

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE E TERAPIE CELLULARI

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione TRAPIANTI E TERAPIE CELLULARI, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dalla Dott.ssa Cristina Skert, dalla Prof.ssa Cristina Tecchio e dalla Dott.ssa Francesca Elice il 25/8/2025 (*prima versione*) e il 23/9/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1. Glossario.....	pag. 7
2. Gruppo di lavoro.....	pag. 10
3. Scopo e destinatari.....	pag. 11
4. Razionale e dati di attività.....	pag. 11
5. Aspetti organizzativi generali I: distribuzione e caratteristiche dei Centri Trapianto Regionali	pag. 17
6. Aspetti organizzativi generali II: le fasi clinico-organizzative del processo trapiantologico e diagramma di flusso della LIDTR	pag. 19
6.1 Presentazione del paziente.....	pag. 19
6.2 Conferma dell'indicazione trapiantologica.....	pag. 19
6.3 Valutazione iniziale di idoneità del paziente.....	pag. 19
6.4 Pianificazione della procedura trapiantologica e preparazione del paziente.....	pag. 20
6.5 Diagramma di flusso della LIDTR	pag. 20
7. Aspetti organizzativi e fasi del trapianto autologo di CSE.....	pag. 21
7.1 Presentazione del paziente e condivisione dell'indicazione con il PT.....	pag. 21
7.2 Valutazione iniziale di idoneità del paziente.....	pag. 21
7.3 Colloquio informativo iniziale.....	pag. 22
7.4 Esecuzione del work-up clinico-laboratoristico.....	pag. 22
7.5 Valutazione di idoneità finale e colloquio pre-trapianto.....	pag. 24
7.6 Fase trapiantologica.....	pag. 25
7.7 Indicazioni e regimi di condizionamento.....	pag. 25
8. Aspetti organizzativi e fasi del trapianto allogenico di CSE.....	pag. 27
8.1 Presentazione del paziente e condivisione dell'indicazione con il PT.....	pag. 27
8.2 Valutazione iniziale di idoneità del paziente.....	pag. 27
8.3 Colloquio informativo iniziale.....	pag. 28
8.4 Ricerca, selezione e gestione del donatore di CSE.....	pag. 28
8.4.1 La ricerca e i criteri di scelta del donatore di CSE.....	pag. 28
8.4.2 Identificazione e selezione del donatore familiare HLA-compatibile/aploidentico	pag. 29
8.4.3 Identificazione e selezione di un donatore familiare minorenne.....	pag. 30
8.4.4 Attivazione, identificazione e selezione del donatore da Registro (MUD).....	pag. 31
8.4.5 Selezione della fonte di CSE da donatore familiare o da Registro (MUD).....	pag. 32

8.4.6 Attivazione, identificazione e selezione di unità di cordone ombelicale.....	pag. 33
8.4.7 Programmazione del work-up e procedura di donazione da donatore familiare HLA-compatibile o aploidentico.....	pag. 33
8.4.8 Programmazione del work-up e procedura di donazione da donatore non consanguineo da Registro.....	pag. 34
8.4.9 Work-up e rilascio dell'unità cordonale.....	pag. 35
8.5 Esecuzione del work-up clinico-laboratoristico e valutazione di idoneità finale del paziente.....	pag. 35
8.6 Riesame e validazione del Programma Trapianto.....	pag. 36
8.7 La fase del trapianto.....	pag. 37
8.7.1 I regimi di condizionamento: tipologie, intensità ed indicazioni	pag. 37
8.7.2 La reinfusione delle CSE allogeniche.....	pag. 41
8.7.3 Il periodo post-reinfusione: la fase di aplasia, l'attecchimento e la dimissione	pag. 41
9. Aspetti organizzativi, indicazioni e fasi delle Terapie Cellulari avanzate (CAR-T).....	pag. 42
9.1 Terapie CAR-T approvate e indicazioni.....	pag. 42
9.2 Le fasi della terapia con cellule CAR-T.....	pag. 43
9.2.1 Presentazione del paziente, valutazione indicazioni e idoneità iniziale a CAR-T (fase 1).....	pag. 44
9.2.2 Linfocitoferesi (fase 2).....	pag. 44
9.2.3 Trasporto dei linfociti, produzione delle CAR-T e terapia bridge (fasi 3-6).....	pag. 45
9.2.4 Trasporto dal sito produttore al Centro Infusore (fase 7).....	pag. 45
9.2.5 Trasporto dal sito produttore al Centro Infusore (fase 8).....	pag. 45
10. Aspetti specifici del trapianto di CSE e delle Terapie Cellulari avanzate: la gestione delle complicanze.....	pag. 46
10.1 Complicanze tossiche/inflammatorie del trapianto autologo e allogenico di CSE	pag. 46
10.1.1 Complicanze del tratto gastrointestinale.....	pag. 46
10.1.2 Complicanze dell'apparato respiratorio/polmone.....	pag. 48
10.1.3 Complicanze neurologiche.....	pag. 49
10.1.4 Complicanze muscolo-scheletriche.....	pag. 50
10.1.5 Complicanze cardiovascolari.....	pag. 51
10.1.6 Complicanze endocrine.....	pag. 53
10.1.7 Neoplasie secondarie (escluse le PTLT).....	pag. 53
10.2 Le complicanze infettive.....	pag. 54

10.2.1 La profilassi anti-infettiva.....	pag. 55
10.2.2 La profilassi antibatterica.....	pag. 55
10.2.3 La profilassi anti-fungina.....	pag. 56
10.2.4 La profilassi anti-virale.....	pag. 56
10.2.5 La gestione delle infezioni batteriche: terapia empirica di prima/seconda linea o mirata.....	pag. 57
10.2.6 La terapia di de-escalation e la gestione delle colonizzazioni o infezioni da germi MDR.....	pag. 59
10.2.7 Terapia della diarrea associata a Clostridium difficile.....	pag. 60
10.2.8 Gestione delle infezioni CVC-correlate.....	pag. 60
10.2.9 La gestione delle infezioni fungine.....	pag. 61
10.2.10 Diagnosi di Infezione Fungina Invasiva (IFI).....	pag. 61
10.2.11 Terapia antifungina.....	pag. 62
10.2.12 La gestione delle infezioni virali: CMV.....	pag. 63
10.2.13 Monitoraggio dell'infezione da CMV.....	pag. 64
10.2.14 Profilassi e terapia dell'infezione da CMV.....	pag. 64
10.2.15 L'infezione da CMV refrattaria/resistente.....	pag. 66
10.2.16 La gestione delle infezioni virali: EBV.....	pag. 66
10.2.17 Terapia di altre infezioni virali.....	pag. 67
10.2.18 Le vaccinazioni post-trapianto allogenico di CSE.....	pag. 69
10.3 La GVHD acuta.....	pag. 70
10.3.1 Incidenza e fattori di rischio della GVHD acuta.....	pag. 70
10.3.2 Manifestazioni cliniche, diagnosi e grado di severità.....	pag. 70
10.3.2a Organi bersaglio e diagnosi.....	pag. 70
10.3.2b La stadiazione ed il grado di severità.....	pag. 71
10.3.3 La profilassi della GVHD.....	pag. 73
10.3.4 La terapia di prima linea della GVHD acuta.....	pag. 76
10.3.5 La terapia della GVHD acuta resistente/refrattaria.....	pag. 77
10.4 La GVHD cronica.....	pag. 80
10.4.1 Incidenza e fattori di rischio.....	pag. 80
10.4.2 Manifestazioni cliniche, diagnosi e grado di severità.....	pag. 81
10.4.2a La diagnosi.....	pag. 82
10.4.2b La stadiazione ed il grado di severità.....	pag. 85

10.4.3 La profilassi della GVHD cronica.....	pag. 89
10.4.4 La terapia di prima linea.....	pag. 89
10.4.5 Valutazione di risposta e prosecuzione della terapia immunosoppressiva	pag. 90
10.4.6 La terapia di II linea (GVHD cronica steroide-refrattaria/dipendente) e linee successive.....	pag. 92
10.4.7 Gestione e trattamento topico di alcune specifiche localizzazioni da GVHD cronica.....	pag. 97
10.4.8 Diagramma di flusso della terapia della GVHD cronica steroide R/R o dipendente.....	pag. 98
10.4.9 Terapia ancillare e interventi di supporto.....	pag. 99
10.5 Le sindromi da disfunzione endoteliale e la cistite emorragica.....	pag. 100
10.5.1 La sindrome da ostruzione sinusoidale epatica (SOS/VOD).....	pag. 102
10.5.1a Diagnosi e <i>grading</i>	pag. 103
10.5.1b Profilassi e terapia.....	pag. 105
10.5.2 La cistite emorragica.....	pag. 105
10.5.2a La cistite emorragica: caratteristiche cliniche e diagnosi.....	pag. 106
10.5.2b La cistite emorragica: profilassi e terapia.....	pag. 106
10.6 Graft failure (GF) e <i>poor graft function</i> (PGF).....	pag. 107
10.6.1 Definizione ed incidenza.....	pag. 107
10.6.2 Valutazione dell' <i>engraftment</i> e diagnosi.....	pag. 108
10.6.3 Profilassi e terapia.....	pag. 108
10.7 Sindrome da attivazione macrofagica post-trapianto.....	pag. 109
10.7.1 Definizione e incidenza.....	pag. 109
10.7.2 Clinica e diagnosi.....	pag. 109
10.7.3 Terapia della MAS/HLH post-trapianto.....	pag. 110
10.8 Tossicità e complicanze delle cellule CAR-T.....	pag. 111
10.8.1 Complicanze infettive post-CAR-T.....	pag. 111
10.8.1a La profilassi e la terapia anti-infettiva post-CAR-T.....	pag. 113
10.8.2 Sindrome da rilascio di citochine (CRS): definizione e <i>grading</i>	pag. 113
10.8.2a CRS: profilassi e trattamento.....	pag. 114
10.8.3 ICANS: definizione e <i>grading</i>	pag. 115
10.8.3a ICANS: profilassi e trattamento.....	pag. 116
10.8.4 IEC-HS: definizione e <i>grading</i>	pag. 117

10.8.4a IEC-HS: trattamento.....	pag. 119
10.8.5 Disordini motori dopo trattamento con cellule CAR-T BCMA-specifiche.....	pag. 120
10.8.6 ICAHT: definizione e <i>grading</i>	pag. 120
10.8.6a ICAHT: trattamento.....	pag. 121
10.8.7 Aplasia della linea B, ipogammaglobulinemia e infezioni.....	pag. 121
10.8.8 Secondarie neoplasie.....	pag. 121
11. Follow-up post-trapianto di CSE e cellule CAR-T.....	pag. 121
12. Aspetti organizzativi e assistenziali generali.....	pag. 124
13. Modalità di diffusione.....	pag. 125
14. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori.....	pag. 125
15. Verifiche, revisioni, raccolta dati.....	pag. 125
16. Bibliografia.....	pag. 126

1. Glossario

ALL/AML	Acute myeloid leukemia/acute lymphoblastic leukemia
AIEOP	Associazione Italiana Oncoematologia Pediatrica
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AOUIV	Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona
AOUP	Azienda Ospedale Università Padova
ATG	Anti-thymocyte globulin
ATMP	Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate
AULSS	Azienda Unità Locale Socio-Sanitaria
BM	Bone marrow
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T cell
CB	Cord blood
CD	Centro Donatori
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplantation
CIC	Centre Identification Code
CMML	Leucemia mielomonocitica cronica
CNI	Inibitori della calcineurina
CNS/CNT	Centro Nazionale Sangue/Centro Nazionale Trapianti
CSA	Ciclosporina A
CSE/TCSE	Cellule staminali emopoietiche/Trapianto di CSE
CP	Centro Prelievi
CRS	Cytokine Release Syndrome
CT	Centro Trapianto/i
CVC	Catetere Venoso Centrale
CVD	Cardiovascular Disease
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
DPT	Direttore Programma Trapianto
DSA	Donor Specific Antigen
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
ECP	Extracorporeal photopheresis

EDS	Sindrome da disfunzione endoteliale
EFI	European Federation for Immunogenetics
EMA	European Medicine Agency
EORTC	European Organization for Research Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FE	Frazione eiezione
FIL	Federazione Italiana Linfomi
GF	Graft Failure
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
GVHD	Graft-versus-host Disease
GVL/GVT	Graft versus leukemia/Graft versus tumor
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Score
HD	Hodgkin Disease
IBMDR	Italian Bone Marrow Donor Registry
ICANS	Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome
ICAHT	Immune effector Cell Associated Hematotoxicity
IFI	Invasive fungal infection
IEC-HS	Immune effector Cell Associated Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome
IOV	Istituto Oncologico Veneto
IRCSS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ITCBN	Italian Cord Blood Network
JACIE	Joint Accreditation Committee-ISCT EBMT
MAC	Myeloablative conditioning
MAS/HLH	Sindrome d'attivazione macrofagica/linfocitocitosi emofagocitica
MDR	Multidrug Resistance
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MDS/MPN	Sindromi mielodisplastiche/neoplasie mieloproliferative
MM	Mieloma multiplo
MUD/MRD	Matched Unrelated Donor/Matched Related Donor

NIH	National Institute of Health
NHL	Non Hodgkin lymphoma
OPT	Ortopantomografia
PGF	Poor Graft Function
PBSC	Peripheral Blood Stem Cell
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
PRES	Posterior Encephalopathy Reversible Syndrome
PT	Programma Trapianto/i
PTC	Programma Trapianto Congiunto
pTCY	Post-transplant Cyclophosphamide
PTLD	Post-transplant Lymphoproliferative Disease
PTM	Programma Trapianto Metropolitano
RC	Remissione completa
RIC	Reduced Intensity Conditioning
SCO	Sangue Cordone Ombelicale
SIDEM	Società Italiana di Emaferesi
SIE	Società Italiana Ematologia
SIMT	Servizio Immuno-Trasfusionale
SIMTI	Società Italiana Medicina Immunotrasfusionale
SOS	Sinusoidal Obstruction Syndrome
TAC	Tacrolimus
TBI	Total body Irradiation
TCSE	Trapianto di CSE
TE	Tissue Establishment
TNC	Total Nucleated Cell
TRM	Transplant Related Mortality
UOC	Unità Operativa Complessa
VOD	Veno-occlusive disease
WHO	World Health Organisation

2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Cristina Skert	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Direttore Co-coordinatore Commissione, Direttore PTM Veneto	cristina.skert@aulss3.veneto.it
Cristina Tecchio	Unità di Ematologia, AOUI Verona	Professore Associato, Dirigente Medico, Co-coordinatore Commissione, Direttore PTC Verona	cristina.tecchio@univr.it
Francesca Elice	UOC Ematologia, AULSS8 Berica, Vicenza	Dirigente Medico Co-coordinatore Commissione, PT Vicenza	francesca.elice@aulss8.veneto.it
Francesca Carobolante	UOC Ematologia, AULSS3 Serenissima, Mestre-Venezia	Dirigente Medico, PTM Veneto	francesca.carobolante@aulss3.veneto.it
Silvia Imbergamo	UOC Ematologia, AOU Padova	Dirigente medico, PTM Veneto	silvia.imbergamo@aopd.veneto.it
Alessandra Sperotto	UOC Oncoematologia, IOV Castelfranco Veneto (TV)	Dirigente medico, Direttore PT Padova IOV	alessandra.sperotto@iov.veneto.it
Marta Stanzani	UOC Ematologia, AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso	Dirigente medico, Direttore PT Treviso	marta.stanzani@aulss2.veneto.it
Dario Schiavo	UOC Ematologia, AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso	Dirigente medico, PT Treviso	dario.schiavo@aulss2.veneto.it

3. Scopo e destinatari

Lo scopo del documento è di assicurare il percorso corretto del processo trapiantologico sia utilizzando cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe che allogeniche. Tale processo include:

- l'indicazione al trapianto e al tipo di trapianto;
- la valutazione dell'eleggibilità del paziente alla procedura;
- la selezione del donatore;
- la scelta della piattaforma trapiantologica (regime di condizionamento e profilassi della GVHD) in base alle caratteristiche del paziente, della malattia di base e del donatore.

Un altro obiettivo è di porre le basi per un efficiente sistema di rete dei Centri Trapianto per pazienti adulti nella Regione Veneto, in modo da garantire a ciascun paziente la procedura indicata con l'adeguata tempistica richiesta dal programma terapeutico.

I professionisti interessati sono i medici specialisti Ematologi e gli infermieri professionali dei Centri Trapianto presso le UOC di Ematologia di riferimento (I livello), i servizi di Ematologia di II e III livello integrati o meno in reparti di Medicina/Oncologia, e i biologi/patologi/medici laboratoristi/farmacisti/psicologi delle strutture coinvolte nelle procedure diagnostiche e di supporto per tale attività nella Regione Veneto.

La popolazione di riferimento è rappresentata da soggetti adulti e adolescenti di età >17 anni con indicazione all'esecuzione della procedura trapiantologica. In casi selezionati ed in presenza di specifici protocolli, alcuni pazienti di età borderline potrebbero essere riferiti ai Centri Trapianto per adulti anche se di età <17 anni (16-17 anni).

4. Razionale e dati di attività

Il trapianto autologo o allogenico consiste nell'infusione di CSE raccolte dal paziente stesso o da donatore previa somministrazione di un regime di condizionamento chemio e/o radioterapico. Le CSE manipolate in modo complesso, "ingegnerizzate", vengono definite Terapie Cellulari Avanzate, per le quali, le indicazioni non sono per terapia di I linea e sono dettagliate nel paragrafo dedicato.

Il Trapianto di CSE trova oggi indicazione come completamento del programma terapeutico di I linea in molte patologie oncoematologiche; quindi, deve essere considerato e programmato già alla diagnosi in base alla patologia di base, all'eleggibilità del paziente, alla tipologia della procedura e all'adeguata tempistica. Tale procedura può essere valutata anche nell'ambito di una terapia di II linea. Le indicazioni al trapianto di CSE, secondo le attuali linee guida per patologia, per le quali si rimanda anche alle specifiche LIDTR, sono riassunte nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Indicazioni al trapianto autologo e allogenico di CSE

Diagnosi	Indicazioni trapianto autologo	Indicazioni trapianto allogenico
Leucemia linfoblastica acuta/Linfoma linfoblastico RC 1 alto rischio [^] Leucemia linfoblastica acuta/Linfoma linfoblastico > RC 2		X
Leucemia mieloblastica acuta RC 1 rischio alto ed intermedio ^{^o} Leucemia mieloblastica acuta RC 1 rischio favorevole MRD-driven ^{^o} Leucemia mieloblastica acuta $\geq$ RC 2		X
Leucemia mieloide cronica in II fase cronica, intolleranza/resistenza a più TKI Mielofibrosi rischio intermedio 2, alto e molto alto (DIPSS/DIPSS+) o rischio alto, molto alto ed intermedio (MIPSSv2)* Leucemia mieloide cronica atipica		X
Mielodisplasia rischio alto e molto alto (R-IPSS) ^{^^} ; rischio moderato-alto, alto e molto alto (M-IPSS): Mielodisplasia trasfusione-dipendente		X
MDS/MPN tipo CMML (secondo score di rischio)		X
Linfoma Non Hodgkin	X ^{oo}	X ^{**}
Linfoma di Hodgkin	X ^{**}	X ^{**}
Leucemia linfatica cronica		X ^{**}
Mieloma Multiplo	X	X ^{**}
Anemia Aplastica Severa		X
Errori congeniti immunologici §		X
Errori congeniti metabolici §		X
Anemia di Fanconi		X
Emoglobinopatie		X

^Ad eccezione di diversa indicazione nell'ambito di trial clinici.

°Le categorie di rischio molecolari vengono considerate con i fattori di rischio clinico (es RC dopo II induzione, malattia extramidollare, iperleucocitosi) che possono influenzare la definizione di rischio complessivo.

*Nel rischio intermedio l'approccio va personalizzato e valutato con il referente di patologia

^^ rischio basso/intermedio se: citogenetica sfavorevole, aumento cellule blastiche del 50%, cellule blastiche in BM>15%, severa citopenia, fabbisogno trasfusionale>2 unità di emazie al mese per 6 mesi

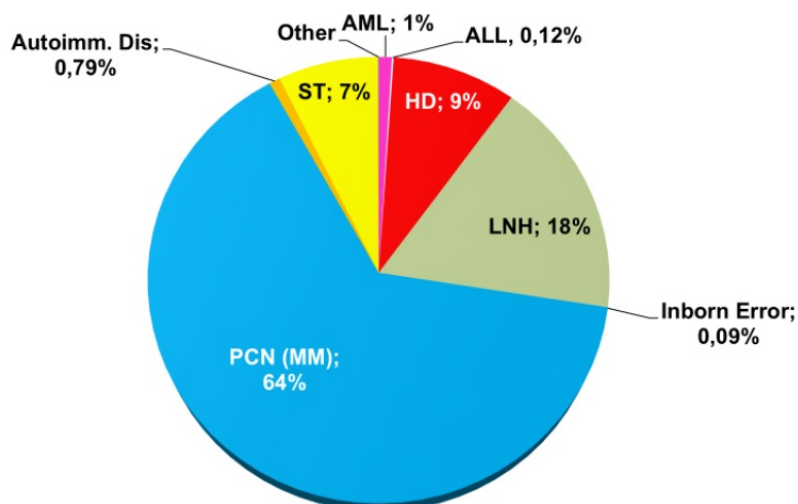
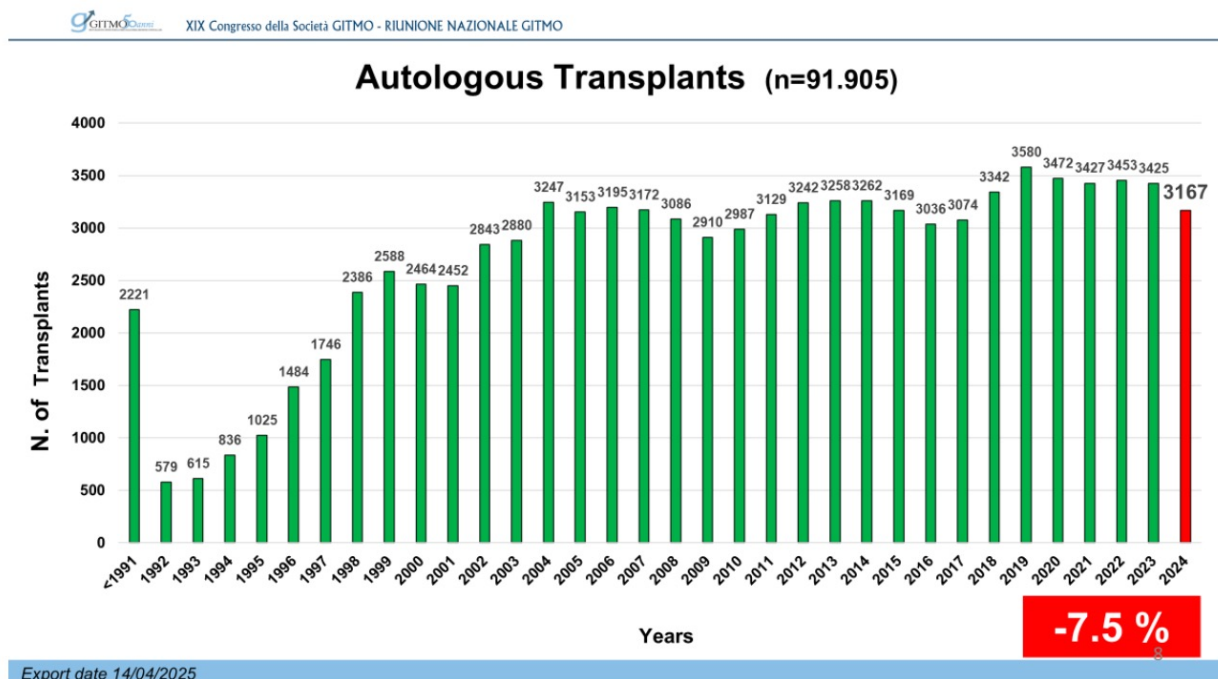
°° in base a tipologia di Linfoma non Hodgkin secondo linee guida e relativa LIDTR

**non in prima linea e secondo linee guida e relativa LIDTR; § trapianto in età pediatrica salvo rare forme di errori congeniti del metabolismo (es. leucodistrofie) ad esordio tardivo e quindi con possibile trapianto in età adulta.

