i meccanismi di difesa dell'ospite e limitando la tolleranza al trattamento stesso (Nota 3). La neutropenia è una complicanza grave e frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici mielosoppressivi. Oltre alla morbilità e mortalità infettiva, la NF può comportare un aumento dell'ospedalizzazione, delle procedure diagnostico-terapeutiche ed un eventuale ritardo o riduzione della dose di chemioterapia.

Il grado e la durata della neutropenia aumentano il rischio di infezioni e sono spesso associati a ritardi e/o riduzioni del trattamento chemioterapico, con possibili compromissioni nell'esito del paziente.

Il paziente sottoposto a chemioterapia e/o radioterapia è soggetto a rischio infettivo elevato dovuto alla ridotta produzione di neutrofili, prima linea di difesa dell'organismo verso batteri e funghi.

Neutropenia (numero di neutrofili/ μL)			
Grado neutropenia	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
0	Nessuna	>2000	>1500
1	Lieve	1500-2000	1000-1500
2	Moderata	1000-1500	750-999
3	Severa	500-1000	500-749
4	Rischio per la vita	<500	<500

Tabella n.3 Scale più utilizzate per graduare la severità della neutropenia associata a chemioterapia (NCI: National Cancer Institute; WHO: World Health Organization)

Per **Neutropenia Febbrile** (NF) si intende la concomitanza di neutropenia G4 (<500 neutrofili/ μ L) e la temperatura ascellare di 38,5° C per una durata superiore ad un'ora.

La gestione complessiva della neutropenia febbrile nel paziente oncologico consiste nel valutare l'eventuale utilità delle strategie preventive, come profilassi con fattori di crescita (G-CSF) o antibiotica, e nell'adottare misure diagnostico-terapeutiche tempestive quando un paziente sviluppa una febbre durante la neutropenia.

Nota 3.

"Eziologia della neutropenia post-chemioterapia": Le cellule staminali ematopoietiche (HSCs), il pool mitotico (pro mielociti/mielociti e mieloblasti) ed i neutrofili circolanti sono regolati da un *feedback* negativo: all'inizio del trattamento chemioterapico si assiste alla deplezione del compartimento mitotico, mentre in misura minore vengono danneggiate le HSCs, ed i compartimenti post-mitotico (metamielociti e neutrofili immaturi) e periferico. Per compensare il danno sul pool mitotico una frazione significativa di HSCs entra nel ciclo cellulare, causando in tal modo la diffusione del danno al compartimento delle HSCs e riducendo il pool post-mitotico dei neutrofili: tale fenomeno conduce alla neutropenia. Infatti, al nadir del trattamento i compartimenti mitotico e post-mitotico risultano completamente impoveriti di cellule ed i livelli di neutrofili iniziano ad aumentare solo quando il farmaco citotossico viene eliminato dall'organismo e, a causa della neutropenia stessa, avviene una produzione compensatoria endogena di G-CSF che raggiunge il suo massimo in corrispondenza del nadir.

L'utilizzo di questi farmaci rappresenta un vantaggio importante nella pratica clinica, tuttavia, anche se la loro efficacia e il loro profilo di tolleranza sono largamente descritti, il loro impatto sulla sopravvivenza, le conseguenze socio economiche e le condizioni ottimali di utilizzo sono ancora in fase di precisazione.

Sono state stilate varie linee guida sull'uso dei fattori di crescita in corso di chemioterapia (AIOM, ESMO, EORTC, ASCO, NCCN), fra loro sovrapponibili ^{18,19,20,21,22}.

Come proposto dall'American Society of Clinical Oncology²³ esistono vari quadri clinici che possono prevedere l'uso dei GF (growth factors) in pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale:

a. una somministrazione primaria (**PROFILASSI PRIMARIA**) nel caso vi sia una aspettativa elevata di episodi febbrili (> del 50% circa dei casi), documentata da esperienze acquisite adoperando cicli polichemioterapici di analoga mielotossicità;

Quindi per **Profilassi Primaria** si intende l'impiego del fattore di crescita prima dell'insorgenza della neutropenia dopo il I ciclo di chemioterapia;

b. come somministrazione secondaria da adottarsi durante cicli consecutivi di chemioterapia, nel caso insorgano episodi febbrili frequenti e/o di difficile risoluzione, o prolungati periodi di neutropenia, che in ogni caso globalmente non consentano l'esecuzione del programma terapeutico nei tempi previsti ed in assenza di rischi per il paziente. Quindi **"Profilassi Secondaria"**, si intende il trattamento di pazienti che nel ciclo precedente di chemioterapia, non supportato da profilassi primaria, hanno presentato un episodio di neutropenia febbrile complicata e per i quali una riduzione della dose può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale ²⁴

c. per consentire la somministrazione di dosaggi maggiori di chemioterapia in assenza di una corrispondente maggiore durata di episodi di neutropenia e di complicazioni ad essa correlate;

d. come provvedimento terapeutico da instaurarsi durante episodi di

neutropenia post-chemioterapia sia in presenza che in assenza di quadri febbrili. Quindi in **“Terapia”** ossia, utilizzo di G-CSF nel paziente neutropenico.

Inoltre, come successivamente descritto in “Materiali e metodi”, secondo le linee guida la valutazione del rischio di neutropenia febbrile prende in esame due aspetti: il tipo di chemioterapia stessa e i fattori di rischio correlati al paziente (come l’età (>65 anni), il performance status e le comorbidità).

In base a queste valutazioni i pazienti vengono collocati in 3 gruppi:

- basso rischio (<10%)
- rischio intermedio (10-20%)
- rischio elevato (>20%)

Tutte le linee guida raccomandano l’utilizzo del fattore di crescita in profilassi primaria solo in pazienti con rischio elevato di NF; le linee guida EORCT e ASCO suggeriscono una profilassi in pazienti il cui mantenimento di dose della terapia a scopo curativo è importante, come nei pazienti con carcinoma mammario o NHL.²⁵

I fattori di crescita granulocitari ottenuti tramite tecnica di DNA ricombinate caratterizzati dalla comune attività di “colony stimulating agent” (CSF), sono il G-CSF e il GM-CSF, entrambi approvati per l’uso clinico.

- **GM-CSF**

Il GM-CSF è una glicoproteina costituita da 127 aa, con peso molecolare di 14,5 Kd che varia a seconda dello stato di glicosilazione. È codificata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 5 in posizione q21. La preparazione nella sua forma ricombinante è avvenuta nel 1985 e oggi questo GF è disponibile, non in Italia, in due forme, una glicosilata (Sargramostim) ottenuta da lieviti (non in commercio in Italia) ed una non glicosilata (Molgramostim) ottenuta da E.Coli.

Gli effetti del GM-CSF si esplicano soprattutto sulle cellule commissionate nella formazione di colonie granulocitarie e monocito-macrofagiche. Gli effetti collaterali segnalati dopo somministrazione del

GM-CSF al dosaggio standard di 5 µg /Kg/die (sargramostim) sono rappresentati da febbre, nausea, astenia, cefalea, brividi, dolori ossei e muscolari e reazioni allergiche nel sito di inoculazione. Somministrato per via endovenosa il molgramostim a dosaggi elevati può associarsi a sintomi più gravi quali versamenti pericardici, pleurici e fibrillazione atriale.

- **G-CSF**

Il G-CSF è una glicoproteina di 19,6 Kd costituita da 174 aa e prodotta da cellule monocito-macrofagiche, fibroblasti e cellule endoteliali. Il farmaco viene codificato tramite tecniche di DNA ricombinante da un gene localizzato sul braccio del cromosoma 17 in posizione q21. Questa molecola fu isolata da Welte et al. Nel 1985 dal supernatante della linea cellulare 5637 di carcinoma della vescica e fu denominata "pluripoietina" per la sua capacità di stimolare la proliferazione e lo sviluppo in vitro di progenitori mieloidi pluripotenti, successivamente è stata clonata e sintetizzata come proteina ricombinante e denominata G-CSF per il suo ruolo nella formazione di colonie granulocitarie (fattore di crescita stimolante le colonie granulocitiche). L'interazione di GF con la cellula bersaglio è mediata da un recettore specifico localizzato principalmente a livello delle cellule endoteliali, dei neutrofili maturi e dei loro precursori, delle cellule staminali ematopoietiche.⁴⁰

Queste molecole stimolano selettivamente la proliferazione e la differenziazione e dei granulociti neutrofili così da ridurre in modo netto il loro tempo di maturazione post-mitotico. Inoltre aumentano la funzionalità dei neutrofili maturi.

Il G-CSF è presente nella forma glicosilata (**Lenograstim**), prodotto con tecnica di DNA ricombinate a partire da una linea cellulare ovarica di criceto cinese, non glicosilata (**Filgrastim**), derivante da una proteina ricombinante ottenuta da E.Coli e una forma di G-CSF umano ricombinante ottenuta legando covalentemente una molecola di polietilenglicole (PEG) di 20 Kda all'estremità N-terminale metioninica della molecola di filgrastim (**Pegfilgrastim**).

Per quanto riguarda Filgrastim e Lenograstim l'aumento di neutrofili è dose-dipendente e l'eliminazione è renale.

Il Pegfilgrastim si differenzia dagli altri due per la durata d'azione, in quanto è prevista una singola somministrazione mensile e per l'eliminazione, a differenza degli altri ha una clearance renale ridotta, sostituita da un meccanismo di clearance neutrofilo-mediata, ossia la concentrazione di pegfilgrastim declina rapidamente in coincidenza della risalita dei neutrofili, è un processo di endocitosi mediata da recettore. La clearance di pegfilgrastim non è influenzata da una possibile insufficienza epatica o renale. La concentrazione massima sierica si osserva da 16 a 120 ore dopo la somministrazione sottocute.

Da mettere in evidenza è l'indicazione registrata in scheda tecnica del pegfilgrastim: "Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)."

Le posologie e le modalità di utilizzo riportate in scheda tecnica sono le seguenti:

- 5µg/Kg/die sc. o 300 µg Totali (Filgrastim e Lenograstim)
- 6 mg sc unica somministrazione (Pegfilgrastim)
- La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore prima e in concomitanza con la somministrazione della chemioterapia;
- Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia;
- Proseguire sino a che la conta dei neutrofili $\geq 1.000/\mu\text{l}$.

Le indicazioni e l'elenco dei medicinali presenti nel prontuario di Area Vasta Nord Ovest, e di conseguenza nel prontuario terapeutico della Asl 12 sono riportati **nell'Allegato n.2**

Tra le indicazioni dei fattori di crescita granulocitari troviamo anche l'utilizzo nel trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, ossia la somministrazione di G-CSF da solo o dopo chemioterapia rappresenta

il trattamento standard per la mobilitazione dei progenitori ematopoietici ai fini della raccolta dei progenitori ematopoietici circolanti.^{26,27,28,29} L'associazione con la chemioterapia garantisce una mobilitazione (e raccolta) di cellule staminali periferiche più efficace e consente un più rapido recupero emopoietico dopo chemioterapia mieloablativa^{30,31,32}. Inoltre l'utilizzo di G-CSF dopo trapianto di midollo autologo è raccomandato poiché riduce significativamente la durata della neutropenia e il periodo di ospedalizzazione.

Nelle linee guida vengono riportati anche i dosaggi previsti per queste indicazioni:

Filgrastim/Lenograstim	Pegfilgrastim
<p>Mobilizzazione e raccolta cellule staminali ematopoietiche</p> <p>Inizio previsto almeno 4 gg prima della data della presunta leucaferesi ; proseguire fino al completamento della raccolta.</p> <p>Dose : 5 µg/kg /die s.c. fino a 300 µg/totali/die</p> <p>In caso di solo G-CSF la dose raccomandata è 5 µg/kg o 300 µg/totali s.c. 2 volte al giorno.</p> <p>Trapianto autologo di cellule staminali (midollo e sangue periferico):</p> <p>Inizio tra il giorno + 1 e + 5 dopo trapianto fino a valori normali di neutrofili</p> <p>Dose : 5 µg/kg /die s.c. fino a 300 µg/totali/die</p>	<p>Mobilizzazione e raccolta cellule staminali ematopoietiche:</p> <p>Somministrazione tra 24 e le 72 ore dopo il termine della chemioterapia.</p> <p>Dose :6 mg sc unica somministrazione (indicazione non registrata)</p> <p>Trapianto autologo di cellule staminali del sangue periferico:</p> <p>Somministrazione tra 24 e le 72 ore dopo il termine della chemioterapia.</p> <p>Dose :6 mg sc unica somministrazione</p>

Tuttavia nella mia tesi non è stato analizzato l'utilizzo di G-CSF in queste indicazioni.

Tra gli effetti collaterali osservati più comunemente troviamo:

- dolori ossei
- dolori muscoloscheletrici
- eritemi cutanei nel sito di inoculazione, reazioni allergiche
- febbre
- disturbi urinari lievi

- vasculiti e splenomegalia (quest'ultima solo per somministrazioni protrate, non comune)
- nausea e vomito
- trombocitemia
- alterazioni della lattato deidrogenasi, della fosfatasi alcalina serica e leucocitaria (non comune per Pegfilgrastim).

La sindrome di Sweet è una condizione non comune, ma presente in scheda tecnica.

Non sembrano essere associati ad una risposta immunitaria.

Per la prescrizione di questi farmaci è previsto un piano terapeutico Aifa sotto riportato:

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE DI FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI (ex Nota 30 e 30 bis) G.U. 270 del 18.11.2010		
Centro prescrittore _____		
Medico prescrittore (nome e cognome) _____		
Tel. _____	e-mail _____	
Paziente (nome e cognome) _____		
Data di nascita _____	Sesso	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale _____		
Residente a _____		Tel. _____
Regione _____		
AUSL di residenza _____	Prov. _____	
Medico di Medicina Generale _____		
La prescrizione di fattori di crescita granulocitari, originatori e biosimilari, è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche (barrare la casella corrispondente alla condizione clinica del paziente)		
<input type="checkbox"/>	Trattamento della neutropenia febbrile da chemioterapia <i>(filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim)</i>	
<input type="checkbox"/>	Neutropenia congenita <i>(filgrastim)</i>	
<input type="checkbox"/>	Trapianto di midollo osseo <i>(filgrastim, lenograstim)</i>	
<input type="checkbox"/>	Mobilizzazione di cellule staminali periferiche <i>(filgrastim, lenograstim)</i>	
<input type="checkbox"/>	Neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante <i>(filgrastim)</i>	
Farmaco prescritto:		
<input type="checkbox"/> Filgrastim	<input type="checkbox"/> Lenograstim	<input type="checkbox"/> Pegfilgrastim
Dosaggio _____ Durata prevista del trattamento _____		
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> Prosecuzione cura	
Data _____	Timbro e firma del clinico prescrittore	

3. Biosimilari

I medicinali biologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta naturalmente da un organismo biologico (tali prodotti sono a volte definiti medicinali biologici in senso stretto) oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali – o biotecnologici (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali.

I medicinali biologici agiscono vicariando o potenziando, per esempio, le funzioni di proteine prodotte in maniera deficitaria o non funzionale nell'organismo umano in condizioni patologiche.

A differenza dei farmaci ottenuti per sintesi chimica, i medicinali biologici richiedono, per la loro caratterizzazione e controllo di qualità, non solo una serie di esami fisico-chimico-biologici, ma anche informazioni specifiche sul processo di produzione poiché la struttura molecolare è strettamente dipendente dal processo di produzione.

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: tali molecole vengono, infatti, riconosciute come "*non-self*" dall'organismo del paziente e, quindi, possono essere neutralizzate nel loro effetto.

La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dall'immunogenicità dei prodotti sono moderate e non producano effetti negativi nel paziente, in rari casi ,tuttavia, possono verificarsi risposte immunitarie che conducono ad effetti nocivi severi nel paziente.

I farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione sono particolarmente difficili da

caratterizzare e da riprodurre; per questo motivo le Autorità Regolatorie controllano in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione di questi farmaci avvenga in ottemperanza, rispettivamente, alle *Good Manufacturing Practices* (GMP) e alle *Good Distribution Practices* (GDP).

Poiché i primi prodotti biotecnologici sono stati immessi sul mercato negli anni ottanta, la copertura brevettuale di alcuni di essi è già scaduta o è in fase di prossima scadenza. La scadenza della copertura brevettuale, unitamente agli enormi progressi compiuti in ambito biotecnologico, ha dato la possibilità alle aziende farmaceutiche di produrre e commercializzare prodotti con caratteristiche molto simili a quelle dei prodotti originali.

Questi prodotti biologici, il cui principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione, a quello del medicinale di riferimento, sono denominati **biosimilari** e più raramente **biosimili** o **biogenerici**.

Con il termine "biosimilare" viene, quindi, indicato un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

In particolare, il concetto di "medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea tramite la direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni³³, che all'articolo 10(4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue:

"Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i

risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8."

Di recente, al fine di esplicitare meglio il termine "biosimilare", è stata proposta una ulteriore definizione, non ancora concordata né adottata ufficialmente nel quadro normativo europeo, che si riporta di seguito per completezza:

"Un biosimilare è una versione copia di un medicinale biologico già autorizzato [prodotto di riferimento] con dimostrata somiglianza nelle caratteristiche fisico-chimiche, efficacia e sicurezza, sulla base di un esauriente esercizio di comparabilità".³⁴

La normativa prevede che nell'Unione Europea tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, tra cui i biosimilari, siano esaminate dall'Agencia europea dei farmaci (*European Medicines Agency-EMA*) attraverso la procedura centralizzata.

L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per il percorso di approvazione dei medicinali biosimilari. Responsabile della valutazione della qualità dei farmaci biosimilari è il *Working Party on Similar Biological Medicinal Products* (BMWP) in collaborazione con il *Biologicals Working Party* (BWP), supportato per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza degli stessi dal *Safety and Efficacy Sector*, su mandato del CHMP dell'EMA.

Ai fini di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a presentare un dossier completo ed esaustivo comprendente i dati di qualità e i risultati dei test pre-clinici e dei trial clinici. La normativa europea definisce gli studi di confronto che devono essere prodotti per dimostrare che il medicinale biosimilare è simile e pari per qualità, sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento (dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II) e

per garantire qualità e omogeneità del prodotto e del processo produttivo.

Il programma di ricerca e sviluppo, volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, prevede "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che iniziano dagli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità.

L'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, etc.).

Nella tabella sottostante viene riportato uno schema riassuntivo degli studi necessari e previsti nelle linee guida EMA per le eritropoietine³⁵ biosimilari:

1. Studi preclinici	Studi comparativi per la valutazione tossicologica (28 gg)
2. Studi clinici pK-pD	Studi di dose unica in volontari sani per via ev e sc
3. Studi di efficacia	Due studi randomizzati in doppio cieco in nefrologia. Vie di somm. ev e sc
4. Estrapolazione	L'equivalenza in malati renali può estrapolarsi ad altre indicazioni se giustificato
5. Sicurezza	Gli studi di efficacia e sicurezza comparativi devono indagare la possibile immunogenicità
6. Farmacovigilanza	È necessario rivolgerla alla rilevazioni di PRCA. Includere pazienti per tutte le indicazioni

STUDI RICHIESTI DALL'EMA PER LO SVILUPPO DEI BIOSIMILARI DI EPO

Per quanto concerne il fattore di stimolazione dei granulociti (filgrastim), l'EMA ha emanato una linea guida specifica³⁶ in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator* Neupogen®.

Il primo prodotto medicinale contenente filgrastim è stato commercializzato con il nome di Neupogen® (USA) o Granulokine® (Europa). In Italia Granulokine è in commercio dal 1993. A partire dal

2008 sono stati autorizzati dall'EMA 6 medicinali biosimilari a base di filgrastim: Biograstim, Ratiograstim, Tevagrastim, Filgrastim Ratiopharm, Filgrastim Hexal e Zarzio . La linea guida EMA specifica per i prodotti biosimilari del filgrastim, raccomanda di dimostrare la comparabilità del prodotto con l'*originator* per la profilassi della neutropenia grave dopo chemioterapia citotossica in un gruppo omogeneo di pazienti (es. per tipo di tumore, per chemioterapia ricevuta, ecc.).

Questo modello richiede un regime chemioterapico noto per indurre la neutropenia grave. L'*outcome* principale da indagare è costituito dalla durata della neutropenia grave, con particolare attenzione al primo ciclo di chemioterapia. La linea guida, inoltre, riporta che la dimostrazione della sovrapponibilità con l'*originator*, tramite il modello della neutropenia indotta da chemioterapia, permette di estendere i risultati anche alle altre indicazioni, essendo il meccanismo alla base identico a quello studiato con il modello sopracitato. Infine, la linea guida prevede che sia possibile utilizzare, come modelli alternativi, i dati derivanti da studi di farmacodinamica condotti su volontari sani.

I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali. I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

La nuova Direttiva europea classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "*priorità*" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a *monitoraggio addizionale*.

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il sistema sanitario

nazionale, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante.

In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari, analogamente a quanto avviene per i farmaci equivalenti/generici, può aumentare la competitività dei mercati e quindi produrre prezzi inferiori per le terapie biologiche a brevetto scaduto.³⁷

In mancanza di una normativa nazionale e a seguito della divulgazione dei pareri delle Società Scientifiche, 6 Regioni hanno emanato linee guida per la prescrizione e l'acquisto dei farmaci biosimilari e 3 (Veneto, Emilia Romagna e Toscana³⁸) hanno pubblicato anche documenti tecnici di valutazione scientifica dei diversi biosimilari.

Tre punti chiave sono comuni a tutte le Delibere regionali

- Nei pazienti *naive*, se il biosimilare è disponibile ad un costo inferiore rispetto all'originatore, va come regola preferito.
- Se il medico ritiene di non poter utilizzare il farmaco biosimilare sui pazienti *naive*, è tenuto a produrre alla ASL o alla Direzione Sanitaria una specifica relazione in cui siano rilevabili le motivazioni della scelta.
- A salvaguardia della continuità terapeutica, nei pazienti che hanno iniziato un trattamento con un dato farmaco non è ammessa la sostituibilità automatica da parte del farmacista, salvo diversa indicazione da parte del medico prescrittore, per specifiche e motivate esigenze.