L'attività di trapianto allogenico di CSE e di terapie cellulari avanzate, CAR-T in particolare, è in incremento, mentre sono in riduzione le procedure autologhe, come evidenziato dal report del GITMO aggiornato al 2025¹, che riporta i dati degli 87 Programmi Trapianto italiani (64 con accreditamento per allogenico) e dei 45 Centri CAR-T (**Figure 1-3**). Tali variazioni di attività sono dovute a:

- miglioramento della tecnologia trapiantologica con aumento delle indicazioni per minori limitazioni legate ad età e comorbidità per quanto riguarda le CSE allogeniche e le terapie cellulari avanzate;
- incremento di nuovi farmaci che sostituiscono e/o rappresentano valide alternative al trapianto autologo per i linfomi non Hodgkin ed il mieloma multiplo in particolare.

Figura 1. Trapianto autologo di CSE: attività ed indicazioni in Italia



Disease	%
MM	64
NHL	18
HD	9
ST	7
AML	1
AD	0,8

Figura 2. Trapianto allogenico di CSE: attività ed indicazioni in Italia

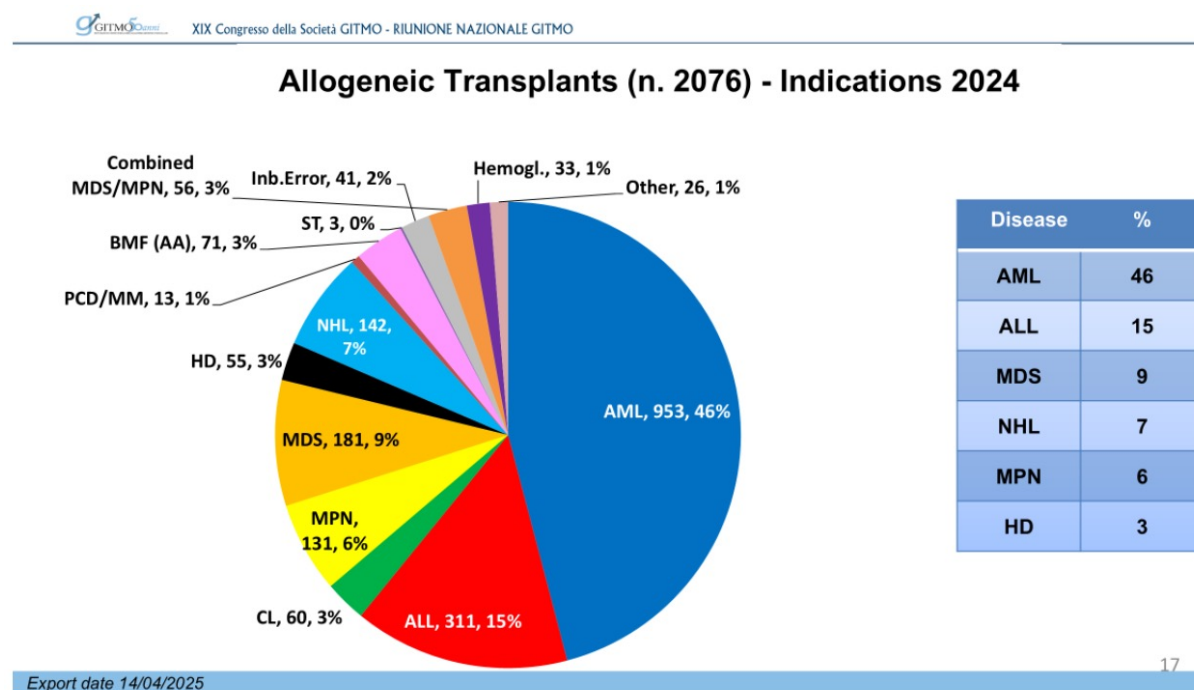
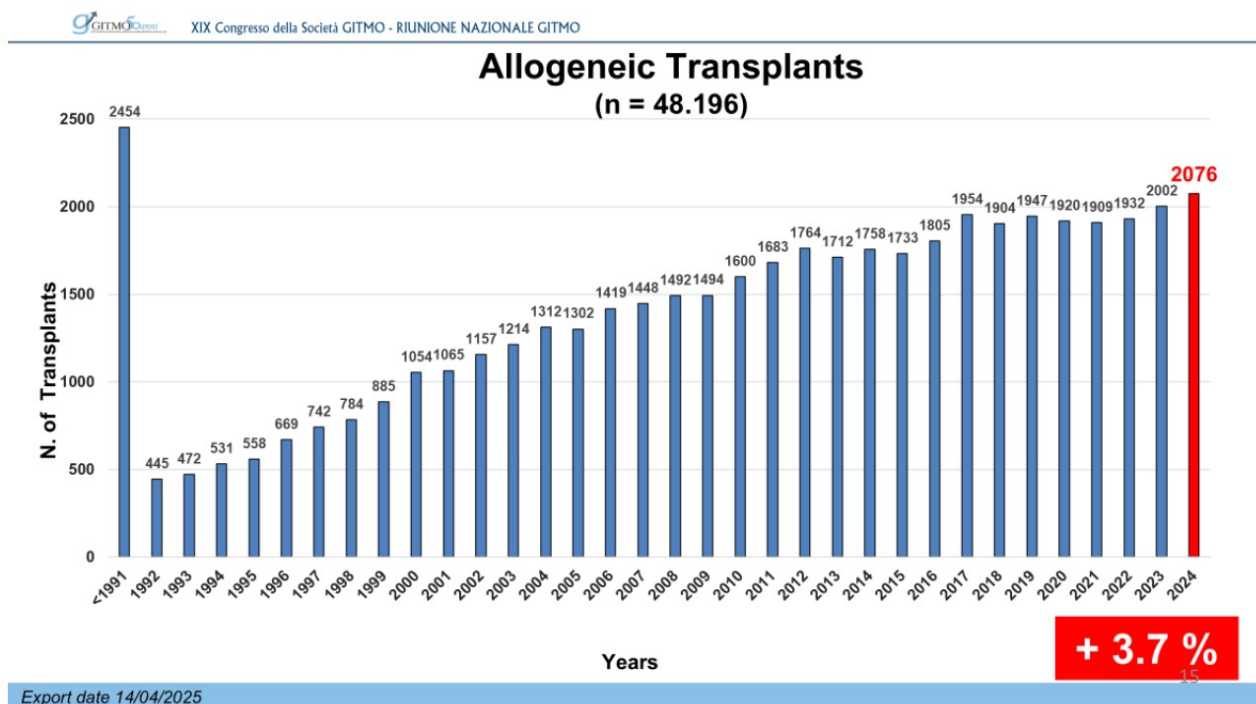
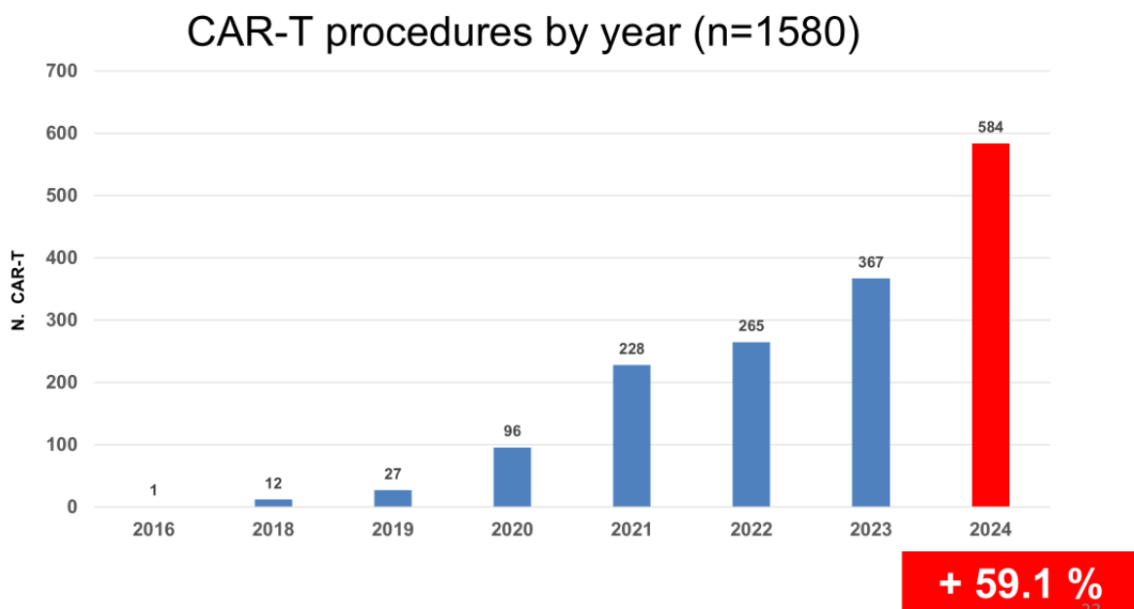


Figura 3. Terapie cellulari avanzate (CAR-T): attività e indicazioni in Italia

GITMO

XIX Congresso della Società GITMO - RIUNIONE NAZIONALE GITMO

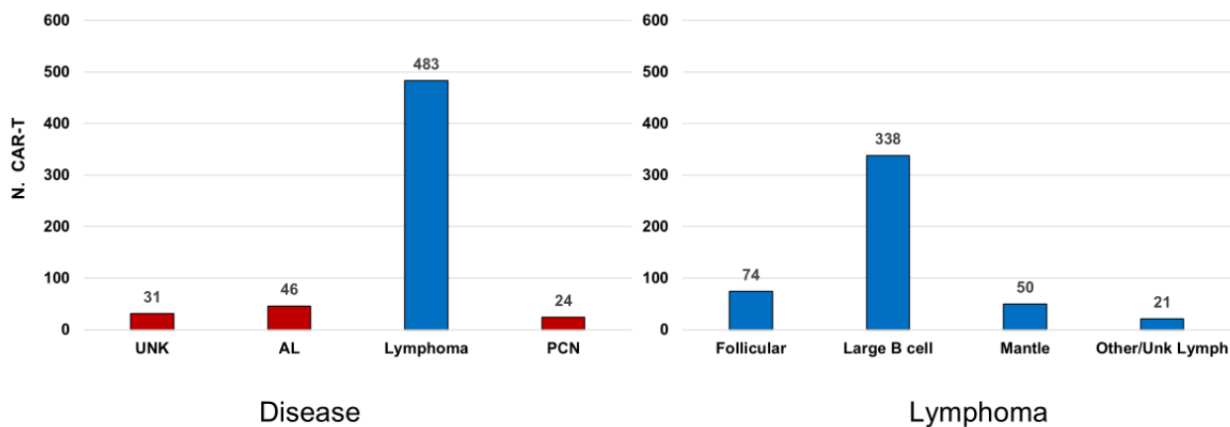


Export date 18/04/2025

GITMO

XIX Congresso della Società GITMO - RIUNIONE NAZIONALE GITMO

2024: CAR-T procedures by disease



Export date 18/04/2025

24

Nella Regione Veneto i dati di attività non si discostano da quelli nazionali per quanto riguarda le indicazioni principali, l'incremento di attività delle CAR-T ed il decremento del trapianto autologo (2024 vs 2020: -12%)²⁻⁴. Si registra invece un tasso di incremento più significativo, rispetto al dato nazionale, nell'attività di trapianto allogenico (2024 vs 2020: **+78%**), che è conseguenza del potenziamento della REV con l'accREDITamento per attività allogenica di altri 2 Centri (Padova e Treviso) e dell'ampliamento della sede di Mestre-Venezia. Tale incremento di attività ha contribuito a ridurre in maniera significativa la migrazione extra-Regione dei pazienti per l'esecuzione della procedura trapiantologica.

5. Aspetti organizzativi generali I: distribuzione e caratteristiche dei Centri Trapianto Regionali

La complessità clinica ed organizzativa del percorso trapiantologico e delle terapie cellulari avanzate richiede che tali procedure siano eseguite in strutture di I livello dotate di Centri Trapianto accreditati dal CNT/CNS e, possibilmente, con accREDITamento internazionale EBMT/JACIE^{5,6}. Quest'ultimo è obbligatorio per l'esecuzione di terapie cellulari avanzate tipo CAR-T. L'utilizzo di prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (ATMP) derivati da CSE o da linfociti maturi e non commerciali, nell'ambito di protocolli sperimentali clinici e/o uso compassionevole, necessita sempre di CT accreditati ed è regolamentato da GITMO/IBMDR secondo la procedura operativa pubblicata⁷.

Le UOC Ematologiche di I livello con CT accreditati sono dotate di un'equipe dedicata e formata di Ematologi ed infermieri secondo le norme CNT⁵. Inoltre, la presenza di guardia attiva/reperibilità continuativa garantisce la gestione di qualsiasi criticità o emergenza clinica.

Ogni Centro Trapianti, definito Programma Trapianti (PT) singolo, è costituito da una Unità Clinica, afferente alla UOC Ematologia, una Unità di Raccolta di CSE da sangue periferico e di gestione dei donatori di CSE e una Unità di Processazione afferenti generalmente al Servizio Immunotrasfusionale del presidio ospedaliero di riferimento. L'Unità di Raccolta di CSE da midollo osseo (BM) è gestita di solito dall'Unità Clinica. Qualora vi siano più unità afferenti a diversi presidi ospedalieri si configura un Programma Trapianto Metropolitano (PTM). Inoltre, ogni PT deve avere un laboratorio di riferimento per la tipizzazione HLA di donatori e riceventi accreditato EFI e riconosciuto da IBMDR.

Nella tabella 2 sono rappresentate la distribuzione e le caratteristiche operative dei Centri Trapianto Regionali per pazienti adulti.

Per i pazienti di età pediatrica e adolescenziale (0-17 anni) i Centri accreditati per l'attività di trapianto e terapie cellulari avanzate sono:

- Il Programma Trapianto Pediatrico presso la UOC di Oncoematologia pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona (EBMT CIC 632.2), parte del PT congiunto Adulto-Pediatrico di Verona.

- Il Programma Trapianti Pediatrico presso la Clinica di Oncoematologia pediatrica dell'Azienda Ospedale/Università di Padova (EBMT CIC 285).

Entrambi i PT pediatrici sono Centri HUB della Rete Oncoematologia pediatrica Veneta (ROEPV, delibera regionale 2316 del 14/12/2014) ed il percorso trapiantologico segue le raccomandazioni e linee guida del GdL Trapianto di CSE dell'AIEOP e dell'EBMT (PDsWP).

Tabella 2. Distribuzione e caratteristiche operative dei Centri Trapianto Regionali per pazienti adulti.

Sede- Azienda/AULSS/IRCSS /tipologia PT/CIC EBMT	Unità Clinica°	Unità Raccolta CSE	Unità Processazione CSE/TE	Banca del cordone Rete Italiana delle Banche Cordonali (ITCBN)	Laboratorio HLA/chimerismo
Caratteristiche operative	1. Accredитamento CNT 2. Accredитamento JACIE 3. Trapianto autologo 4. Trapianto allogenico 5. CAR-T	1. Accredитamento CNT 2. Accredитamento JACIE 3. Raccolta CSE autologhe 4. Raccolta CSE/DLI da donor familiare 5. Raccolta CSE/DLI da donor volontario (MUD) 6. Raccolta ly per CAR-T 7. Fotoafèresi	1. Accredитamento CNT 2. Accredитamento JACIE 3. Manipolazioni semplici ^ 4. Manipolazioni complesse* 5. Manipolazioni avanzate^^	SI/NO	1. Accredит. EFI per tipizzazione HLA donor familiare 2. Accredит. EFI per tipizzazione HLA MUD 3. Accredит. EFI per chimerismo
Padova- IOV/IRCSS/Oncologia 1/PT/319	1,2,3	1-3**	1-3**	NO	NO
Treviso/AULSS2/PT/41 5	1,3,4	1,3,4	1,3,5	SI	1-3
Padova/AOUP/PTM con Venezia Mestre/502.2	1,3,4	1-7	1-4	SI	1,2
Venezia Mestre/AULSS3/PTM con Padova/502.1	1,3,4	1,3,4,7	1,3	NO	1, (2,3 in corso)
Verona/AOUIV/PT congiunto°°/623.1	1-5	1-7	1-4	SI	1-3
Vicenza/AULSS8/PTS/7 97	1-5	1-7	1-5	NO	1-3

°L'Unità di raccolta CSE da BM è generalmente afferente all'Unità Clinica; ^ es. criopreservazione CSE/DLI, rimozione di plasma, rimozione di eritrociti; * selezione CD34, selezioni di sottopopolazioni linfocitarie; ^^ es produzione di cellule mesenchimali o CAR-T/CAR-CIK non commerciali; ** Accordo con Unità Raccolta CSE del Servizio Immunotrasfusionale di Padova e Unità di Processazione di Padova afferente alla UOC Oncoematologia Pediatrica; °°PT congiunto con CT Pediatrico; CIC=Centre Identification Code; IOV=Istituto Oncologico Veneto

6. Aspetti organizzativi generali II: le fasi clinico-organizzative del processo trapiantologico e diagramma di flusso della LIDTR

Le fasi del processo trapiantologico comprendono:

1. Presentazione del paziente al Programma Trapianti per la procedura indicata/proposta
2. Conferma dell'indicazione trapiantologica
3. Valutazione iniziale dell'idoneità del paziente
4. Pianificazione della procedura trapiantologica e preparazione del paziente

6.1 Presentazione del paziente

Il paziente da sottoporre a trapianto autologo, allogenico di CSE (da sangue periferico o midollare) o CAR-T viene riferito al PT da Unità Operative appartenenti all'Azienda Ospedaliera sede del PT o da Unità Operative ad essa esterne.

La presentazione del paziente deve essere accompagnata da un'accurata relazione ove siano riportate:

- Anamnesi familiare
- Anamnesi fisiologica (comprensiva di allergie a farmaci, dipendenze)
- Anamnesi patologica remota e prossima
- Dati relativi a peso e altezza
- Disponibilità o assenza di caregiver

In relazione alla patologia ematologica di cui il paziente è affetto sono indispensabili informazioni relative a:

- Indici prognostici
- Stato attuale di malattia
- Trattamenti eseguiti
- Malattia minima misurabile (ove valutabile)

Sono inoltre richieste informazioni su:

- Infezioni significative pregresse
- Colonizzazione da germi multiresistenti

6.2 Conferma dell'indicazione trapiantologica

Il PT, sulla base delle informazioni raccolte (vedi sopra) conferma o meno l'indicazione alla procedura di trapianto autologo o allogenico di CSE o a CAR-T. Utile la condivisione e cooperazione con il referente di patologia anche nelle fasi del processo trapiantologico.

6.3 Valutazione iniziale di idoneità del paziente

Il paziente deve essere valutato in relazione all'idoneità fisica, psicologica e sociale per la procedura scelta. Per l'idoneità fisica il medico trapiantologo valuta le funzionalità d'organo e la fitness complessiva, soprattutto per età >60-65 anni. Sulla base di una valutazione del rapporto costo/beneficio tra il rischio di mortalità dato dalla patologia ematologica e il rischio di mortalità trapianto-correlata (TRM), viene formulato un giudizio di idoneità o inidoneità al trapianto.

Nel caso del trapianto allogenico, sono disponibili strumenti (HCT-CI⁸ o HCT-CI *augmented*⁹ e EBMT¹⁰ *risk score*) per una valutazione quantitativa del rischio trapiantologico. Per età >60-65 anni può essere

utile integrare l'HCT-CI con il FIL-score, che si è dimostrato più performante degli indici di comorbidità classici in alcune esperienze pubblicate¹¹.

Per l'idoneità psicologica/attitudinale e sociale, il medico trapiantologo può valutare, nel corso del colloquio informativo con il paziente e familiari (vedi a seguire), l'opportunità di essere supportato nel giudizio di idoneità da figure professionali quali psicologo, psichiatra o assistente sociale.

6.4 Pianificazione della procedura trapiantologica e preparazione del paziente

Trapianto autologo

Il paziente viene convocato dal PT per un colloquio informativo nel corso del quale vengono illustrate le fasi del trattamento, la modalità di trapianto, e i possibili eventi avversi. Raccolto il consenso informato, il paziente deve essere sottoposto a adeguato work-up clinico-laboratoristico e strumentale a conferma dell'idoneità.

- Nel caso di trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico, il work-up deve comprendere anche la valutazione della disponibilità di accessi venosi periferici, in assenza dei quali è necessario il posizionamento di un catetere venoso centrale per l'aferesi delle cellule staminali.
- Nel caso di trapianto di midollo osseo, il work-up deve prevedere anche una valutazione anestesiológica.

Si programmano quindi la mobilitazione di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico o l'espanto di midollo osseo, e a seguire la pianificazione del trapianto autologo (data, tipo di condizionamento).

Trapianto allogenico

Il paziente viene convocato dal PT per un colloquio informativo nel corso del quale vengono illustrate le fasi della ricerca di un donatore ottimale (familiare HLA-matched, non familiare HLA-matched) o alternativo (non familiare HLA-mismatched, familiare aploidentico o da unità di sangue cordonale), le modalità di svolgimento del trapianto e i possibili eventi avversi. Ottenuto il consenso informato, si procede con la tipizzazione HLA del paziente e della famiglia e, in assenza di donatori idonei, all'apertura della ricerca di un donatore volontario non familiare da registro secondo gli standard di IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry)¹².

Avvenuta l'identificazione del donatore ottimale e definita la donazione (cellule staminali emopoietiche da sangue periferico vs midollo osseo vs sangue cordonale), si procede con la pianificazione del trapianto allogenico (data, tipo di condizionamento, profilassi della GVHD).