4. Linee guida Aiom nell'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari ed eritrocitari nel trattamento dell'anemia e neutropenia del paziente oncologico 2010

L'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari ed eritrocitari , sia a scopo profilattico che terapeutico, riveste un ruolo di primaria importanza in termini di riduzione di morbidità, mortalità e costi. Sulla base di questo, nel 2003 è nata l'esigenza da parte dell'Associazione Italiana oncologia medica (AIOM) di stilare delle linee guida, delle quali la versione del 2010 è un aggiornamento. La definizione di linee - guida ha generalmente lo scopo di standardizzare l'applicazione di un presidio terapeutico nella pratica clinica, limitandone l'uso improprio e di conseguenza riducendone i costi. Queste linee guida si basano principalmente su raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche tra le quali ASCO, NCCN, EORTC e ESMO.(Nota 4)

La descrizione dettagliata di queste linee guida è riportata nel capitolo "Materiali e metodi"

Nota 4- Acronimi Linee Guida nazionali ed internazionali

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica

EORCT - European Organization for Research and Treatment of Cancer

ASCO/ASH - American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology

ESMO - European Society for Medical Oncology

5.Obiettivo tesi

Lo studio si propone di analizzare l'utilizzo dei fattori di crescita e delle eritropoietine nel trattamento della neutropenia e dell'anemia nel paziente onco-ematologico, verificandone l'aderenza o meno alle linee guida AIOM 2010.

Ciò acquista un particolare significato anche in considerazione dell'attuale congiuntura economica che interessa il Servizio Sanitario Nazionale che vede da una parte una minore disponibilità di risorse e dall'altra una crescente richiesta di terapie ad alto costo; questo è particolarmente rilevante in ambito oncologico.

In considerazione del fatto che i farmaci di cui trattiamo incidono in modo significativo sulla spesa farmaceutica risulta importante adottare tutti gli strumenti di conoscenza affinché il loro uso sia appropriato e possa rispettare i profili di costo/efficacia.

Partendo dall'idea della figura del "Farmacista di Dipartimento", che propone l'inserimento di questa figura professionale in reparto quale ausilio nella valutazione delle scelte terapeutiche, per favorire una corretta politica di Governo clinico che tenga conto sia dell'appropriatezza che del miglior utilizzo delle risorse, si è cercato di fissare i dati una prima esperienza di osservazione diretta sulle scelte di terapia nel paziente neutropenico/anemico post trattamento chemioterapico.

Questo potrebbe essere un punto di partenza per la definizione di linee guida di indirizzo e per la pianificazione di possibili strumenti di monitoraggio per la sorveglianza dei trattamenti in uso, per ottenere una condivisione con gli specialisti ed elaborare delle raccomandazioni e degli indicatori per evidenziare l'aderenza o meno alle stesse.

6. Materiali e metodi

6.1. Arruolamento dei pazienti

L'arruolamento dei pazienti è iniziato a settembre 2012 con criteri differenziati per il profilo oncologico e per quello ematologico.

6.1.1. *Pazienti Oncologici*

Per quanto riguarda il profilo oncologico, i pazienti sono stati valutati post-diagnosi e post-assegnazione del trattamento antiblastico, ad inizio terapia chemioterapica iniettabile in regime ambulatoriale presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) Oncologia del Presidio Ospedaliero Versilia, Azienda USL 12 Viareggio.

Sono stati inseriti pazienti che nel periodo di arruolamento avessero iniziato una prima linea, sia Adjuvante che Neoadjuvante, o che avessero iniziato un nuovo schema terapeutico dopo precedenti cicli (seconda linea, etc.).

I criteri di inclusione sono stati:

- Soggetti adulti
- Terapia antiblastica iniettabile preparata presso il laboratorio farmaceutico dell'ospedale e somministrati in reparto di oncologia
- Pazienti in terapia antiblastica, o che iniziassero una prima linea o che iniziassero un nuovo ciclo terapeutico nel periodo di riferimento (es. 2° linea)
- Soggetti non arruolati in studi clinici
- Tumori solidi
- Utilizzo dei fattori di crescita granulocitari ed eritrocitari secondo indicazioni registrate in scheda tecnica (Non l'utilizzo Off label né secondo L.648/1996)

E' stato previsto un periodo di arruolamento di circa due mesi, da inizio settembre a fine ottobre 2012.

Il compito è stato quello di registrare il paziente al momento dell'inizio terapia tramite la cartella ambulatoriale prevista in reparto, grazie all'aiuto del personale infermieristico, raccogliendo i dati anamnestici dei pazienti.

Utilizzando una apposita "Scheda di registrazione" (schema) per ogni paziente sono stati registrati:

- Dati anagrafici (età, sesso)
- Profilo (performance status, livello nutrizionale, comorbidità, immunodepressione, pregresso intervento)
- Diagnosi (tipo di tumore, stadiazione, presenza di metastasi)
- Trattamento farmacologico (regime chemioterapico, pregressi trattamenti chemioterapici, dati premedicazione, pregressa radioterapia, eventuali ulteriori terapie in uso)
- Emocromo prima del trattamento chemioterapico
- Pregresso utilizzo di ESAs e/o G-CSF

Nel periodo in esame sono stati registrati 48 pazienti, di cui 25 femmine e 23 maschi suddivisi per tipo di patologia come indicato nella tabella n 4 .

Patologia	Numero Arruolati
K mammella	16
k polmone	13
K colon	6
k vescica	5
K ovaio	2
k pancreas	2
k endometrio	1
k prostata	1
k colecisti	1
Leiomiomasarcoma	1
Numero totale registrati	48

TOT DONNE	25
TOT UOMINI	23

Tabella n. 4 Pazienti arruolati in oncologia per patologia e sesso

6.1.2. Pazienti Ematologici

I criteri di inclusione sono stati:

- Pazienti in terapia antitumorale, o che iniziassero una prima linea o che iniziassero un nuovo ciclo terapeutico nel periodo di riferimento (es. 2° linea)
- Terapie orali e iniettabili per i pazienti arruolati in reparto
- Solo terapie antitumorali iniettabili per i pazienti selezionati tramite CytoSifo II nel periodo di riferimento.
- Pazienti con patologie della linea linfocitaria:
 - Linfomi
 - Leucemie Linfatiche croniche
 - Mieloma Multiplo
- Soggetti adulti
- Non studi clinici
- Utilizzo dei fattori di crescita granulocitari ed eritrocitari secondo indicazioni registrate in scheda tecnica (Non l'utilizzo Off label né secondo L.648/1996)

Per quanto riguarda l'arruolamento dei pazienti ematologici, il percorso è stato diverso. In questo caso, grazie alla disponibilità dell'ematologo di riferimento (Dott.ssa Baccelli) è stato possibile prendere parte alle visite pre-diagnostiche e ambulatoriali presso la sezione Ematologia dell'ospedale Versilia. Ciò ha consentito di partecipare alla normale routine ambulatoriale e l'osservazione è iniziata dall'arrivo in ospedale del paziente per la prima volta. Il percorso è iniziato a settembre 2012 e si è protratto sino a gennaio 2013, con una attività quasi quotidiana. In ambito ematologico la difficoltà di arruolare pazienti è stata dal fatto

che le linee guida AIOM non prevedono il trattamento né con i fattori di crescita granulocitari né con le eritropoietine per tutte le patologie della linea mieloide, cosa che ha determinato l'esclusione di una gran parte dei pazienti che afferiscono in reparto per patologie quali Leucemia Mieloide Acuta o cronica e Sindromi Mielodisplastiche. Altro elemento limitante nella fase di arruolamento è stato il fatto che molte patologie ematologiche vengono trattate con terapie antitumorali solo ad un certo livello di stadiazione della patologia.

Inoltre al reparto di ematologia accedono anche pazienti con patologie quali le gammopatie che pur dovendo essere monitorate nel tempo, non prevedono alcun tipo di trattamento .

Per il setting dei pazienti ematologici è stato possibile assistere all'intero iter diagnostico, a partire dalla prima visita per il controllo dell'emocromo con evidenza di anomalie per giungere, attraverso analisi più specifiche quali la BOM (biopsia osteomidollare) e analisi strumentali, alla diagnosi. A questo punto, stabilito lo stadio della malattia, è stata valutata l'opportunità di iniziare o meno il trattamento definendone gli aspetti farmacologici.

Al termine dell'arruolamento il numero di pazienti che potevano essere inseriti nella tesi risultava esiguo.

E' stato ritenuto quindi opportuno analizzare i dati raccolti nel gestionale informatico del Laboratorio Oncologico per individuare i pazienti che nel periodo compreso tra ottobre o novembre 2012, affetti da patologie della linea linfocitaria, avessero iniziato un trattamento antitumorale sia in prima linea che in linee successive.

I dati anamnestici raccolti sono stati gli stessi dei pazienti oncologici e sono stati inseriti nella Scheda di Registrazione del Paziente (Schema 1).

I pazienti arruolati sono stati:

PATOLOGIA	Numero arruolati	1°Linea	2° linea, etc
MIELOMA MULTIPLO	2	0	2
LINFOMI	8	8	0
LLC	2	0	2
TOTALE PAZIENTI ARRUOLATI	12	8	4

TOTALE DONNE	9
TOTALE UOMINI	3

Tabella n.5 Pazienti arruolati in ematologia per patologia e sesso

6.2. Raccolta dati

6.2.1. Pazienti Oncologici

Giornalmente, secondo la programmazione prevista in base alle richieste mediche inserite in **CytoSifo II**, gestionale informatico per la registrazione/preparazione delle terapie antitumorali del Laboratorio Oncologico della UOC Farmaceutica Ospedale Versilia, e in seguito alle conferme date dal reparto per la somministrazione o meno della terapia prevista per il paziente selezionato, sono stati rilevati, attraverso la consultazione della cartella ambulatoriale del paziente, i valori dell'emocromo eseguito prima del trattamento chemioterapico.

Tali valori sono stati registrati in una griglia specifica, nella quale è stato fatto un focus su alcuni parametri quali l'emoglobina Hb (g/dL) e i Neutrofili (% e ANC) (**Schema 2**).

Inoltre, laddove presenti in cartella, sono stati inseriti i valori dell'emocromo al nadir (ossia nel periodo di maggior abbattimento previsto) effettuati a domicilio.

In caso di neutropenia e/o anemia è stato messo in evidenza l'atteggiamento del medico circa eventuali riduzioni del dosaggio nello schema terapeutico previsto, l'annullamento o il cambiamento della

terapia, l'eventuale prescrizione di farmaci, sia ESAs che G-CSF, antibiotici, terapia marziale e/o trasfusioni di sangue.

Tali dati sono stati rilevati da inizio settembre 2012 a fine febbraio 2013.

La verifica del ritiro dei farmaci prescritti ai pazienti post trattamento chemioterapico, è stata possibile grazie alla consultazione di un software informatico (**FARMANET**) in dotazione alla Farmacia di Continuità dove, ai sensi della L.405/2001, vengono erogati i farmaci per il primo ciclo terapeutico alle dimissioni o dopo visita ambulatoriale specialistica.

Sono state registrate le consegne di:

- ESAS (Eritropoietina alfa, beta, teta e zeta, originator e biosimilari previsti nel prontuario terapeutico ospedaliero);
- G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim originator e biosimilari previsti nel prontuario terapeutico ospedaliero);
- ANTIBIOTICI

I dati raccolti sono stati riportati in fogli riepilogativi excel, per ogni paziente, mettendo in evidenza l'eventuale anemia/ neutropenia e il conseguente trattamento (**Schema 3**).

6.2.2. Pazienti Ematologici

Anche in questo caso, similmente a quanto avvenuto per i criteri di inclusione, la metodica utilizzata per la raccolta dei dati è stata diversa stante la possibilità di recuperarli al momento delle visite programmate. Qualora al paziente fosse stato assegnato un protocollo terapeutico chemioterapico iniettabile, allora era possibile verificare l'effettivo trattamento anche sul programma informatizzato Cyto SifoII, presso il laboratorio oncologico farmaceutico .

In considerazione del fatto che per i pazienti ematologici la valutazione dell'emocromo viene effettuata non solo prima di ogni ciclo di trattamento ma anche al nadir, in questo setting è possibile disporre di

un ampio numero di valori di tale parametro, che sono stati tabulati nella griglia di riferimento come per i pazienti oncologici **(Schema 2)**.

Per quanto riguarda le terapie assegnate ai pazienti arruolati il fatto di assistere alle visite ha permesso di concorrere alla scelta del medico nel trattamento in caso di anemia/neutropenia post chemioterapia.

Per quanto riguarda i pazienti individuati attraverso la consultazione Cyto SifoII i valori dell'emocromo sono stati desunti dalla consultazione delle cartelle ambulatoriali.

Sono stati riportati nella griglia di riferimento tutti i dati inerenti alle terapie in caso di neutropenia e/o anemia, come precedentemente descritto per i pazienti oncologici, inclusi quelli relativi al ritiro dei farmaci per i trattamenti indicati .

I dati complessivi di ogni paziente sono stati infine riportati in schede riepilogative, mettendo in evidenza l'eventuale condizione di anemia/neutropenia e il conseguente trattamento **(Schema 3)**.

6.3. Popolazione dello studio

6.3.1 Pazienti oncologici

NUMERO	INIZIALI PAZIENTE	DATA DI NASCITA	SESSO	PATOLOGIA	SCHEMA TERAPEUTICO	ANEMIA	NEUTROPENIA	TRATTAMENTO
1	F.N.	15/08/49	M	K COLON	IRINOTECANO SETTIMANALE	NO	Si	NO
2	B.P.	13/07/55	M	K POLMONE	CDDP + VP 16	NO	Si	NO
3	P.R.	08/05/55	M	K POLMONE	DOCETAXEL	NO	Si	FILGRASTIM BIOSIMILARE
4	F.S.	22/02/48	F	K MAMMELLA	DOCETAXEL (DOPO 3 FEC)	NO	SI	PEGFILGRASTIM
5	G.L.	02/05/45	F	K MAMMELLA	DOCETAXEL (DOPO 3 FEC)	NO	Si	PEGFILGRASTIM
6	G.M.	12/05/51	F	K MAMMELLA	DOCETAXEL (DOPO 3 FEC)	NO	Si	FILGRASTIM BIOSIMILARE E PEGFILGRASTIM
7	M.P.	11/06/56	F	K MAMMELLA	FEC	NO	Si	NO
8	M.S.	18/04/79	F	K MAMMELLA	FEC	NO	Si	PEGFILGRASTIM
9	P.D.	04/10/72	F	K MAMMELLA	FEC	NO	Si	FILGRASTIM BIOSIMILARE
10	S.R.	14/07/50	F	K MAMMELLA	DOCETAXEL (DOPO 3 FEC)	NO	Si	FILGRASTIM BIOSIMILARE E PEGFILGRASTIM
11	U.D.	11/02/64	F	K MAMMELLA	DOCETAXEL + CICLOFOSFAMIDE	NO	Si	FILGRASTIM BIOSIMILARE E PEGFILGRASTIM
12	L.C.F.	21/09/43	M	K UROTELIALE	CDDP + GEM	NO	Si	NO
13	B.P.B.	11/01/39	M	K POLMONE	PEMETREXED	Si	NO	NO
14	G.G.	13/01/39	F	K POLMONE	CBDCA + VINORELBINA	Si	NO	EPO ZETA E TERAPIA MARZIALE
15	B.M.	08/02/59	F	K POLMONE	CDDP + PEMETREXED	Si	NO	NO
16	D.M.	07/02/29	M	K VESCICA	METOTREXATO+ EPIRUBICINA+ CBDCA + VINBLASTINA	Si	NO	EPO ZETA E TERAPIA MARZIALE

17	D.N.	20/10/40	M	K VESCICA	CDDP + GEM	Si	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE E TRASFUSIONI
18	G.S.	20/04/48	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL SETTIMANALE (DOPO 3 FEC)	Si	NO	EPO ZETA E TERAPIA MARZIALE
19	C.M.	29/10/57	F	K COLON	CETUXIMAB + CPT-11	NO	NO	NO
20	C.C.	12/09/47	M	K COLON	METOTHREXATE	NO	NO	NO
21	C.A.	15/01/31	M	K COLON	CPT-11 + CETUXIMAB	NO	NO	NO
22	C.M.	27/10/47	M	K COLON	OXALIPLATINO	NO	NO	NO
23	F.N.	19/01/50	M	K COLON	OXALIPLATINO	NO	NO	NO
24	B.G.	03/01/48	M	K POLMONE	CDDP + PEMETREXED	NO	NO	NO
25	B.A.	12/06/46	M	K POLMONE	CBDCA + PACLITAXEL + bevacizumab	NO	NO	NO
26	C.P.	31/12/56	M	K POLMONE	CBDCA + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB	NO	NO	NO
27	C.N.	04/11/41	M	K POLMONE	CDDP + PEMETREXED	NO	NO	NO
28	T.M.	11/05/53	F	K POLMONE	CDDP + PEMETREXED	NO	NO	NO
29	B.P.	23/07/63	M	K POLMONE	DOCETAXEL	NO	NO	NO
30	D.S.	10/03/47	M	K POLMONE	PEMETREXED	NO	NO	NO
31	S.U.	31/05/30	M	K POLMONE	CBDCA SETTIMANALE	NO	NO	NO
32	M.L.	27/05/62	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL SETTIMANALE	NO	NO	NO
33	P.G.	01/12/63	F	K MAMMELLA	BEVACIZUMAB + PACLITAXEL	NO	NO	NO
34	L.E.	25/03/1961	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL + TRASTUZUMAB	NO	NO	NO
35	L.M.G.	22/02/40	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL + BEVACIZUMAB	NO	NO	NO
36	P.N.	05/12/64	F	K MAMMELLA	ERIBULINA	NO	NO	NO
37	R.A.	26/07/62	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL SETTIMANALE	NO	NO	NO
38	C.M.	03/04/62	F	K MAMMELLA	PACLITAXEL SETTIMANALE	NO	NO	NO
39	D.F.	25/09/52	M	K PROSTATA	CABAZITAXEL	NO	NO	NO
40	M.G.	01/01/54	M	K VESCICA	CDDP + GEM	NO	NO	NO
41	S.L.	05/12/51	M	K UROTELIALE	VINFLUVINA	NO	NO	NO

42	N.E.	12/08/55	F	K OVAIO	CBDCA + PACLITAXEL	NO	NO	NO
43	F.S.	14/02/65	F	K OVAIO	CBDCA + TAXOLO+ BEVACIZUMAB	NO	NO	NO
44	E.A.	08/01/43	F	K PANCREAS	GEM	NO	NO	NO
45	S.G.	17/03/53	F	K PANCREAS	OXALIPLATINO	Sì	NO	NO
46	A.M.	18/12/34	F	K ENDOMETRIO	PACLITAXEL	NO	NO	NO
47	M.R.	24/09/40	M	EPT COLECISTI	GEM	NO	NO	NO
48	C.A.	27/04/41	M	LEIOMIOSAR COMA	GEM + DOCETAXEL	NO	NO	NO

6.3.2 Pazienti ematologici

Numero	INIZIALI PAZIENTE	DATA DI NASCITA	SESSO	PATOLOGIA	SCHEMA TERAPEUTICO	ANEMIA	NEUTROPENIA	TRATTAMENTO	ARRUOLAMENTO IN REPARTO O CYTO SIFO II
1	B.B.	17/02/52	M	LINFOMA MARGINALE CONGIUNTIVA	CICLOFOSFAMID E PER OS	NO	NO	NESSUNO	REPARTO
2	P.M.	01/03/29	F	LLC STADIO B	R- BENDAMUSTINA	NO	Sì	FILGRASTIM BIOSIMILARE	REPARTO
3	P.L.	18/02/34	F	LLC	R- BENDAMUSTINA	Sì	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	REPARTO
4	C.M.	10/02/36	F	MIELOMA MULTIPLO	LENALIDOMIDE	Sì	NO	EPO ZETA	REPARTO
5	D.A.	15/11/28	F	MIELOMA MULTIPLO	LENALIDOMIDE	Sì	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	REPARTO
6	B.G.	27/01/51	F	LINFOMA MARGINALE	2 Cda (Cladribina)	NO	NO	NESSUNO	REPARTO
7	P.L.	22/01/37	F	LINFOMA FOLLICOLARE	RITUXIMAB + CICLOFOSFAMID E PER OS	NO	NO	NESSUNO	REPARTO
8	B.F.	03/09/31	M	LINFOMA DI KODKGIN	VBMP	Sì	Sì	EPO ALFA BIOSIMILARE E FILGRASTIM BIOSIMILARE	CYTO SIFO II
9	B.J.	27/07/67	F	LINFOMA DI KODKGIN	ABVD a-b	NO	Sì	FILGRASTIM BIOSIMILARE	CYTO SIFO II
10	R.M. G.	24/03/36	F	LINFOMA NON HODGKIN MARGINALE	CVP e poi R- BENDAMUSTINA	Sì	Sì	EPO ALFA BIOSIMILARE E FILGRASTIM	CYTO SIFO II

								BIOSIMILARE	
11	G.M.	11/05/28	F	LINFOMA NON HODGKIN DLBL CEREBRALE	CVP e poi R- CHOP	NO	Sì	FILGRASTIM BIOSIMILARE	CYTO SIFO II
12	C.L.	03/02/46	M	LINFOMA NON HODGKIN MARGINALE	R-CHOP	NO	NO	NESSUNO	CYTO SIFO II

Schema 1: Scheda Registrazione Paziente

Scheda registrazione paziente				
Reparto				Data registrazione
Iniziali				Tipo di tumore
Sesso		Data di nascita		Linea
Peso (kg)		Altezza		Metastasi
ECOG		Sup.Corporea		Livello Nutrizionale
Comorbidità (specialmente cardiologiche, polmonari croniche, cerebrovascolari)				
Farmaci concomitanti:				
Analisi pre - trattamento:			Data analisi	
Leucociti (x10³/mcl)			Eritrociti (x10⁶/mcl)	
Hb (g/dL):			Grado anemia	
Ematocrito (Hct)			MCV (fl)	
MCHC			Temperatura ascellare	
Neutrofili (x10³/mcl)			Neutrofili (%)	
Sideremia			Ferritina	
Folati			Vitamina B12	
GFR (<60 mL/min/1,73 m ²)			Creatinina	
Test di Coombs diretto			Aptoglobina	
Emorragia	SI/NO		Sangue occulto nelle feci	SI/NO
Radioterapia	SI/NO		Presenza di familiarità	SI/NO
Ferritina < 800 ng/dL e TSAT<20%			Sì	NO
Terapia Marziale:			Sì	NO
Farmaco				
Posologia			Data inizio trattamento:	
Trasfusione Emazie concentrate			Sì	NO
Data trasfusioni:		Numero trasfusioni:		
Inizia ESAs o G-CSF prima del trattamento chemioterapico?		Data inizio:		
Trattamento chemioterapico:				
Schema trattamento e posologia				
Data inizio chemioterapia			Ciclo:	
Obiettivo della chemioterapia	Curativo			Palliativo

Regime Chemioterapico	Standard dose		Dose dense		High dose
Indicazione	Scheda tecnica	648/96	608/2010		Off - label
Precedente chemioterapia			Precedente radioterapia		
Precedente anemia o neutropenia?					
Note:					
Prossimo Emocromo:			Prossimo ciclo terapia:		

Schema 2. Analisi prima di ogni ciclo di trattamento e/o al nadir

Valutazione analisi dopo ciclo di chemioterapia			
Nome Paziente:			
Terapia			
Ciclo terapia:		Data analisi:	
TERAPIA EFFETTUATA?	SI/NO	SE NO, MOTIVO:	
Leucociti (x10³/mcl)		Eritrociti (x10⁶/mcl)	
Hb (g/dL):		Ematocrito (Hct)	
MCV (fl)		MCHC	
Neutrofili (x10³/mcl)		Neutrofili (%)	
Sideremia		Ferritina	
GFR (<60 mL/min/1,73 m ²)		Creatinina	
Temperatura ascellare:		Antibiotici	SI/NO
Emorragia	SI/NO	Trasfusione emazie concentrate	SI/NO
Radioterapia	SI/NO	Terapia Marziale:	SI/NO
Utilizzo Esas?		Utilizzo G-CSF?	
Data prossimo emocromo:		Data prossimo ciclo terapia:	

Schema 3. Schema riepilogativo

Reparto							
Nome paziente							
Terapia							
Patologia					Linea		
Data							
Ciclo/Giorno							
CT (SI/NO)							
WBC(x10 ³ /mcl)							
GR (x10 ⁶ /mcl)							
Hb (g/dL)							
Ht							
MCV (Fl)							
MCHC							

Neu (x10 ³ /mcl)							
Neu (%)							
GFR							
Creatinina							
Ferritina							
Radioterapia							
Sideremia							
Terapia Marziale							
Trasfusione emazie concentrate							
ESAS							
Temperatura							
Antibiotici							
G-CSF							
Note							

6.4. CRITERI PER L' ANALISI DEI TRATTAMENTI SECONDO QUANTO PREVISTO NELLE LINEE GUIDA AIOM 2010

6.4.1. *Usa dei fattori di crescita mieloidi nel trattamento della neutropenia indotta da trattamenti antitumorali*

Le Linee Guida nazionali e internazionali prese come riferimento (AIOM 2010 – NCCN 2012) non contemplano l'analisi dell'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari nelle patologie ematologiche della linea mieloide né l'utilizzo nei pazienti pediatrici. Inoltre, come specificato in premessa , ai fini del presente lavoro non è stato valutato l'utilizzo di G-CSF nella mobilizzazione e raccolta cellule staminali ematopoietiche e nel trapianto allogenico delle stesse.