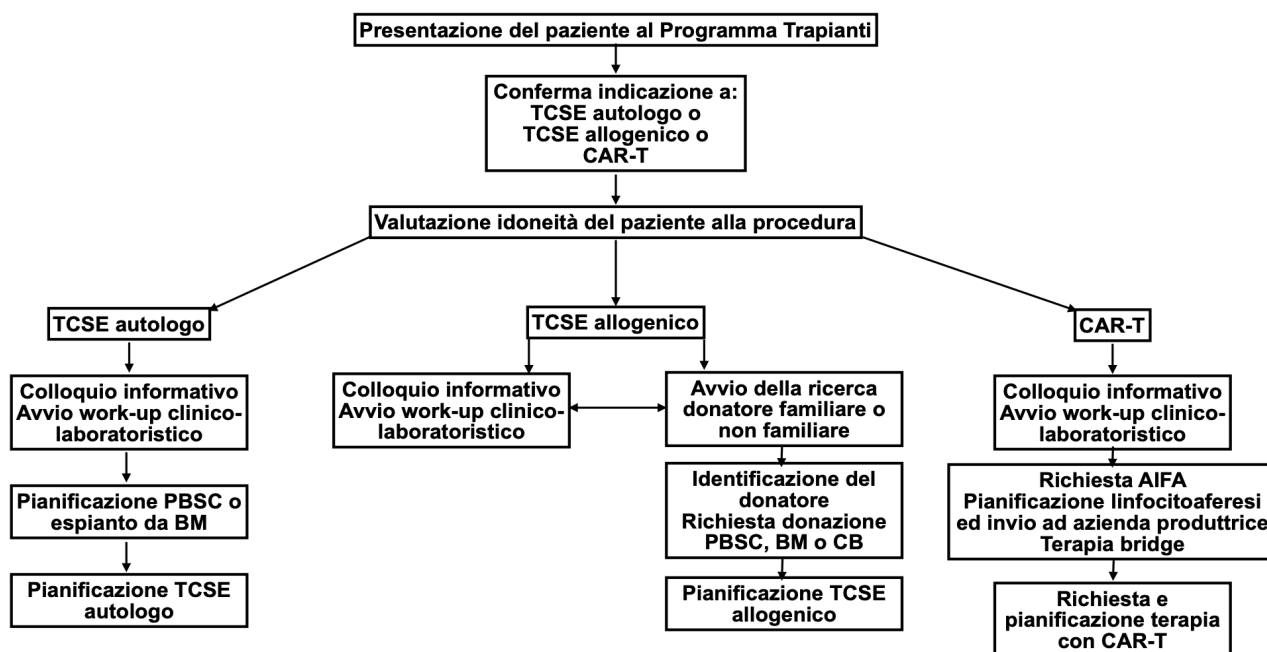
CAR-T

Se si conferma l'indicazione alla terapia con CAR-T si informa il paziente delle modalità e dei rischi della procedura, si ottiene un consenso informato e si pianificano tutti gli step necessari (richiesta AIFA, linfocitoaferesi, invio all'Azienda produttrice del prodotto cellulare, terapia bridge, invio dall'Azienda produttrice al CT, terapia linfodepletiva e data della reinfusione).

6.5 Diagramma di flusso della LIDTR

Le fasi del processo trapiantologico (autologo, allogenico o CAR-T) sono schematizzate nel diagramma di flusso generale della **Figura 4**. Tuttavia, per ciascun tipo di procedura le fasi presentano complessità e aspetti caratteristici che vengono descritti in dettaglio nei successivi paragrafi della LIDTR.

Figura 4. Diagramma di flusso della LIDTR



7. Aspetti organizzativi e fasi del trapianto autologo di CSE

La gestione clinico-organizzativa del paziente candidato a trapianto autologo di CSE si articola nelle fasi precedentemente delineate che vanno dalla presentazione al Programma Trapianti di riferimento fino alla pianificazione della procedura.

7.1 Presentazione del paziente e condivisione dell'indicazione con il Programma Trapianti

La segnalazione di un paziente candidato a TCSE autologo può provenire dalla UOC di Ematologia all'interno della quale è incluso il Centro Trapianti oppure può provenire da una UOC di Ematologia di altre Aziende. L'ematologo di riferimento presenta il paziente al PT con un'accurata relazione, secondo quanto già indicato, e viene condivisa l'indicazione e la tempistica della procedura.

7.2 Valutazione iniziale di idoneità del paziente

La valutazione di idoneità al trapianto, per i pazienti che vengono proposti al CT, viene effettuata in base alle condizioni cliniche, all'età, alle comorbidità del paziente secondo l'HCT-CI⁸, al "disease risk index (DRI)¹³" e alla fragilità nel caso di pazienti di età superiore ai 65 anni.

La procedura presenta un limite legato all'età di 75 anni per tutte le patologie che hanno un'indicazione al trapianto autologo. Tuttavia, per l'età compresa tra i 65 e i 75 anni, l'indicazione al trapianto viene data solo in caso di paziente "fit", in accordo con la scala di valutazione della fragilità. In caso si decida di superare tale soglia di età occorre motivare l'esecuzione della procedura trapiantologica in deroga.

7.3 Colloquio informativo iniziale

Il Direttore del Programma Trapianti (DPT) e/o il Medico Trapiantologo svolgono un colloquio con il paziente illustrando in via generale le indicazioni, le modalità e le possibili complicanze della procedura. Il paziente deve essere informato in merito all'iter da seguire in vista del trapianto, e gli devono essere illustrate le fasi relative a:

- Screening pre-trapianto
- Valutazione idoneità alla raccolta delle cellule staminali da sangue periferico presso il Centro di Raccolta di CSE di riferimento;
- La terapia di mobilizzazione
- Valutazione finale pre-trapianto

Il paziente deve inoltre essere edotto in merito alla necessità di esprimere i relativi consensi per ogni fase del processo (chemioterapia di mobilizzazione, raccolta aferetica, procedura trapiantologica). È opportuno integrare il colloquio con un opuscolo informativo da lasciare al paziente e ai familiari.

7.4 Esecuzione del work-up clinico-laboratoristico

Il Medico Ematologo e/o Trapiantologo organizza lo screening del paziente seguendo la check list in **Tabella 3**. Il paziente esegue gli esami previsti dallo screening e il medico esamina i referti ai fini del giudizio di idoneità finale.

Tabella 3. Screening per la valutazione finale di idoneità al trapianto autologo di CSE

ESAME	ESEGUITO		DATA	REFERTO	
Agoaspirato midollo/biopsia ossea	SI	NO		C	NC
Emocromo	SI	NO		C	NC
Funzionalità renale	SI	NO		C	NC
Funzionalità epatica	SI	NO		C	NC
Glicemia	SI	NO		C	NC
Amilasi – Lipasi – LDH – uricemia	SI	NO		C	NC
Protidemia totale e frazionata	SI	NO		C	NC
Dosaggio immunoglobuline	SI	NO		C	NC
Immunofissazione proteine sieriche	SI	NO		C	NC
Esame urine	SI	NO		C	NC
Radiografia torace	SI	NO		C	NC
Ecografia addome	SI	NO		C	NC

Visita cardiologica + ecocardio	SI	NO		C	NC
Prove funzionalità respiratoria + DLCO	SI	NO		C	NC
Test di gravidanza	SI	NO		POS	NEG
TPHA	SI	NO		POS	NEG
HbsAg	SI	NO		POS	NEG
HBeAg	SI	NO		POS	NEG
HBsAb	SI	NO		POS	NEG
HBeAb	SI	NO		POS	NEG
HBcAb	SI	NO		POS	NEG
Anti HCV	SI	NO		POS	NEG
Anti HIV 1-2	SI	NO		POS	NEG
Toxotest IgG	SI	NO		POS	NEG
Toxotest IgM	SI	NO		POS	NEG
EBV IgG	SI	NO		POS	NEG
EBV IgM	SI	NO		POS	NEG
CVC (se presente: emocoltura)	SI	NO		POS	NEG

C=conforme; NC=non conforme

Gli esami del work-up devono essere effettuati non oltre un mese prima del ricovero per trapianto; eventuali eccezioni vanno discusse con il DPT. Allo stesso modo, la documentata alterazione di parametri clinici, laboratoristici e/o radiologici, non rappresenta sempre un criterio di esclusione per la procedura trapiantologica: spesso possono infatti essere programmate eventuali misure preventive aggiuntive da applicare nel corso della procedura stessa. Tali misure devono essere discusse e concordate con il DPT. Inoltre, nel caso in cui siano state documentate alterate condizioni cliniche/laboratoristiche/strumentali durante lo screening pre-trapianto, l'aumentato rischio trapiantologico deve essere specificato nel consenso informato e/o nel report di visita consegnato al paziente. Nella **Tabella 4** sono indicate le controindicazioni relative e assolute al trapianto autologo, queste ultime possono essere discusse caso per caso per eventuale deroga.

Tabella 4. Controindicazioni relative e assolute al trapianto autologo di CSE

Controindicazioni	Relative	Assolute
Insufficienza cardiaca	FE 60-45%	FE<45%
<i>Insufficienza respiratoria</i>	PaO ₂ >70mmHg, DLCO e FVC>60%	PaO ₂ <70mmHg, DLCO e FVC<60%
<i>Incremento AST/ALT</i>	< 2 volte il valore normale	>2 volte il valore normale
<i>Incremento bilirubina</i>	< 2 mg/dl	>2 mg/dl
<i>Incremento creatinina</i>	1.5-2 mg/dl e clearance >60 ml/h	>2 mg/dl e clearance <60 ml/h*
<i>Sieropositività HIV</i>	SI (valutare opportunità di terapia specifica con infettivologi)	/
<i>Infezioni</i>	Pregresse virali (HCV, HBV), tubercolari, protozoarie e/o fungina (possibile, probabile o documentata)	Infezioni batteriche, fungine, protozoarie o virali attive e non trattabili/profilassabili
<i>Performance status</i>	/	<70%, WHO>2
<i>Consenso informato</i>	/	Assente

7.5 Valutazione di idoneità finale e colloquio pre-trapianto

Il DPT e/o il Medico Trapiantologo effettuano il colloquio finale pre-trapianto, durante il quale viene illustrato al paziente e ad eventuali familiari e/o caregiver presenti, l'idoneità o meno al trapianto e il rischio trapiantologico. Quest'ultimo, se significativamente differente da quello previsto al primo colloquio, richiede ulteriori specifiche nelle note riportate nel consenso informato relativo all'apposita procedura trapiantologica e/o nell'ultimo report di visita consegnato al paziente. Il rischio trapiantologico viene calcolato mediante appositi score (HCT-I secondo Sorrow⁸ o tool informatici dinamici, utilizzando strumenti disponibili al link www.hcti.org) e predice la mortalità correlata al trapianto.

Il DPT supervisiona il giudizio di idoneità finale al trapianto espresso dai medici trapiantologi prima di confermare il ricovero.

Al termine della valutazione pre-trapianto e a seguito dell'inserimento in lista di attesa del paziente, tutti i documenti clinici del paziente vengono conservati nella cartella ambulatoriale sia essa in formato cartaceo o elettronico.

7.6 Fase trapiantologica

Il trapianto autologo ha l'obiettivo di eliminare la maggior quantità possibile di cellule neoplastiche, con il fine di consolidare la remissione eventualmente raggiunta con la terapia di induzione o di raggiungere una remissione, in caso di risposta parziale all'induzione. Per il raggiungimento di questi obiettivi, generalmente, si utilizzano combinazioni di farmaci chemioterapici ad alte dosi, e pertanto mieloablativi. La tossicità delle alte dosi di chemioterapia, oltre che sulle cellule neoplastiche, è particolarmente attiva a livello midollare, con lunghe fasi di aplasia anche irreversibile. L'utilizzo delle cellule staminali ematopoietiche del paziente, precedentemente raccolte e criopreservate, quindi reinfuse post regime di condizionamento ha proprio lo scopo di abbreviare e rendere meno profonda e reversibile la fase di aplasia post condizionamento.

Le cellule staminali ematopoietiche si raccolgono e criopreservano prima del trapianto, mediante una leucoafèresi che consiste nella raccolta dei progenitori da sangue periferico, dopo opportuna stimolazione o con fattori di crescita granulocitari usati da soli o in associazione a chemioterapia. Questa **fase**, che precede di almeno un mese il trapianto autologo, è denominata **"mobilizzazione delle CSE"**. Il target di mobilizzazione è di almeno 4×10^6 CSE/kg di peso del paziente; aliquote superiori possono essere richieste in base a protocolli specifici. I pazienti che mobilizzano poche cellule staminali ("poor mobilizer") possono essere candidati a ricevere un farmaco che facilita grandemente la mobilizzazione (Plerixafor) e vengono gestiti secondo le vigenti procedure GITMO/SIMTI. Qualora il target non venga raggiunto, in base a quanto raccolto, il CT valuta se procedere con il programma trapiantologico in deroga dandone contemporanea comunicazione al paziente.

Al momento del trapianto autologo le CSE precedentemente raccolte e criopreservate, secondo le norme vigenti^{5,14-15} e le procedure operative delle Unità di Aferesi e Processazione, vengono infuse al paziente attraverso un accesso venoso centrale. Dopo il trapianto, per uscire dalla fase di aplasia sono necessarie due – tre settimane, durante le quali vi è un aumentato rischio infettivo ed emorragico. Le complicanze sono quindi ascrivibili a possibili tossicità del regime di condizionamento e alla insorgenza di infezioni correlate alla neutropenia e alla linfopenia. Presentano aspetti comuni con le complicanze tossico-infettive dei trapianti allogenici, anche se mediamente meno gravi e frequenti e la cui gestione è descritta nei paragrafi successivi.

7.7 Indicazioni e regimi di condizionamento

L'indicazione al trapianto autologo nell'adulto include prevalentemente patologie oncoematologiche, ed in particolare: **Mieloma Multiplo in prima linea, Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin** dopo la prima linea di terapia. Inoltre, il trapianto autologo è previsto anche in alcuni protocolli terapeutici per tumori solidi e malattie autoimmuni, per cui si rimanda alle specifiche LIDTR.

Nella **Tabella 5** sono indicati regimi di condizionamento utilizzati in ambito onco-ematologico.

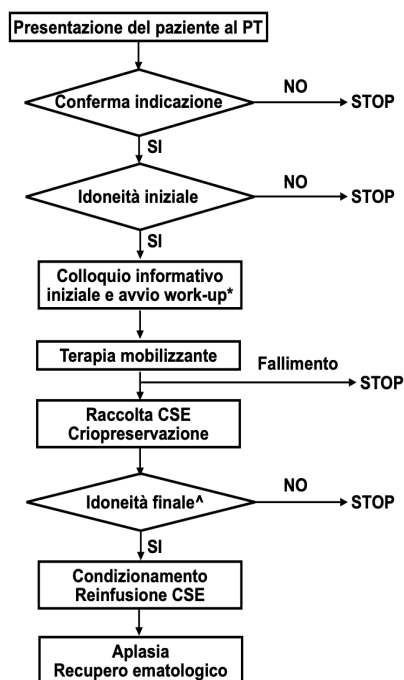
Nella **Figura 5** è rappresentato il diagramma di flusso di tutto il processo del trapianto autologo.

Tabella 5. Regimi di condizionamento per trapianto autologo di CSE

Condizionamenti per Linfomi	Dosi totali dei farmaci
BEAM (con BCNU o Bendamustina)	BCNU 300 mg/mg o Bendamustina 320 mg/mq Etoposide 800 mg/mq Ara-C 1600 mg/mq Melphalan 140 mg/mq
TEAM	Thiotepa 10 mg/kg, resto come sopra
Thiotepa/Busulfano (Linfomi cerebrali)	20 mg/kg; 6,4 mg/kg
BCNU/Thiotepa (Linfoma SNC primitivo-MATRIX)	400 mg/mq; 20 mg/kg
Condizionamento per Mieloma Multiplo	Dosi totali dei farmaci
Melphalan	200 mg/mq*
Condizionamento per Leucemia acuta mieloide	Dosi totali dei farmaci
BU+CY^	Busulfano 12,8 mg/kg Cyclofosfamida 120 mg/kg

* riducibile per età (>65-70) e/o fitness e/o comorbidità a 140 mg/mq; ^standard per trapianto autologo per LAM ma utilizzo in netto calo per prevalenza del trapianto allogenico di CSE; meno utilizzati ma riportati in letteratura: Bu(12,8 mg/kg)+Mel(140 mg/mq), Idarubicina (20 mg/mq/die per 3 giorni)+Bu(12,8 mg/kg)+Mel(140 mg/mq)¹⁶

Figura 5. Diagramma di flusso del Trapianto autologo di CSE



* include la valutazione dell'idoneità alla Raccolta di CSE presso il Servizio Trasfusionale (es accessi venosi); ^la valutazione dell'idoneità finale viene comunicata nel colloquio pre-trapianto

8. Aspetti organizzativi e fasi del trapianto allogenico di CSE

Anche la gestione clinico-organizzativa del paziente candidato a trapianto allogenico di CSE si articola in diverse fasi che includono non solo la valutazione del paziente candidato alla procedura ma anche la ricerca e selezione di un donatore HLA-compatibile. L'identificazione del donatore e la programmazione delle raccolte di CSE permettono di proseguire con la pianificazione del trapianto con le tempistiche richieste dal programma terapeutico di ciascun paziente.

8.1 Presentazione del paziente e condivisione dell'indicazione con il PT

Il paziente viene presentato al PT dal medico referente di patologia appartenente alla stessa UOC Ematologia o ad altra UOC di una diversa Azienda Ospedaliera con adeguata relazione secondo quanto già indicato nel paragrafo 6.1. Vengono quindi confermate/condivise l'indicazione e la tempistica del trapianto in relazione al programma terapeutico del paziente.

8.2 Valutazione iniziale di idoneità del paziente

Stabilita l'indicazione alla procedura di trapianto allogenico di CSE, è necessario eseguire una iniziale valutazione di idoneità considerando:

1. Età. Il limite per l'esecuzione della procedura è generalmente quello di 75 anni, oltre tale età può essere considerata nell'ambito di trial clinici e/o in deroga. Tuttavia, per alcune patologie (es anemia aplastica) il limite d'età suggerito è di 60-65 anni;

2. Comorbidità. Si utilizzano gli score già citati, HCT-CI⁸ o HCT-CI *augmented*⁹, per cui esistono calcolatori free online, che permettono di stimare il rischio di mortalità da trapianto in base alle comorbidità.
3. Valutazione della “fitness”. Per pazienti di età >60-65 anni, è opportuno eseguire anche una misura della fitness con sistemi di valutazione che utilizzano parametri delle scale geriatriche e possono anche variare in base alla patologia di base: un esempio è l’algoritmo operativo per la valutazione della candidabilità al trattamento intensivo per pazienti di età ³ 60 anni, suggerito dalle Linee guida SIE 2023 per le leucemie acute mieloide¹⁷. Anche il FIL-score è stato utilizzato con buona performance in ambito trapiantologico¹¹.
4. Attitudine psicologica e sociale. La complessità della procedura e l’impegno, che essa richiede a medio e lungo termine non solo al paziente ma anche ai familiari/caregiver, impongono una valutazione di idoneità psicologica e sociale.

Tutti questi elementi permettono di esprimere un giudizio di idoneità iniziale sulla base del rischio di mortalità della procedura (età, comorbidità, fitness, attitudine sociale e psicologica) rapportato al rischio malattia secondo gli score propri di ciascuna patologia ematologica.

8.3 Colloquio informativo iniziale

Il DPT e/o il Medico Trapiantologo svolgono uno o talvolta più colloqui informativi con il paziente illustrando le indicazioni, le modalità, le fasi e le possibili complicanze della procedura. In particolare, vengono spiegati gli step fondamentali:

- ricerca di un donatore ottimale o alternativo (familiare o non familiare) e idoneo
- tempistica prevista del trapianto in relazione al programma terapeutico
- screening iniziale e finale (work-up) pre-trapianto
- condizionamento, infusione delle CSE e possibili complicanze precoci e tardive
- necessità di consenso informato per tutte le fasi illustrate.

Ad integrazione del colloquio viene consegnato al paziente e ai familiari materiale informativo relativo alla procedura di trapianto allogenico di CSE.

8.4 Ricerca, selezione e gestione del donatore di CSE

8.4.1 La ricerca e i criteri di scelta del donatore di CSE

I pazienti eleggibili e con indicazione al trapianto in I linea eseguono la tipizzazione HLA alla diagnosi subito dopo colloquio informativo; questa viene estesa ai familiari per individuare potenziali donatori compatibili e/o aploidentici e per avviare quanto prima la ricerca di un donatore volontario in caso non vengano identificati donatori in famiglia. Per i trapianti, considerati nel contesto di linee di trattamento successive alla prima, la tipizzazione del paziente e dei familiari viene eseguita non appena il PT conferma l’indicazione allo stesso.

La tipizzazione HLA viene eseguita presso il laboratorio di riferimento di ciascun centro. Nel caso in cui l’Unità Clinica che esegue il trapianto sia diversa da quella di valutazione iniziale, la tipizzazione viene trasmessa all’Unità sede definitiva della procedura trapiantologica.

Tuttora è preferibile un donatore familiare HLA-compatibile, la cui identificazione è stabilita dalle indagini di tipizzazione tessutale HLA di un laboratorio accreditato EFL.

In assenza di un donatore HLA-compatibile in ambito familiare e, se la patologia del paziente rientra tra quelle indicate per il MUD secondo i criteri IBMDR aggiornati¹², si attiva la ricerca di un donatore da Registro (MUD) e consensualmente di CSE da cordone ombelicale. Al di fuori delle indicazioni IBMDR la ricerca di un donatore da Registro può avvenire solo nell'ambito di protocolli sperimentali approvati.

Qualora non si identifichi un donatore da Registro con i criteri minimi di compatibilità o la ricerca si prospetti con tempi più lunghi rispetto alla tempistica del programma trapiantologico, si procede a valutare un possibile donatore aploidentico familiare tra fratelli, genitori e figli in base ad età, ed eventuali cugini. Tale scelta verrà confrontata con la possibile fonte di CSE da cordone ombelicale in base alla patologia di base, alle caratteristiche del paziente e ad eventuali protocolli sperimentali o meno in atto in ciascun PT. La scelta di un donatore aploidentico rispetto ad un donatore da Registro HLA-mismatched può essere indirizzata dalle caratteristiche del paziente, dal tipo e status della malattia secondo la Policy di ciascun CT.

In presenza di donatori familiari HLA-compatibili con età > a 60-65 anni è preferibile valutare, quali alternative, l'apertura della ricerca di un donatore da Registro o un donatore aploidentico più giovane. Queste ultime sono alternative obbligate se il donatore è di età >= 70 anni.

8.4.2 Identificazione e selezione del donatore familiare HLA-compatibile/aploidentico

L'identificazione e selezione del donatore familiare avviene in stretta collaborazione tra il medico dell'Unità Clinica e l'Unità di Raccolta del Centro Trapianti (CT), sulla base delle esigenze cliniche, sulla compatibilità HLA e sui requisiti richiesti al donatore secondo le raccomandazioni GITMO/SIMTI, "Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues" e D.M. vigenti^{5-6,14,18-19}. Il giudizio d'idoneità alla donazione è sotto la responsabilità dell'Unità di Raccolta delle CSE. Il Direttore del programma trapianti può essere interpellato in caso di valutazioni controverse. I requisiti richiesti per i potenziali donatori familiari HLA-compatibili o aploidentici sono:

- età >= 18 anni;
- età <18 anni con il consenso di entrambi i genitori e del tutore legale;
- non patologia d'organo grave;
- buono stato generale e psico-emozionale.

I criteri di esclusione relativa o assoluta, temporanea o permanente vengono dettagliate nelle recenti raccomandazioni GITMO/SIMTI¹⁸.

I criteri di selezione del donatore aploidentico possono variare in base alla piattaforma trapiantologica utilizzata (T-depleto o T-repleto)²⁰. Per un trapianto T-repleto con Ciclofosfamide post-trapianto (pTCY), la piattaforma più utilizzata a livello nazionale ed europeo, i criteri sono i seguenti, con i primi due in ordine di priorità:

1. assenza di Anticorpi DSA (MFI <1000) (se DSA positività in assenza di alternative si valuterà l'applicazione del protocollo di desensibilizzazione);
2. compatibilità di gruppo ABO: l'ordine di priorità è il seguente (in particolare se la fonte di CSE è midollo osseo): donor ABO compatibile > ABO incompatibile minore > ABO incompatibile maggiore;

3. età del donatore: età ≥ 18 anni è preferibile rispetto a età < 18 ; tra i donatori maggiorenni è preferibile scegliere quello più giovane;
4. sex: per ricevente maschio è preferibile un donatore maschio, anche se non sembra esservi differenza di outcome quando il donatore è un fratello, mentre vi è un rischio aumentato di GVHD se il donatore è la madre;
5. parentela: è preferibile un fratello o un figlio ai genitori per ridurre il rischio di ricaduta e di GVHD; in caso di paziente molto giovane in assenza di fratelli è preferibile il padre come donatore; tuttavia, per malattia avanzata il trapianto dalla madre potrebbe ridurre il rischio di relapse anche se aumenta il rischio di GVHD e mortalità da trapianto;
6. sierologia CMV: è preferibile un match per sierologia IgG
7. status HLA: non vi sono dati sufficienti per raccomandazioni.

Per altre piattaforme di trapianto aploidentico (es.: T-depleto) si rimanda alle raccomandazioni EBMT²⁰ o ai protocolli sperimentali in uso presso il CT.

Il reclutamento del donatore familiare (HLA-compatibile o aploidentico) è preceduto dalla conferma della tipizzazione HLA in precedenza eseguita (test di conferma), ovvero dalla ripetizione - in alta risoluzione - della tipizzazione HLA su un secondo campione di sangue periferico del donatore e del ricevente.

8.4.3 Identificazione e selezione di un donatore familiare minorenni

La valutazione di un **potenziale donatore minorenne** HLA-compatibile/aploidentico di cellule staminali emopoietiche (CSE) viene presa in considerazione quando vengono rispettate le 5 condizioni riportate dall' "Advisory Committee on Organ Transplantation of the US Department of Health and Human Services", dall' "American Academy of Pediatrics" e citate dalle "Raccomandazioni GITMO-SIMTI per la gestione del donatore di CSE familiare o da Registro", ai cui testi si fa riferimento^{18-19,21}. In tal caso, viene anche richiesto il parere alla Commissione GITMO-MUD.

Tali condizioni sono:

- 1) Non è disponibile un donatore adulto egualmente compatibile, consenziente e in grado di donare cellule staminali emopoietiche;
- 2) È presente un forte rapporto personale ed emozionale tra donatore e ricevente;
- 3) Esiste una ragionevole probabilità che il soggetto ricevente possa trarre beneficio dalla donazione di cellule staminali emopoietiche e dalla procedura trapiantologica;
- 4) I rischi clinici, psicologici ed emozionali nei riguardi del donatore vengono minimizzati e risultano ragionevoli in rapporto ai benefici attesi per il donatore e il ricevente;
- 5) Quando sono ottenuti un permesso da parte dei genitori e, se appropriato, un assenso del donatore minorenne.

Con particolare riferimento al punto 5, considerando potenziali conflitti di interesse all'interno della famiglia e all'interno del team trapianti, deve essere nominato un "donor advocate". Tale figura deve

dimostrare la più assoluta indipendenza nei confronti del team responsabile della cura del ricevente e dovrebbe essere coinvolta in tutte le fasi: dalla valutazione dell'idoneità alla procedura di raccolta stessa.

Quando un minorenne è considerato essere un donatore di cellule staminali emopoietiche, egli deve essere coinvolto in tutte le fasi del processo decisionale entro i limiti delle proprie capacità cognitive. I genitori del donatore minorenne devono autorizzare la partecipazione del loro figlio al processo decisionale. Un dissenso da parte di un minorenne deve portare al coinvolgimento non solo del "donor advocate", ma anche del neuropsichiatra pediatrico e del Comitato Etico della struttura ospedaliera. Il "donor advocate", il neuropsichiatra pediatrico e il Comitato Etico hanno la facoltà di sospendere o ritardare la donazione se la stessa possa contribuire ad arrecare un serio e duraturo impatto negativo nei riguardi del donatore.

Il paziente non deve iniziare il condizionamento a meno che non sia stata raggiunta la decisione di proseguire con la donazione. Una volta che il ricevente ha iniziato il condizionamento il donatore minorenne non può più rifiutarsi di donare perché sarebbe letale per il ricevente.

Si procederà quindi con la raccolta del consenso informato alla valutazione di idoneità e alla procedura stessa preceduta da colloqui informativi in presenza dei genitori e del "donor advocate".

8.4.4 Attivazione, identificazione e selezione del donatore da Registro (MUD)

L'attivazione della ricerca MUD/cordone ombelicale presso il Registro Internazionale prevede la compilazione del form CT301 previo rilascio da parte del paziente del consenso informato (form CT302) ed invio degli stessi all'IBMDR. Il form CT301 deve comprendere anche l'inserimento della tipizzazione HLA in alta risoluzione eseguita presso il laboratorio HLA di riferimento. Tutti gli step di comunicazione tra Centro Trapianti, IBMDR e Centro Donatori che vanno dall'attivazione, alla selezione dei potenziali donatori, alla richiesta del test di conferma, al reclutamento e al work-up del donatore vengono eseguiti secondo gli standard aggiornati IBMDR tramite software gestionale dedicato, mail (search@ibmdr.galliera.it) e Archiflow¹².

Se il CT dichiara idoneo il donatore, questo viene scelto per il work-up o riservato per tre mesi. È importante sottolineare che in tutto questo percorso deve essere preservata la sicurezza, l'anonimità e la libera scelta del donatore, il quale può ritirare la propria disponibilità fino alla data precedente l'inizio del condizionamento.

Nel caso in cui vi siano due o più donatori disponibili per un paziente la selezione del donatore si basa sui seguenti criteri di priorità:

1. Grado di compatibilità HLA (come da ultime indicazioni GITMO/IBMDR)²²⁻²³:

- è preferibile un donatore "matched" 10/10 per HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1 in alta risoluzione

- se non disponibile un 10/10, ma solo 9/10:

- Evitare se possibile mismatch con presenza di donor-specific HLA antibody (DSA) nel ricevente (se non evitabile si considera protocollo di desensibilizzazione)

- Evitare se possibile mismatch in C a meno che non sia permissivo (C 03:03 versus 03:04); nella popolazione caucasica può essere meglio tollerato un mismatch in DQB1
- Preferire mismatch Host versus Graft (HvG) versus bi-direzionali o Graft versus Host (GvH)
- Warning per rischio Graft versus Host Disease (GvHD) correlati a: B51:01 nel ricevente e/o donatore, mismatch per C 14:02 nel paziente; warning per singolo B mismatch nel setting italiano e americano

-Evitare se possibile mismatch non permissivi in DPB1 secondo algoritmo TCE3²²⁻²³

Nel caso di più di un mismatch si preferisce considerare un donatore familiare aploidentico o il cordone ombelicale

2. Sierologia CMV: è preferibile scegliere un donatore CMV negativo per un paziente CMV negativo ed un donatore CMV positivo per un paziente CMV positivo

3. Compatibilità di gruppo ABO: è preferibile evitare l'incompatibilità maggiore ABO, in seconda istanza quella minore; anche se in caso di fonte di CSE da sangue periferico l'impatto sulla gestione del trapianto è minore

4. Sesso: viene preferito il donatore maschio; se sono disponibili solo donatrici femmine, è preferibile quella che non ha avuto gravidanze

5. Età: è preferibile scegliere donatori più giovani

6. Peso del donatore: se possibile il donatore deve avere un peso maggiore o vicino a quello del ricevente

8.4.5 Selezione della fonte di CSE da donatore familiare o da Registro (MUD)

Per quanto riguarda la fonte di CSE da preferire (nel caso di donatore familiare HLA-compatibile o aploidentico e nel caso di donatore non MUD) non ci sono differenze significative di sopravvivenza tra CSE da sangue periferico e CSE da midollo osseo. Tuttavia, occorre considerare che le CSE da sangue periferico offrono un attecchimento più rapido ma conferiscono un maggior rischio di GVHD cronica. Si preferisce quindi il midollo osseo in caso di alto rischio di GVHD (mismatch, trapianti per aplasia midollare, dopo utilizzo di check-point inhibitors), anche se l'utilizzo di ATG nella profilassi ha ridotto di molto l'incidenza di GVHD soprattutto cronica²³.

In malattia in fase avanzata, in caso di necessità di attecchimento rapido (infezioni pregresse severe o ancora attive, refrattarietà alle trasfusioni) o in caso di rischio di graft rejection (significative differenze di peso tra donatore e ricevente, presenza di Anticorpi anti-HLA, pazienti con mielofibrosi) è preferibile l'utilizzo di CSE da sangue periferico. Pur considerando tutti questi fattori, attualmente, la fonte prevalente di CSE risulta comunque il sangue periferico con una certa variabilità CT-dipendente.

8.4.6 Attivazione, identificazione e selezione di unità di cordone ombelicale

Nel caso in cui si scelga CSE da cordone ombelicale, i criteri aggiornati di selezione secondo IBMTR/CIBMTR sono^{12,23}:

A) Pratica di conservazione della banca cordonale

- È mandatorio un “attached segment identity testing” che contiene un’aliquota del prodotto criopreservato per controllo di qualità (determinazione della vitalità e/o del potenziale clonogenico dell’unità).
- Considerazione del criovolume.
- Informazione sugli anni di criopreservazione: le unità più recenti hanno maggiori probabilità di essere legate a pratiche ottimali di banking.
- Località geografica della banca e caratteristiche di licenza/accreditamento.

B) Compatibilità HLA:

- La tipizzazione ad alta risoluzione HLA deve includere almeno 8 loci (HLA-A, B, C, DRB1) per ricevente ed unità cordonale
- La compatibilità di minima è 4/6 (HLA-A,B antigenica e DRB1 ad alta risoluzione) e 4/8 ad alta risoluzione
- Non è richiesta compatibilità tra le 2 unità in caso di utilizzo di 2 cordoni
- Evitare se possibile unità di cordone verso cui il ricevente ha anticorpi DSA soprattutto in caso di trapianto in patologie non neoplastiche.

C) Dose di cellule criopreservate

- Trapianto con una unità cordonale: TNC $\geq 2,5 \times 10^7/\text{kg}$ e CD34+ $\geq 1,5 \times 10^5/\text{kg}$ (qualche centro richiede dosi più alte di CD34+)
- Trapianto con 2 unità cordonali: TNC $\geq 1,5 \times 10^7/\text{kg}$ per ciascuna unità e CD34 $\geq 1 \times 10^5/\text{kg}$ per ciascuna unità

I dettagli di tutte le fasi della ricerca, dall’attivazione alla conclusione, sono riportati negli standard di funzionamento aggiornati IBMDR¹². Tutte le comunicazioni avvengono, come per la ricerca MUD, tramite software gestionale dedicato, mail (search@ibmdr.galliera.it) e Archiflow.

8.4.7 Programmazione del work-up e procedura di donazione da donatore familiare HLA-compatibile o aploidentico

Il work-up del donatore viene eseguito dalle Unità di Raccolta e/o dalle Unità Cliniche dei Centri Trapianto (CT). In ogni caso, il medico che valuta il donatore deve essere diverso da quello del team trapiantologico per garantire la terzietà della valutazione.

Il work-up deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione e prevede:

- informazione sullo scopo, modalità di esecuzione, principali rischi ed effetti collaterali della mobilitazione con G-CSF e dell'aferesi (in caso di raccolta di CSE da sangue periferico) o dell'espianto in sala operatoria (in caso di raccolta di CSE da midollo osseo) nonché ogni altra informazione relativa alla procedura che il donatore possa richiedere;
- acquisizione del consenso informato verbale e scritto alla procedura (in presenza dei genitori e del tutore legale se si tratta di minore);
- visita medica ed esame obiettivo;
- anamnesi personale e familiare dettagliata;
- esami ematochimici e strumentali come da standard IBMDR aggiornati; i marcatori di malattie infettive da eseguire devono anche tenere conto delle contingenze endemiche/epidemiologiche (es. SARS-COV2 dal 2020);
- valutazione degli accessi vascolari, adeguati alle procedure aferetiche;
- visita anestesiológica (in caso di raccolta di CSE da midollo osseo).

Almeno sette giorni prima della raccolta di CSE da sangue periferico e/o da midollo vengono ripetuti i test per le malattie trasmissibili (almeno TRI-NAT), il tampone molecolare per COVID-19 ed il test di gravidanza per le donatrici. In particolari situazioni di rischio infettivo si esegue anche:

- **sierologia HTLV1-2** in soggetti provenienti da regioni ad alta incidenza del virus o in caso di partner sessuali provenienti da tali regioni;
- **West-Nile virus NAT** viene richiesto al laboratorio accreditato nei casi in cui ricorrano le condizioni nelle circolari periodicamente inviate da CNT/CNS.

Se il trapianto viene posticipato, gli esami strumentali del work-up possono essere accettati se eseguiti entro 90 giorni dalla nuova data prevista per la raccolta. Dovranno essere ripetuti tuttavia gli esami ematochimici e di legge (sierologici e molecolari per le malattie trasmissibili con il sangue).

La documentazione completa della valutazione clinica del donatore, con accluso giudizio di idoneità (clearance del donatore), viene compilata e firmata dal medico dell'Unità Clinica e/o dell'Unità di Raccolta. Tale documentazione viene raccolta e archiviata nella cartella clinica del donatore insieme all'originale del consenso informato sottoscritto dal donatore (dai genitori e dal tutore legale se si tratta di minore).

Il trapianto non può essere programmato ed il regime di condizionamento non può essere iniziato senza avere prima la comunicazione dell'idoneità del donatore.

8.4.8 Programmazione del work-up e procedura di donazione da donatore non consanguineo da Registro

Il work-up del donatore deve essere effettuato dal Centro Donatori (CD) entro i 30 giorni precedenti la donazione e prevede le stesse valutazioni del donatore familiare secondo gli standard IBMDR/GITMO^{12,18-19}. Il trapianto non può essere programmato ed il regime di condizionamento non può essere iniziato senza avere prima la comunicazione dell'idoneità del donatore ("clearance del

donatore”) da parte del CD. Inoltre, è necessario disporre del piano di viaggio ed eventualmente dell’autorizzazione all’importazione dall’estero dell’unità di CSE da parte del Ministero della Salute, come da indicazioni standard IBMDR aggiornati. Tali informazioni vengono comunicate anche al medico dell’Unità di Raccolta/Processazione almeno sette giorni prima del giorno di raccolta dell’unità MUD. I dettagli operativi dell’accettazione e processazione dell’unità MUD sono descritti nei protocolli/istruzioni operative in uso presso i CT.

8.4.9 Work-up e rilascio dell’unità cordonale

La selezione per trapianto dell’unità SCO inizia con l’invio all’IBMDR del form per la “Prescrizione di CSE da SCO” e solo dopo la conferma della tipizzazione HLA del paziente da parte del laboratorio di riferimento del CT. Il CT può richiedere l’invio di un campione testimone della unità SCO (campione ‘attached’ e/o campione satellite dell’unità e/o campione di DNA di accompagnamento e/o plasma/siero a seconda della disponibilità e a discrezione della Banca di SCO) e/o di plasma/siero materno. La banca, a conferma dell’accettazione della stessa, invia la “Pianificazione rilascio unità SCO”. Prima del rilascio la BSC dovrà già aver effettuato la caratterizzazione e l’idoneità secondo gli standard richiesti^{12,22-23}. I controlli qualità ed il completamento delle indagini ed il follow-up devono essere programmati dalla Banca in modo tale da poter comunicare i relativi risultati al CT prima del rilascio della SCO (di regola entro 15 gg. dalla richiesta). Se il CT ritiene che la procedura abbia carattere d’urgenza e che quindi non vi sia il tempo di attendere i risultati dei test (esclusa la conferma della tipizzazione HLA della SCO e la conferma dell’identità) dovrà farne richiesta per iscritto, assumendosene la responsabilità e dopo aver sottoposto il paziente a specifico consenso informato. Se l’unità non risultasse completamente conforme ai requisiti di sicurezza previsti dalla normativa vigente, potrà essere rilasciata in deroga, qualora la procedura trapiantologica rivesta carattere d’urgenza.

Il regime di condizionamento del paziente non deve iniziare prima di aver ricevuto presso il CT richiedente l’unità SCO selezionata. Prima dell’inizio del regime di condizionamento il laboratorio del Centro Trapianti deve eseguire un test di compatibilità finale utilizzando un segmento associato all’unità. Qualora non vi siano segmenti disponibili, la tipizzazione può essere eseguita o su un campione testimone non attached o dopo lo scongelamento dell’unità.

Le procedure per il trasporto delle unità criopreservate di SCO devono essere definite in modo tale da proteggere l’integrità dell’unità, la salute e la sicurezza del personale, secondo gli standard IBMDR¹². Anche in questo caso è necessario disporre del piano di viaggio ed eventualmente dell’autorizzazione all’importazione dall’estero dell’unità di CSE da parte del Ministero della Salute.

8.5 Esecuzione del work-up clinico-laboratoristico e valutazione di idoneità finale del paziente

Almeno un mese prima della procedura devono essere eseguiti gli esami ematochimici, immunoematologici e strumentali per valutare l’idoneità del paziente. Tali accertamenti sono sovrapponibili a quelli indicati per il trapianto autologo (tabella 3) con l’aggiunta di:

- test emocoagulativi, assetto lipidico, ferritina;
- sierologia CMV e virus erpetici (HZV, HSV);
- OPT e valutazione odontostomatologica;

- eventuali altri accertamenti per valutare complicanze intercorse durante le terapie precedenti.

Gli esami di work-up includono anche gli esami per il fenotipo del gruppo sanguigno ed il prelievo di sangue periferico per il chimerismo basale.

Inoltre, deve essere verificata la presenza di un dispositivo di accesso vascolare profondo a due vie e/o organizzato per tempo il suo posizionamento. In alternativa, al momento del ricovero, può essere posizionato un catetere venoso centrale con accesso percutaneo, non tunnellizzato.

All'inizio del work-up si esegue un ulteriore colloquio per approfondire tutti gli aspetti e fasi del trapianto, dalla procedura in sé, alle complicanze e al follow-up successivo; viene consegnato anche l'opuscolo informativo e, se necessario, si predispongono ulteriori colloqui chiarificatori in occasione delle valutazioni cliniche e strumentali pre-trapianto. Il DPT e/o il Medico Trapiantologo effettuano quindi il colloquio finale pre-trapianto, durante il quale viene illustrato al paziente e a eventuali familiari e/o caregiver presenti, l'idoneità o meno al trapianto e il rischio trapiantologico. Quest'ultimo viene rivalutato, anche alla luce degli accertamenti eseguiti, utilizzando i noti score di comorbidità e fitness^{8-11,17}. Il giudizio finale di idoneità, espresso dal team trapianto con la supervisione del DPT, tiene conto del vantaggio della procedura in base al rischio malattia e alla TRM. Il consenso informato al trapianto allogenico di CSE viene raccolto e conservato insieme a tutta la documentazione clinica del work-up in formato cartaceo e/o digitale.

8.6 Riesame e validazione del Programma Trapianto

Prima della procedura trapiantologica viene pianificato e condotto un riesame del programma da parte dell'Unità Clinica, in modo congiunto, con la supervisione del Direttore di Programma, al fine di valutare la congruità delle valutazioni clinico-strumentali del paziente eseguite nel work-up.

Quest'ultime insieme alla diagnosi, allo stato di malattia e al tipo di donatore/fonte di CSE guideranno la scelta del condizionamento, della profilassi della GVHD e di eventuali strategie post-trapianto secondo le linee guida GITMO/EBMT e la Policy del CT. Contemporaneamente viene eseguito il work-up del donatore familiare o MUD, in quest'ultimo caso il CD/CP comunica al CT e IBMDR le date di clearance del donatore, dell'inizio della mobilitazione, della raccolta di CSE. Viene anche formulato il piano di viaggio per l'organizzazione del corriere di trasporto da parte di IBMDR. In questo modo è possibile pianificare l'inizio del condizionamento e la data della reinfusione di CSE.

Le fasi e le modalità della raccolta, manipolazione, validazione del prodotto cellulare e conservazione, secondo le raccomandazioni CNT/CNS-GITMO/SIMT^{5,12,14,15,23}, vengono dettagliate nelle procedure ed istruzioni operative delle Unità del PT. Il target di raccolta è almeno:

-4x10⁶ CSE/kg (paziente) da SP

-2x10⁸ TNC/kg paziente da SM

Aliquote superiori possono essere richieste in previsione di manipolazioni semplici o complesse previste (es T-deplezioni) o per protocolli clinici.

Quindi, prima del ricovero programmato:

- si rivaluta lo stato del paziente, gli accertamenti eseguiti e si conferma l'idoneità alla procedura;
- si conferma la scelta del regime di condizionamento, della profilassi della GVHD e di altre strategie post-trapianto (prevenzione infezioni e ricadute di malattie);

- si verifica che la clearance del donatore ed il percorso di mobilitazione o lo stato di vitalità delle CSE eventualmente criopreservate siano adeguati, in modo da poter procedere in sicurezza con il regime di condizionamento.

Terminata tale fase è possibile procedere con il ricovero del paziente nell'Unità Clinica previo consenso informato firmato e datato.

8.7 La fase del trapianto

L'azione terapeutica del trapianto allogenico di CSE consiste:

1. Nella sostituzione di una emopoiesi "neoplastica" e/o inefficace o assente con una emopoiesi normale e funzionante derivante dalle CSE reinfuse
2. Nella sostituzione di un sistema immunitario efficace/assente con quello efficace del donatore di CSE nelle immunodeficienze
3. Nell'effetto GVL/GVT del sistema immunitario del donatore quale immunoterapia personalizzata e a lungo termine nelle malattie ematologiche neoplastiche
4. Nell'azione eradicante del regime di condizionamento nei confronti di eventuali cellule neoplastiche residue.

La procedura si esegue in regime di ricovero nelle Unità Cliniche che presentano i requisiti strutturali, tecnologici e di risorse umane richiesti per l'esecuzione in sicurezza del trapianto ed in particolare per ottimizzare la prevenzione delle infezioni in pazienti con estrema immunosoppressione, conseguenza sia dell'aplasia che dei farmaci del condizionamento e della profilassi anti-GVHD.

Le fasi sono:

1. La somministrazione del regime di condizionamento con inizio della profilassi anti-GVHD
2. La reinfusione delle CSE a fresco o precedentemente criopreservate secondo le modalità previste dalle norme vigenti e linee guida^{5,12,14,15,23}, dettagliate nelle procedure operative di ogni CT.
3. La gestione della fase di aplasia e delle possibili complicanze tossiche, infettive e immunologiche fino all'attecchimento e alla dimissione.