I farmaci presi in considerazione sono:

- Filgrastim, G-CSF non glicosilato, originator e biosimilare
- Lenograstim, G-CSF glicosilato
- Pegfilgrastim, formulazione peghilata del Filgrastim.

Per quanto concerne la **Neutropenia Febbrile** (NF) questa viene definita come la concomitanza di neutropenia G4 (<500 neutrofili/ μ L) e la temperatura ascellare di 38,5° C per una durata superiore ad un'ora.

Neutropenia (numero di neutrofili/ μL)			
Grado neutropenia	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
0	Nessuna	>2000	>1500
1	Lieve	1500-2000	1000-1500
2	Moderata	1000-1500	750-999
3	Severa	500-1000	500-749
4	Rischio per la vita	<500	<500

L'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari viene differenziato in:

- **USO PROFILATTICO, a sua volta suddiviso in:**
 - **PROFILASSI PRIMARIA**
 - **PROFILASSI SECONDARIA**
- **USO TERAPEUTICO**

Sebbene numerosi studi hanno dimostrato che l'uso in profilassi primaria di G-CSF può ridurre il rischio, la severità, la durata della neutropenia febbrile e i rischi correlati alle infezioni, i costi correlati hanno reso necessario una opportuna valutazione di un loro uso routinario nella totalità dei pazienti in terapia mielosoppressiva; i benefici nell'uso profilattico di G-CSF sono stati dimostrati nel SCLC (small cell lung cancer) , cancro al seno, sarcoma e linfoma non Hodgkin. ^{46,63-70}

Per quanto concerne la scelta del farmaco da utilizzare in profilassi le Linee Guida confermano di fatto l'equivalenza tra l'utilizzo di Filgrastim e Peg-filgrastim, facendo riferimento a fattori G-CSF senza indicare uno specifico principio attivo.

L'uso profilattico dei G-CSF viene valutato in base al rischio di neutropenia febbrile correlato alla patologia, al regime chemioterapico utilizzato e alle caratteristiche del paziente (tabella n.6).

Secondo le linee guida EORCT/ASCO, ad esempio, viene considerato ad alto rischio qualsiasi paziente che presenti età superiore a 65 anni, sia affetto da linfoma Non Hodgkin e in trattamento chemioterapico curativo.

Nelle linee guida NCCN invece un soggetto viene considerato ad alto rischio qualora sia stata registrata una complicazione causata dalla neutropenia nel ciclo precedente di chemioterapia, e non vi sia nessuna intenzione/possibilità di ridurre la dose del trattamento, vale a dire quando l'intento della chemioterapia è di tipo curativo.

Trattamento correlati	<ul style="list-style-type: none"> • Regime chemioterapico • Mantenimento di intensità di dose • Pregressi trattamenti chemioterapici • Concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (>20%) • Neutropenia complicata nel ciclo precedente (NF prolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione funginea) • Ritardo della CT • Pregressa riduzione di dose
Paziente correlati	<ul style="list-style-type: none"> • Età >65 anni • Sesso femminile • Basso performance Status (ECOG>2) • Scarso livello nutrizionale • Immunodepressione • Neutropenia o linfocitopenia pre-esistente • Ferite aperte e/o infezioni tissutali attive • Comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia)
Patologia correlati	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo di tumore (ematologico vs tumore solido) • Metastasi a livello del midollo • Malattia avanzata/refrattaria • Livelli elevati di LDH (linfoma)

Tabella n. 6 Fattori di rischio neutropenia (AIOM 2010)

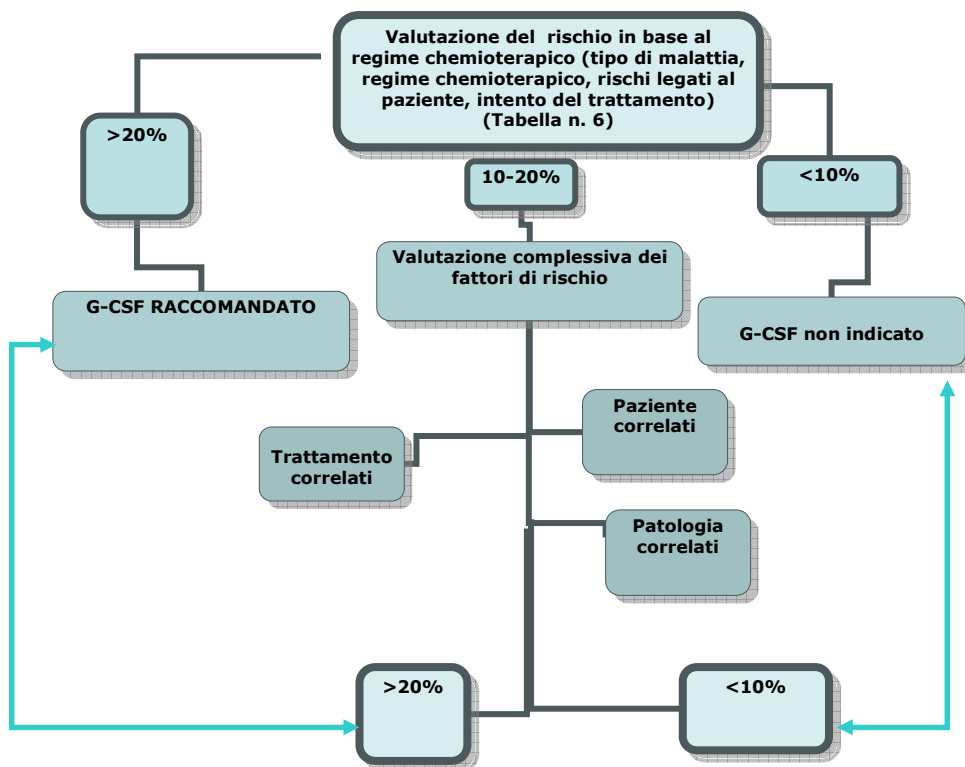
L'utilizzo del fattore di crescita in profilassi primaria è raccomandata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di neutropenia febbrile è >20% in base al regime chemioterapico; il primo step quindi è quello di valutare il rischio di neutropenia per il regime chemioterapico da somministrare. In caso di rischio compreso tra il 10 e il 20%, il secondo step è la valutazione da parte del clinico delle caratteristiche del paziente, la presenza di comorbidità, la patologia oncologica e lo stato della

malattia. Vanno valutate cioè tutte le condizioni che predispongono il paziente ad elevata incidenza e gravità di complicanze infettive.

Secondo quanto riportato nelle linee guida NCCN, se il rischio intermedio è dato dai fattori legati al paziente l'uso di C-CSF è consigliato. Se il rischio è dovuto al trattamento chemioterapico, dovrebbero essere prese in considerazione altre alternative, come la riduzione del dosaggio.

In caso di soggetti sottoposti a chemioterapia con rischio di NF <10% non è raccomandato l'uso profilattico di G-CSF, salvo eventuale considerazione in pazienti ricevanti un regime chemioterapico a scopo curativo o adiuvante.⁷¹⁻⁷⁴

Schema riepilogativo utilizzo in profilassi primaria:



L'utilizzo in **Profilassi primaria** è raccomandato per ogni paziente considerato ad alto rischio (>20%), qualsiasi sia l'intento della chemioterapia (curativo, prolungamento della sopravvivenza, management dei sintomi).

La profilassi secondaria è raccomandata per i pazienti che nel precedente ciclo di chemioterapia, non supportato da profilassi primaria,

hanno presentato un episodio di neutropenia febbrile o neutropenia severa complicata, per i quali una riduzione del dosaggio può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale.

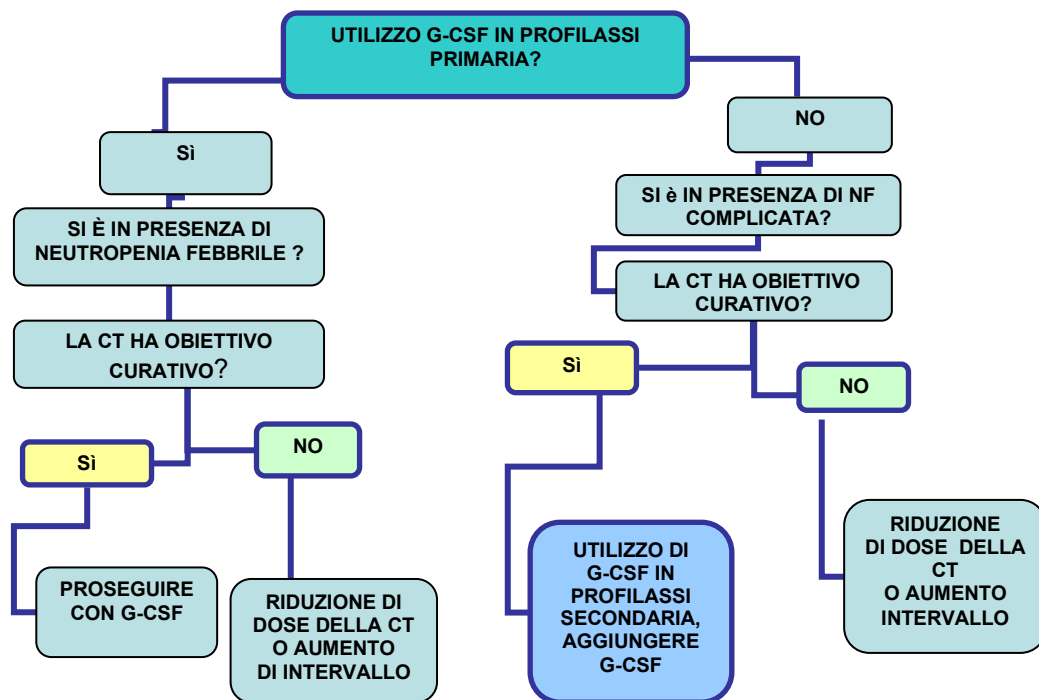
Tuttavia, non ci sono studi prospettici per valutare la profilassi secondaria in termini di vantaggi nella sopravvivenza dei pazienti o nella qualità della vita.

Se la chemioterapia non ha impatto sulla sopravvivenza, la prima opzione terapeutica è la riduzione di dose. Gli obiettivi principali della profilassi secondaria sono il mantenimento della dose stabilita secondo protocollo e una diminuzione delle infezioni e dell'utilizzo di antibiotici.⁴⁷

Quindi anche in caso di soggetti con rischio <10%, se sviluppano neutropenia febbrile dopo chemioterapia, la profilassi secondaria è raccomandata se non si vuole una riduzione di dose nel successivo ciclo terapeutico.

Secondo linee guida, la valutazione del paziente e dell'intento del trattamento andrebbe fatta dopo ogni ciclo chemioterapico.

Schema riepilogativo utilizzo in profilassi secondaria:



L'uso in profilassi secondaria è raccomandato comunque, per tutti i pazienti considerati ad alto rischio, sia che il trattamento sia a scopo curativo, per prolungare la sopravvivenza o per il management dei sintomi.

- **USO TERAPEUTICO**

A differenza di quanto visto per la profilassi, l'uso di G-CSF in terapia in aggiunta agli antibiotici è supportato da un numero minore di evidenze; in una Cochrane metanalisi ⁸⁵, Clark et al. hanno evidenziato un non miglioramento nella "overall survival" associata a pazienti in cui G-CSF è utilizzato "in terapia", ma solo un miglioramento in termini di riduzione della neutropenia e della ospedalizzazione.

La somministrazione di G-CSF in pazienti neutropenici apiretici non è raccomandata così come l'utilizzo del fattore di crescita granulocitario in associazione ad antibiotici.⁷⁵

Le Linee Guida AIOM riportano che il trattamento della neutropenia apiretica non è indicata nel paziente anziano.^{76,77}

Tuttavia l'utilizzo di G-CSF può essere preso in considerazione in soggetti con fattori di rischio correlati ad un maggiore tasso di mortalità in presenza di neutropenia febbrile e a fattori di rischio correlati a complicazioni legate alle infezioni.

Fattori di rischio collegati a complicanze infettive	
Neutropenia severa (N<100/ μ l) con durata attesa >10 gg	Ipotensione e MOF (Sindrome settica), Polmonite
Infezioni fungine invasive	Precedente episodio di neutropenia
Necessità di ospedalizzazione	Malattia primitiva in progressione

Tabella n. 7 Fattori di rischio collegati ad un maggiore tasso di mortalità e di infezioni in presenza di NF

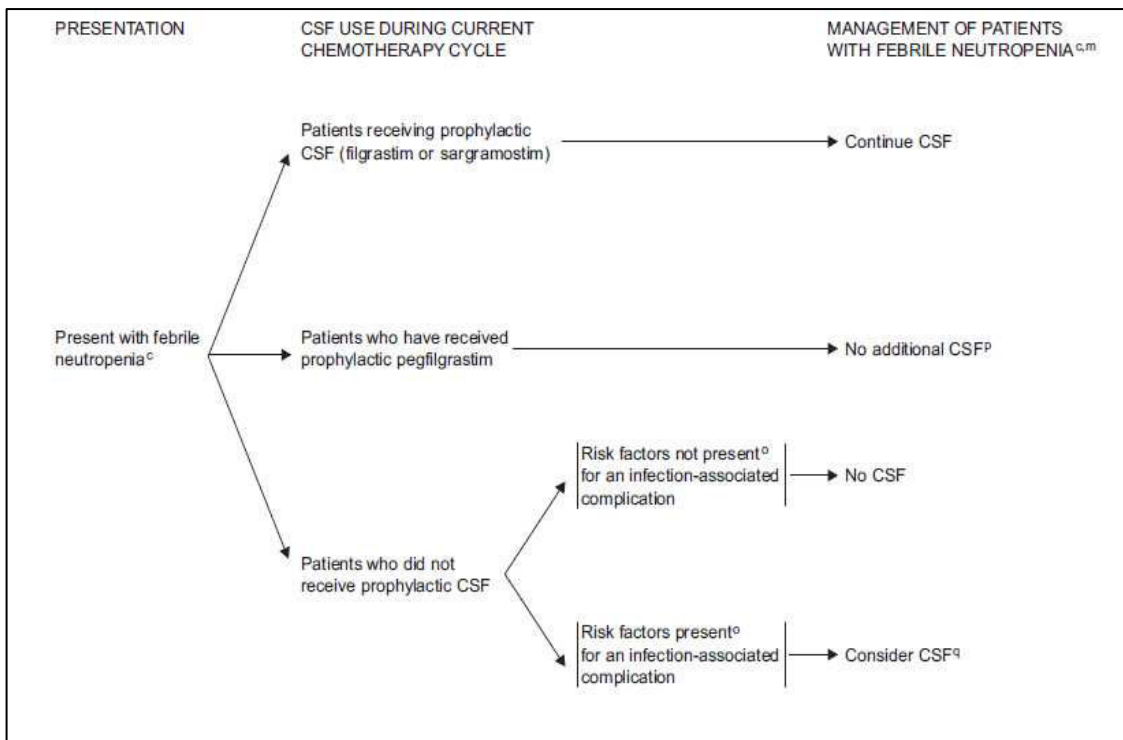
Nelle Linee Guida ASCO sono considerati ad "alto rischio" i pazienti con Linfoma e per questi il trattamento è raccomandato.

I pazienti che presentino neutropenia quando siano già in trattamento profilattico con Pegfilgrastim o Filgrastim devono continuare la terapia,

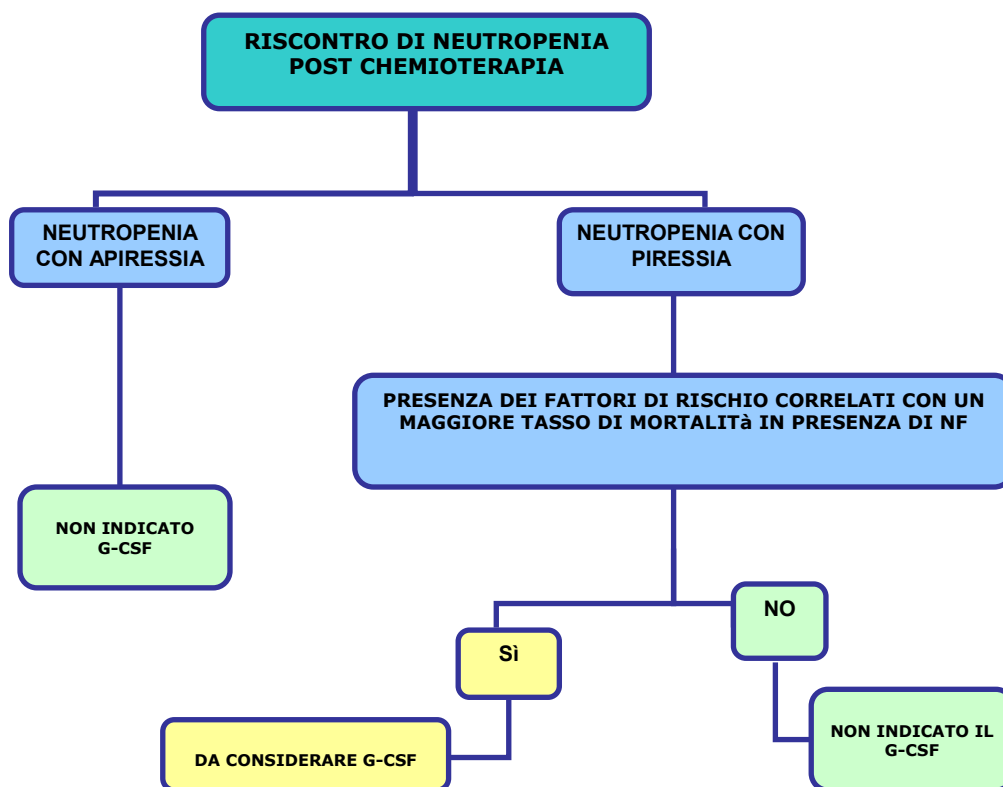
ma se trattati con Pegfilgrastim non dovrebbero utilizzare un ulteriore G-CSF per l'uso in "terapia".

Per i pazienti non trattati in profilassi con G-CSF, le Linee Guida NCCN raccomandano la valutazione dei fattori di rischio (Tabella n.7) e qualora questi siano presenti, l'utilizzo del fattore di crescita deve essere preso in considerazione.

Schema riepilogativo della scelta nell'utilizzo di G-CSF in terapia:



Uso in Terapia di G-CSF secondo quanto riportato in linee guida NCCN 2012 e AIOM 2010



L'uso dei fattori di crescita granulocitari deve essere evitato nei soggetti con combinato regime chemioterapico-radioterapico, soprattutto se quest'ultimo interessa il mediastino.⁷⁸ In caso di sola radioterapia su campi estesi, l'utilizzo di G-CSF può essere preso in considerazione.

Nelle linee guida vengono messi in evidenza le corrette modalità di utilizzo dei fattori di crescita e viene riportata una scheda inerente la somministrazione, sempre valutata su soggetti adulti.

Filgrastim/Lenograstim	Pegfilgrastim
<p>Profilassi: Inizio 24/72 h dopo il termine della chemioterapia fino a conta neutrofili 1000/mm³</p> <p>Dose: 5µg/Kg/die sc. o 300 µg Totali</p>	<p>Profilassi: Inizio 24/72 h dopo il termine della chemioterapia</p> <p>Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>

<p>Terapia: Inizio all'evidenza di NF complicata fino alla defervescenza e numero dei neutrofili normali</p> <p>Dose: 5µg/Kg/die sc. o 300 µg Totali</p>	<p>Terapia: NON è INDICATO L'UTILIZZO DI PEGFILGRASTIM IN TERAPIA</p>
<p>Schemi Dose-Dense: Inizio 24/72 h dopo il termine della chemioterapia fino a conta neutrofili 1000/mm³ dopo nadir</p> <p>Dose: 5µg/Kg/die sc. o 300 µg Totali</p>	<p>Schemi Dose-Dense: Inizio 24/48 h dopo il termine della chemioterapia fino a conta neutrofili ≥1000/mm³ dopo nadir</p> <p>Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>

Tabella n.8 Schedula Posologia e timing di somministrazione dei fattori di crescita granulocitari

La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti o in concomitanza con la chemioterapia. In considerazione della clearance in parte renale di Filgrastim e Lenograstim, in soggetti con grave insufficienza renale o in dialisi è consigliabile una riduzione di dose (50% di G-CSF). Cosa diversa accade invece con il Pegfilgrastim, il quale non subisce clearance renale e per il quale quindi non è necessaria una riduzione di dose.

Sulla base delle Linee Guida prese in esame è stato elaborata una schema di valutazione del trattamento del soggetto neutropenico post chemioterapia.

Scheda valutazione Neutropenia:

SCHEDE VALUTAZIONE NEUTROPENIA			
Nome Paziente:		DATA ANALISI:	
Schema trattamento e posologia:		CICLO:	
Hb (g/dL)		Leucociti (x10 ³ /mcl)	
Neutrofili (%)		Neutrofili (x10 ³ /mcl)	
Temperatura corporea		Grado Neutropenia	

Neutropenia febbrile (intesa come neutropenia G4 (<500/ μ L) con temperatura scellare >38°C per più di 1 h)		Si	NO
Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo	Prolungamento della sopravvivenza	Management dei sintomi
Fattori di rischio legati al paziente per NF			
Età > 65 anni		Preesistente neutropenia	
Metastasi a livello del midollo		Basso performance status	
Precedente radioterapia		Precedente Chemioterapia	
Fx renale ridotta		Fx epatica ridotta	
Presenza di infezioni/ferite aperte		Recente chirurgia	
Immunodepressione (HIV)		Comorbidità gravi	
Hb < 12g/dL		Stadio avanzato tumore	
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%)
Trattamento della neutropenia			
Profilassi primaria	Profilassi secondaria		Uso in terapia
La neutropenia viene trattata con G-CSF?	Si		No
La neutropenia viene trattata con antibiotici?	Si		No
Utilizzo di G-CSF secondo protocollo	Si		NO
Principio Attivo G-CSF		Nome commerciale	
Posologia		Data inizio terapia:	
Uso in profilassi 2 ^{aria}	Il paziente ha ricevuto G-CSF in profilassi 1 ^{aria} ?	Si	NO
	Data precedente terapia e posologia		
	Grado precedente neutropenia e ANC		
	Riduzione dose nuovo ciclo?	Si	NO
	Nuova Posologia		
Uso in terapia (Pegfilgrastim non indicato)	Il paziente ha ricevuto in profilassi Filgrastim o Lenograstrim?	Si	NO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	Si	NO
	PRESENZA DI FATTORI DI RISCHIO CORRELATI CON UN MAGGIORE TASSO DI MORTALITÀ IN PRESENZA DI NF?	Si	NO

Utilizzo in contemporanea di ESAs?		Quale?	
Utilizzo di antibiotici in associazione a G-CSF?		Sì	NO
Principio Attivo		Nome commerciale	
Posologia		Data inizio trattamento:	

6.4.2. Trattamento dell'anemia nel paziente neoplastico

Le Linee Guida AIOM fanno riferimento alle Linee guida NCCN sull'utilizzo degli agenti eritropoietici (ESA:Erythropoiesis stimulating agents) nell'anemia indotta da cancro. Anche in questo caso non comprendono l'analisi dell'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari nelle patologie ematologiche della linea mieloide né l'utilizzo nei pazienti pediatrici.

La diagnosi dell'anemia secondo linee guida prevede:

- Emocromo completo
- Conta reticolocitaria con eventuale striscio del sangue periferico

Sulla base dei risultati di questi esami, ulteriori possibili indagini sono:

- Stato del ferro corporeo
- Livelli sierici di VitB12 e Folati
- Esame del sangue occulto nelle feci (SOP)
- Test di Coombs
- Livelli di eritropoietina sierica (nei pazienti con sindromi mielodisplastiche)
- LDH
- Bilirubina frazionata
- Creatinina
- Eventuale Biopsia Osteomidollare (BOM)

Tutte queste analisi sono necessarie per identificare il tipo di anemia e stabilire se questa sia realmente connessa alla patologia neoplastica o al trattamento chemioterapico.

Anemia (Hb g/dL)			
Grado anemia	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
0	Nessuna	Uomo:14-18 g/dL Donna:12-16 g/Dl	>11 g/dL
1	Lieve	10 - Limite normale	9,5-10
2	Moderata	8-10	8 - 9,4
3	Severa	6,5-7,9	6,5 - 7,9
4	Rischio per la vita	<6,5	<6,5

I trattamenti presi in considerazione per l'anemia sono:

1. Trasfusioni di emazie concentrate

2. Utilizzo di ESAs

In pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia, l'unico trattamento appropriato risulta essere la trasfusione di sangue; gli ESA pertanto non sono indicati in questi pazienti.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia, in caso di correzione immediata della anemia o con valori di Hb < 8 g/dl è necessario ricorrere alla trasfusione.

Qualora non sia necessaria una correzione immediata, nei pazienti in trattamento chemioterapico, le opzioni sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla terapia con ESA.

La terapia con ESA è raccomandata per la prevenzione delle trasfusioni nei pazienti sintomatici con Hb≤10 g/dl.

Secondo Linee Guida, l'utilizzo di ESAs dovrebbe essere evitato nei soggetti in trattamento con intento curativo, o comunque effettuato con cautela dopo opportuna valutazione dei benefici/rischi.

L'utilizzo è sconsigliato nei pazienti con tumore mammario metastatico e/o testa-collo, mentre non ci sono dati negativi nell'utilizzo, anche in terapia, in soggetti con SCLC (small cell lung cancer).

Il valore di emoglobina in concomitanza del quale viene fissato l'inizio del trattamento con ESAs varia a seconda delle Linee Guida, come si evince dalla tabella sottostante:

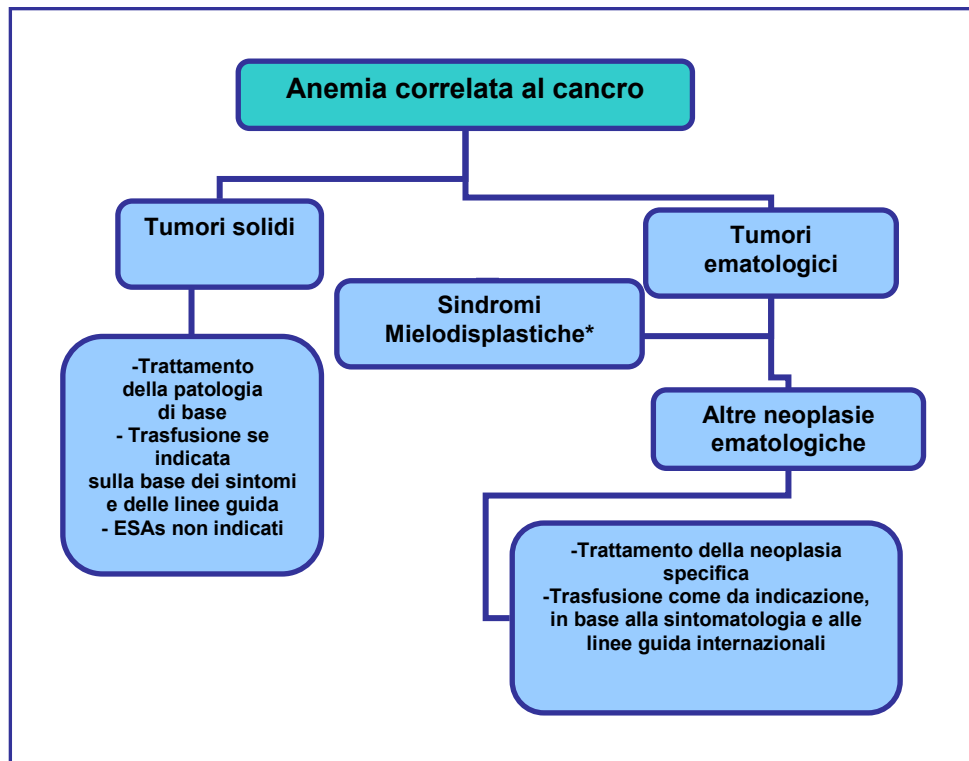
Raccomandazioni	ASCO/ASH 2010	NCCN 2012	EORTC 2010	AIOM 2010
Quando iniziare la terapia con ESAs	Hb ≤10 g/dl (decisione del clinico Hb>10 - ≤12 g/dl)	Hb≤11 g/dl	Hb 9-11 (decisione del clinico se Hb ≤11,9 g/dl)	Hb≤10 g/dl (Riportato anche sul piano terapeutico Aifa)

Tabella n.9 Criteri di inizio terapia con ESAs secondo differenti Linee Guida

Le modalità di somministrazione di ESAs descritte nelle Linee Guida prevedono lo screening di valutazione dell'anemia per stabilirne le cause, distinguendo tra:

1. **Anemia correlata al cancro e non al trattamento;**
2. **Anemia indotta dal trattamento;**
3. **Anemia dovuta ad altre cause con relativa terapia specifica:**
 - Sanguinamento
 - Emolisi
 - Deficit nutrizionali
 - Ereditaria
 - Disfunzione renale
 - Carenza assoluta di Ferro
 - RT (Radioterapia) da sola

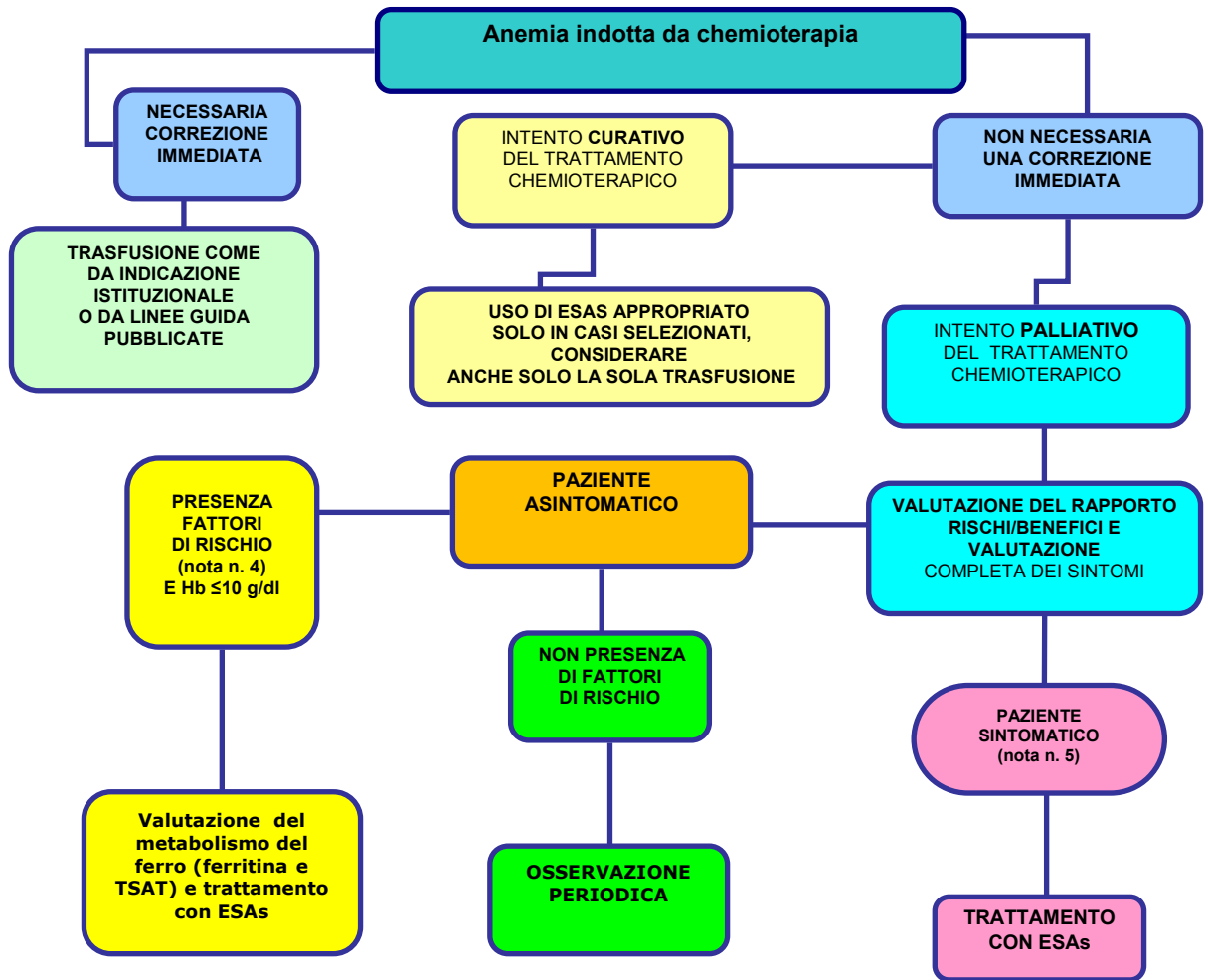
1. Anemia correlata al cancro e non al trattamento



* Linee guida specifiche per sindromi mielodisplastiche e per patologie della linea mieloide

Se l'anemia è dovuta al tumore, ematologico o solido, e non al trattamento chemioterapico viene consigliata la trasfusione; in questo caso non è indicato l'utilizzo di ESAs.

2. Anemia indotta dal trattamento



Se non è necessaria una correzione immediata dell'anemia e l'intento del trattamento è palliativo il medico procede con la valutazione dei benefici/rischi associati al trattamento e alla valutazione dei sintomi.

Se il paziente risulta **ASINTOMATICO** e **senza fattori di rischio** per lo sviluppo della anemia sintomatica, si attua una forma di vigile attesa, con valutazione periodica dei sintomi e dei fattori di rischio, e non si procede nessuna forma di trattamento.

Qualora il paziente, pur **ASINTOMATICO**, **presenti fattori di rischio (Nota n. 4)** per lo sviluppo dell'anemia sintomatica, e in presenza di **livelli di Hb <10 g/dl**, si procede alla **valutazione del metabolismo**

del ferro, in particolare del livello di ferritina e di saturazione della transferrina (TSAT).

La scelta del trattamento sarà quindi subordinata alle condizioni riscontrate, come di seguito indicato:

- Con Carenza assoluta di ferro , ossia TSAT< 10% e ferritina al di sotto del range di normalità, è necessario anteporre una terapia marziale ev all'eventuale impiego degli ESA, e successivamente rivalutare i livelli di emoglobina;
- Con carenza funzionale del ferro (10% < TSAT<20% e ferritina nella norma), di base o sviluppata durante il trattamento con le epoetine, è necessario associare la terapia con ESA alla terapia marziale ev;
- Con stato del ferro normale (TSAT>20% e ferritina nella norma), non è necessaria l'integrazione marziale, e dopo opportuna informazione del paziente dei rischi/benefici correlati al farmaco, si può iniziare la terapia con ESA.

La terapia marziale, secondo linee guida, prevede la dose di 125 mg, ossia 2 fiale di **sodio ferrigluconato**, endovena, in soluzione fisiologica, con un posologia che può variare da due volte a settimana a una volta ogni due settimane, fino al raggiungimento di una dose totale di 750-1000 mg (pazienti con stato del ferro normale) o 2000 mg (carenza funzionale).

Il ferro somministrato per via orale è sostanzialmente inefficace nei pazienti con anemia associata a neoplasia.

Il ferro ev è controindicato in pazienti con sovraccarico marziale (TSAT >50% e ferritina>1000).

Se il paziente risulta **SINTOMATICO (Nota n. 5)** si potrà prendere in considerazione:

- un trattamento con trasfusioni di sangue
- e/o:
 - in caso di Hb≤ 10g/dl: Considerare ESA , dopo opportuna informazione al paziente;

- in caso di Hb>10, <11 g/dl: Considerare ESA, dopo opportuna informazione del paziente;

Prima di utilizzare ESAs dovranno essere valutati i fattori di rischio correlati al tromboembolismo:

- precedente trombosi
- ipercoagulazione
- ipertensione arteriosa non controllata
- terapia ormonale
- terapia steroidea
- recente chirurgia
- prolungata immobilità
- elevati livelli di PTL pre-chemioterapia
- terapia con Lenalidomide e Thalidomide nei soggetti con Mieloma Multiplo.

Nota n. 4 Fattori di rischio per lo sviluppo di anemia(Linee guida NCCN e AIOM):

1. Trasfusioni negli ultimi 6 mesi
2. Storia di pregressa terapia mielosoppressiva (es. trapianto di midollo osseo)
3. Pregressa RT su >20% scheletro
4. Potere soppressivo delle terapie in atto
5. Livelli di emoglobina
6. Comorbidità:
 - Scopenso cardiaco/anamnesi cardiologica positiva
 - Malattia polmonare cronica
 - Malattia cerebrovascolare.

Nota n.5 Sintomatologia associata al paziente anemico (Linee guida NCCN e AIOM):

- Dolore al torace
- Edema periferico
- Dispnea da sforzo
- Sincope/Ipotensione ortostatica
- Fatigue severa che limiti il lavoro e le normali attività
- Tachicardia sostenuta
- Tachipnea

In oncologia e ematologia, gli ESA vengono somministrati solo per via sottocutanea.

I dosaggi previsti secondo linee guida AIOM sono:

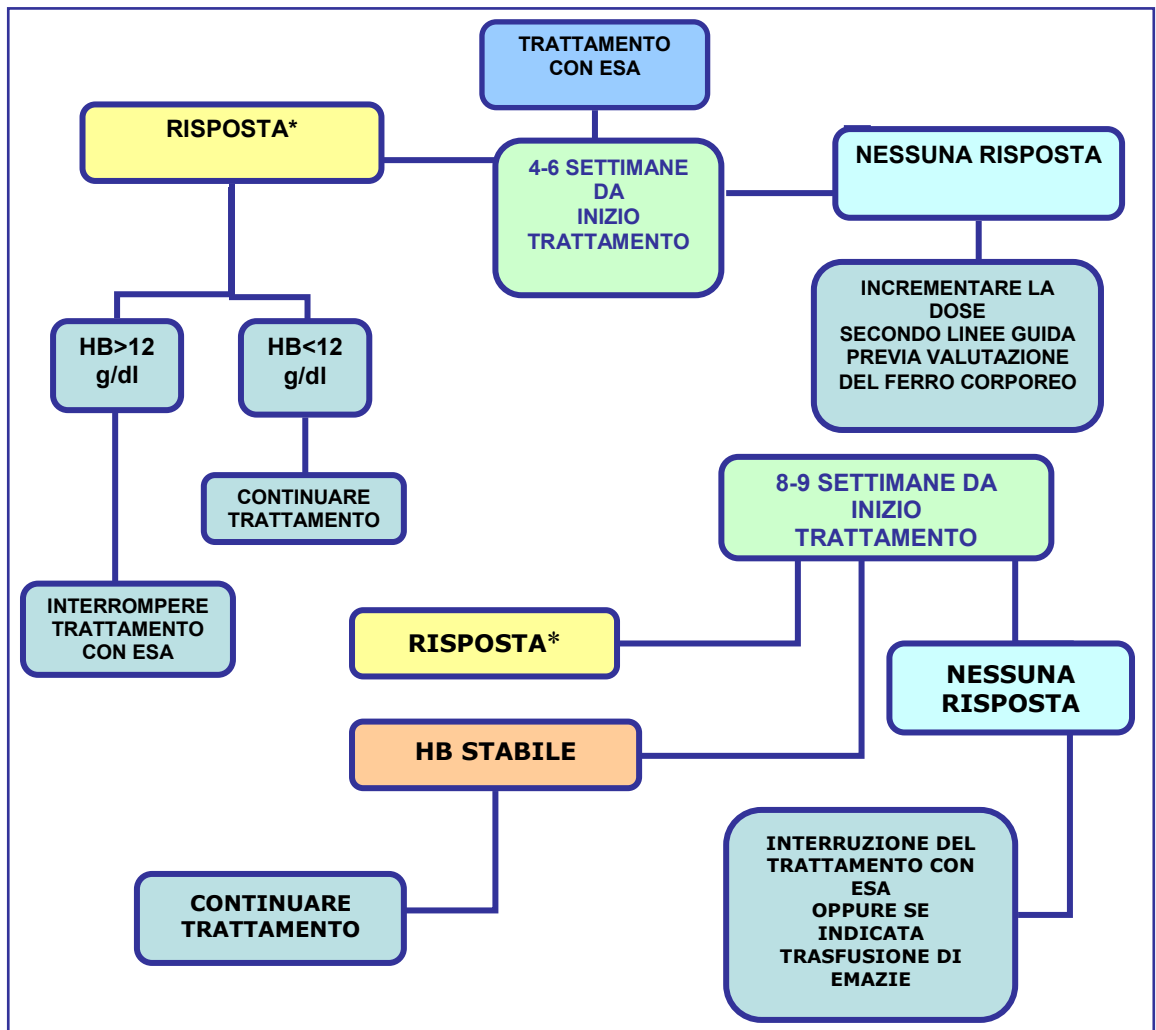
ESAs	Posologia (AIOM)	Posologia (NCCN)
Eritropoietina alfa	10000 UI 3 volte alla settimana Op 40000 UI e 1 volta alla settimana	150 UI/kg 3 volte alla settimana Op 450 UI/kg 1 volta alla settimana
Epoetina zeta	10000 UI 3 volte alla settimana Op 40000 UI e 1 volta alla settimana*	NON PRESENTE
Eritropoietina Beta	10000 UI 3 volte alla settimana Op 30000 UI 1 volta alla settimana	NON PRESENTE
Epoetina Teta	20000 UI 1 volta alla settimana*	NON PRESENTE
Darbepoietina alfa	150 mcg 1 volta alla settimana Op 500 mcg ogni 3 settimane	2,25 mcg/kg 1 volta alla settimana Op 6,75 mcg ogni 3 settimane

*(secondo scheda tecnica, non presente il linee guida AIOM).