8.7.1 I regimi di condizionamento: tipologie, intensità ed indicazioni

Il regime di condizionamento pre-trapianto svolge un ruolo centrale nel trapianto allogenico di CSE, sia per l'attecchimento del trapianto che per il controllo della malattia²⁴. Attualmente, esistono molti regimi di condizionamento che soddisfano questo requisito, ma differiscono sostanzialmente nel loro profilo di intensità; questa caratteristica è direttamente correlata alla morbidità precoce, alla TRM e al controllo della malattia a lungo termine. L'iniziale classificazione distingueva regimi mieloablativi "standard" (MAC), a intensità ridotta (RIC) o non mieloablativi (NMA) sulla base della durata prevista della pancitopenia (irreversibile, prolungata, minima) e della necessità di supporto con cellule staminali (essenziale, necessario, facoltativo)²³⁻²⁴. EBMT e CIBMTR hanno proposto nel 2009 definizioni operative per la stratificazione del condizionamento del trapianto come MAC o RIC in base alla dose totale di agenti alchilanti e/o irradiazione corporea totale (TBI) utilizzati²³⁻²⁴. Il modello di classificazione RIC/MAC si è rivelato un utile strumento clinico per offrire un trapianto più sicuro nei pazienti anziani o con comorbidità, ma non è mai stato aggiornato o definito in modo più preciso, nonostante l'evoluzione delle pratiche di trapianto e l'utilizzo di nuovi condizionamenti. Infatti, tale classificazione non tiene conto di "nuovi" farmaci (ad esempio, tiotepa e forme ottimizzate di farmaci

come il treosulfano), dell'associazione degli analoghi purinici utilizzati per l'immuno-ablazione (ad esempio, fludarabina, clofarabina) o dei farmaci specifici per la malattia utilizzati per ridurre il rischio di recidiva (ad esempio, citarabina, etoposide)²³⁻²⁵. Nel 2020 *Spyridonidis et al* hanno sviluppato per EBMT uno strumento in grado di definire e standardizzare l'intensità di un regime di condizionamento in modo più efficace rispetto alla nomenclatura precedente²⁵. Sono stati assegnati dei punteggi di intensità ai vari regimi di condizionamento di uso frequente, derivanti dalla somma delle intensità dei singoli componenti, per generare il cosiddetto *Transplant Conditioning Intensity* (TCI) score (**Tabella 6, Figura 6**):

Low TCI score: punteggio complessivo 1-2

Intermediate TCI score: punteggio complessivo 2.5-3.5

High TCI score: punteggio complessivo 4-6

Esistono anche tool online per il calcolo: es. <https://qxmd.com › calculate>

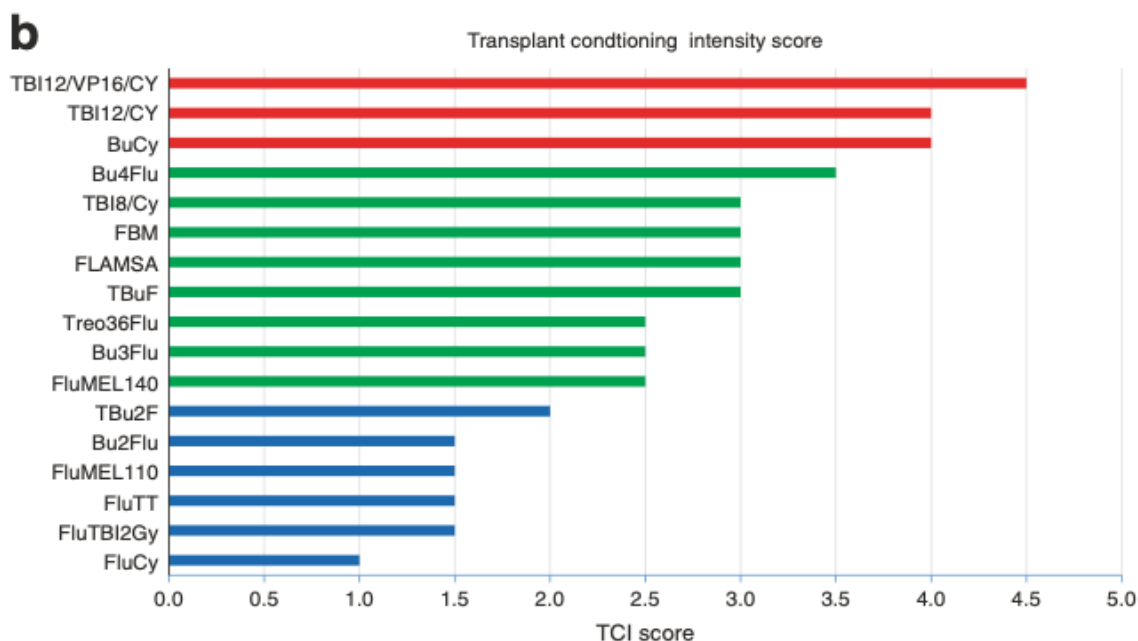
Le patologie ematologiche, per le quali vi è indicazione al trapianto allogenico di CSE, sono riportate in **Tabella 1** (si veda all'inizio) e per ciascuna, in relazione ad età, comorbidità, stato di malattia, tipo di donatore, linee guida e policy del CT, sono utilizzati i condizionamenti elencati in **Tabella 7**.

Tabella 6. Punteggi ponderati per intensità di alcuni dei componenti dei regimi di condizionamento al trapianto di CSE di uso frequente

Component	Dose level			Added points for each dose level
	Low	Intermediate	High	
TBI fractionated (Gray)	≤5	6–8	≥9	1
Busulphan (mg/kg)	≤6.4 iv & ≤8 po	9.6 iv & 12 po	12.8 iv & 16 po	1
Treosulfan (g/m ²)	30	36	42	1
Melphalan (mg/m ²)	<140	≥140	≥200	1
Thiotepa (mg/kg)	<10	≥10	≥20	0.5
Fludarabine (mg/m ²)	≤160	>160		0.5
Clofarabine (mg/m ²)	≤150	>150		0.5
Cyclophosphamide (mg/kg)	<90	≥90		0.5
Carmustine (mg/m ²)	≤250	280–310	≥350	0.5
Cytarabine (g/m ²)	<6	≥6		0.5
Etoposide (mg/kg)	<50	≥50		0.5

iv intravenously, po per os, TBI total body irradiation.

Figura 6. Distribuzione dei regimi di condizionamento in base alla loro intensità



I differenti colori denotano i TCI groups (verde: low TCI [1,2], blu: intermediate TCI [2.5–3.5] and rosso: high TCI [4–6]).
TBI(12)/VP16/CY = 12 Gray TBI, Etoposide 50 mg/kg, Cyclophosphamide 60 mg/kg; TBI(12)/CY = 12 Gray TBI, Cyclophosphamide 120 mg/kg; BuCy = Busulfan 4 days 3.2 mg/kg/die IV o 4 mg/kg/day orale, Cyclophosphamide 120 mg/kg; Bu(4/3/2)Flu=Busulfan giorni 4,3,2, Fludarabine 90–150mg/kg; FBM= Fludarabine 120 mg/kg, Carmustine (BCNU) 300 mg/m², Melphalan 110 mg/m²; FLAMSA = Fludarabine 120 mg/kg, Busulfan 2 giorni (o TBI 4 Gray), Aracytine 8g/m², Cyclophosphamide 80mg/kg e Amsacrine 400 mg/m²; TBu(3/2)F = Busulfan 3/2 giorni, Thiotepa 5 mg/kg, Fludarabine 120–150 mg/kg; Treo36Flu = Treosulfan 36 mg/m², Fludarabine 120–150mg/m²; FluMEL (140/110)=Fludarabine 90–150mg/kg, Melphalan 110/140mg/m²; FluTBI (2Gy)=Fludarabine 90 mg/kg, TBI 2 Gray; FluTT = Fludarabine 90 mg/kg, Thiotepa 15 mg/kg; FluCy = Fludarabine 90–120 mg/kg, Cyclophosphamide 50 mg/kg.

Tabella 7. Regimi di condizionamento per trapianto allogenico di CSE

Patologia ematologica	Condizionamenti	Dosi totali dei farmaci/TBI
Leucemia acuta mieloide Leucemia acuta linfoblastica* MDS [^] , MDS/MPN [^] , LMC [^]	BU+CY BU/FLU (FB4) BU/FLU (FB3) BU/FLU (FB2) TT/BU/FLU (TBF) TBI/FLU TREG/FLU (FT12-FT14) TREG/FLU (FT10) TT/TREG/FLU (TTF) MEL/FLU FLU/ARA-C/AMSACRINE/TBI (FLAMSA) [°] (sequenziale)	BU 12,8 mg/kg; CY 120 mg/kg BU 12,8 mg/kg; FLU 160 mg/mq BU 8-9.6 mg/kg; FLU 150-160 mg/mq BU 6,4 mg/kg; FLU 90-120 mg/mq TT 5-10 mg/kg; BU 6,4-9,6; FLU 150 mg/kg TBI 12 Gy; FLU 160 mg/mq TBI 12 Gy; CY 120 mg/kg TBI 9.9-12 Gy; FLU 120 mg/mq (aplo con pTCY) TBI 8 Gy; FLU 90-120 mg/mq TBI 2 Gy; FLU 90 mg/mq TREG 36-42 gr/mq; FLU 150 mg/mq TREG 30 gr/mq; FLU 150 mg/mq TT 5-10 mg/kg; TREG 30-36-42 gr/mq; FLU 150 mg/mq Melphalan 100-140 mg/mq; FLU 125-150 mg/mq FLU 90-120 mg/mq; ARA-C 8 gr/mq; AMSA 400 mg/mq; TBI 4Gy; CY 80-120 mg/kg
Mielofibrosi	FLU/BU MEL/FLU FLU/TT TT/BU/FLU (TBF) TT/TREG/FLU (TTF)	FLU 180 mg/mq; BU 8 mg/kg Melphalan 140 mg/mq; FLU 150 mg/mq FLU 180 mg/mq; TT 12 mg/kg TT 5 mg/kg; BU 6,4-9,6 mg/kg; FLU 150 mg/kg TT 5 mg/kg; BU 6,4-9,6; FLU 150 mg/kg
Linfomi/LLC	CY/FLU/TT CY/FLU/TT/TBI (APLO) CY/FLU/TBI	CY 60 mg/kg; FLU 60 mg/mq; TT 10 mg/kg CY 30 mg/kg; FLU 120 mg/mq; TT 10 mg/kg; TBI 2Gy CY 29 mg/kg; FLU 150 mg/mq; TBI 2 Gy
Mieloma Multiplo	MEL/FLU TBI/FLU	Melphalan 140 mg/mq; FLU 150 mg/mq TBI 2 Gy; FLU 90 mg/mq

Anemia Aplastica	CY/ATG	CY 200 mg/kg; ATG (Thymo: 11,25 mg/kg) CY 1200 mg/mq; ATG (Thymo: 15 mg/kg)
	CY/FLU/ATG/TBI	CY 1200 mg/mq; FLU 120 mg/mq; ATG (Thymo: 5-7,5 mg/kg); TBI 2 Gy
	CY+FLU+ATG+TBI (+CY post-T)	CY 29 mg/kg; FLU 150 mg/mq; ATG (Thymo: 4,5 mg/kg); TBI 2 Gy

*per le leucemie acute linfoblastiche rimangono per ora maggiormente indicati i regimi TBI-based; ^ non indicati regimi TBI-based; °o FLAMSA-like²⁶⁻²⁷; BU=Busulfano, CY=Ciclofosfamide, FLU= Fludarabina, TT=thiotepa, TREO=Treosulfano, Mel=Melfalan, ATG= globuline anti-timociti

8.7.2 La reinfusione delle CSE allogeniche

L'infusione delle CSE a fresco o precedentemente criopreservate avviene nelle degenze protette dell'Unità Clinica di Trapianto, generalmente con un giorno di pausa rispetto all'ultimo giorno di condizionamento, secondo le modalità previste dalle norme vigenti e linee guida^{5,14,15,23}. Per motivi organizzativi i giorni di pausa possono essere 2 (esempio data arrivo CSE MUD non altrimenti organizzabile). Le modalità della infusione delle CSE vengono riportate in modo dettagliato nelle procedure/istruzioni operative di ciascun CT.

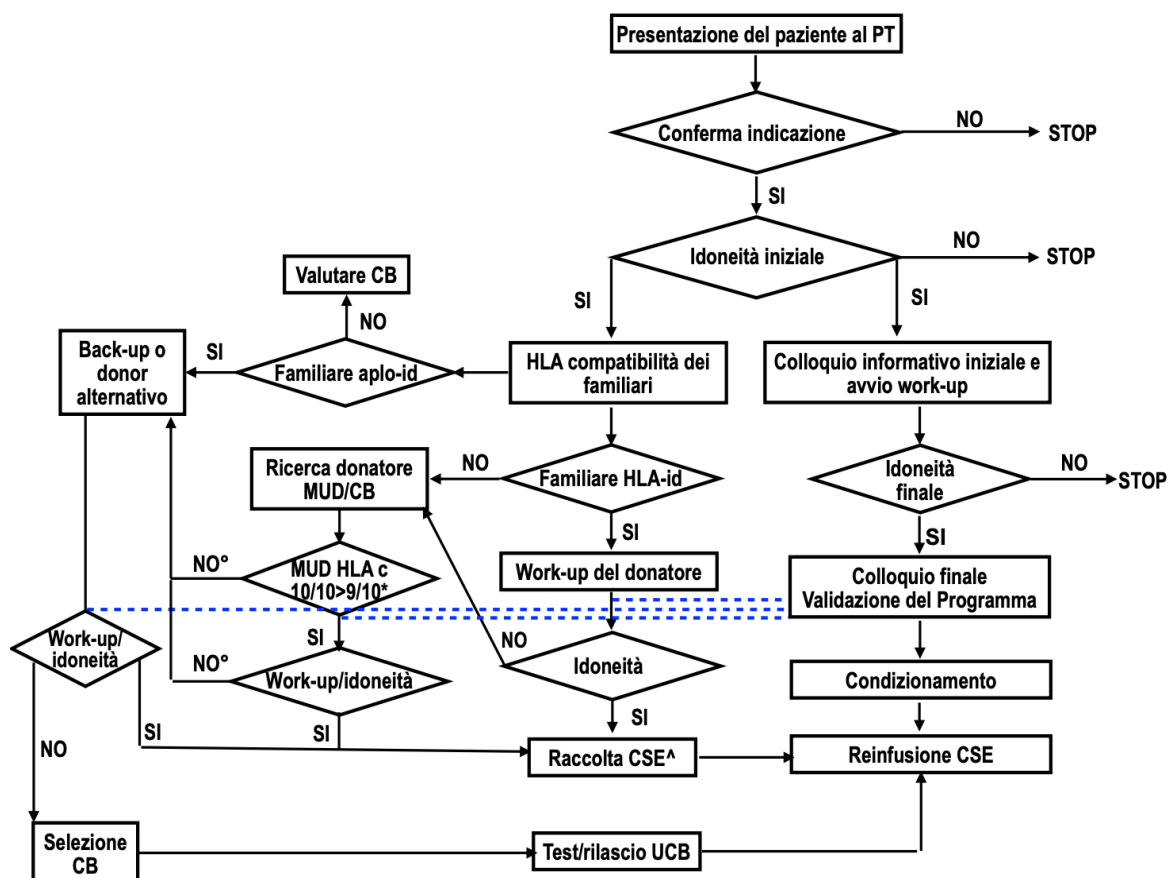
8.7.3 Il periodo post-reinfusione: la fase di aplasia, l'attecchimento e la dimissione

La fase di aplasia, conseguente all'azione eradicante del regime di condizionamento sull'emopoiesi e sul sistema immunitario del ricevente, inizia generalmente pochi giorni dopo l'infusione e dura 2-3 settimane. Questo periodo è caratterizzato, in comune con il trapianto autologo, da possibili complicanze tossiche o infettive e dalla necessità di supporto trasfusionale. Il periodo dell'attecchimento delle CSE e quello successivo possono presentare complicanze immuno-mediate e infettive, in relazione alla condizione di immunosoppressione (linfopenia+farmaci). Il recupero ematologico, di adeguate condizioni generali e la risoluzione delle eventuali complicanze consentono la dimissione ed il proseguimento del follow-up post-trapianto in regime ambulatoriale.

La gestione delle complicanze post-trapianto precoci e tardive viene trattata nei paragrafi successivi.

Nella **Figura 7** è rappresentato il diagramma di flusso dell'intero processo di trapianto allogenico di CSE.

Figura 7. Diagramma di flusso del trapianto allogenico di CSE



^ Raccolta di CSE da SP o BM; *secondo scelta clinica (diagnosi, status malattia e policy del CT) si può non accettare un MUD 9/10 e preferire donatore aploidentico o CSE da CB; ° in assenza di MUD scelta clinica tra aploidentico e CB; - - - - -= flusso di informazioni tra le fasi del processo.

9. Aspetti organizzativi, indicazioni e fasi delle Terapie Cellulari avanzate (CAR-T)

La terapia con CAR-T presenta un percorso analogo a quello del trapianto di CSE per quanto riguarda la presentazione al CT, la valutazione dell'indicazione e dell'idoneità del paziente. Le fasi successive differiscono coinvolgendo le aziende farmaceutiche produttrici, le Unità di Raccolta e Processazione in una complessa rete organizzativa che permette la somministrazione del prodotto cellulare "ingegnerizzato". Tale complessità, produttiva, organizzativa e di gestione delle complicanze richiede Centri con specifici requisiti verificati da enti di accreditamento internazionale (JACIE) e dalle stesse Aziende Produttrici²⁸⁻²⁹.

9.1 Terapie CAR-T approvate ed indicazioni

Le cellule CAR-T sono linfociti T che esprimono una proteina transmembrana sintetica ottenuta mediante una riprogrammazione con tecniche di ingegneria genetica. Il dominio extracellulare di tale proteina è composto da un frammento variabile a singola catena di immunoglobulina, che riconosce l'antigene cellulare, mentre i domini transmembrana e intracellulare permettono l'attivazione delle

cellule T quando si legano all'antigene bersaglio: tale attivazione è possibile grazie alla presenza di un dominio costimolatorio (a partire dalle CAR-T di seconda generazione) che influenza la capacità delle cellule CAR-T di espandersi e persistere nel tempo dopo l'infusione nel paziente²⁸⁻³⁰.

Attualmente in Italia sono disponibili come farmaci registrati terapie CAR-T con cellule autologhe e recettore chimerico di seconda generazione per le seguenti patologie: linfoma B diffuso a grandi cellule e variante mediastinica, leucemia linfoblastica acuta B, linfoma mantellare, linfoma follicolare, mieloma multiplo^{29,31}.

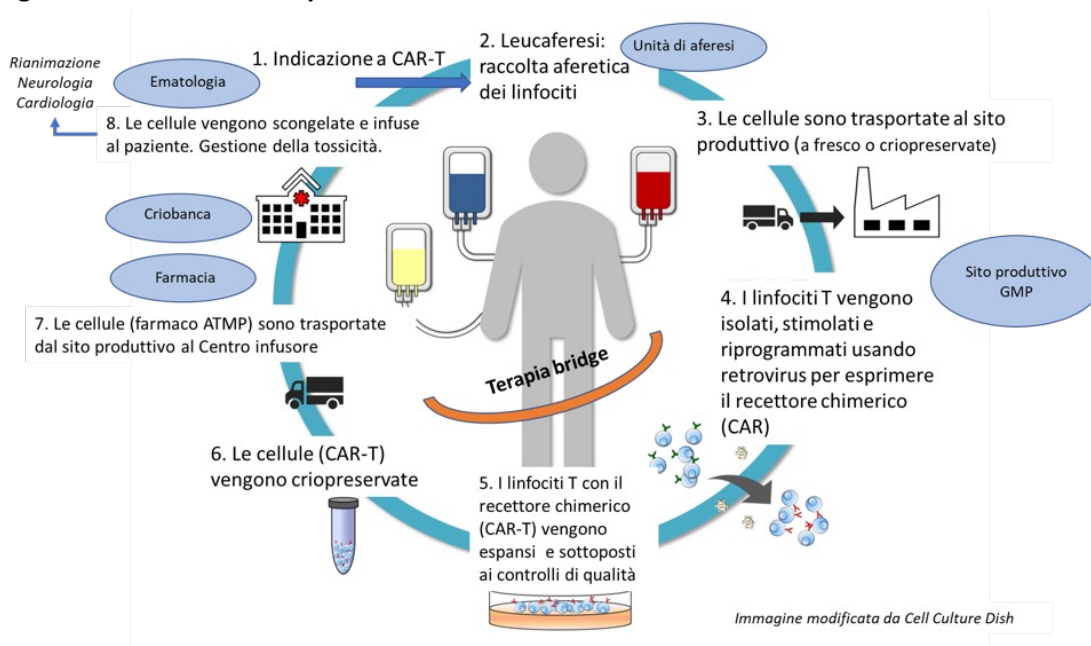
All'ultimo aggiornamento di gennaio 2025, le terapie CAR-T approvate e rimborsate dal SSN in Italia sono le seguenti:

- **tisagenlecleucel (Kymriah®)** per leucemia linfoblastica acuta a cellule B (pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni) refrattaria o recidiva (post-trapianto o $\geq$ II recidiva), linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare recidivanti o refrattari > 2 linee di terapia
- **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)** per linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma a cellule B di alto grado refrattari o ricaduti entro i 12 mesi dalla terapia di I linea; linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattario o recidivante dopo >2 linee di terapia; linfoma follicolare recidivante o refrattario dopo $\geq$ 3 linee di terapia
- **brexucabtagene autoleucel (Tecartus™)** per linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo >2 linee di terapia e leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria (età $\geq$ 26 anni)
- **idecabtagene vicleucel (Abecma®)** per mieloma multiplo recidivante o refrattario > 3 linee di terapia includenti un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38
- **lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®)** per DLBCL, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL), linfoma follicolare di grado 3B (FL3B) e linfoma a grandi cellule B refrattari o recidivanti >2 linee di terapia.

9.2 Le fasi della terapia con cellule CAR-T

Le fasi cliniche e organizzative di una terapia con cellule CAR-T sono rappresentate nella **Figura 8** e dettagliate nei paragrafi successivi²⁸⁻³¹.

Figura 8. Le fasi della terapia con CAR-T



9.2.1 Presentazione del paziente, valutazione indicazioni e idoneità iniziale a CAR-T (fase 1)

Il paziente potenzialmente candidato ad una terapia con CAR-T viene segnalato dall'unità clinica di Ematologia alla sede più vicina autorizzata all'infusione: il Centro Trapianti autorizzato all'infusione di CAR-T valuta il paziente, l'indicazione clinica, gli esami bioumorali e strumentali necessari per i criteri di inclusione/esclusione (vedi scheda AIFA) e conferma l'idoneità a CAR-T. Il caso viene discusso nella riunione multidisciplinare periodica del CAR-T team dove si valuta anche la disponibilità logistica della terapia (disponibilità di slot di farmaco da parte dell'azienda produttrice, possibilità di eseguire la leucaferesi e programmazione del ricovero per l'infusione). Se si conferma l'indicazione alla terapia con CAR-T si informa il paziente delle modalità e dei rischi della procedura, si ottiene un consenso informato e si registra la richiesta sia nel portale di AIFA che nel portale dell'azienda farmaceutica con il coinvolgimento della Farmacia Ospedaliera.

9.2.2 Linfocitoaferesi (fase 2)

Il paziente viene sottoposto a procedura di linfocitoaferesi, dopo valutazione delle condizioni cliniche e biologiche del paziente (ad es. sierologie per infezioni virali, immunofenotipo linfocitario) e dopo sospensione di farmaci che possono ridurre il numero o la funzionalità dei linfociti. Il centro di raccolta aferetica deve rispondere ai requisiti di qualità come fornitore di tessuto e deve essere autorizzato dall'azienda produttrice attraverso un processo di qualifica specifico per ogni azienda. È fondamentale garantire la "catena di identità" del prodotto attraverso una codifica condivisa tra Centro di Aferesi, Azienda produttrice e Centro Trapianti infusore, che permette di identificare in ogni fase le cellule di ogni singolo paziente. Durante il processo produttivo si parte da un prodotto ematico (cellule mononucleate) gestito dalle normative sui Tessuti e Sangue e si arriva ad ottenere un farmaco/medicinale di terapia avanzata (ATMP, Advanced Therapy Medical Product). Tale prodotto

cellulare deve soddisfare i criteri di qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci e rientra nella responsabilità della farmacia ospedaliera²⁸⁻³⁰.

9.2.3 Trasporto dei linfociti, produzione delle CAR-T e terapia bridge (fasi 3-6)

Dopo la raccolta, le cellule mononucleate ottenute con la linfocitoafèresi vengono inviate direttamente all'Azienda produttrice oppure crioconservate con invio all'Azienda in un momento successivo: la scelta tra queste due opzioni dipende dal prodotto e dalle relative indicazioni dell'azienda produttrice.

Nel sito produttivo, che deve soddisfare i criteri di *Good Manufacturing Practices*, le cellule mononucleate del paziente vengono sottoposte a diverse fasi: isolamento e stimolazione dei linfociti T, ingegnerizzazione delle cellule con introduzione del gene per il recettore chimerico (CAR) nei linfociti mediante un vettore virale oppure con tecniche di elettroporazione (queste ultime al momento solo per prodotti sperimentali), espansione delle cellule T chimeriche, verifica dei criteri di qualità e sicurezza di tali cellule e crioconservazione²⁸⁻³⁰.

Nel frattempo, il paziente viene sottoposto, se necessario clinicamente, ad una terapia cosiddetta "bridge" allo scopo di controllare la malattia e consentire il mantenimento di condizioni cliniche adeguate fino al termine del processo di produzione, controllo e spedizione, che mediamente richiede 3-4 settimane. Infatti, numerosi studi indicano che un elevato carico tumorale è associato ad un aumentato rischio di complicanze dopo infusione di cellule CAR-T e minori possibilità di remissione stabile dopo il trattamento. Inoltre, per mantenere le adeguate condizioni cliniche, la terapia "bridge" non deve avere tossicità o rischi infettivi troppo elevati; spesso viene utilizzata anche la radioterapia locale nelle sedi con maggiore volume di malattia²⁸⁻³⁰.

9.2.4 Trasporto dal sito produttore al Centro Infusore (fase 7)

Le cellule CAR-T, ora diventate farmaco, vengono spedite (crio-conservate in vapori di azoto) dall'Azienda produttrice al Centro in cui verrà eseguita l'infusione previo accordo con la Farmacia ospedaliera, che può scegliere di gestire l'accettazione e la conservazione delle cellule CAR-T in collaborazione con la criobanca, afferente generalmente al Servizio Immunotrasfusionale. Questa, dovrà conservare le cellule fino al momento dell'infusione. Al momento della ricezione deve essere verificata la corrispondenza del farmaco con l'identità del paziente, l'integrità della sacca ricevuta e il mantenimento di una temperatura controllata durante tutto il trasporto^{28,30,31}.

9.2.5 Trasporto dal sito produttore al Centro Infusore (fase 8)

La somministrazione della terapia CAR-T deve avvenire in Centri Autorizzati attraverso un percorso formativo e di verifica dei requisiti tecnico-organizzativi che deve essere eseguito da ogni Azienda produttrice. Inoltre, in Italia tali centri devono avere un Programma Trapianti attivo e accreditato CNT e JACIE. Il percorso formativo è rivolto a tutto il team multidisciplinare che interviene nelle varie fasi di questa terapia e che comprende tutto il personale sanitario dell'Ematologia/Centro Trapianti, la Farmacia, l'Unità di Aferesi, il Laboratorio di Manipolazione e Crioconservazione cellulare, i medici della Terapia Intensiva/Rianimazione, i consulenti cardiologi e neurologi.

L'infusione delle cellule CAR-T viene preceduta, a seconda delle indicazioni in scheda tecnica, dalla somministrazione di una chemioterapia linfodepletiva, che è essenziale per la rapida espansione in

vivo delle cellule CAR-T: il regime più utilizzato comprende fludarabina e ciclofosfamide. Tale chemioterapia linfodepletiva andrà intrapresa solo una volta ricevuta la conferma della ricezione e integrità del farmaco da parte della Farmacia e/o della criobanca^{28,30}.

Il Centro che esegue l'infusione deve verificare prima di ogni infusione i seguenti requisiti:

- disponibilità immediata di almeno due dosi del farmaco tocilizumab per la gestione della principale tossicità di questa terapia, ovvero la sindrome da rilascio citochinico
- disponibilità di accesso immediato alla Terapia Intensiva in caso di complicanze
- idoneità clinica del paziente alla terapia linfodepletiva e all'infusione della terapia CAR-T²⁸⁻³⁰.

Nel giorno previsto per l'infusione le cellule vengono scongelate e somministrate al paziente per via endovenosa, preferibilmente attraverso un catetere venoso centrale.

Il paziente rimane generalmente ricoverato per circa 10-15 giorni per garantire un monitoraggio e rapido trattamento delle complicanze e deve comunque rimanere nelle vicinanze del Centro infusore per i primi 30 giorni dopo la terapia.

È previsto un follow-up del paziente per 15 anni dopo la terapia.

10. Aspetti specifici del trapianto di CSE e delle Terapie Cellulari avanzate: la gestione delle complicanze

Il trapianto autologo o allogenico di CSE e le CAR-T possono presentare complicanze tossiche, infettive o immuno-infiammatorie sia a breve (entro 3-4 mesi dalla procedura) sia a lungo termine, che condizionano il rischio di mortalità e la qualità di vita del paziente. Quelle tossi-infettive sono comuni alle tre procedure anche se con alcuni aspetti caratteristici per ciascun tipo di terapia cellulare. Le complicanze immunologiche/infiammatorie sono meno frequenti nel trapianto autologo rispetto al trapianto allogenico e alle CAR-T.

10.1 Complicanze tossiche/infiammatorie del trapianto autologo e allogenico di CSE

I farmaci del regime di condizionamento e, per il trapianto allogenico, la terapia immunosoppressiva, possono determinare tossicità d'organo con vario grado di severità. La cute, gli annessi e le mucose sono i tessuti più frequentemente interessati. Occasionalmente possono essere coinvolti l'apparato respiratorio, cardiovascolare, osteo-muscolare, reni e sistema nervoso centrale/periferico. I quadri clinici possono essere sostenuti in misura variabile anche da reazioni infiammatorie aspecifiche per fenomeni di disregolazione immunologica al di fuori della classica GVHD.

Negli ultimi anni i continui miglioramenti nella terapia di supporto e la possibilità di modulare l'intensità del regime di condizionamento in base ad età e comorbidità hanno comunque ridotto la frequenza e la severità di tali complicanze.

10.1.1 Complicanze del tratto gastrointestinale

Il tratto gastrointestinale (GI) è frequentemente coinvolto, prevalentemente nel periodo precoce post-trapianto ed in particolare nel primo mese, per la elevata vulnerabilità della mucosa intestinale dovuto al danno cellulare indotto dalla chemioterapia²³. La mucosa intestinale ha inoltre una ricca vascularizzazione e un alto contenuto di cellule immunocompetenti, che la predispongono a processi infiammatori ed emorragici. I sintomi più frequenti sono la nausea, il vomito e la diarrea. Nella **Tabella 8** si riportano sintomi/segni clinici, cause e diagnosi differenziali, profilassi e terapia.

Tabella 8. Caratteristiche e gestione delle complicanze tossiche gastrointestinali

Sintomi/segni clinici	Cause/diagnosi differenziale	Profilassi	Terapia
Nausea/Vomito	CHT, TBI, TLI <u>Rischio emetico alto (>90%):</u> CY >1500mg/mq, BCNU>250 mg/mq, TBI <u>Rischio emetico moderato (30-90%):</u> BU, Bendamustina, BCNU≤250 mg/mq, CY ≤ 1500 mg/mq, Melfalan <u>Rischio emetico basso (<30%):</u> VP, TT, Fludarabina, MTX≤50 mg/mq Farmaci: oppioidi, CNI, Ambisome, Voriconazolo, TMP-SMX, MMF DD: GVHD, infezioni	<u>Rischio emetico alto:</u> Ondansetron, granisetron, palonosetron+/- aprepitant+/- desametazone 2-8 mgx2/die <u>Rischio emetico moderato:</u> ondansetron+/- desametazone <u>Rischio emetico basso :</u> Ondansetron o metoclopramide	- Proclorperazina (10 mg IV ogni 6 ore) - Aloperidolo (1-2 mg ogni 4 ore) - Metoclopramide (0,5-2 mg/kg IV ogni 6 ore) - Olanzapina - Scopolamina transdermica - Corticosteroidi - Lorazepam
Diarrea	CHT, TBI Antibiotici, MMF, DD: GVHD, Infezioni, microangiopatia, pancreatite, malattie infiammatorie intestinali basali <u>Indagini:</u> coproculture, esami endoscopici, calprotectina, REG3alfa, ecografia, TC, endoscopia capsulare	Modifiche dietetiche secondo linee guida e/o protocolli del CT	Terapia di supporto (con cautela sintomatici tipo loperamide) Digiuno/NPT*
Esofagite/Gastrite	Vedi sopra	Inibitori della pompa protonica	Inibitori pompa protonica, terapia analgesica sistemica Digiuno/NPT*
Emorragia gastrointestinale	CHT, TBI Alterazioni della coagulazione DD: infezioni, GVHD Indagini endoscopiche/angio-TC	Digiuno/NPT* Inibitori della pompa protonica Supporto piastrinico adeguato e correzione delle alterazioni coagulative	Vedi profilassi Acido Tranexamico Nei casi gravi utilizzo emoderivati (concentrato di fibrinogeno, PFC, Fattore VII ricombinante) e/o emostasi endoscopica o angiografica secondo protocolli del Centro
Pancreatite	Terapia steroide, tacrolimus DD: calcolosi, GVHD	/	Se insufficienza pancreatica: supplementazione/Gestione standard della pancreatica acuta

*in base a gravità della mucosite e protocolli del CT; BU=Busulfano; CHT=chemioterapia; TT=Thiotepa; VP=Vepesid; MTX=methotrexate; MMF=Mofetil micofenolato; TMP-SMX=Trimetoprim-sulfametossazolo

10.1.2 Complicanze dell'apparato respiratorio/polmone

L'incidenza complessiva delle complicanze polmonari non infettive oscilla tra 1 e 15% con mortalità fino al 50%³² nelle forme del periodo precoce post-trapianto. La patogenesi può essere prevalentemente tossica (BCNU, TBI) o mista tossica ed infiammatoria/immunomediata.

Nel periodo tardivo, la Sindrome da Bronchiolite obliterante è considerata patognomonica di GVHD cronica e quindi viene considerata nello spettro delle sue possibili manifestazioni^{23,33-34}. Altri quadri di malattia polmonare interstiziale, compresa la polmonite organizzata criptogenetica, non sono invece necessariamente inquadrabili in una GVHD polmonare³²⁻³⁴. Nella **Tabella 9** vengono riassunte le caratteristiche cliniche, la diagnosi e la terapia delle complicanze polmonari non infettive. Gli aspetti specifici di diagnosi e trattamento vengono trattati nelle procedure e protocolli di ciascun centro.

Tabella 9. Le complicanze polmonari non infettive

Tipo/esordio*	Diagnosi	Profilassi	Terapia
<u>Da coinvolgimento parenchimale:</u> - Polmonite interstiziale acuta/precoce - Polmonite da BCNU/precoce - Polmonite da radiazioni/precoce e tardiva - Sindrome da tossicità tardiva <u>Da coinvolgimento dell'endotelio vascolare:</u> - Sindrome da distress respiratorio peri-attecchimento (PERDS)/precoce - Sindrome da perdita capillare (CLS)/precoce - Emorragia alveolare diffusa (DAH)/precoce - VOD polmonare/precoce - Danno polmonare acuto associato a trasfusione/precoce - Ipertensione arteriosa polmonare/tardiva - Tromboembolia polmonare/precoce e tardiva - Malattia interstiziale polmonare/COP/tardive	- Imaging (RX-torace+TC) - Prove di funzionalità respiratoria+DLCO nelle forme tardive - Ecocardiografia - Emogas analisi arterioso - Esclusione di cause infettive (emoculture, colture del BAL, tamponi nasofaringei per pannelli virali rapidi, test Beta-D-Glucano e/o GM su sangue e BAL) - Broncoscopia con biopsia e analisi BAL	La strategia di profilassi è aspecifica, non standardizzata, e può consistere nella scelta di regimi di condizionamento a nota ridotta tossicità (RIC vs MAC e non TBI-based; riduzione/omissione BCNU) nei pazienti a rischio	Steroidi (moderata/buona risposta per PERDS, CLS, DAH, COP, Malattia interstiziale tardiva, Polmonite da BCNU e da radiazioni in fase non fibrotica) Agenti anti-TNF (moderata risposta per Polmonite interstiziale acuta) - Defibrotide (VOD polmonare) - Ipertensione polmonare (terapia specialistica con valutazione pneumologica) - Tromboembolia polmonare (Terapia anticoagulante) Profilassi anti-infettiva ed eventuale Ossigenoterapia - Follow-up congiunto pneumologico

*precoce= entro 3-4 mesi dal trapianto; tardivo= dopo il 4° mese e anche oltre 1 anno; COP=polmonite organizzata criptogenetica; VOD=venoocclusive disease

10.1.3 Complicanze neurologiche

Le complicanze neurologiche non infettive presentano una incidenza molto variabile (8-65%) con prevalenza netta nel trapianto allogenico di CSE rispetto a quello autologo e prevalente esordio nel periodo precoce post-trapianto ad eccezione della miastenia gravis, alcune neuropatie e delle forme cerebrovascolari²³. L'outcome è variabile con una mortalità del 20-30%^{23,35}. Escluse le cause infettive (virus neurotropi, CMV, EBV, funghi, parassiti e batteri, inclusi micobatteri e nocardia), *l'eziopatogenesi* può essere:

- da farmaci (CNI, Methotrexate, Busulfano, Fludarabina, agenti antinfettivi, oppioidi, e benzodiazepine con tossicità aspecifica) (**Tabella 10**).
- metabolica (encefalopatia uremica, epatica, chetoacidosi diabetica)
- vascolare (emorragia SNC, ictus ischemico, interessamento da microangiopatia trombotica generalizzata, PRES)
- immunomediata (malattie demielinizzanti, miosite, miastenia gravis, CRS, GVHD cronica)
- PTLD e recidive di malattia livello SNC^{23,35}

Tabella 10. Farmaci comunemente utilizzati durante il trapianto e tossicità neurologica

Farmaco	Sintomi più comuni
Aciclovir	Cefalea, tremore, disartria, allucinazioni, encefalopatia
Amfotericina B	Cefalea encefalopatia, intorpidimento, cambiamenti nella vista
Busulfan	Convulsioni, cefalea, vertigini
Blinatumomab	Encefalopatia, cefalea, afasia, atassia, tremore, convulsioni
Cefepime	Cefalea, parestesie, encefalopatia
CSA/TAC PRES	Confusione, tremore, atassia, convulsioni, cecità corticale
Fludarabina	Leucoencefalopatia tossica acuta
Foscarnet	Cefalea, vertigini, parestesie, convulsioni, tremore, encefalopatia
Ganciclovir	Cefalea, intorpidimento, tremore, convulsioni
Imipenem/cilastatina	Convulsioni, tremori, vertigini, parestesie, sonnolenza, encefalopatia
Isavuconazolo	Cefalea, sonnolenza, encefalopatia, convulsioni, parestesie, neuropatia periferica
Metotrexato	Cefalea, letargia, disartria, leucoencefalopatia necrotizzante diffusa
Posaconazolo	Parestesia, vertigini, sonnolenza, cefalea, convulsioni, tremori
Rituximab	PML
Sorafenib	PRES, neuropatia sensoriale periferica
Thiotepa	Cefalea, encefalopatia, convulsioni, parestesia
Treosulfan	Cefalea, vertigini, emorragia, neuropatia sensoriale periferica
Voriconazolo	Cefalea, convulsioni, alterazioni della vista, allucinazioni, intorpidimento, encefalopatia

I quadri clinici sono rappresentati da^{23,35}:

- Sindromi encefalitiche/meningitiche-like
- Leucoencefalopatie/PML e PML-like
- Encefalopatie di tipo metabolico
- CRS
- Sindromi demielinizzanti centrali e periferiche
- Malattie cerebrovascolari
- Mieliti
- Neuropatie periferiche
- Miositi
- Miastenia gravis

A seconda del quadro clinico d'esordio **l'algoritmo diagnostico** può presentare delle variazioni, anche in relazione alla valutazione specialistica neurologica, ma generalmente include i seguenti step³⁵:

- Analisi accurata della terapia farmacologica ed esclusione di cause metaboliche
- Valutazione del tempo di insorgenza rispetto al trapianto e dei segni neurologici (focali o generalizzati)
- Neuroimaging (TC+/- RMN)
- Puntura lombare esplorativa per esame chimico fisico del liquor, colturale per batteri e miceti, pannello in PCR di virus neurotropi, EBV, Antigene Aspergillus, esame citomorfologico/immunofenotipico, ricerca bande oligoclonali
- Ricerca (eventuale) di AC anti-neuroantigeni
- EEG (in caso di manifestazioni epilettiche, stati di coscienza alterati e allucinazioni) e/o EMG (per manifestazioni neuromuscolari)
- Ripetizione degli accertamenti per falsi negativi precoci e possibili fluttuazioni/evoluzione delle manifestazioni cliniche
- Valutazione fattibilità/indicazione di eventuale biopsia di lesioni SNC o neuromuscolare
- Valutazione congiunta con neurologo nei vari step diagnostici.

La terapia delle complicanze neurologiche non infettive, spesso con eziopatogenesi multifattoriale consiste in^{23,35}:

- Rimozione di eventuali cause iatrogene/metaboliche
- Specifica terapia nelle forme vascolari, PTLD e recidiva di malattia, per le quali si rimanda alle linee guida standard/LIDTR in uso presso il proprio centro; per le forme microangiopatiche si rimanda ai successivi paragrafi del presente documento, che trattano delle sindromi da danno endoteliale post-trapianto di CSE.
- Nelle forme immunomediate e PML-like, spesso considerate come diagnosi per esclusione, vengono utilizzate Ig vena da alte dosi (1 gr/kg/die per 2 giorni o 0,9 gr/kg/die per 4 giorni) +/- breve ciclo di steroidi ad alte dosi (1 gr metilprednisone per 3-5 giorni) o plasmaexchange, secondo valutazione congiunta neurologica. La gestione della CRS viene descritta nel paragrafo dedicato alle tossicità nelle terapie con CAR-T.

10.1.4 Complicanze muscolo-scheletriche

Le complicanze muscolo-scheletriche sono riportate nel 35% dei casi con esordio sia precoce che tardivo post-trapianto (**Tabella 11**)²³.

Tabella 11. Complicanze muscolo-scheletriche

Tipo/esordio*	Fattori di rischio	Profilassi	Terapia
Miopatia/precoce e tardivo da steroidi, CNI e inattività	Durata e dosi di steroidi Età Inattività/prolungato allettamento	Tapering rapido degli steroidi nei soggetti a rischio se possibile	TAC/tapering steroidi
Osteopenia (punteggio T -1 -2,5 alla DEXA) Osteoporosi (punteggio T <-2,5 alla DEXA)/ Esordio tardivo	Terapia immunosoppressiva protratta, soprattutto corticosteroidei Magrezza Malnutrizione Inattività Sesso femminile	Supplementazione vitamina D e Calcio Esercizio fisico	Bifosfonati Eventuale terapia sostitutiva ormonale
Necrosi avascolare/tardivo generalmente Diagnosi con RMN	GVHD Terapia steroidea TBI	Tapering rapido degli steroidi nei soggetti a rischio se possibile	Fisioterapia, Camera iperbarica Trattamenti chirurgici (es protesi articolare)

10.1.5 Complicanze cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono le principali cause di morte a livello globale, con 17,9 milioni di morti ogni anno, principalmente per malattie coronariche e malattia cerebrovascolare.

Dopo il trapianto autologo o allogenico di CSE, è stata dimostrata una maggiore incidenza di sindrome metabolica (31-49%) e di CVD rispetto alla popolazione normale (6% a 15 anni)^{23,36}. I fattori di rischio sono indicati in **Tabella 12**.

Tabella 12. Fattori di rischio per malattie cardiovascolari

Fattori di rischio basali, trattamento e Fattori di rischio trapianto-relati	
Fattori CV del paziente	Anamnesi familiare Sesso femminile Sedentarietà, fumo Diabete Obesità/dislipidemia Malattia cronica di fegato
Strategie terapeutiche per la malattia di base	Antracicline (Doxorubicina o equivalenti >250 mg/mq Steroidi RT sito specifica includente cuore (>35Gy) TBI Altri agenti cardiotossici: ciclofosfamida, busulfano, melfalan, thiotepa
GVHD e profilassi della stessa	Steroidi CNI
Altri effetti secondari del trapianto	Ipogonadismo Menopausa prematura Ipotiroidismo

La Sindrome metabolica è un insieme di fattori correlati che aumentano il rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari, diabete mellito (DM) e aumentano la mortalità²³.

La sindrome metabolica è definita come la presenza di tre fattori di rischio su cinque:

- Obesità addominale misurata dalla circonferenza della vita
- Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L
- HDL-Colesterolo (uomini) $< 1,0$ mmol/L
- HDL-Colesterolo (donne) $< 1,3$ mmol/L
- Pressione sanguigna $\geq 130/\geq 85$ mmHg
- Glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L

Le recenti linee guida (EBMT/JACIE) raccomandano di eseguire lo screening per la sindrome metabolica ed altri fattori di rischio cardiovascolari come indicato in **Tabella 13**.