I biosimilari dell'epoetina alfa vengono usati allo stesso dosaggio dell'originator.

Sempre secondo quanto previsto nelle linee guida, i valori di Hb dovrebbero essere monitorati settimanalmente, sino alla loro stabilizzazione.

Di seguito è sintetizzato l'iter di valutazione del trattamento secondo linee guida AIOM:



*Intesa come un aumento di Hb di 1 g/dl dopo 4 settimane di terapia con epoetina alfa o 6 settimane di terapia con darbepoetina alfa

Se il livello di Hb aumenta di oltre 2 g/dl al mese, è necessario ridurre la dose del 25-50% circa per epoetina alfa e del 40% per darbepoetina alfa. Il trattamento dovrebbe essere interrotto al raggiungimento dei 12 mg/dL di Hb, ma può essere ripreso successivamente, in caso di una significativa riduzione dei livelli di Hb.

In assenza di risposta (intesa come già precedentemente detto, l'incremento di Hb di 1 g/dl dopo 4 settimane per eritropoietina e 6 per darbepoetina alfa), vi è indicazione di incrementare la dose, previa valutazione del ferro ematico.

L'Incremento previsto è:

- 300 U/kg tre volte a settimana o 60000 UI alla settimana s.c. per quanto riguarda l'epoetina alfa;

- 4,5 µg/Kg alla settimana per quanto riguarda la darbepoetina alfa. Se, nonostante l'incremento, non si osserva una risposta a 8-12 settimane, la terapia con ESAs va interrotta e, se indicata, va effettuata la trasfusione di sangue.

Sulla base delle Linee Guida citate, integrate con quanto previsto dalle Linee Guida NCCN 2012, è stato elaborato una schema di valutazione del trattamento del soggetto anemico post chemioterapia e una scheda di valutazione del trattamento con ESAs nel tempo.

Scheda di valutazione anemia:

SCHEDA DI VALUTAZIONE ANEMIA			
Nome paziente:		Data analisi:	
Schema trattamento e posologia:		Ciclo:	
Leucociti (x10³/mcl)		Eritrociti (x10⁶/mcl)	
Hb (g/dL):		Grado anemia:	
Ematocrito (Hct)		MCV (fl)	
MCHC		Temperatura ascellare	
Sideremia		Ferritina	
Folati		Vitamina B12	
GFR (<60 mL/min/1,73 m ²)		Creatinina	
Test di Coombs diretto		Aptoglobina	
Emorragia	SI/NO	Sangue occulto nelle feci	SI/NO
Radioterapia	SI/NO	Presenza di familiarità	SI/NO
Anemia Correlata al trattamento chemioterapico?		Sì	NO
Se no, tipo di anemia:			
Sintomatica?		Sì	NO
Precedenti anemie?		Sì	NO
Se sì descrivere:			
Ferritina < 800 ng/dL e TSAT<20%		Sì	NO
Terapia Marziale:		Sì	NO
Farmaco			
Posologia		Data inizio trattamento:	
Trasfusione Emazie concentrate		Sì	NO
Data trasfusioni:		Numero trasfusioni:	
Utilizzo ESAs		Sì	NO
ESAs	Principio attivo		
	Nome commerciale		
	Posologia		Data inizio terapia

Utilizza in contemporanea G-CSF?		Se sì, quale?	
----------------------------------	--	---------------	--

Scheda analisi fasi trattamento con ESAs:

ANALISI FASI TRATTAMENTO ESAs			
Aumento Hb 1 g/dL dopo 2 settimane?		Sì	No
Se sì, riduzione del dosaggio?		Sì	No
Nuova posologia (secondo linee guida riduzione 20-25% per eritropoietina e del 40% per darbepoietina)			
Livelli di Hb dopo 4-6 settimane			
RISPOSTA (aumento di 1g/dL dopo 4 settimane per eritropoietina e 6 per Darbepoietina)			MANCATA RISPOSTA
RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Sì	No
	Riduzione del dosaggio (secondo linee guida riduzione 20-25% per eritropoietina e del 40% per darbepoietina)	Sì	No
	Nuova posologia		
MANCATA RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Sì	No
	Modifica posologia?	Sì	No
	Nuova posologia		
Raggiunto livello di Hb di 12 g/dL		Sì	No
Se sì, interruzione trattamento?		Sì	No
Data interruzione trattamento			
Livelli di Hb dopo 8-9 settimane			
RISPOSTA (aumento di 1g/dL)			MANCATA RISPOSTA
Interrompe il trattamento?		Sì	No
Data Interruzione trattamento			

7.Risultati

Riepilogando, per quanto riguarda il reparto di oncologia sono stati arruolati 48 pazienti, tra i quali sono stati registrati 12 casi di neutropenia dei quali 8 trattati con farmaci; nel reparto di ematologia i pazienti arruolati sono stati 12, con 6 casi di neutropenia dei quali 5 trattati.

Per quanto riguarda l'anemia, in oncologia si sono verificati 7 casi, di cui trattati 4, mentre in ematologia sono stati 5 , tutti trattati.

In ematologia in 2 pazienti si è riscontrata sia anemia che neutropenia.

Le tabelle n. 10 e n. 11 riportano in dettaglio, rispettivamente per il reparto di oncologia ed ematologia, il profilo dei casi analizzati.

PATOLOGIA	NUMERO TOTALE	NEUTROPENIA	NEUTROPENIA TRATTATA	ANEMIA	ANEMIA TRATTATA
K mammella	16	8	7	1	1
K polmone	13	2	1	3	1
k colon	6	1	0	0	0
k vescica	5	1	0	2	2
k ovaio	2	0	0	0	0
K pancreas	2	0	0	1	0
k endometrio	1	0	0	0	0
K prostata	1	0	0	0	0
k colecisti	1	0	0	0	0
Leiomiomasarcoma	1	0	0	0	0
Numero totale registrati	48	12	8	7	4
DONNE	25	8	7	4	2
UOMINI	23	4	1	3	2

Tabella n. 10 Dati riepilogativi oncologia

PATOLOGIA	NUMERO TOTALE	NEUTROPENIA	NEUTROPENIA TRATTATA	ANEMIA	ANEMIA TRATTATA
MIELOMA MULTIPLO	2	0	0	2	2
LINFOMI	8	5 (2 paz. sia anemia che neutropenia)	4	2 (2 paz. sia anemia che neutropenia)	2
LLC	2	1	1	1	1
TOTALE PAZIENTI ARRUOLATI	12	6	5	5	5
TOTALE DONNE	9	4	4	3	3
TOTALE UOMINI	3	2	1	1	1

Tabella n. 11 Dati riepilogativi Ematologia

7.1. Analisi dei casi riscontrati

L'analisi dell'aderenza alle Linee Guida è stata condotta prendendo in esame i dati anamnestici del paziente, valutando i fattori di rischio individuali e quelli associati alla patologia tumorale, il tipo trattamento chemioterapico assegnato e il target che questo si proponeva.

Di seguito, a titolo esemplificativo dell'iter di analisi condotta, vengono presi in esame in dettaglio alcuni dei casi presi in esame.

Oncologia:

Caso 1. Neutropenia trattata

a) Dati paziente:

P.D., femmina , 40 anni

Reparto		ONCOLOGIA														
Nome paziente	P.D.	Terapia:	FEC OGNI 21 GG PER 4 VOLTE E POI PACLITAXEL 80 MG/M ² SETTIMANALE (FEC: Epirubicina 90 mg/m ² ; 5-Fluorouracile 600 mg/m ² , Ciclofosfamide 600 mg/m ²)													
PATOLOGIA	K MAMMELLA	LINEA	ADIUVANTE (QUART IN AGOSTO 2012 + LINFOADENECTOMIA DX)													

b) Valori emocromo rilevati:

Data	26-set	09-ott	11-ott	15-ott	17-ott	24-ott	03-nov	14-nov	05-dic	15-dic	27-dic	04-gen	16-gen	23-gen	31-gen	07-feb
Ciclo/ Giorno	1° FEC	CTRL	CTRL	CTRL	2° FEC	2° FEC	CTRL	3° FEC	4° FEC	CTRL	1° TXT	2° TXT	3° TXT	4° txt	5° txt	6° txt
CT (S/ NO)	Si	/	/	/	NO, mancanza accesso venoso	Si	/	Si	Si	/	Si	Si	Si	Si	Si	Si
WBC	5,66	2,19	2,62	10,34	10,25	7,19	4,31	4,63	3,89	8,24	5,03	5,51	6,58	4,88	5,36	3,62
GR	4,1	/	4,09	4,09	4,25	4,2	3,71	3,99	3,89	3,51	3,8	3,67	3,83	3,78	3,78	3,89
Hb (g/Dl)	12,2	/	11,6	11,3	12,1	11,7	10,5	11	11,3	10,2	11,1	11	11,4	11,2	11,2	11,4
Ht	38,6	/	/	34,9	36,4	36	32	34,4	34,6	31,9	34,3	33,8	34,9	34,2	34,5	35,4
MCV (Fl)	85,6	/		85,3	85,6	85,7	86,3	88,4	88,9	90,9	90,3	92,1	91,1	90,5	91,3	91
MCHC	32,9	/		32,4	33,2	32,5	32,8	32	32,7	32	32,4	32,5	32,7	32,7	32,5	32,2
Neu	2,91	0,62	0,26		5,27	4,35	2,81	2,23	1,48	6,32	2,74	2,58	3,07	2,12	2,58	1,51
Neu (%)	51,5	/	9,9	55,5	51,5	60,5	65,2	48,1	46,5	76,7	54,5	46,8	46,7	43,4	48,1	41,8
GFR	98	/		/	/	/	/	/	/	/	/	/				
Creatinina	0,67	/		/	/	/	/	/	/	/	/	/				

14-nov	4,63	2,23	NO	3° FEC	FILGRASTIM	4 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI 2aria
05-dic	3,89	1,48	G1	4° FEC	FILGRASTIM	4 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI 2aria
15-dic	8,24	6,32	NO	CTRL DOPO 4° FEC	NO	/	NO	NO	NO	

d) Valutazione dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) X	BASSO (<10%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo X	Prolungamento della sopravvivenza	Management dei sintomi
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%) X

Il rischio di neutropenia febbrile nei pazienti in trattamento con **FEC-100**: secondo linee guida EORCT è intermedio (10-20%)⁴⁸

Fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF (PER VALUTAZIONE USO IN TERAPIA)			
Età > 65 anni	NO	Precedente episodio di neutropenia	NO
N severa con durata attesa >10 gg	NO	Infezioni fungine invasive	NO
Necessità di ospedalizzazione	NO	Malattia primitiva in progressione	NO
Ipotensione e MOF	NO	Polmonite	NO

Uso in terapia (Pegfilgrastim non indicato)	Il paziente ha ricevuto in profilassi Filgrastim o Lenograstrim?	NO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	NO
	Presenza di fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF?	NO

Intento curativo, paziente apiretico, neutropenia G4 (Neu: 0,26), rischi legati al trattamento intermedi. I fattori di rischio correlati ad una maggiore mortalità in presenza di NF non sono presenti.

In questo caso si registra un discostamento dalle linee guida; qui come in altri casi deve essere presa in considerazione la valutazione del clinico, che interpreta e giudica le varie situazioni, in base al paziente con cui si trova a confrontarsi.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	NO

Fattori di rischio legati al paziente per NF (PER VALUTAZIONE USO IN PROFILASSI)			
Età > 65 anni	NO	Preesistente neutropenia	Sì, DOPO 1° FEC (G3)
Metastasi	NO	Basso performance status	NO
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	Sì, 1 FEC
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	NO
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	Sì (AGOSTO)
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	NO
Hb < 12g/dL	Sì, MA SOPRA 10	Stadio avanzato tumore	NO

Uso in profilassi 2^{aria}	Il paziente ha ricevuto G-CSF in profilassi 1 ^{aria} ?	Sì	NO, UTILIZZO DI FILGRASTIM PER TERAPIA
	Data precedente terapia e posologia	FILGRASTIM 11/10/2012 2 FL	
	Grado precedente neutropenia e ANC	11/10 G4 (NEU:0,26)	
	Riduzione dose nuovo ciclo?	Sì	NO
	Nuova Posologia	PROSECUZIONE SCHEMA TERAPEUTICO	

L'utilizzo in profilassi secondaria in paziente con CT con intento curativo, non precedentemente trattato in profilassi primaria, con precedente neutropenia G4 che lo porta di conseguenza nella categoria di pazienti ad alto rischio, livello intermedio di rischio legato al trattamento, è indicato nelle linee guida AIOM.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Sì

Caso 2. Neutropenia non trattata

a) Dati paziente:

B.P., maschio, 57 anni

Reparto	ONCOLOGIA		
Nome paziente	B.P.	Terapia:	CDDP (CISPLATINO) 75 mg/m2 (gg 1)+ ETOPOSIDE 100 mg/m2 (1,2) OGNI 21 GG PER 6 CICLI
Patologia:	K POLMONE	Linea:	2° LINEA METASTATICA

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	15-ott	05-nov	07-nov	13-nov	14-nov	04-dic	12-dic	02-gen	10-gen
Ciclo/Giorno	1 (GG 1)	/	CTRL EMOCROMO	2 (GG 1)	2 (GG 2)	3 (GG 1)	3 (GG 1)	/	1° txt
CT (Si/NO)	Si	NO PER NEUTROPENIA APIRETICA	/	Si	Si	NO, LEUCOPENIA	Si	NO CT, PROGRESSIONE	Si
WBC (x103/mcl)	5,61	2,28	4,34	7,42		2,4	6,86	3,48	11,57
GR (x106/mcl)	4,77	4,65	4,6	4,68		4,36	4,42	4,06	4,27
Hb (g/dL)	13,3	13	12,7	12,9		12,2	12,2	11,1	11,7
Ht	39,1	38,8	38,4	39,4		36,4	36,4	33,9	35,3
MCV (fL)	82	83,4	83,5	84,2		83,5	82,4	83,5	82,7
MCHC	34	33,5	33,1	32,7		33,5	33,5	32,7	33,1
Neu (x103/mcl)	4,26	0,9	1,97	5,69	NO EMOCROMO	0,9	4,9	1,31	10,86
Neu (%)	75,9	39,5	45,5	76,7		37,4	71,5	37,7	93,9
GFR	95	87	/	89		94	80	104	/
Creatinina	0,83	0,9	/	0,88		0,84	0,97	0,77	/
Ferritina	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Radioterapia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Sideremia	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
G-CSF	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Note								CAMBIA CT PER PROGRESSIONE, PASSA A TXT OGNI 21 GG	Continua ct con txt

c) Dati neutropenia:

Data analisi	Leucociti	Neutrofili	Neutropenia	CT	G-CSF	Posologia	Antibiotici	FEBBRE
15/10	5,61	4,26	NO	Si	NO	NO	NO	NO
5/11	2,28	0,9	G3	NO	NO	NO	NO	NO
7/11	4,34	1,97	NO	NO,CTRL	NO	NO	NO	NO
4/12	2,4	0,9	G3	NO	NO	NO	NO	NO
12/12	6,86	4,9	NO	Si	NO	NO	NO	NO

d) Valutazione dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Neutropenia Febrile	Sì	NO X	
Rischio di neutropenia febrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%) X	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo	Prolungamento della sopravvivenza x	Management dei sintomi
Rischio di neutropenia febrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%) X

Il rischio di neutropenia febrile del trattamento Cisplatino/Etoposide (Adiuvante, Avanzato-metastatico) secondo le linee guida NCCN è INTERMEDIO (10-20%) in NSCLC ⁴⁹

Fattori di rischio legati al paziente per NF (PER PROFILASSI)			
Età > 65 anni	NO	Preesistente neutropenia	NO
Metastasi	Si	Basso performance status	??
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	Si
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	N.D.
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	NO, operato nel 2004
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	N.D.
Hb < 12g/dL	NO	Stadio avanzato tumore	Si

“Se il rischio di NF intermedio è dato dal regime chemioterapico, e non dal paziente, altre alternative all'utilizzo in profilassi devono essere prese in considerazione, quali riduzione di dose o trattamento ritardato, NCCN”; caso essendo il paziente non ad alto rischio, apiretico, neutropenia G3, intermedio rischio legato al trattamento, l'intento della terapia è il prolungamento della sopravvivenza: in questo caso è stato corretto non trattare il paziente. La stessa cosa vale per l'utilizzo di G-CSF in terapia, in quanto si è in presenza di neutropenia apiretica.

Utilizzo G-CSF?	NO
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Si

Caso 3. Anemia Trattata

a) Dati paziente:

G.S., donna, 64 anni

Reparto	ONCOLOGIA										
Nome paziente	G.S.	Terapia:	PACLITAXEL 80 MG/M ² SETTIMANALE PER 12 CICLI (DOPO 5 CICLI DI FEC)								
Patologia:	K Mammella	Linea	ADIUVANTE								

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	05-ott	12-ott	19-ott	26-ott	06-nov	13-nov	21-nov	28-nov	05-dic	12-dic	19-dic
Ciclo/Giorno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CT (Si/NO)	Si	Si	Si	Si	Si	Si		Si	Si	Si	Si
WBC (x10 ³ /mcl)	3,82	4,27	5,11	4,38	3,42	4,9	3,78	4,39	3,28	4,17	4,8
GR (x10 ⁶ /mcl)	2,84	2,73	2,96	2,95	3,33	3,44	3,24	3,36	3,26	3,1	3,08
Hb (g/dL)	9,3	9,2	10,1	9,9	11	11,5	10,7	11,1	10,6	10,1	10,1
Ht	27,5	26,6	29,5	29,9	33,6	34,2	32	32,7	31,5	30,5	30
MCV (fL)	96,8	97,4	99,7	101,4	100,9	99,4	98,8	97,3	96,6	98,4	97,4
MCHC	33,8	34,6	34,2	33,1	32,7	33,6	33,4	33,9	33,7	33,1	33,7
Neu (x10 ³ /mcl)	2,46	2,89	3,7	3,22	2,05	3,56	2,72	3,18	2,15	3	3,57
Neu (%)	64,4	67,7	72,5	73,6	60	72,7	72	72,4	65,7	72	74,3
GFR	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Creatinina	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Ferritina	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Radioterapia	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO
Sideremia	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Terapia Marziale	NO	Si FERLIXIT	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	Si 12/10: 4 conf Retacrit 30000	Si 12/10: 4 conf Retacrit 30000	Si 12/10: 4 conf Retacrit 30000	Si 12/10: 4 conf Retacrit 30000	NO					
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO	Si: CIPROXIN 500 MG 3 CONF					
G-CSF	Si A Luglio Neulasta + Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO					
Note	Neulasta: 08/08: 1 conf 24/08: 1 conf 14/09: 1 conf TEVAGRASTIM: 26/07: 3 CONF										STOP CT

c) Dati anemia e trattamento:

DATA	HB	TERAPIA MARZIALE	ESAs	CT	TRASFUSIONI
05-ott	9,3	NO	NO	Si	NO
12-ott	9,2	Si FERLIXIT 1 FL	EPO ZETA 1 FL A SETTIMANA PER 4 SETTIMANE	Si	NO
19-ott	10,1	NO	EPO ZETA	Si	NO
26-ott	9,9	NO	EPO ZETA	Si	NO
06-nov	11	NO	EPO ZETA	Si	NO

d) Valutazione del trattamento dell'aderenza alle linee guida AIOM:

ESAs Utilizzata?	Epoetina zeta Retacrit 30000 UI 1 fl a settimana		
Biosimilare	Si x	No	
Utilizzo ESAs con Hb <10 g/dl?	Si x	No	
Dosaggio conforme alle Linee guida?	Si x		
Livelli di Hb dopo 2 settimane:	9,9 g/dL (26/10/2012)		
Aumento Hb 1 g/dL dopo 2 settimane?	Si	No x	
Se sì, riduzione del dosaggio?	Si	No	
Livelli di Hb dopo 4-6 settimane	11 g/dL (06/11/2012)		
RISPOSTA (aumento di 1g/dL dopo 4 settimane per eritropoietina e 6 per Darbepoietina) X		MANCATA RISPOSTA	
RISPOSTA x	Continua allo stesso dosaggio?	Si	No x
	Riduzione del dosaggio (secondo linee guida riduzione 20-25% per eritropoietina e del 40% per darbepoietina)	Si	No x
MANCATA RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Si	No
	Modifica posologia?	Si	No
Raggiunto livello di Hb di 12 g/dL	Si	No x	
Se sì, interruzione trattamento?	Si	No	
Interruzione trattamento? (anche senza Hb 12 g/dL)	Si x	No	
Data interruzione trattamento:	06/11/2012		

Intento curativo del trattamento, adiuvante per K mammella, inizio ESAs con Hb < 10 g/dL, utilizzo di farmaco biosimilare per 4 settimane

con risposta, intesa come aumento di Hb di 1 g/dL, e sospensione del trattamento con Hb<12 g/dL.

La valutazione dell'utilizzo è caratterizzata dal fatto che il farmaco è stato somministrato correttamente; l'unica non aderenza alle linee guida risiede nell'utilizzo in chemioterapia adiuvante, in quanto ci sono studi contrastanti in merito.

Utilizzo biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di G-CSF?	NO
Utilizzo di ESAs secondo Linee Guida	Sì

Caso 4. Anemia non trattata

a) Dati paziente:

S.G., donna, 59 anni

Reparto	ONCOLOGIA														
Nome paziente	S.G.	Terapia:	OXALIPLATINO 100 mg/mq (GG 1) + GEMCITABINA 1000 mg/mq (GG 1,8) OGNI 21 GG PER 6 CICLI												
Patologia:	K PANCREAS	Linea:	1° LINEA												

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	18/10	25/10	08/11	15/11	29/11	06/12	20/12	21/12	07/1	14/1	28/1	01/2	08/2	12/2	22/2
Ciclo/Giorno	1 (GG 1)	1 (GG 8)	2 (GG 1)	2 (GG 8)	3 (GG 1)	3 (GG 8)	4 (GG 1)	CTRL	5 (GG 1)	/	/	6 (gg 1)	/	6 (gg 8)	7° ciclo
CT (Sì/NO)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	/	Sì	NO, PTL BASSE	NO	Sì	No, PTL BASSE	Sì	
WBC(x103/mcl)	9,34	6,24	5,41	4,68	5,53	4,15	4,13	4,54	4,68	3,95	3,94	4,5	3,51	4,47	
GR (x106/mcl)	4,13	3,77	3,85	3,75	3,52	3,46	3,38	3,26	3,29	3,45	3,58	3,64	3,55	3,91	
Hb (g/dL)	12,2	11	11,1	10,8	10,2	10	10,1	9,6	9,8	10,1	10,4	10,7	10,6	11,7	
Ht	35,9	32,4	33	32	31,3	30	30,8	29,1	30,1	31,2	33,2	33,6	32,1	35,7	
MCV (fI)	86,9	85,9	85,7	85,3	88,9	86,7	91,1	89,3	91,5	90,4	92,7	97,3	90,4	91,3	
MCHC	34	34	33,6	33,8	32,6	33,3	32,8	33	32,6	32,4	31,3	31,8	33	32,8	
Neu (x103/mcl)	4,56	3,46	2,46	1,68	2,38	1,79	1,55	2,98	1,91	1,45	1,23	1,72	1,09	1,95	
Neu (%)	48,8	55,5	45,4	35,9	43	43,2	37,6	65,6	40,8	36,6	31,1	38,2	31,1	43,7	
GFR	113	/	120	/	120	120	/	/	/	/	/	/	/	/	
Creatinina	0,55	/	0,47	/	0,43	0,46	/	/	/	/	/	/	/	/	

Ferritina	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Radioterapia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Sideremia	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
G-CSF	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Note										Ptl 84000	astenia		Ptl: 29000		

c) Dati anemia:

DATA	HB	TERAPIA MARZIALE	ESAs	CT	TRASFUSIONI
08-nov	11,1	NO	NO	Sì	NO
15-nov	10,8	NO	NO	Sì	NO
29-nov	10,2	NO	NO	Sì	NO
06-dic	10	NO	NO	Sì	NO
20-dic	10,1	NO	NO	Sì	NO
21-dic	9,6	NO	NO	CTRL	NO
07-gen	9,8	NO	NO	Sì	NO
14-gen	10,1	NO	NO	NO, PER PTL BASSE	NO
28-gen	10,4	NO	NO	NO	NO
01-feb	10,7	NO	NO	Sì	NO
08-feb	10,6	NO	NO	NO, PER PTL BASSE	NO
12-feb	11,7	NO	NO	Sì	NO

Intento della chemioterapia è palliativa, prolungamento della sopravvivenza. Il paziente è asintomatico e presenta un fattore di rischio per il tromboembolismo, l'ipertensione. Il "non trattamento" è stato conforme alle Linee Guida.

Utilizzo ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF?	NO
Aderenza alle Linee Guida ?	Sì

Caso 5. Trattamento con Filgrastim e Pegfilgrastim:

a) Dati paziente:

G.M., femmina, 61 anni

Reperto	ONCOLOGIA		
Nome paziente	G.M.	Terapia:	DOCETAXEL 75 mg/mq PER 3 CICLI OGNI 21 GG (HA FATTO Già 3 FEC): FEC-D
Paatologia:	K MAMMELLA	Linea:	ADIUVANTE (QUART LUGLIO 2012)

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	23-ago	05-set	13-set	04-ott	25-ott	03-nov	06-nov	08-nov	15-nov	27-nov	29-nov	06-dic
Ciclo/Giorno	1° FEC	CTRL	2° FEC	3° FEC	1° txt	CTRL	CTRL	CTRL	2° txt	CTRL	CTRL	3° txt
CT (Si/NO)	Si	/	Si	Si	Si	/	/	/	Si	/	/	Si
WBC (x10 ⁹ /mcl)	4,41	11,5	5,62	6,21	5,41	1,03	1,22	18,57	5,58	1,78	9,77	3,44
GR (x10 ⁹ /mcl)					3,84	3,22	/	3,38	3,61		3,48	3,87
Hb (g/dL)	14,3	12,7	13,1	12	11,9	9,9	10	10,3	10,8	9,3	10,4	11,4
Ht					34,9	29,3	30,3	31,4	33		31,8	35,1
MCV (fI)					90,6	91	91,5	92,9	91,4		91,4	90,7
MCHC					34,1	33,8	33	32,8	32,7		32,7	32,5
Neu (x10 ⁹ /mcl)		0,70	2,9	4,88	5,02	0,15	0,25	16,34	3,9	0,63	7,75	2,91
Neu (%)	56,7	6,10%	/	78,60%	92,7	14,3	20,5	88	69,9	/	79,3	84,6
GFR					/	/	/	/	/		/	/
Creatinina					/	/	/	/	/		/	/
Ferritina					/	/	/	/	/		/	/
Radioterapia	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO	Si DOPO CHEMIO
Sideremia	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Antibiotici	NO	CIPROXIN 500 X2 CONF	NO	NO	NO	NO	Si CIPROXIN 500 (06/11)	Si CIPROXIN 500 (06/11)	NO	NO	NO	NO
G-CSF	NO	Si: TEVAGRASTIM 3 FL	Si: NEULASTA	Si: NEULASTA	NO??	NO	Si TEVAGRASTIM 3 FL (06/11)	NO	NO	Si: 3 FL DI TEVAGRASTIM IN DATA 27/11	Si	NO
Note												STOP, CHIUSO DH

c) Dati neutropenia e trattamento:

Data analisi	Leucociti (10 ³)	Neutrofili (10 ³)	Neutropenia	CT	G-CSF	Posologia	Antibiotici	Febbre	Neutropenia febbrile	Profilassi/ Terapia
05-set	11,50	0,70	G3	CTRL DOPO 1° FEC	TEVAGRASTIM	3 FL	CIPROXIN 500 2 CONF	NO	NO	TERAPIA
13-set	5,62	2,9	NO	Si 2° FEC	NEULASTA	1 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI 2 ^{ARIA}
04-ott	6,21	4,88	NO	Si 3° FEC	NEULASTA	1FL	NO	NO	NO	PROFILASSI 2 ^{ARIA}
25-ott	5,41	5,02	NO	Si 1° TXT	NO	NO	NO	NO	NO	
03-nov	1,03	0,15	G4	CTRL	NO	NO	NO	NO	NO	
06-nov	1,22	0,25	G4	CTRL	TEVAGRASTIM	3 FL	CIPROXIN 500	NO	NO	TERAPIA
08-nov	18,57	16,34	NO	CTRL	NO	/	NO	NO	NO	
15-nov	5,58	3,90	NO	Si 2° TXT	NO	/	NO	NO	NO	
27-nov	1,78	0,63	G3	CTRL	TEVAGRASTIM	3 FL	NO	NO	NO	TERAPIA
29-nov	9,77	7,75	NO	CTRL	TEVAGRASTIM	PROSEGUIMENTO TERAPIA DEL 27/11	NO	NO	NO	TERAPIA

d) Valutazione dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) x	BASSO (<10%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo x	Palliativo	
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) x	BASSO (<10%)

Le Linee Guida EORCT e NCCN indicano il trattamento chemioterapico FEC-D a rischio intermedio di NF (10-20%)^{50,51,52}

Fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF (PER VALUTAZIONE USO IN TERAPIA)			
Età > 65 anni	NO	Precedente episodio di neutropenia	NO
N severa con durata attesa >10 gg	NO	Infezioni fungine invasive	NO
Necessità di ospedalizzazione	NO	Malattia primitiva in progressione	NO
Ipotensione e MOF	NO	Polmonite	NO

Usò in terapia: 05/09/2012	Il paziente ha ricevuto in profilassi Filgrastim o Lenograstrim?	NO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	NO
	Presenza di fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF?	NO

Paziente in chemioterapia con intento curativo (adiuvante) e apiretica, con neutropenia G3, rischio di NF relativa al trattamento è intermedia, i fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF non sono presenti.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	No
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	NO

Fattori di rischio legati al paziente per NF (PER VALUTAZIONE USO IN PROFILASSI)			
Età > 65 anni	NO	Preesistente neutropenia	Si, DOPO 1° FEC (G3)
Metastasi	Si	Basso performance status	NO
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	Si, 3 FEC
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	NO
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	Si (LUGLIO)
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	IPERTENSIONE
Hb < 12g/dL	Si	Stadio avanzato tumore	NO

Uso in profilassi 2^{aria}	Il paziente ha ricevuto G-CSF in profilassi 1 ^{aria} ?	NO, UTILIZZO DI FILGRASTIM PER TERAPIA
	Data precedente terapia e posologia	FILGRASTIM PER 3 GG
	Grado precedente neutropenia e ANC	G3 (Neu: 0.7)
	Riduzione dose nuovo ciclo?	NO
	Nuova Posologia	PROSECUZIONE SCHEMA TERAPEUTICO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi 2ARIA Pegfilgrastim?	Si
	Presenza di fattori di rischio?	Si

L'utilizzo in profilassi secondaria, in paziente con CT con intento curativo, non precedentemente trattato in profilassi 1^{aria}, rischio legato al trattamento intermedio, è indicato nelle linee guida AIOM.

Utilizzo Biosimilare?	NO
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Si

Uso in terapia: 06/11 e 27/11/2012	Il paziente ha ricevuto in profilassi Filgrastim o Lenograstrim?	No
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	Sì
	Presenza di fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF?	Sì

Utilizzo in terapia di filgrastim in paziente precedentemente trattato in profilassi secondaria con pegfilgrastim, sospeso dopo la fine del protocollo terapeutico FEC; con neutropenia G4 apiretico, in trattamento con docetaxel (FEC-D), con rischio di NF relativo al trattamento intermedio.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	No
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Sì

Ematologia:

Caso 1. Neutropenia trattata:

P.M., donna, 83 anni

Reparto	EMATOLOGIA		
Nome paziente	P.M.	Terapia:	RITUXIMAB (GG 0) + BENDAMUSTINA 100 mg/mq (GG 1,2) OGNI 28 GG
Patologia:	LLC STADIO B		

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	3/9	5/9	14/9	25/9	1/10	3/10	12/10	29/10	31/10	9/11	16/11	26/11
Ciclo/Giorno	1 (GG 0)	1 (GG 2)	CTRL	CTRL	2 (GG 0)	2 (GG 2)	CTRL	3 (GG 0)	3 (GG 2)	CTRL	CTRL	4 GG 0
CT (Sì/NO)	Sì	Sì	/	/	Sì	Sì	/	Sì	Sì	/	/	Sì
WBC (x10³/mcl)	6,36	5,8	4,14	4,95	4,55	3,98	4,07	4,74	4,27	1,37	4,28	4,41
GR (x10⁶/mcl)	4,41	5,8	4,17	4,25	4,39	4,32	4,19	4,39	4,28	4,11	4,22	4,37
Hb (g/dL)	13,8	13,1	12,8	13	13,4	13,3	13	13,6	13,2	12,8	13,2	13,4
Ht	/	37,7	37,3	38,4	39,5	38,7	37,2	40,2	38,2	37,3	37,7	39,2
MCV (fL)	90	89,8	89,4	90,6	90	89,6	88,8	91,6	90,2	90,8	89,3	89,7

MCHC	34,8	34,7	34,3	33,9	33,9	34,4	34,9	33,8	38,6	34,3	35	34,2
Neu (x10 ³ /mcl)	3,37	3,18	2,63	3,12	2,77	2,65	2,78	2,74	2,61	0,27	2,34	2,58
Neu (%)	53	54,8	63,5	63,1	60,9	66,6	68,4	57,8	61,1	19,8	54,6	58,6
GFR	/	/	/	/	/	/	89	/	/	/		108
Creatinina	/	/	/	/	/	/	0,64	/	/	/		0,54
Ferritina	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Si		
Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Si: LEVOFLOXACIN A 500 1 DIE PER 5 GG		Si
G-CSF	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	09/11: TEVAGRASTIM 1 DIE PER 5 GG		Si

Data	28/11	7/12	2/1	3/1	4/1	10/1	11/1	21/1	04-feb	07-feb	18-feb	19-feb	20-feb
Ciclo/Giorno	4 GG 2	CTRL	5 GG 0	/	/	5 (GG 1)	5 GG 2	CTRL	ctrl	/	6 gg 0	6 gg 1	6 gg 2
CT (Si/NO)	Si	CTRL	Si, SOLO RITUXIMAB	NO	NO, NEUTROPENIA	Si	Si	/		No	si	si	si
WBC (x10 ³ /mcl)	5,03	5,03	2,01	3,48	3,71	4,1		4,31	3,93		3,62		4,45
GR (x10 ⁶ /mcl)	4,19	4,52	4,42	4,22	4,43	4,48		4,41	4,39		4,6		4,58
Hb (g/dL)	12,9	14	13,7	13,1	13,8	13,7		13,4	13,8		14,1		14,4
Ht	38,4	41,1	40,2	38,1	40,2	40	NO EMOCROMO	40,2	39,7	NO EMOCROMO	90,4	NO EMOCROMO	41,4
MCV (Fl)	91,6	90,9	91	90,3	90,7	89,3	NO EMOCROMO	91,2	90,4	NO EMOCROMO	33,9	NO EMOCROMO	90,4
MCHC	33,6	34,1	34,1	34,4	34,3	34,3	NO EMOCROMO	33,3	34,8	NO EMOCROMO	1,86	NO EMOCROMO	2,84??
Neu (x10 ³ /mcl)	3,15	3,47	0,58	1,77	1,42	2,72		2,66	0,83		51,3		63,8
Neu (%)	62,6	68,9	28,9	50,8	38,8	66,4		61,8	58,3				
GFR													
Creatinina													
Ferritina													
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura													
Antibiotici						NO	NO	NO					
G-CSF					03/01: TEVAGRASTIM 3 FL	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ultimo ciclo, stop ct

c) Dati neutropenia e trattamento:

Data analisi	Leucociti (10 ³)	Neutrofili (10 ³)	Neutropenia	CT	G-CSF	Posologia	Antibiotici	FEBBRE	Neutropenia febbrile	PROFILASSI TERAPIA
31-ott	4,27	2,61	no	sì	no	no	no	no	NO	/
09-nov	1,37	0,27	G4	CTRL AL NADIR	FILGRASTIM	1 FL DIE PER 5 GG	LEVOFLOXACINA 1 DIE PER 5 GG	Sì	NO	TERAPIA
16-nov	4,28	2,34	NO	CTRL	NO	NO	NO	NO	NO	NO
07-dic	5,03	3,47	NO	CTRL AL NADIR	NO	NO	NO	NO	NO	NO
02-gen	2,01	0,58	G3	Sì	NO		NO	NO	NO	
03-gen	3,48	1,77	G1	NO	FILGRASTIM	1 FL DIE PER 3 GG	NO	NO	NO	PROFILASSI 2 ^{ARIA}
21-gen	4,31	2,66	NO	CTRL AL NADIR	NO	NO	NO	NO	NO	/
04-feb	3,93	0,83	G3	CTRL	NO	NO	NO	NO	NO	/

d) Valutazione dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) x	BASSO (<20%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo	Prolungamento della sopravvivenza x (LLC non è curabile, ma può andare in remissione)	
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%) X	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<20%)

Fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF (PER VALUTAZIONE USO IN TERAPIA)			
Età > 65 anni	Sì	Precedente episodio di neutropenia	NO
N severa con durata attesa >10 gg	NO	Infezioni fungine invasive	NO
Necessità di ospedalizzazione	NO	Malattia primitiva in progressione	Sì
Ipotensione e MOF	NO	Polmonite	NO

Uso in terapia (Pegfilgrastim non indicato)	Il paziente ha ricevuto in profilassi Filgrastim o Lenograstrim?	NO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	NO
	Presenza di fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in presenza di NF?	Sì

Utilizzo in terapia di G-CSF: neutropenia G4 (Neu: 0,27) al nadir, ipertensione, tumore ematologico (LLC), donna con più di 65 anni, alto rischio di neutropenia legata al paziente, rischio di NF legata al trattamento chemioterapico intermedio ^{53,54,55}, utilizzo di farmaco biosimilare. Posologia: 1 fl di filgrastim per 5 gg. L'utilizzo di G-CSF è conforme alle linee guida.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Sì

Fattori di rischio legati al paziente per NF (PER VALUTAZIONE USO IN PROFILASSI)			
Età > 65 anni	Sì	Preesistente neutropenia	NO
Metastasi	NO	Basso performance status	NO
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	Sì, LEUKERAN 2 CICLI
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	NO
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	NO
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	NO
Hb < 12g/dL	NO	Stadio avanzato tumore	Sì, NEGLI STADI PRECOCI LLC NON SI TRATTA

Uso in profilassi 2^{aria}	Il paziente ha ricevuto G-CSF in profilassi 1 ^{aria} ?	NO, UTILIZZO DI FILGRASTIM PER TERAPIA
	Data precedente terapia e posologia	FILGRASTIM PER 5 GG
	Grado precedente neutropenia e ANC	G4 (Neu: 0.26)
	Riduzione dose nuovo ciclo?	NO
	Nuova Posologia	PROSECUZIONE SCHEMA TERAPEUTICO
	Il paziente ha ricevuto in profilassi Pegfilgrastim?	NO
	Presenza di fattori di rischio?	Sì

Utilizzo in profilassi secondaria in paziente con precedente neutropenia G4, trattato in terapia con Filgrastim, ma non in profilassi primaria, in presenza di neutropenia G3 (Neu: 0,58) apiretica, obiettivo della chemioterapia prolungamento della sopravvivenza in quanto l'LLC è una patologia ad oggi incurabile, alto rischio di NF legato al paziente (donna, >65 anni con precedente neutropenia febbrile), rischio di NF legata al

trattamento chemioterapico intermedio. Le linee guida NCCN suggeriscono il trattamento profilattico in tutti i pazienti con elevato rischio di sviluppare NF (>20%), indipendentemente dall'intento della chemioterapia

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Sì

Caso 2. Neutropenia trattata:

a) Dati paziente:

B.J., donna, 45 anni

Reparto	EMATOLOGIA		
Nome paziente	B. J.	Terapia:	ABVD GG 1 ogni 15 gg (ABVD: Doxorubicina 25 mg/mq; Bleomicina 10 mg/mq; Vinblastina 6 mg/mq; Dacarbazina 375 mg/mq)
Patologia:	Linfoma di Hodgkin		

b) Valori Emocromo rilevati:

Data	10/10	17/10	24/10	31/10	7/11	14/11	22/11	29/11	6/12
Ciclo/Giorno	1° ABVD	CTRL	2° ABVD	CTRL	3° ABVD	CTRL	CTRL	4° ABVD	CTRL
CT (Sì/NO)	sì	/	sì	/	sì	/	/	sì	/
WBC (x10 ³ /mcl)	4,82	3,1	13,61	4,94	7,64	3,88	6,64	10,07	4,52
GR (x10 ⁶ /mcl)	4,65	4,31	4,28	4,06	4,42	4,01	4,23	4,36	3,88
Hb (g/dL)	14,6	13,7	13,5	12,8	14,2	12,8/	13,4	13,9	12,1
Ht	43,1	40,3	40,8	37,2	41,7	37,5	40,3	40,9	36,2
MCV (fI)	92,7	93,5	95,3	91,6	94,3	93,5	95,3	93,8	93,3
MCHC	33,9	34	33,1	34,4	34,1	34,1	33,3	34	33,4
Neu (x10 ³ /mcl)	2,91	1,63	10,04	3,97	4,69	2,57	3,15	6,93	3,32
Neu (%)	60,3	52,5	73,8	80,4	61,4	66,2	47,5	68,8	73,5
GFR	72	88				100			
Creatinina	0,85	0,72				0,64			
Ferritina									
Sideremia									
Terapia Marziale	NO		NO		NO			NO	

Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO
ESAS	NO	NO	NO	NO
Temperatura				
Antibiotici		31/10: 1 AUGMENTIN		
G-CSF	17/10: 2 TEVAGRASTIM	31/10: 1 TEVAGRASTIM	14/11: 1 TEVAGRASTIM	
Note	FX EPATICA ALTERATA		FX EPATICA NORMALE	CIPROXIN E CORTISONE PER ALLERGIA AD AUGMENTIN

Data	24/1	31/1	7/2	14/2	22/2	1/3	8/3	15/3
Ciclo/Giorno	5° ABVD	CTRL	6° ABVD	CTRL	CTRL	7° ABVD	CTRL	CTRL
CT (Si/NO)	Si	/	Si	/	/	Si	/	/
WBC (x10 ³ /mcl)	5,33	3,13	5,72	2,21	7,24	6,29	2,89	15,26
GR (x10 ⁶ /mcl)	4,51	4,17	4,71	4,12	4,28	4,6	3,9	4,54
Hb (g/dL)	14,4	13	14,7	13,1	13,2	14,1	12	13,9
Ht	42,8	39,5	45,1	38,4	40,6	41,8	36	43,5
MCV (fI)	94,9	94,7	95,8	93,2	94,9	90,9	92,3	95,8
MCHC	33,6	32,9	32,6	34,1	32,5	33,7	33,3	32
Neu (x10 ³ /mcl)	1,92	1,23	2,91	1,12	4,18	3,99	1,51	9,49
Neu (%)	36	39,3	50,8	50,6	57,7	63,5	52,3	62,2
GFR	86		79					
Creatinina	0,73		0,79					
Ferritina								
Sideremia								
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO			
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO			
ESAS	NO	NO	NO	NO	NO			
Temperatura								
Antibiotici		31/01: 1 CONF LEVOFLOXACIN A 500 MG						
G-CSF		31/01: TEVAGRASTIM 2 CONF		14/02: TEVAGRASTI M 2 CONF				
Note								

c) Dati neutropenia e trattamento:

Data analisi	Leucociti	Neutrofilii	Neutropenia	CT	G-CSF	Posologia	Antibiotici	FEBBRE	Neutropenia febbrile	PROFILASSI TERAPIA
10-ott	4,82	2,91	G0	ABVD	NO	NO	NO	NO	NO	/
17-ott *	3,1	1,63	G1	CTRL	FILGRASTIM	2 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI PRIMARIA
24-ott	13,61	10,04	G0	ABVD	NO	NO	NO	NO	NO	/
31-ott	4,94	3,97	G0	CTRL	FILGRASTIM	1 FL	AUGMENTIN	NO	NO	PROFILASSI PRIMARIA
07-nov	7,64	4,69	G0	ABVD	NO	NO	NO	NO	NO	/
14-nov	3,88	2,57	G0	CTRL	FILGRASTIM	1 FL		NO	NO	PROFILASSI PRIMARIA
29-nov	10,07	6,93	G0	ABVD	NO	NO	CIPROXIN E CORTISONE PER ALLERGIA	NO	NO	/
24-gen	5,33	1,92	G1	ABVD	NO	NO	NO	NO	NO	/
31-gen	3,13	1,23	G1	CTRL	FILGRASTIM	2 FL	LEVOFLOXACINA	NO	NO	PROFILASSI PRIMARIA
07-feb	5,72	2,91	G0	ABVD	NO	NO	NO	NO	NO	/
14-feb	2,21	1,12	G1	CTRL	FILGRASTIM	2 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI PRIMARIA

* In data 17/10 valori epatico alterati (transaminasi e GPT alte)

d) Valutazione dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) x	BASSO (<10%)
Obiettivo della chemioterapia	Curativo x	Prolungamento della sopravvivenza	Management dei sintomi
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO x (<10%)

Fattori di rischio legati al paziente per NF (PER VALUTAZIONE UTILIZZO IN PROFILASSI)			
Età > 65 anni	NO	Preesistente neutropenia	NO
Metastasi	NO	Basso performance status	NO
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	NO
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	NO
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	NO
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	NO
Hb < 12g/dL	NO	Stadio avanzato tumore	NO

Le Linee Guida NCCN riportano come esistano punti di vista controversi circa l'utilizzo di G-CSF nei pazienti con Linfoma di Hodgkin sottoposti a trattamenti contenenti Bleomicina (ABVD: contiene Bleomicina). Un aumentato rischio di tossicità polmonare è stato riportato in uno studio retrospettivo di 141 pazienti ⁵⁶.