Tabella 13. Screening per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE

Monitoraggio	Popolazione adulta generale	Lungo sopravvivenuti post-trapianto CSE
Peso, altezza, BMI	Nessuna specifica raccomandazione	Nessuna specifica raccomandazione
Dislipidemia	Per persone a rischio CV lo screening deve iniziare dall'età di 20 anni; l'intervallo degli screening dipende dai livelli di TG/colesterolo	Valutazione profilo lipidico ogni 5 anni a partire dai 35 anni per i maschi e dai 45 per le femmine. +Come per la popolazione generale.
Pressione arteriosa	Monitoraggio ogni 3-5 anni in assenza di fattori di rischio CV in adulti di 18-39 anni con normali valori pretori ($< 130/85$) Monitoraggio annuale dai 40 anni e comunque nei pazienti a rischio di ipertensione (PA 130-139/85-89, obesi o in sovrappeso, afro-americani)	Monitoraggio almeno ogni 2 anni; annuale se rischio ipertensione arteriosa
Iperglicemia	Screening per livelli di glicemia alterati (HbA1C, glicemia a digiuno o test di tolleranza al glucosio) ogni 3 anni negli adulti di 40-70 anni obesi/in sovrappeso	Screening ogni 3 anni per età ≥ 45 anni e/o PA costantemente $> 135/80$

10.1.6 Complicanze endocrine

A. DISFUNZIONE TIROIDEA

La disfunzione tiroidea è una complicanza frequente dopo il trapianto (circa il 25%, prevalente nel sesso femminile)²³. L'alterazione più comune è un ipotiroidismo primario compensato, anche a risoluzione spontanea. Altri quadri di disfunzione tiroidea sono:

- Ipotiroidismo clinico
- Tiroiditi
- Morbo di Graves
- Tumori della tiroide (rischio >3 volte rispetto alla popolazione generale)

I fattori di rischio per l'insorgenza di ipotiroidismo post trapianto includono:

- Condizionamento con TBI, i regimi con busulfano
- Tipo di malattia (ad esempio, linfoma di Hodgkin)
- Giovane età.
- Livelli di TSH pre-trapianto

È consigliato quindi un monitoraggio a breve e a lungo termine della funzionalità tiroidea per la diagnosi precoce e per fornire un trattamento tempestivo e appropriato. Inoltre, è consigliato eseguire annualmente un'ecografia della tiroide.

B) DISFUNZIONE GONADICA E INFERTILITA'

La chemioterapia e la radioterapia possono compromettere la probabilità di una genitorialità di successo dopo il trapianto²³. Prima iniziare qualsiasi regime di chemioradioterapia bisogna discutere con il paziente sulla possibilità di procedere con la crioconservazione dello sperma o degli ovociti. La chemioradioterapia esaurisce il numero di follicoli mediante:

1. attivazione di vie apoptotiche, 2. causando fibrosi dei vasi sanguigni stromali e 3. mettendo a riposo i follicoli. L'entità del danno ovarico è correlata alla dose e al tipo di chemioterapia.

I regimi di condizionamento mieloablativi basati sulla chemioterapia e la TBI, hanno un rischio di infertilità molto alto. La combinazione di busulfano e ciclofosfamide è particolarmente gonadotossica. Nei pazienti di sesso maschile, la spermatogenesi è frequentemente alterata dopo la chemioradioterapia. I condizionamenti mieloablativi, soprattutto con TBI determinano azoospermia nella maggior parte degli uomini.

La disfunzione sessuale è una delle più frequenti complicanze dopo il trapianto. Questa può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti, che spesso presentano diminuzione della libido, dispareunia ± secchezza vaginale (femmine) e disfunzione erettile ed eiaculatoria (maschi). Tali complicanze vengono gestite congiuntamente con lo specialista ginecologo o urologo.

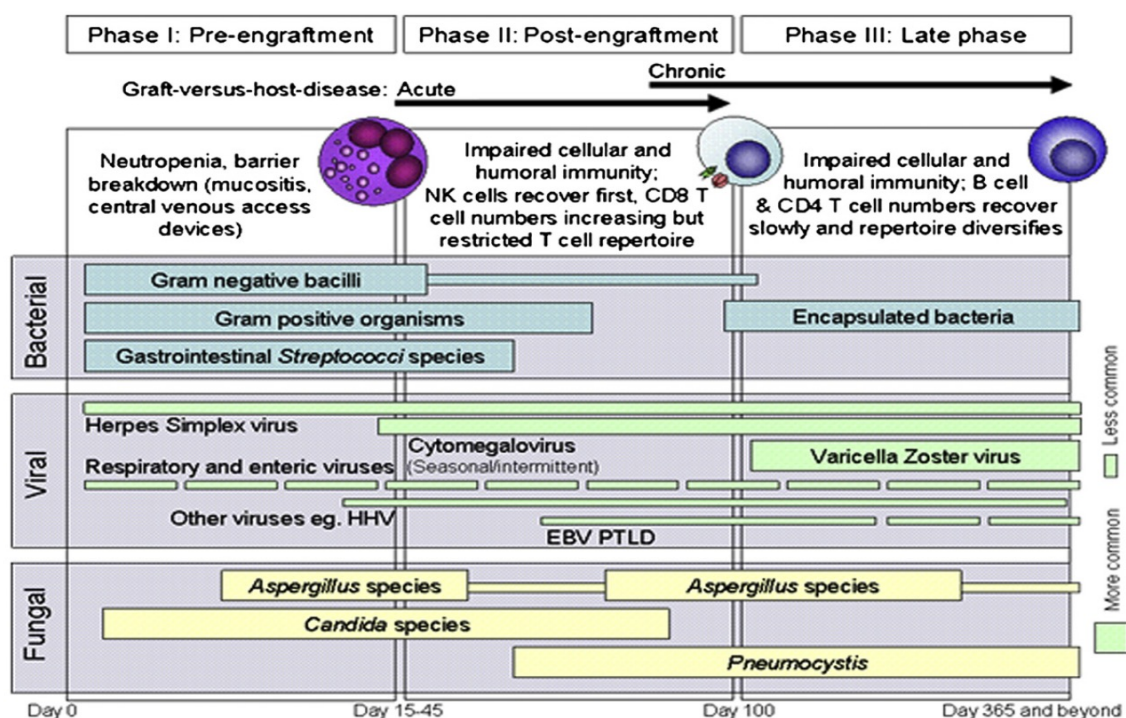
10.1.7 Neoplasie secondarie (escluse le PTLD)

Le neoplasie secondarie post-trapianto includono tutti i disordini neoplastici che insorgono dopo la procedura (autologo o allogenico), anche senza una evidente relazione diretta, peraltro difficilmente dimostrabile per ciascun paziente²³. Presentano una incidenza di circa il 2% a 10 anni e 7% a 15 anni. Il follow-up post-trapianto, dettagliato nel paragrafo dedicato, include anche indagini di screening per secondi tumori a livello di diversi organi e apparati, proprio per facilitare diagnosi e trattamento precoci.

10.2 Le complicanze infettive

Le complicanze infettive post-trapianto autologo e allogenico di CSE possono essere batteriche, virali, fungine e da parassiti. Complessivamente il rischio è più alto nel trapianto allogenico di CSE rispetto al trapianto autologo (soprattutto per quelle fungine, virali e le parassitosi), in correlazione alla più profonda e prolungata immunosoppressione^{23,37}. Nel trapianto allogenico di CSE non vi è solo la fase di aplasia post-condizionamento, ma anche il deficit dell'immunità innata e adattativa dovuto alla profilassi/terapia immunosoppressiva e al tempo variabile di immunoricostituzione (mediamente 1 anno in assenza di GVHD), peraltro negli adulti spesso incompleta. In relazione alla fase post-trapianto (vedi **Figura 9**) e alla severità della immunosoppressione varia la tipologia di infezioni in termini di probabilità³⁷.

Figura 9. Infezioni post-trapianto e fasi della ricostituzione immune



Le infezioni batteriche, attualmente, si riscontrano nel 20-50% dei pazienti sottoposti a trapianto di CSE con prevalenza nel periodo pre-engraftment²³. Nel trapianto allogenico/autologo, dopo il recupero dei PMN e con iniziale recupero dei subset linfocitari, la frequenza delle infezioni batteriche si riduce (<20%).⁽¹⁵⁾ Negli ultimi anni, tuttavia, l'incremento proporzionale delle infezioni da germi multiresistenti, soprattutto GRAM-, è stato osservato anche in ambito trapiantologico, rappresentando il 20-40% di tutte le infezioni batteriche (fino al 20% con germi resistenti ai carbapenemi)^{23,38}.

Le infezioni fungine (IFI) si riscontrano nel 7-15% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico (<2% nel trapianto autologo di CSE), in riduzione negli ultimi anni grazie ad una profilassi più efficace²³. Nelle

IFI, prevalgono *Aspergillus* spp (30-87%) sulle *Candida* spp (11-38%), meno frequenti ancora altri funghi filamentosi (es. *Mucor*, *Fusarium* <12%) e per il *Pneumocystis j* (<1%)^{23,39}.

La frequenza **delle infezioni virali** (herpesvirus, virus respiratori, adenovirus, BK poliovirus), non considerando la contingenza epidemiologica COVID-19, è correlata al grado di immunoricostruzione raggiunto e comunque non supera in genere il 20%, anche per il CMV grazie all'introduzione in profilassi del Letemovir²³.

Altri patogeni opportunistici (Toxoplasmosi, criptococcosi, listeriosi) si osservano raramente nel paziente sottoposto a trapianto autologo o allogenico²³.

L'ottimale gestione delle complicanze infettive, dalla profilassi alla terapia, è fondamentale per ridurre il rischio di mortalità del trapianto direttamente o indirettamente (es. GVHD) ad esse correlato²³.

10.2.1 La profilassi antinfettiva

Considerato l'alto rischio infettivo del trapianto di CSE, soprattutto allogenico, la profilassi antinfettiva ha avuto ed ha tuttora un ruolo fondamentale nel ridurre l'incidenza delle infezioni e quindi la mortalità da trapianto.

Le misure precauzionali generali includono:

1. Degenze dedicate con i requisiti strutturali per ridurre il rischio infettivo (filtri HEPA, pressione positiva, area filtro generale e anti-stanza)
2. Accurata igiene del paziente, del personale e dell'ambiente
3. Prevenzione della diffusione dei batteri MDR e virus respiratori (screening per colonizzazione MDR, isolamento da contatto anche di coorte)
4. Team dedicato per il posizionamento degli accessi vascolari centrali (evitando sito femorale), aderenza alle procedure di gestione come da linee guida nazionali ed internazionali.

La profilassi farmacologica comprende:

- profilassi antibatterica
- profilassi mitotica
- profilassi antivirale.

10.2.2 La profilassi antibatterica

La profilassi antibatterica per le fasi di neutropenia profonda viene eseguita con:

- LEVOFLOXACINA o CIPROFLOXACINA fino a recupero granulocitario o inizio terapia antibiotica empirica/mirata
- Nei pazienti allergici ai fluorochinoloni è possibile somministrare AMOXICILLINA+ACIDO CLAVULANICO cp 1000 mg, 1 cp ogni 12 ore (cp a rilascio prolungato).

In caso di pregresse infezioni o presenza di colonizzazione da germi resistenti ai fluorochinoloni o MDR è sconsigliato l'uso di terapia profilattica.

Nelle fasi successive: somministrazione di Ig vena (se IgG <400 mg/dl) e vaccinazioni (si veda paragrafo dedicato).

10.2.3 La profilassi antifungina

Nel trapianto autologo e nel trapianto allogenico di CSE con bassa incidenza di IFI da funghi filamentosi “molds” (<5%) la profilassi primaria viene eseguita con fluconazolo 400 mg/die nella fase di neutropenia. Questo però è possibile nel trapianto allogenico solo se associato ad un approccio diagnostico rapido (TC+biomarker) e ad inizio di terapia empirica anti-mold²³.

Nella **Tabella 14** vi sono gli antifungini comunemente utilizzati come profilassi nel trapianto allogenico secondo anche le raccomandazioni GITMO^{23,40}. La scelta si basa sulla esperienza ed epidemiologia del singolo CT, sulla valutazione delle interazioni farmacologiche e su altre considerazioni cliniche.

Per *Pneumocystis j*i si utilizza il TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO (prima scelta), PENTAMIDINA o ATOVAQUONE (seconda scelta) o DAPSONE (terza scelta).

Tabella 14. Farmaci per la profilassi antifungina nel trapianto allogenico di CSE

Fase precoce post-TCSE (Pre-engraftment/giorni 0-40)	Fase tardiva (giorni 41-100) GVHD acuta <u>>/=II non intestinale</u>	Fase tardiva (giorni 41-100) GVHD acuta <u>>/=II intestinale</u>	Fase tardiva >100 giorni GVHD cronica moderata/severa in terapia IS
Isavuconazolo§	Posaconazolo os	Isavuconazolo§	Posaconazolo os°
Voriconazolo	Isavuconazolo§	Voriconazolo	Isavuconazolo§
Micafungina*	Voriconazolo	Amfotericina B liposomiale^§	Voriconazolo
Amfotericina B liposomiale^§	Amfotericina B liposomiale^§		Amfotericina B liposomiale^§

*da sottolineare comunque spettro ridotto nei confronti dei funghi filamentosi; ^in caso di controindicazione agli azoli; °non indicato in caso di interessamento gastrointestinale; § off-label per profilassi

10.2.4 La profilassi antivirale

La profilassi antivirale può essere farmacologica e/o con immunizzazione passiva (Ig vena sostitutive) e vaccinazione. La prevenzione della riattivazione/malattia da CMV include anche, se possibile, la scelta di un donatore CMV-sieronegativo in caso di paziente sieronegativo. Nella **Tabella 15** vengono riportate le indicazioni^{23,41-42}.

Nel trapianto autologo viene attuata la sola profilassi con Aciclovir.

Tabella 15. Profilassi antivirale mirata nel trapianto allogenico di CSE

Virus	Profilassi
CMV	Letemovir dai primi giorni post-trapianto fino al giorno +100 nei pazienti CMV-sieropositivi. L'utilizzo oltre il giorno+100 è <i>off-label</i> ma può essere considerato nei pazienti particolarmente ad alto rischio (GVHD acuta, trapianto aploidentico, da CB) ^{20,41}
HSV, HZV	Acyclovir ev durante aplasia, quindi per os (o Valaciclovir) per almeno 12 mesi o fino a CD4<200/microlitro e durante terapia IS
EBV	Possibile una somministrazione di RTX in pazienti con donor EBV+ e ad alto rischio ^{20,42}

HHV-6/HHV-7/HHV-8	Non raccomandata/Non utilizzata ²³
Adenovirus e virus respiratori	Non utilizzata ²³
Polyomavirus	Non utilizzata ²³
Norovirus, Flavivirus, WNV e virus neurotropi	Non utilizzata ²³
Virus epatotropi	HAV, HCV* Non utilizzata ²³ HBV*: Entecavir per pazienti HBV-DNA+/HBsAg+; Lamivudina o Entecavir per Ac-antiHBc+/HBV-DNA-/HBsAg- Donor HBV-DNA+/HBsAg+: terapia per il donatore e Lamivudina per il paziente

*gestione con epatologo/infettivologo

10.2.5 La gestione delle infezioni batteriche: terapia empirica di prima/seconda linea o mirata

Nel Trapianto di CSE durante la fase di aplasia e neutropenia è raccomandato l'inizio immediato della terapia antibatterica empirica con l'insorgenza di febbre, previa esecuzione delle emocolture, in quanto il ritardo potrebbe aumentare la probabilità di mortalità correlata all'infezione^{23,43}. È opportuno, inoltre, che il Medico valuti con attenzione le condizioni cliniche del paziente, per individuare **segni di sepsi**, e la possibilità che la febbre non sia di origine infettiva (farmacologica, trasfusionale, neoplastica).

Secondo valutazione clinica può essere utile eseguire altre indagini colturali ed una valutazione radiologica (TC torace preferibilmente vista la bassa sensibilità dell'Rx nel paziente neutropenico o altro imaging se segni di richiamo d'organo). È di routine il monitoraggio di PCR e PCT (generalmente 3 volte/settimana).

Ogni CT ha un protocollo di gestione delle infezioni che si basa sulle linee guida internazionali e sull'epidemiologia locale, periodicamente rivalutata; inoltre è raccomandata una stewardship infettivologica per ottimizzare il risultato clinico.

La terapia antibiotica empirica di prima linea

La base della terapia empirica con attività anti-GRAM negativa dovrebbe includere beta-lattamici anti-*Pseudomonas*, carbapenemi o cefalosporine anti-*Pseudomonas* in quanto questi farmaci hanno attività battericida, sono ben distribuiti e hanno adeguate concentrazioni nel polmone e nel sangue. Gli aminoglicosidi e le tetracicline/glicilglicine sono poco adatti per una terapia empirica in assenza dei beta-lattamici, cefalosporine o carbapenemici perché sviluppano rapidamente resistenza se usati in monoterapia. Inoltre, gli aminoglicosidi hanno basse concentrazioni nel polmone (alte concentrazioni nelle urine e sangue), mentre le tetracicline/glicilglicine presentano bassi livelli ematici per cui non sono adatte alle batteriemie.

L'associazione con un antibiotico anti-GRAM+ è raccomandato in caso di:

- sospetta infezione CVC correlata
- presenza di mucosite
- polmonite
- segni di infezione dei tessuti molli o della cute
- segni di sepsi/instabilità emodinamica

In base all'esito delle ricerche microbiologiche, si procede con la sospensione della terapia empirica di prima linea ed inizio della **terapia mirata** guidata da antibiogramma; se il paziente rimane apiretico per almeno sette giorni, in assenza di segni di localizzazione infettiva, secondo alcune recenti evidenze è possibile discontinuare la terapia empirica e riprendere la profilassi. In genere, comunque, si esegue una terapia per almeno 10-14 giorni⁴³.

In caso di persistenza febbrile oltre le 72-96 ore occorre rivalutare esami colturali, imaging dei vari distretti corporei, marcatori virali e di infezione fungina (Ag galattomannano o Beta-D-glucano) ed iniziare **terapia empirica di seconda linea**. Nella **Tabella 16** sono elencati gli antibiotici utilizzati come prima o seconda linea^{23,43}.

Tabella 16. terapia antibatterica empirica di prima e seconda linea

Prima linea	Antibiotico "base"o ancillare*/Schedula
Piperacillina-tazobactam	Base /4,5 g in bolo poi 13,5 g – 18 g (13,5 g se < 80 kg, 18 g se > 80 kg) in perfusione continua oppure 4,5 g ogni 6-8 ore in infusione di 3-4 ore (se impossibile fare perfusione continua).
Ceftazidime [^]	Base /2 g in bolo poi 6 g – 8 g (6 g se < 80 kg, 8 g se > 80 kg) in perfusione continua oppure 2 g ogni 6-8 ore in infusione di 3-4 ore (se impossibile fare perfusione continua).
Amikacina (anti-GRAM-)	Ancillare /15 mg/kg/die in unica somministrazione e.v.; no in polmoniti per scarsa diffusione; non evidenza di vantaggio in associazione al di fuori di terapie di de-escalation (max 3-5 giorni)
Linezolid (anti-GRAM+)	Ancillare °/600 mg ogni 12 ore e.v./p.o., partendo con somministrazione e.v. per almeno 3-4 giorni.
Daptomicina (anti-GRAM+)	Ancillare °6 mg/kg/die (30 minuti di infusione). Si segnala che dosaggi superiori (10 mg/kg) sono ormai accettati nelle infezioni severe. Indicato per infezioni CVC-correlate e tessuti molli. NO PER POLMONITI
Vancomicina (anti-GRAM+)	Ancillare °15 mg/kg ogni 8-12 ore (anche dosaggi superiori per sepsi grave e polmoniti, come 20 mg/kg ogni 8 ore). Utile dosaggio plasmatico
Teicoplanina	Ancillare °6-12 mg/kg ogni 12 ore per tre dosi come loading dose, poi 6-12 mg/kg ogni 24 ore, in relazione alla gravità clinica. Utile dosaggio plasmatico
Seconda linea	
Meropenem	1 g ogni 6-8 ore (6 ore se > 80 kg, 8 ore se < 80 kg) con un'infusione di 4 ore preceduto da una loading dose di 2 g infusi in 30 minuti. In pazienti con polmonite oppure sepsi severa: 2 g ogni 6-8 ore con un'infusione di 4 ore. Se possibile dosaggio plasmatico
Ertapenem	1 g ogni 24 ore con un'infusione di 30 minuti. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente e <i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-resistente sono resistenti all'ertapenem, mentre la maggior parte dei batteri ESBL rimangono sensibili al farmaco.

Tigeciclina	100 mg e.v. loading dose seguita da 50 mg e.v. ogni 12 ore in infusione di 30-60 minuti; attivo su quasi tutti i batteri Gram+ e buona parte dei batteri Gram- ad eccezione di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Proteus mirabilis</i> . <u>NB in genere in associazione con parere infettivologico</u>
Colistina	9 MUI LD, poi 4,5 MUI/12 ore in infusione di 30-60 minuti. <u>NB in associazione e previa valutazione infettivologica</u>

***base**=con ampio spettro (GRAM-/GRAM+, battericida, buona distribuzione e concentrazione nel sangue e nel polmone) e utilizzabile in monoterapia; **ancillare**=spettro meno esteso, induttore rapido di resistenza se usato in monoterapia, variabili concentrazioni a seconda della tipologia del farmaco e organo, associabile con terapia ad ampio spettro nelle terapie di de-escalation e per particolari indicazioni (vedi associazione anti-GRAM+); ^È un farmaco di alternativa a piperacillina/tazobactam, ma la sua potenza contro batteri Gram- sta calando così come la sua attività verso alcuni patogeni Gram+ (*Streptococchi*); utilizzabile per allergici a penicilline (rischio di cross-reazione 3-5%); °eventuale terapia mirata anti-GRAM+ dopo esito antibiogramma o empirica di seconda linea in associazione; alternativi anche in caso di allergie a penicilline (rischio di cross-reazione<5%)

10.2.6 La terapia di de-escalation e la gestione delle colonizzazioni o infezioni da germi MDR

La terapia di de-escalation è indicata in caso di:

- A) Seps/shock settico^{23,43}
- B) Nota colonizzazione e/o precedente infezione da germi multiresistenti (MDR)⁴⁴

A) Seps/shock settico

Consiste in Piperacillina/tazobactam+Amikacina + Vancomicina o in alternativa (es. allergia a beta-lattami, recente terapia con piperacillina/tazobactam) Meropenem+/-Amikacina e Vancomicina.

La terapia deve essere quanto prima mirata sull'antibiogramma; se le colture risultano negative ed il paziente è emodinamicamente stabile la terapia va de-escalata a partire da amikacina (massimo entro 3-5 giorni), la restante terapia va continuata per almeno 10-14 giorni in assenza di segni clinici di infezione. È indicata consulenza infettivologica anche per eventuali modifiche della terapia in base alla presenza di foci infettivi (es. polmonite, infezione CVC correlata ecc).

B) Nota colonizzazione e/o precedente infezione da germi multiresistenti (MDR)

È indicata consulenza infettivologica per concordare la terapia di de-escalation/fever-driven possibilmente in base all'ultimo antibiogramma.

La terapia deve essere quanto prima mirata sulle colture e sull'antibiogramma; se non viene confermato il germe MDR la terapia va de-escalata (possibilmente entro 72 ore). In caso di emocolture negative si può valutare il passaggio a terapia empirica. Per la durata della terapia valgono le stesse indicazioni di cui sopra (presenza o meno di sepsi e/o foci infettivi).