Even et al.⁵⁷ mostra che uno schema ABVD può essere somministrato con sicurezza a dose piena senza il supporto di G-CSF.

Comunque fino al momento in cui non saranno disponibili evidenze contrarie, l'utilizzo in profilassi di G-CSF con ABVD deve essere fatto dopo aver valutato i rischi/benefici per il paziente. Il rischio di neutropenia febbrile legato al trattamento chemioterapico ABVD è intermedio secondo le linee guida NCCN⁵⁸ e EORCT⁵⁹.

L'utilizzo in profilassi primaria, nel caso di trattamento con intento curativo e rischio legato al trattamento intermedio, in soggetto con linfoma viene indicato in linee guida.

Utilizzo Biosimilare?	Sì
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Sì

Caso 3. Anemia e Neutropenia trattata:

a) Dati paziente:

R.M.G, donna, 76 anni

Reparto	EMATOLOGIA		
Nome paziente	R. M.G.	Terapia:	CVP E POI R-BENDAMUSTINA (CVP:Ciclofosfamide 400 mg/mq gg 1,2,3,4,5; Vincristina 2 mg/mq gg 1 R-BENDAMUSTINA: Rituximab gg 0; Bendamustina 120 mg/mq gg 1)
Patologia:	LINFOMA NON HODGKIN (NHL) MARGINALE		

b) Emocromi rilevati:

Data	01-ott	02-ott	03-ott	04-ott	11-ott	19-ott	25-ott	26-ott	07-nov	14-nov
Ciclo/Giorno	1° CVP (GG 1) RICOVERO	1° CVP (GG 2) RICOVERO	RICOVERO	RICOVERO	CTRL	CTRL	2° MABTHERA	2° CVP (GG 1)	CTRL	CTRL
CT (Si/NO)	Si	Si	/	/	/	/	si	Si	/	/
WBC (x10 ³ /mcl)	4,65	3,75	3,65	3,52	4,8	4,35	5,17		4,33	4,32
GR (x10 ⁶ /mcl)	3,8	3,63	3,95	3,63	4,32	4,5	4,75		5,21	5,5
Hb (g/dL)	10	9,5	10,2	9,6	11,4	11,5	12,1		12,9	13,3
Ht	31	29,6	32,5	29,9	34,7	36,5	38,7		40,8	42,5
MCV (fL)	81,6	81,5	82,3	82,4	80,3	81,1	81,5		78,3	77,3
MCHC					32,9	31,5	31,3			31,3
Neu (x10 ³ /mcl)					3,45	3,25	3,9		3,29	2,87

Neu (%)	75,8	73,5	76,7	90,7	71,9	74,6	75,4		75,9	66,4
GFR					101		87			
Creatinina	0,52				0,58		0,66			
Ferritina	123,8									
Terapia Marziale	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO		NO	NO
Trasfusione emazie concentrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO		NO	NO
ESAS					05/10: BINOCRT 40000 1 FL SETTIMANA PER 3 MESI, RITIRATE 4				02/11: RITIRATI 8 BINOCRTI 40000	
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Antibiotici	NO	NO	NO	05/10: 1 BACTRIM 1 AUGMENTIN	NO	NO	NO	NO	NO	NO
G-CSF	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Note	CICLO 200 VIN 1 M G	CICLO 400 (GG 2, 3, 4,5)						FX EPATICA OK	CAMBIO SCHEMA , FA SOLO GG 1	

Data	26-nov	27-nov	28-nov	07-dic	18-dic	19-dic	20-dic	28-dic	08-gen	15-gen	23-gen	24-gen	12-feb
Ciclo/Giorno	3° MABTHERA	1° BENDAMUSTIN A (GG 1)	1° BENDAMUSTIN A (GG 2)	CTRL	4° MABTHERA	2° BENDAMUSTIN A (GG 1)	2° BENDAMUSTIN A (GG 2)	CTRL	CTRL	5° MABTHERA	3° BENDAMUSTIN A (GG 1)	3° BENDAMUSTIN A (GG 2)	CTRL
CT (Si/NO)	Si	Si	Si	/	Si	Si	Si	/	/	Si	Si	Si	/
WBC (x10 ³ /mcl)	4,33		12,83	6,02	4,59			4,16	2,82	1,9			
GR (x10 ⁶ /mcl)	5,6		5,09	5,22	4,74			4,84	4,57	4,54			
Hb (g/dL)	13,2		12,1	12,5	11,6			11,7	11,6	11,6			
Ht	42,4		38,7	39	35,5			36,2	35,4	35,7			
MCV (Fl)	75,7		76	74,7	74,9			74,8	77,5	78,6			
MCHC	31,1	NO EMOCROMO	31,3	32,1	32,7	NO EMOCROMO	NO EMOCROMO	32,3	32,8	32,5	NO EMOCROMO	NO EMOCROMO	
Neu (x10 ³ /mcl)	3,3		11,88	4,76	3,74			3,24	2,04	0,73			
Neu (%)	76,3		92,6	79	81,4			77,9	72,4	38,4			
GFR					0,66	NO	NO		103	97	NO	NO	
Creatinina					87				0,57	0,6			
Ferritina													
Terapia Marziale													
Trasfusione emazie concentrate	NO		NO	NO	NO			NO	NO	NO			
ESAS													
Temperatura	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO				

Antibiotici	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	15/01/2013: CIPROXIN 3 CONF	CIPROXIN 500:25/01 4 CONF 28/01 1 CONF 2 DIE PER 14 GG	BACTRIM 4 CONF
G-CSF										3 TEVAGRASTI M 08/01/2013		
Note						20/12 GG2 BANDAMUSTINA					25/01: BACTRIM 6 CP SETTIMANA PER 3 MESI RITIRATE 2 CONF	

c) Dati anemia e trattamento:

DATA	HB	TERAPIA MARZIALE	ESAs	Posologia	CT	TRASFUSIONI
04-ott	9,6	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	NO, RICOVERO	NO
11-ott	11,4	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	CTRL	NO
19-ott	11,5	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	CTRL	NO
25-ott	12,1	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	Si RITUXIMAB	NO
07-nov	12,9	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	CTRL	NO
26-nov	13,2	NO	EPOETINA ALFA 40000	1 FL SETTIMANA PER 3 MESI	Si RITUXIMAB	NO
08-gen	11,6	NO	NO	NO	CTRL	NO
15-gen	11,6	NO	NO	NO	Si RITUXIMAB	NO

d) Valutazione del trattamento dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Obiettivo della chemioterapia	Curativo	Prolungamento Sopravvivenza x	Management dei sintomi
-------------------------------	----------	-------------------------------	------------------------

ESAs Utilizzata?	Epoetina alfa biosimilare Binocrit 40000 UI	
Biosimilare	Si x	No
Utilizzo ESAs con Hb <10 g/dl?	Si x	No
Dosaggio conforme alle Linee guida?	Si x	

Aumento Hb 1 g/dL dopo 2 settimane?		Si X	No
Se sì, riduzione del dosaggio?		Sì	No
Livelli di Hb dopo 4-6 settimane		07/11/2012: Hb 12,9	
RISPOSTA (aumento di 1g/dL dopo 4 settimane per eritropoietina e 6 per Darbepoietina) X		MANCATA RISPOSTA	
RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Si x	No
	Riduzione del dosaggio (secondo linee guida riduzione 20-25% per eritropoietina e del 40% per darbepoietina)	Sì	No x
MANCATA RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Sì	No
	Modifica posologia?	Sì	No
Raggiunto livello di Hb di 12 g/dL		Si x	No
Se sì, interruzione trattamento?		Sì	No x
Livelli di Hb dopo 8-9 settimane		08/01/2012: Hb:11,6	
RISPOSTA (aumento di 1g/dL) X (Rispetto al valore iniziale)		MANCATA RISPOSTA	
RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	sì	No x
	Riduzione del dosaggio?	Sì	No x
MANCATA RISPOSTA	Continua allo stesso dosaggio?	Sì	No
	Modifica posologia?	Sì	No
Raggiunto livello di Hb di 12 g/dL		Sì	No x
Se sì, interruzione trattamento?		Sì	No
Interrompe il trattamento?		Si x	No
Data interruzione trattamento		Ritirata terapia per 3 mesi di trattamento	

Secondo linee guida NCCN, l'uso di ESAs non è raccomandato in pazienti in terapia chemioterapica con intenti curativi .

Nel caso in esame di un soggetto anziano, dove l'intento è il prolungamento della sopravvivenza, si ricorre all'utilizzo di ESAs secondo quanto previsto dalle linee guida, vale a dire valore di Hb < 10 g/dl, e interrompendo il trattamento dopo 12 settimane, con risposta (aumento di Hb di 1 g/dL), ad un livello di Hb 11,6 g/dL. In questo caso è utilizzato il farmaco biosimilare.

Utilizzo ESAs?	Si, Biosimilare
Utilizzo di G-CSF in contemporanea?	NO
Aderenza alle Linee Guida ?	Si

e) Dati neutropenia e trattamento:

Data analisi	Leucociti	Neutrofilii	Neutropenia	CT	G-CSF	Posologia	Antibiotici	FEBBRE	Neutropenia febbrile	PROFILASSI / TERAPIA
28-dic	4,16	3,24	NO	CTRL	NO	/	NO	NO	NO	/
08-gen	2,82	2,04	NO	CTRL	Si, FILGRASTIM	3 FL	NO	NO	NO	PROFILASSI 1aria
15-gen	1,9	0,73	G3	RITUXIMAB	NO	/	CIPROXIN 3 CONF	NO	NO	
24-gen	NO EMOCROMO			Si, BENDAMUSTINA	NO	/	CIPROXIN E BACTRIM	NO	NO	
12-feb							BACTRIM			

f) Valutazione del trattamento dell'aderenza alle linee guida AIOM:

Rischio di neutropenia febbrile del regime chemioterapico	ALTO RISCHIO (20%)	INTERMEDIO (10-20%) x	BASSO (<10%)
Rischio di neutropenia febbrile associato al paziente	ALTO RISCHIO (20%) x	INTERMEDIO (10-20%)	BASSO (<10%)

Fattori di rischio legati al paziente per NF			
Età > 65 anni	Si	Preesistente neutropenia	NO
Metastasi a livello del midollo	NO	Basso performance status	Si
Precedente radioterapia	NO	Precedente Chemioterapia	Si, CVP
Fx renale ridotta	NO	Fx epatica ridotta	NO
Presenza di infezioni/ferite aperte	NO	Recente chirurgia	NO
Immunodepressione (HIV)	NO	Comorbidità gravi	Si, ALZHEIMER E IPERTENSIONE
Hb < 12g/dL	Si	Stadio avanzato tumore	Si

La paziente viene trattata con filgrastim come **profilassi primaria:**

1. Si valutano i **fattori di rischio legati al trattamento:** La percentuale di rischio legata al trattamento è intermedio (R-Bendamustina)

2. Si valutano i **fattori di rischio legati al paziente:** Secondo lo studio di Lyman et al. del 2005, il risk score correlato al paziente in soggetto con NHL, è calcolato considerando ad alto rischio un soggetto con almeno tre fattori di rischio (età >65 anni, pre trattamento per Hb < 12 g/dl, non profilassi con G-CSF, malattie cardiovascolari, renali, etc)⁶⁰ Inoltre secondo linee guida Asco /EORTC un soggetto >65 anni

con linfoma non Hodgkin e in trattamento chemioterapico è ad alto rischio (>20%):

-Il paziente è donna, più di 65 anni, pre trattamento con ESA per Hb<10 g/dL, non precedente utilizzo di G-CSF, Linfoma non Hodgkin, con ipertensione.

In questo caso l'utilizzo in profilassi è corretto in quanto il soggetto ha un alto rischio di sviluppare neutropenia febbrile.

Utilizzo Biosimilare?	Si
Utilizzo in contemporanea di ESAs?	NO
Utilizzo di G-CSF secondo Linee Guida	Si

7.2 Conclusioni

L'indagine condotta nei reparti di oncologia e di ematologia dell'Azienda USL 12 di Viareggio, su un arco temporale di circa sei mesi, tesa a valutare l'aderenza alle linee guida della gestione dell'anemia e della neutropenia in pazienti onco ematologici, ha permesso di raccogliere un nutrito numero di dati che sono stati analizzati come descritto precedentemente in "Analisi dei casi riscontrati".

I dati relativi ai pazienti che avevano presentato anemia e neutropenia, e per i quali erano stati messi in atto eventuali trattamenti, sono stati quindi valutati alla luce dei criteri presenti nelle Linee Guida, prese come riferimento, al fine di verificare l'aderenza delle scelte terapeutiche intraprese .

Di seguito vengono riportate le tabelle riassuntive delle valutazioni effettuate per il trattamento della anemia (Tabella n.12 e n.13) e della neutropenia (Tabella n.14 e n.15), suddivise per ciascun reparto.

Trattamento dell'anemia:

ANEMIA	INIZIALI	Patologia	LINEA	Schema CT	Non ha fatto terapia per anemia	Riduzione dose ct per anemia	Trasfusioni	Terapia marziale	Esas	Utilizzo secondo Linee Guida
	G.G.	K polmone (NSCLC)	1° LINEA	CBDCA (GG 1) + VINORELBINA (GG 1,8) OGNI 21 GG	Si	NO	NO	Si	EPO ZETA	Si
	D.M.	k vescica	NEOADIUVANTE	METOTREXATO + EPIRUBICINA + CBDCA + VINBLASTINA	Si	NO	Si	Si	EPO ZETA	Si
	D.N.		1° LINEA METASTATICA	CDDP (GG 1) + GEM (GG 1,8)	Si	NO	Si	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	Si
	G.S.	K mammella	ADIUVANTE	PACLITAXEL SETTIMANALE (DOPO 5 FEC)	Si	NO	NO	Si	EPO ZETA	Si

Tabella n. 12 Analisi trattamento anemia nel reparto di Oncologia

ANEMIA	Patologia	INIZIALI	LINEA	Schema Ct	Non ha fatto terapia per anemia	Riduzione dose ct per anemia	Trasfusioni	Terapia marziale	Esas	Utilizzo secondo Linee Guida
	MIELOMA MULTIPLO	C.M.	2° LINEA	LENALIDOMIDE	NO	NO	NO	NO	EPO ZETA	Si
		D.A.			NO	NO	NO	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	Si
	LLC	P.L.		R-BENDAMUSTINA	NO	NO	NO	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	Si
	LINFOMA DI HODGKIN	B.F.	1° LINEA	VBMP	NO	NO	NO	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	Si
	LINFOMA NON HODGKIN MARGINALE	R.M.G.		CVP E POI R-BENDAMUSTINA	NO	NO	NO	NO	EPO ALFA BIOSIMILARE	Si

Tabella n. 13 Analisi trattamento anemia nel reparto di Ematologia

Per quanto riguarda l'anemia, l'analisi dei casi ha evidenziato:

- Un uso delle eritropoietine biosimilari nel 100 % dei casi riscontrati
 - Tutte le prescrizioni sono state orientate verso eritropoietina zeta, Retacrit® o alfa biosimilare, Binocrit®;
- In entrambi i reparti sono stati prediletti i regimi di somministrazione monosettimanale (30000 o 40000 1 fl a settimana), invece che i regimi trisettimanali (10000 tre volte alla settimana);

- In tutti i casi analizzati il trattamento con ESAs è stato iniziato con un livello di Hb < 10 g/dL, come riportato nel piano terapeutico AIFA e nelle linee guida AIOM;
- Le eventuali modifiche di dosaggio non sono state fatte, la posologia è rimasta immutata nel tempo:
 - Riduzione in caso di un aumento di Hb > 2 g/dL in 4 settimane
 - Aumento in assenza di risposta (> 1 g/dL dopo 4 settimane per eritropoietina alfa e 6 settimane per darbepoietina alfa);
- La fine trattamento dopo il raggiungimento di Hb > 12 g/dL è stato rispettato;
- La fine del trattamento dopo 12 settimane, in caso di assenza di risposta è controverso, in quanto, laddove è stato continuato il trattamento oltre le 12 settimane, si è riscontrato un aumento del livello di Hb di 1 g/dL rispetto al valore iniziale senza mai raggiungere il livello di 12 g/dL;
- L'utilizzo di ESAs in pazienti sottoposti a chemioterapia con scopo curativo sarebbe sconsigliato secondo le linee guida. In realtà è stato fatto in:
 - un paziente in adiuvante in oncologia
 - Linfomi in ematologia

Nel primo caso la valutazione dell'aderenza alle linee guida risulta difficile in quanto esistono studi con opinioni contrastanti in merito all'utilizzo in "adiuvante"; in queste situazioni risulta quindi preponderante la professionalità e la capacità gestionale del clinico che pertanto può determinare lo scostamento dagli schemi proposti .

- Secondo linee guida è molto importante valutare il rischio tromboembolico legato al paziente: il medico nei casi in cui ha riscontrato un elevato rischio, ha altresì valutato la sintomatologia connessa all'anemia, l'intento della terapia, l'età e le eventuali malattie cardiovascolari del paziente, per esempio in un caso una paziente aveva avuto un pregresso infarto miocardico.

Alcuni studi clinici indicano come nei pazienti affetti da mieloma multiplo, in trattamento con Lenalidomide, l'utilizzo di ESAs aumenti il rischio tromboembolico. In due dei pazienti analizzati si è presentata questa situazione; tuttavia l'anemia è risultata essere sintomatica con presenza di fattori di rischio e Hb<10 g/dl. Inoltre l'intento del trattamento risultava essere il prolungamento della sopravvivenza, per questo motivo l'utilizzo è stato considerato conforme alle linee guida.

- La valutazione della ferritina e di TSAT prima del trattamento con ESAs non viene effettuato nella maggior parte dei casi, tranne nei pazienti ricoverati presso l'ospedale.

Trattamento della neutropenia:

Patologia	Iniziali	Linea	Schema CT	Non ha fatto	Riduzione dose ct	Febbre	Antibiotici	Profilassi/ Terapia	G-CSF	Utilizzo secondo Linee Guida
				terapia per NEUTROPENIA	per Neutropenia					
K mammella	F.S.	ADIUVANTE	FEC-D	NO	NO	NO	NO	PROFILASSI 2ARIA	PEGFILGRASTIM	Sì
	G.L.			NO	NO	NO	NO	PROFILASSI 2ARIA	PEGFILGRASTIM	Sì
	G.M.			NO	NO	NO	Sì	TERAPIA PROFILASSI 2ARIA	FILGRASTIM E PEGFILGRASTIM	No Sì
	S.R.			NO	NO	NO	Sì	TERAPIA PROFILASSI 2ARIA	FILGRASTIM E PEGFILGRASTIM	Sì
	P.D.		FEC	NO	NO	NO	Sì	TERAPIA PROFILASSI 2ARIA	FILGRASTIM	No Sì
	M.S.		FEC E DOPO DOCETAXEL + CICLOFOSFAMIDE	NO	NO	NO	NO	PROFILASSI 2ARIA	PEGFILGRASTIM	No
	U.D.		DOCETAXEL + CICLOFOSFAMIDE	NO	NO	NO	NO	TERAPIA E PROFILASSI 2ARIA	FILGRASTIM E PEGFILGRASTIM	Sì
k polmone (NSCLC)	P.R.	2° LINEA	DOCETAXEL 75 MG/M2 OGNI 21 GG	NO	NO	Sì	Sì	TERAPIA	FILGRASTIM	Sì

Tabella n. 14 Analisi trattamento neutropenia nel reparto di Oncologia

NEUTROPENIA	Patologia	Iniziali	Linea	Schema CT	Non ha fatto terapia per Neutropenia	Riduzione dose ct per Neutropenia	Febbre	Antibiotici	Profilassi/ Terapia	G-CSF	Utilizzo secondo Linee Guida
	LLC STADIO B	P.M.	2° linea	R - BENDAMUSTINA	Sì	NO	Sì	Sì	TERAPIA E PROFILASSI 2ARIA	FILGRASTIM	Sì
	LINFOMA DI HODGKIN	B.J.	1° LINEA	ABVDa-b	NO	NO	NO	Sì	PROFILASSI 1ARIA	FILGRASTIM	Sì
		B.F.	1° LINEA	VBMp	Sì	Sì	NO	NO	TERAPIA	FILGRASTIM E EPO ALFA	Sì
	LINFOMA NON HODGKIN MARGINALE	R.M.G.	1° LINEA	CVP E POI R-BENDAMUSTINA	NO	NO	NO	Sì	PROFILASSI 1ARIA	FILGRASTIM E EPO ALFA	Sì
LINFOMA NON HODGKIN DLBL CEREBRALE	G.M.	1° LINEA	CVP e poi R-COP	NO	NO	NO	Sì	PROFILASSI 1ARIA	FILGRASTIM	Sì	

Tabella n. 15 Analisi trattamento neutropenia nel reparto di Ematologia

Per quanto riguarda il trattamento della neutropenia, l'analisi critica dei casi ha consentito di osservare quanto di seguito riportato:

- in oncologia si è fatto ricorso a trattamenti sia "in terapia" che in "profilassi 2^{aria}", mai in profilassi 1^{aria};
- in ematologia invece il trattamento è stato fatto, "in terapia", in "profilassi 2^{aria}" e in "profilassi 1^{aria}" (specialmente in donne con NHL di età > 65 anni);
- per quanto riguarda la scelta dei farmaci, i biosimilari sono stati usati:
 - nel 100% dei casi ematologici, dove è stato utilizzato Filgrastim biosimilare, Tevagrastim®;
 - in oncologia è stato utilizzato Filgrastim biosimilare, Tevagrastim® per il trattamento "in terapia" nel 100% dei casi; per il trattamento della profilassi secondaria, tranne che in un caso, si è fatto sempre ricorso all'uso di Pegfilgrastim (Neulasta®);

- in oncologia la maggior incidenza di neutropenia è stata riscontrata in pazienti in trattamento adiuvante per K mammella con FEC o FEC-D;
- in ematologia la maggiore incidenza si è verificata in pazienti in trattamento per linfoma (Hodgkin e non Hodgkin);
- in entrambi i reparti il trattamento con filgrastim in profilassi, è stato effettuato in un numero di gg variabile (da 1 a 8 gg), in tutti i casi inferiore a quello indicato negli studi di comparazione tra filgrastim e pegfilgrastim (10-11 gg).

La valutazione dell'aderenza alle linee guida per quanto riguarda la neutropenia è stata più difficile, essendo necessaria una competenza più clinica dei casi. Le linee guida suggeriscono, in base a studi e meta-analisi, che il trattamento che incide maggiormente nella diminuzione della mortalità e della ospedalizzazione, sia la profilassi primaria, dopo opportuna valutazione dei fattori di rischio correlati al trattamento chemioterapico, al paziente e alla patologia.

Non ci sono invece dati significativi sull'aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati "in terapia" con G-CSF.

Per quanto riguarda l'utilizzo in profilassi, i dati di letteratura non sono concordi nella scelta del farmaco da utilizzare al fine di garantire un ottimale rapporto costo-efficacia e appropriatezza prescrittiva. E' interessante notare che Pegfilgrastim:

- presenta il vantaggio della monosomministrazione, quindi permette una maggiore compliance del paziente;
- non è indicato in soggetti con leucemia mieloide cronica e sindromi mielodisplastiche. Non vi sono dati per l'utilizzo nei bambini e nei soggetti con peso <45 kg;
- ha mostrato un profilo di tossicità analogo a quello del filgrastim;⁷⁹

- vari RCT (Randomized Clinical Trial) riportati in scheda tecnica, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Pegfilgrastim rispetto a Filgrastim in pazienti con neutropenia secondaria a chemioterapia per il trattamento di neoplasie solide (K mammella) ed ematologiche (linfoma). Secondo i dati disponibili non vi sarebbe dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità tra Pegfilgrastim e Filgrastim in termini di profondità e durata della neutropenia, frequenza della neutropenia febbrile, mediana del tempo di risoluzione della neutropenia e durata della neutropenia di grado 4.^{80,81,82,83}

Tutto ciò fa sì che i maggiori costi associati all'uso di Pegfilgrastim e i potenziali vantaggi della mono-somministrazione non siano giustificati da esigenze cliniche pratiche nella quasi totalità dei pazienti. La profilassi o il trattamento della neutropenia febbrile con Filgrastim biosimilare risulta pertanto, a parità di efficacia e di sicurezza, l'approccio più economico; inoltre non vi sono consistenti evidenze di una maggiore efficacia e sicurezza di Pegfilgrastim su Filgrastim e Lenograstim, fatto salvo i casi in cui le ripetute somministrazioni del farmaco comportino una diminuzione della compliance, come ad esempio i regimi altamente neutropenizzanti (rischio di NF >20%).

Secondo l'opinione di Klasterky e Awad, *"pegfilgrastim is definitely not inferior to classical' filgrastim, but 'whether it might be more superior and more cost-effective cannot be derived from the presently available data, but it seems unlikely that major differences do exist."*⁸⁴

Al termine delle osservazioni condotte si può asserire che, in generale, vi è stato un buon livello di aderenza alle Linee Guida di riferimento nella scelta e nell'applicazione dei trattamenti per la risoluzione degli episodi sia di neutropenia che di anemia in entrambi i reparti.

Ciò non di meno sono stati rilevati alcuni scostamenti di seguito evidenziati.

Per quanto riguarda l'anemia si rileva:

- la mancata valutazione del livello di ferritina e TSAT prima del trattamento con eritropoietine, laddove una carenza di questi parametri potrebbe rendere meno efficace il trattamento con i fattori di crescita;
- l'utilizzo di ESAs in pazienti sottoposti a chemioterapia a scopo curativo, non indicato nelle Linee Guida, caso in cui risulta preponderante l'analisi del "caso clinico";
- inoltre potrebbe essere possibile una valutazione dell'impatto economico in caso di sostituzione dei regimi monosettimanali con i regimi trisettimanali.

Per quanto concerne la neutropenia va registrato:

- l'utilizzo in "terapia" dei fattori di crescita granulocitari in pazienti apiretici, non indicato in Linee guida, ma nel quale risulta nuovamente preponderante la valutazione del clinico;
- l'utilizzo in profilassi secondaria di Pegfilgrastim al posto del Filgrastim, conforme dal punto di vista dell'aderenza alle Linee Guida, ma trattamento più costoso e considerato di pari efficacia secondo quanto attualmente messo a disposizione dalla letteratura scientifica.

Le linee guida si confermano un indispensabile strumento nelle valutazioni che sottendono alla scelta e all'utilizzo dei farmaci, senza peraltro dimenticare che in alcuni casi, sulla base di specifiche valutazioni cliniche, vi possono essere discostamenti che devono comunque essere valutati e giustificati.

In questo percorso decisionale il farmacista di reparto potrebbe concorrere con le proprie competenze per il raggiungimento delle scelte terapeutiche migliori sotto ogni profilo.

8. Allegati

Allegato n.1:

Esas presenti nel prontuario terapeutico aziendale (Ausl 12 Viareggio)

EPOIETINA ALFA E BETA	EPREX BINOCRIT	<p>1. Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale. • trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi. <p>2. Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia) ; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione.</p> <p>3. Aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl [6.2 – 8.1 mmol/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini).</p> <p>4. Ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Nel peri-operatorio devono sempre essere seguite le pratiche di buona gestione del sangue.</p>	Indicazioni registrate
	NEORECORMON	<p>1. Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici.</p> <p>2. Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 3-4 settimane.</p> <p>3. Trattamento dell'anemia (Hb <11 g /dL)sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia.</p> <p>4. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], in assenza di carenza di ferro) se le procedure di conservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne o 5 o più unità per gli uomini).</p>	Indicazioni registrate
	EPREX NEORECORMON	<p>- Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri</p> <p>- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti PEDIATRICI con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. - Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti PEDIATRICI in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di</p>	AIFA Allegato 2 Oncologia pediatrica

	<p>trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). Può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti PEDIATRICI, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni.</p>	
	<p>- Trattamento dell'anemia (Hgb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina > 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia.</p> <p>In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hb < 8,5 g/dl) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica</p>	AIFA Allegato 3 Ematologia
	<p>- Sindromi mielodisplastiche (MDS)</p> <p>- Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)</p>	L. 648/96
	<p>Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale • Trattamento dell'anemia grave di origine renale con sintomatologia clinica in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi <p>- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</p> <p>- Retacrit può essere usato per incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).</p>	Indicazioni registrate
	<p>- Sindromi mielodisplastiche (MDS)</p>	L. 648/96
	<p>- Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti.</p> <p>- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.</p>	Indicazioni registrate
	<p>- Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.</p> <p>- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia</p>	Indicazioni registrate
	<p>- Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) nei pazienti adulti</p>	Indicazioni registrate

EPOETINA ZETA	RETACRIT	<p>Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale • Trattamento dell'anemia grave di origine renale con sintomatologia clinica in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi <p>- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</p> <p>- Retacrit può essere usato per incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).</p>	Indicazioni registrate
		- Sindromi mielodisplastiche (MDS)	L. 648/96
EPOETINA TETA	EPORATIO	<p>- Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti.</p> <p>- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.</p>	Indicazioni registrate
DARBEPOETINA ALFA	ARANESP	<p>- Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.</p> <p>- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia</p>	Indicazioni registrate
METOSSIPOLIETILENEGLICOLE - EPOETINA BETA	MIRCERA	<p>- Trattamento dell'anemia <u>sintomatica</u> associata a insufficienza renale cronica (IRC) nei pazienti adulti</p>	Indicazioni registrate

Allegato n.2

Fattori di crescita granulocitari presenti nel prontuario terapeutico aziendale
(Asl 12 Viareggio)

Principio Attivo	Nome Commerciale	Indicazione	
FILGRASTIM/LENOGRASTIM/PEGFILGRASTIM	GRANULOKINE TEVAGRASTIM	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, (...) è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive. Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di 1,0 x 10⁹/l) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia. 	Indicazioni registrate
	MYELOSTIM	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablativa, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT), considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata. Riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 	Indicazioni registrate
	NEULASTA	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche). 	Indicazioni registrate
	GRANULOKINE RATIOGRASTIM MYELOSTIM NEULASTA	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento della neutropenia febbrile da CT (<i>filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim</i>) Neutropenia congenita (<i>filgrastim</i>) Trapianto di midollo osseo (<i>filgrastim, lenograstim</i>) Mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche (<i>filgrastim, lenograstim</i>) Neutropenia HIV correlata o correlata a farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante (<i>filgrastim</i>) 	Indicazione registrata
		<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia (neutrofili < 750/L) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia (<i>Filgrastim e Lenograstim</i>) 	AIFA Allegato 5 Trapianti

9. Bibliografia

1. Gandini A. "Il Farmacista di Reparto "
2. "Il Farmacista di Dipartimento" - Manuale Sifo
3. Bonal J., Il futuro della Farmacia clinica in Europa, Bollettino Sifo 51,3, 2005
4. Bonadonna G. "Medicina Oncologica"
5. Dicato M. et al. "Anemia in cancer " *Annals of Oncology* 21 (Supplement 7): vii167–vii172, 2010
6. Auerbach M et al. "Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial" *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.)
7. Duffaud F et al. "Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib". *J Clin Oncol* 2004;22
8. Motzer RJ et al. "Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma." *JAMA* 2006;295(21):2516-24.
9. Atkins MB et al. "Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma". *J Clin Oncol* 2004;22(5):909-18.
10. Tonelli M et al. "Benefits and harms of erythropoiesis stimulating agents for anemia related to cancer: a meta analysis." *CMAJ* 2009; 180: E62–E71.
11. Minton O et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* CD006704,2008)
12. Leyland-Jones B et al. "Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly non-anemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study" *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960–5972.
13. FDA press release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death.

14. Henke M et al. "Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised double-blind, placebo-controlled trial". *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
15. Bennett CL et al. "Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoietin administration for the treatment of cancer-associated aemia." *JAMA* 2008; 299: 914–924.
16. Bohlius J et al. « Recombinant human erythropoietin stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials." *Lancet* 2009; 373: 1532–1542.
17. Glaspy J et al. "Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes." *Br J Cancer* 2010; 102: 01–35.
18. Smith TJ et al. "2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline". *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
19. www.aiom.it
20. Crawford J et al. "ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications". *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v248-251.
21. Aapro MS et al. "European Organisation for Research and Treatment of Cancer.2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
22. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Myeloid Growth Factors. Version 1.2012.
23. American Society of Clinical Oncology, *J Clin Oncol* 1994; 2471-2508.
24. Kuderer NM et al. Impact of primary prophylaxis with Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult

cancer Patients receiving chemotherapy: a Systematic Review". J Clin Oncol. 25:3158-2007

25. Gerlier et al. "The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma" BMC Cancer 2010, 10:642;

26. Engert A et al. "Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP – 14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's Lymphoma: results of a phase II study." Haematologica 91:546,2006

27. Siena S et al. "Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy" J.Clin Oncol. 18:1360,2000

28. Weaver CH et al. "Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: A randomized dose escalation trial of filgrastim." Br J Haematol 100:335, 1998

29. Gianni AM et al. "Granulocyte – macrophage colony stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation . " Lancet 2:580,1989

30. Schwartzberg LS et al. "Peripheral blood stem cells mobilization by chemotherapy with or without recombinant human granulocyte colony – stimulating factor. " J Hematother 1:317, 1992

31. Beyer J et al. "Hematopoietic rescue after high – dose chemotherapy using autologous peripheral – blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison . J Clin Oncol 13:1328, 1995

32. Schmitz N et al. " Randomized trial of filgrastim – mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients". Lancet 347: 353, 1996

33. Direttiva 2003/63/CE e Direttiva 2004/27/CE

34. Weise et al., Nature Biotechnology, Agosto 2011

35. Cancer and Chemotherapy induced Anemia –The NCCN Guidelines - Version 2.2012

36. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 - Annex to guideline on similar biological medicinal products containing

biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.

37. Aifa – Concept Paper Biosimilari – 1 agosto 2012

38. Regione Toscana. Delibera n. 592 del 07.06.2010

39. S.Barni et al. "L'anemia in oncologia" 2009

40. Tafuri A. "Uso dei fattori di crescita in ematologia: Quando e per chi?"

41. Am J Kidney Dis 1999; 33:821-8

42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – "Cancer and chemotherapy induced anemia"- Version 2.2012;

43. Rizzo J.D. et al. "American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer", Update 2010;

44. Pirker et al. J Clin Oncol 2008; 26:2342-2349;

45. Grote et al. J Clin Oncol 2005; 23:9377-9386;

46. Crawford j.et al. "Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer." N Engl J Med 1991;325:164-70.

47. Viret F. et al. "G-CSF en Oncologie" Bull Cancer 2006; 93:463-71.

48. Romieu G et al. "Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: a randomized phase 2 trial". Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:64-72.

49. Cardenal F et al. Randomized Fase III study of gemcitabine-cisplatino vs etoposide cisplatino in the treatment of locally advanced or metastatic nslc J Clin Oncol 1999;17:12-18;

50. Gohil S et al." Comparison of rates of febrile neutropenia using FEC100/Docetaxel100 chemotherapy in breast cancer patients with and without primary GCSF prophylaxis". National Cancer Research Institute Cancer Conference, 4-7 October, Birmingham, UK, 2009

51. Head J et al. "Rates of neutropenic sepsis with the use of adjuvant FEC100- Docetaxel (FEC100-T) chemotherapy in high-risk nodepositive

patients with early breast cancer; a UK perspective". National Cancer Research Institute Cancer Conference, 5–8 October, Birmingham, UK; 2008.

52. Roché H. et al. « Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patient" ; The FNCLCC PACS 01 Trial J Clin Oncol 2006 ; 24 :1-8 ;

53. Rummel MJ et al. "Bendamustina plus rituximab is effective and has a toxicity profile in the treatment of mantle cell and low grade non Hodgkin' Lymphoma" J.Clin Oncol. 2005

54. Rummel MJ et al. "Efficacy and safety of bendamustine and rituximab in the treatment of indolent and mantle cell lymphoma in older patients" J Clin Oncol 2008

55. Rummel MJ et al. "Bendamustina plus rituximab is superior in respect of progression free survival and cr rate when compared to chop plus rituximab as first – line treatment with advanced , follicular, indolent, and mantle cell lymphoma: final results of a randomized phase III study of the Stil (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) Blood 2009;

56. Martin WG et al. "Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma". J Clin Oncol 2005;23:7614– 7620.

57. Evens AM et al. "G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis." Br J Haematol 2007;137:545–552.

58. Younes A. et al. "ABVD with Pegfilgrastim support in newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: Long term safety and efficacy result of a phase – II study" . Blood 2005

59. Silvestri F et al. "The role of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in maintaining dose intensity during conventional-dose chemotherapy with ABVD in Hodgkin's disease". Tumori 1994;80:453– 8;

60. Lyman et al. "Risk model for predicting Chemotherapy- Induced Neutropenia" *The Oncologist* 2005; 10:427-437.
61. Seidenfeld J et al. " Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment" *Comparative Effectiveness Review No.3*.
62. Bennett CL et al. "Thalidomide- and Lenalidomide- associated thromboembolism among patients with cancer". *JAMA* 296:2558-2560, 2006
63. Gisselbrecht C et al. " Placebo-controlled phase III study of Lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration." *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25:289–300.
64. Timmer-Bonte JN et al. "Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study". *J Clin Oncol* 2005;23:7974–7984.
65. Trillet-Lenoir V et al. "Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy." *Eur J Cancer* 1993;29A:319–324.
66. Vogel CL et al. "First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study". *J Clin Oncol* 2005;23:1178–1184.
67. Chevallier B et al. "Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer". *J Clin Oncol* 1995;13:1564–1571.
68. Gatzemeier U et al. "Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study". *Am J Clin Oncol* 2000;23:393–400.

69. Pettengell R et al. "Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non- Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial". *Blood* 1992;80:1430–1436.
70. Bui BN et al. "Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity". *J Clin Oncol* 1995;13:2629–2636.
71. Lyman GH et al. "The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia". *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:129–146.
72. Smith TJ et al. "2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline". *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205.
73. Lyman GH . "Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models". *Oncology (Williston Park)* 2003;17:8– 13.
74. Crawford J et al. "Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management". *Cancer* 2004;100:228–237.
75. Greil R et al., "Hematopoietic growth factor: ESMO recommendations for the applications" *Ann Oncol* 19 (Suppl 2), 2008.
76. Hughes WT et al. "2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer". *Clin Infect Dis* 34:730,2002
77. Osby et al. "Chop is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: Results from a Nordic Lymphoma Group randomized trial"; *Blood* 2003
78. Staber PB et al. "Fixed dose single administration of Pergfilgrastim vs Daily Filgrastim in patients with haematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation". *Bone Marrow Transplant* 35: 889,2005

79. Younes et al. "Long term safety and efficacy of single administration of a fixed dose pegfilgrastim (Neulasta) in inducing neutrophil count recovery after ABVD chemotherapy in patient with Hodgkin lymphoma" ASH 2004
80. Holmes FA et al. "Blinded randomised multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high risk stage II or stage III/IV breast cancer." J Clin Oncol. 2002; 20:727-31
81. Green MD et al. "A randomised double blind multicenter phase II study fixed dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy". Ann Oncol 2003; 14:29-35
82. Vose JM et al. "Randomised multicenter open label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma". J Clin Oncol 2003; 21:514-9
83. Vose J et al. "Single-dose pegfilgrastim is as effective as daily filgrastim following ESHAP chemotherapy for subjects with non-Hodgkin's or Hodgkin's lymphoma: results of a randomized, open-label study". Clin Oncol. 2003 Feb 1; 21(3):514-9
84. Klastersky J and al. "Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors Do we have a choice?." Crit Rev Oncol Hematol 2010;
85. Clark OA et al. "Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials". J Clin Oncol 2005; 23:4198-4214.
86. Berghmans T et al. "Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis." Support Care Cancer 2002; 10:181-188.

Vorrei dire grazie e dedicare la mia tesi

A tutto il personale dei reparti di Oncologia ed Ematologia dell'Ospedale Versilia, la Dott.ssa Lambelet, il Dott. Amoroso, tutti i medici ed il personale infermieristico di entrambi i reparti, grazie per tutta la disponibilità dimostrata;

Alla Dott.ssa Baccelli, per la gentilezza e il tempo a me dedicato;

Alla Prof.ssa Breschi, per l'aiuto e la presenza in tutti questi anni;

A tutto il personale dell'UOC farmaceutica della Ausl12 Viareggio, farmacisti, amministrativi, tecnici e magazzinieri, in particolare Fabio e Verginia, compagni di mille risate;

Alle "Bimbe" dello sportello, ambiente fantastico, spero di poter lavorare ancora con voi;

Al Dott. Grossi, per essere stato un esempio di correttezza e professionalità durante tutto il tirocinio presso l'ospedale Versilia;

Al Dott. Annale, grazie per l'aiuto, la disponibilità e gentilezza dati durante tutti questi quattro anni di specializzazione, specialmente nella stesura della tesi, e per l'entusiasmo e l'ottimismo che mette in tutto quello che fa;

Alla mia tutor non ufficiale, Chiara, grazie per tutte le cose condivise, perché oltre ad una collega ho trovato un'amica, quindi come dice il detto, "chi trova un amico trova un tesoro";

Ai miei genitori, forza ed esempio della mia vita, grazie per tutto quello che mi avete insegnato, per l'amore e per credere in me così tanto;

Alla mia super nonna, nessuno ne ha una così speciale;

Alla tutta la mia famiglia, bella numerosa;

A Federica, la mia sorellina, sei sempre presente anche quando sei a migliaia di chilometri di distanza e ci separa un oceano;

A tutti i miei amici, in particolare, Valentina, Claudia, Fabiana, Yoh, Lucia e Ida, grazie per esserci state, avermi sopportato e soprattutto aiutato sia nei momenti sì, ma soprattutto in quelli no, che ce ne sono stati;

A Mauro, mi ha fatto crescere e spero che in qualche modo rimanga sempre nella mia vita;

A me, per non aver mollato ed essermi data un'opportunità;

A chi mi guarda da lassù e so che mi ha aiutato di certo;

Ad Ugliano, perché dopo il terremoto possa tornare il mio "mondo parallelo" di nuovo..

"Il segreto non è prendersi cura delle farfalle, ma prendersi cura del giardino affinché le farfalle vengano da te" (M.Quintana)