C) Terapia antibiotica dei germi MDR

I farmaci utilizzati sono indicati in **Tabella 17** ed è necessaria valutazione congiunta con infettivologo.

Tabella 17. Terapia antibiotica per germi MDR

Farmaco	Dosaggio/Indicazioni
CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (ZAVICEFTA°)	7.5 g in pc di 24 ore oppure 2.5 g ogni 8 ore (o più) in infusione di 2 ore per almeno 14 giorni /infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi multiresistenti con profilo kpc e oxa-48.
CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM (ZERBAXA°)	3 g ogni 8 ore per 14 giorni (o più) meglio in perfusione continua (9 g)/infezioni complicate da <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> .
MEROPENEM-VABORBACTAM (VABOREM°)	4 g ogni 8 ore in infusione di 3 ore per 14 giorni (o più)/ infezioni complicate da <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e altro.
CEFIDEROCOL (FECTROJA°)	2 g ogni 8 ore in infusione di 3 ore/in seconda linea per infezioni complicate da <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
FOSFOMICINA ev*	IN ASSOCIAZIONE 12-24 gr/die suddivisi in 2-3 dosi in base a sito di infezione, gravità e sensibilità dei patogeni/azione verso GRAM+ (Staph aureus, epidermidi, Strept.pnm, Enterococchi anche VRE) e GRAM- (E. Coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas)

°nome commerciale; *in associazione con antibiotici per germi MDR o terapia di seconda linea empirica

10.2.7 Terapia della diarrea associata a *Clostridium difficile*

Nel sospetto di diarrea associata a *Clostridium difficile*, viene ricercata la tossina e l'antigene nelle feci e occorre iniziare la seguente terapia: FIDAXOMICINA 200 mg ogni 12 ore per 10-14 giorni. In seconda scelta, VANCOMICINA (VANCOCINA) 125 mg ogni 6 ore p.o.²³

10.2.8 Gestione delle infezioni CVC-correlate

In caso di batteriemia/sepsi CVC correlata, per cui si rimanda anche alla specifica procedura operativa di gestione del CVC attiva presso ogni CT, le indicazioni alla rimozione dello stesso, per quanto possibile sono^{43,45}:

- Batteriemie da *S. Aureus*, Enterococchi Vancomicina-resistenti, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, batteri MDR, Candida, Micobatteri; da valutare per patogeni meno virulenti ma con > 2 emocolture positive per lo stesso patogeno.
- Infezione persistente nonostante la terapia mirata per > 72 ore.
- Instabilità emodinamica nonostante adeguata terapia antibiotica.
- Complicazioni severe (endocarditi, trombosi settiche, ascessi).
- Infezioni del tunnel sottocutaneo del CVC o della tasca del port.

10.2.9 La gestione delle infezioni fungine

La diagnosi di infezione fungina invasiva (IFI) è un evento clinicamente rilevante per il paziente a causa di una elevata mortalità, della necessità di somministrare terapie costose e molto prolungate e non prive di effetti collaterali. Si raccomanda, se possibile, di non iniziare alcuna terapia antifungina empirica (solo febbre persistente), per evitare inutili tossicità farmacologiche e sprechi economici in assenza di evidenze scientifiche. È preferibile iniziare una terapia antifungina in pazienti con diagnosi di IFI probabile/certa secondo i criteri EORTC oppure con criteri radiologici suggestivi. Tutti i pazienti sottoposti a TCSE hanno un rischio aumentato di IFI ed è particolarmente alto nel trapianto allogenico di CSE.

10.2.10 Diagnosi di Infezione Fungina Invasiva (IFI)

La diagnosi di IFI si basa su due aspetti principali: test microbiologici ed imaging radiologico⁴⁶.

Nella definizione di infezione fungina invasiva certa e probabile, sono stati inseriti i seguenti criteri/test microbiologici:

- Esame a fresco su BAL.
- Test colturale, eseguito su BAL e su altri materiali/tessuti profondi.
- Ricerca di galattomannano e 1,3-beta-D-glucano (siero e BAL) (caratteristiche in Tabella 18)
- Valutazione PCR per *Aspergillus* spp (BAL, sangue, liquor)

La diagnosi di IFI si basa soprattutto sulla TC polmonare che andrà eseguita più rapidamente possibile in pazienti ad alto rischio (dalla prima alla terza giornata dall'insorgenza della febbre) per poter cogliere precocemente eventuali infezioni polmonari, fungine o di altra natura.

Tabella 18. Caratteristiche dei test antigenici

	Galactomannan	B-D-glucan
Reactivity with fungal species	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Emmonsia</i> spp., <i>Wangiella dermatitidis</i> , <i>Prototheca</i> , <i>Myceliophthora</i> , <i>Geotrichum capitatum</i> , <i>Chaetomium globosum</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Trichosporon</i> sp., <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Prototheca</i>
False-positive test results	Semi-synthetic β -lactam antibiotics ^a Multiple myeloma Blood products collected using Fresenius Kabi bags Gluconate-containing plasma expanders Flavoured ice-pops/frozen desserts containing sodium gluconate <i>Bifidobacterium</i> spp. (gut) Severe mucositis or gastrointestinal GVHD Enteral nutritional supplements	Semi-synthetic β -lactam antibiotics Human blood products, including IVIg, albumin, plasma, coagulation factor infusions, filtered through cellulose membranes Cellulose haemodialysis/haemofiltration membranes Exposure to (surgical) gauze Bacterial bloodstream infections (e.g. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
False-negative test results	Concomitant use of mould-active antifungal agents Mucolytic agents	Concomitant use of antifungal agents

^a Including ampicillin, amoxicillin-clavulanate and piperacillin/tazobactam (although this problem seems largely abated compared with previous experience)

10.2.11 Terapia antifungina

Le strategie terapeutiche di base sono rappresentate da²³:

Terapia empirica: è la somministrazione del farmaco antifungino nei pazienti a rischio elevato di IFI, in agranulocitosi e con febbre che persiste dopo 72-96 ore di terapia antibatterica empirica. Lo scopo delle terapie empiriche è la prevenzione del “disastro” da IFI. Farmaci: Amfotericina B liposomiale/Caspofungina

Terapia pre-emptive: è la somministrazione del farmaco antifungino in un paziente a rischio per IFI quando, al primo segno o sintomo di infezione, si aggiunge anche un marker precoce di IFI (Galattomannano, Beta-D-glucano o PCR o lesione suggestiva all’imaging). Farmaci: Voriconazolo, Isavuconazolo, Amfotericina B liposomiale

Terapia “directed”: terapia antifungina in caso di IFI probabile o certa. Farmaci: Voriconazolo o Isavuconazolo per Aspergilloso; Amfotericina B liposomiale, Isavuconazolo o Posaconazolo per Mucormicosi (valutare associazione); Voriconazolo, Amfotericina B liposomiale (generalmente in associazione)

Guidano la scelta del farmaco la sensibilità di ciascun agente patogeno, l’epidemiologia locale e le caratteristiche cliniche. Il curettage chirurgico, quando possibile, è parte integrante della terapia nelle Mucormicosi e Fusariosi.

Nella **Tabella 19** sono riportati farmaci antifungini, schedula e attività.

Tabella 19. Farmaci antimicotici

Farmaco	Schedula/Indicazioni
Amfotericina B liposomiale	3 – 5 mg e.v./kg/die per un minimo di 14 giorni/trattamento dell’Aspergilloso, Mucormicosi, Fusariosi e Candidemia disseminata, Criptococchi
Caspofungina [^]	70 mg e.v. il primo giorno (loading dose), quindi 50 mg e.v. /die, durata di trattamento variabile a seconda dell’andamento clinico/Candidiasi Invasiva e Aspergilloso (non in prima linea);
Anidulafungina [^]	200 mg e.v. loading dose, poi 100 mg/die per 14 giorni dopo l’ultima emocoltura positiva; Candidosi esofagea: 100 mg e.v. loading dose, poi 50 mg/die per almeno 14 giorni;/Candidiasi Invasiva
Micafungina [^]	Candidiasi disseminata: 100 mg/die e.v. per 15 giorni dopo l’ultima emocoltura positiva; Candidosi esofagea: 150 mg/die e.v. per 15 giorni; Aspergilloso angioinvasivo: 100-150 mg/die e.v. in combinazione con altro antifungino.
Voriconazolo	dose di carico 6 mg e.v. / kg ogni 12 ore per 1 giorno; dose di mantenimento 4 mg e.v. / kg ogni 12; terapia orale con 200 mg per os ogni 12 ore oppure 4 mg e.v. / kg ogni 12 ore, iniziando 12 ore dopo l’ultima dose e.v./Aspergilloso, Fusariosi (prima linea), Candidemie/Candidosi in pazienti non neutropenici

Isavuconazolo	200 mg ogni 8 ore per i primi due giorni (loading dose), poi 200 mg/die (sia e.v. che os) dopo 12/24 ore dall'ultima dose della loading dose/Aspergilloso e Mucormicosi (se resistente o intollerante ad Amfotericina B Liposomiale)
Posaconazolo (solo os)	in caso di refrattarietà o intolleranza ad una 1 ^a linea terapeutica (da valutare attentamente caso per caso): compresse (di prima scelta) non esiste un dosaggio standardizzato. La durata del trattamento andrà valutata da caso a caso/Aspergilloso e Fusariosi (se resistente/intollerante ad Amfotericina B Liposomiale).

^ potenziale sinergismo con Amfotericina B Liposomiale e con i triazoli

Il farmaco di prima scelta per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è il BACTRIM (SULFAMETOSSAZOLO/TRIMETOPRIM), fl 400 mg (Sulfa) + 80 mg (TMP) / 5mL (= 125 mL): 15-20 mg TMP/kg/die diviso in 4 dosi giornaliere per 21 giorni. Va sempre aggiunto prednisone 40 mg x 2/die per 5 giorni, poi 20 mg x 2/die per 5 giorni, poi 20 mg/die per 11 giorni. Se controindicazioni al Bactrim:

- ATOVAQUONE (WELLVONE), sospensione orale: 750 mg x 2/die oppure 1500 mg/die;
- DAPSONE, cp 100 mg: 1 cp/die. Controindicato in pazienti con deficit G6PD. Può essere usato in combinazione con TRIMETOPRIM, 5 mg/kg/3 volte al giorno;
- PRIMACHINA, 30 mg/die per os + CLINDAMICINA, 900 mg e.v. ogni 8 ore, oppure 600 mg e.v. ogni 6 ore, oppure 600 mg/3 volte die per os, oppure 450 mg/4 volte die per os (controindicato in pazienti con deficit G6PD).

10.2.12 La gestione delle infezioni virali: CMV

I fattori di rischio per l'infezione da CMV sono elencati in **Tabella 20**. Si definisce:

Riattivazione asintomatica: rilevamento del CMV nel sangue del paziente (CMV-DNAemia positiva) senza alcun sintomo correlabile.

Malattia Citomegalica: segni e/o sintomi compatibili con compromissione d'organo in presenza di riattivazione citomegalica con o senza febbre, che può essere assente in pazienti immunocompromessi. Quasi tutti gli organi possono essere colpiti dalla malattia da CMV e si può manifestare anche in assenza di DNAemia^{23,41,47}.

Tabella 20. Fattori di rischio per infezione da CMV

Fattori di rischio
Ricevente CMV sieropositivo
GVHD acuta
Assunzione di prednisone ≥ 1 mg/kg/die (o equivalente)
T-deplezione (ex vivo oppure in vivo, ATG)
Trapianto aploidentico, da CB, MUD

Linfopenia
Età > 60 anni
pTCY

10.2.13 Monitoraggio dell'infezione da CMV

Il monitoraggio dell'infezione da CMV virus eseguito con metodica RT-PCR quantitativa su plasma o sangue intero e la CMV-DNAemia viene espressa in **UI/ml**^{41,47}.

Il timing suggerito è il seguente:

- una volta alla settimana per i primi quattro mesi post-trapianto;
- una-due volte al mese fino a sei mesi dal trapianto;
- una volta al mese fino ad un anno dal trapianto.

In caso di alto rischio di riattivazione, la schedula può essere più stretta, durante il primo anno; successivamente si consiglia di proseguire il monitoraggio almeno 1 volta/mese fino al miglioramento del quadro immunologico (CD4 >200 cell/L, risoluzione/miglioramento cGVHD, riduzione terapia immunosoppressiva).

In caso di CMV-DNAemia positiva è consigliato eseguire il CMV-DNA test due volte alla settimana fino alla clearance virale e, possibilmente, la ricerca del virus infettante mediante **CMV-RNAemia** se la positività avviene in contemporanea all'assunzione di Letermovir o Maribavir^{41,47}.

10.2.14 Profilassi e terapia dell'infezione da CMV

Nella **Tabella 21** sono schematizzati i farmaci e le indicazioni per la profilassi e la terapia anti-CMV^{23,41,47}.

Tabella 21. Profilassi e terapia anti-CMV

Profilassi	Farmaci
Indicata per riceventi CMV-sieropositivi	Letermovir 480 mg/die per os (se CyA 240 mg/die)/dal giorno +1-+7 fino al giorno +100; oltre +100 è off-label ma evidenze suggerirebbero di proseguire fino al giorno +200 in pazienti ad alto rischio: GVHD in terapia steroidea, CB e haplo; gene resistenza UL56
Terapia I linea	CMV-DNAemia cut-off*
	Sangue intero: 1000-10000 UI/ml Plasma: 100-1500 UI/ml Se riattivazione durante Letermovir: -considerabile soglia più alta (10000 UI/ml su sangue intero e 1500 UI/ml su plasma) -determinazione CMV-RNA (=virus replicante) se positivo STOP Letermovir ed inizia terapia

Terapia I linea	Farmaci/schedula/tossicità/geni resistenza/attività vs altri virus
	Valganciclovir (os) 900 mg x2/die (preferibile foscarnet in aplasia o severe citopenie) fino a 2 determinazioni negative consecutive (a 3-4 giorni) di CMV-DNA, in genere per 10-14 giorni/tossicità ematologica, lieve renale/UL97-UL54/HSV,HZV,HHV-6
	Ganciclovir (ev) 5 mg/kgx2/die (preferibile foscarnet in aplasia o severe citopenie) fino a 2 determinazioni negative consecutive di CMV-DNA (a 3-4 giorni), in genere per 10-14 giorni/tossicità ematologica, lieve renale; se malattia da CMV almeno 3 settimane/UL97-UL54/HSV,HZV,HHV-6
	Foscarnet [^] (ev) 150-180 mg/kg/die secondo clearance creatinina fino a 2 determinazioni negative consecutive di CMV-DNA (a 3-4 giorni), in genere per 10-14 giorni/tossicità renale, gastrointestinale; se malattia da CMV almeno 3 settimane/UL54/HSV, HZV, HHV-6 (? Polyoma virus JC [°])
Terapia > I linea	Farmaci/schedula/tossicità/geni resistenza/attività vs altri virus
	Cidofovir (ev) 5 mg/kg (<i>off-label</i>), una volta alla settimana x 2 settimane, poi 5 mg/kg, una volta ogni 2 settimane. <u>Se non risposta a II linea di terapia anti-CMV.</u> Per minimizzare i rischi di danno renale, il farmaco viene associato a PROBENECID (cpr 500 mg) 2 gr per os 3 ore prima della dose di Vistide e 1 gr per os 2 e 6 ore dopo il completamento dell'infusione del farmaco./tossicità renale, gastrointestinale, citopenia, uveite/irite/UL54/HSV,HZV,HHV-6 (BK polyoma virus)
	Letermovir 480 mg/die per os; vedi sopra/non nota attività verso altri virus (<i>off-label per terapia</i>)
	Maribavir 400 mgx2/die os per 8 settimane/ molto lieve renale ed ematologica/UL97, UL27/non attività nota verso altri virus
	Ig specifiche anti-CMV (Cytotect) (fl 2500 U = 50 mL) 2 mL/kg/die (0,2 mg/die) a giorni alterni per 4 dosi, poi 1 volta alla settimana (la durata del trattamento dipende dalla clinica e dall'andamento della DNAemia). In caso di malattia da CMV e/o infezioni ricorrenti/persistenti in associazione alla terapia antivirale

*soglie suggerite per iniziare terapia preemptive, entro il range indicato possono variare da Centro a Centro anche in base al rischio (soglie più basse in HR per CMV: CB, aplo, T-deplezione, GVHD); [^]indicato in prima linea in aplasia o per severe citopenie e in seconda linea in caso di non risposta a Val(ganciclovir) dopo 14-21 giorni di terapia; [°] non comprovato/alcune osservazioni cliniche

10.2.15 L'infezione da CMV refrattaria/resistente

L'infezione citomegalica refrattaria/resistente è generalmente dovuta ad alcuni fattori correlati al paziente e/o al virus stesso^{41,47}:

- Esposizione prolungata (>3 mesi) ai farmaci antivirali
- Esposizione precedente a qualunque farmaco antivirale
- Immunodepressione profonda e prolungata (T-deplezione in vivo o ex vivo, trapianto aploidentico, trapianto da cordone ombelicale, ricostituzione immunitaria tardiva, GVHD attiva)
- Paziente CMV IgG+ e Ricevente CMV IgG-
- Dose subottimale di farmaco antivirale
- Livelli plasmatici sub-terapeutici del farmaco antivirale (riduzione di compliance, assorbimento, variazioni della clearance del farmaco)
- Infezione ricorrente
- Viral load iniziale alto/cinetica della replicazione virale
- DNAemia non in calo dopo 2 settimane di trattamento con farmaci antivirali specifici
DNAemia con calo iniziale e poi nuovamente in crescita sotto trattamento con farmaci antivirali specifici
- Livelli di DNAemia bassi-intermittenti
- Resistenza genotipica (6%-25%)

Nel sospetto di farmaco-resistenza è possibile eseguire i seguenti test:

- Assetto mutazionale di UL97, 54, 27
- Elispot
- Quantiferon.

È consigliato, in caso di sospetto di infezione citomegalica resistente, confrontarsi con il Laboratorio di Virologia per definire quali siano i test corretti da eseguire e se in base ai dati clinico-laboratoristici vi sia un reale sospetto.

10.2.16 La gestione delle infezioni virali: EBV

La riattivazione da EBV si verifica in circa il 30% dei pazienti post-TCSE allogenico e l'insorgenza della PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder) si sviluppa in circa il 3%. I disordini linfoproliferativi associati a EBV sono delle patologie molto gravi, con una mortalità molto elevata^{23,48}. I fattori di rischio correlati con lo sviluppo di una PTLD sono:

- Sieropositività del donatore
- Trapianto da donatore non-correlato o familiare HLA-mismatched
- Trapianto T-depleto
- Trapianto reduced-intensity conditioning
- Utilizzo di ATG per profilassi o terapia della GVHD acuta
- Sviluppo di GVHD acuta e cronica (fattore di rischio più importante)^{23,47}

Monitoraggio e terapia pre-emptive

Viene eseguito regolare monitoraggio dell'EBV-DNA tramite PCR anche perché un aumento della replicazione virale è correlata allo sviluppo di PTLD⁴⁸. Timing:

- una volta alla settimana dal giorno 0 al giorno +100;
- ogni 2 settimane dal giorno +100 al giorno +180;
- una volta al mese fino a +1 anno^{41,47}.

Per quanto riguarda il cut-off di inizio della terapia pre-emptive, i dati non sono univoci, ma certamente un aumento costante e/o rapido delle copie replicanti nel sangue è un'indicazione all'inizio di terapia con RITUXIMAB (off-label: 375 mg/mq oppure 100 mg/mq alla settimana per 4 settimane). In genere vengono considerate significative viremie >1000 copie/ml su sangue intero, >10000 copie/ml su plasma e >40000 copie/ml su siero in 2 successive determinazioni a distanza di 3-4 giorni^{41,47}.

Terapia della PTLD EBV correlata

La maggior parte dei casi di PTLD EBV-correlate avviene nel primo anno dopo il trapianto^{23,48}. La diagnosi di PTLD è solo istologica, ma la maggior parte dei pazienti che presentano una PTLD EBV-correlata presenta una carica virale nel sangue molto elevata. Non esiste un antivirale sicuramente efficace sull'EBV (cidofovir, ganciclovir in alcune piccole esperienze con malattia da EBV), queste le terapie consigliate^{23,48}:

Prima linea

- RITUXIMAB 375 mg/mq/settimana +/- riduzione immunosoppressione se possibile
- Terapia cellulare adottiva con linfociti anti-EBV ottenuti in vitro da donatore o di terza parte

Seconda linea

- Tabelecleucel/EBVALLO (linfociti anti-EBV ottenuti in vitro, di terza parte/ "off the shelf") approvati EMA/AIFA
- Chemioterapia +/- Rituximab

10.2.17 Terapia di altre infezioni virali

Nella **Tabella 22** sono riassunte le terapie delle altre infezioni virali post-trapianto di TCSE²³.

Tabella 22. Indicazioni terapeutiche per altre infezioni virali post-trapianto di CSE

AGENTE VIRALE	INDICAZIONI TERAPEUTICHE
HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)	ACICLOVIR o VALACICLOVIR VALACICLOVIR 1g x 2-3/die os (herpes muco-cutaneo e genitale) per 7-10 giorni ACICLOVIR 5-10 mg/kg x 3/die iv (herpes muco-cutaneo e genitale) per 5-7 giorni ACICLOVIR 10-15 mg/kg x 3/die iv (encefalite) per 14-21 giorni
VARICELLA ZOSTER VIRUS (HZV)	ACICLOVIR o VALACICLOVIR ACICLOVIR 10-15 mg/kg x 3/die iv per 7-14 giorni Acyclovir 800 mg x5/die os per 5-7 giorni (non complicata) VALACICLOVIR 1g x 3/die per 7-14 giorni (non complicata)

HERPES VIRUS 6	GANCICLOVIR o FOSCAVIR* singolarmente o in associazione nella encefalite; non sicure raccomandazioni per altre dubbie localizzazioni; non raccomandata terapia pre-emptive
HERPES VIRUS 8	non codificata; sospensione immunosoppressione; considerare CHT o RT (se Kaposi sarcoma); escissione chirurgica o elettrochemioterapia per localizzazioni solo cutanee; per forme disseminate chemioterapia o IFN-alfa
ADENOVIRUS (polmonite interstiziale)	Cidofovir* 5 mg/kg in 1 ora, 1 volta/settimana per 2 sett, poi mantenimento e Ribavirina aerosol associata; no terapia pre-emptive negli adulti
VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE VRS (polmonite interstiziale ed infezione delle basse vie respiratorie)	Ribavirina os 15 mg/kg/die (o aerosol) in 3 dosi+Ig vena;
VIRUS INFLUENZA A e B	Oseltamivir (75 mg os x 2/die sino a 48 h dopo stop sintomi) – durata media terapia = 10 giorni/ Zanamivir 2 inalazioni x2/die
VIRUS PARAINFLUENZALI (PARAMIXOVIRUS 1,2,3,4); metapneumovirus	non codificata; Ig vena; non sicura evidenza per ribavirina os o aerosol
SARS-COV-2/COVID19 [^]	<u>Pre e post-esposizione</u> (per alti rischi di malattia severa): Ac monoclonali anti-proteine spike se attivi contro varianti circolanti; <u>Malattia lieve-moderata</u> : nirmatrelvir/ ritonavir o remdesivir o Ac monoclonali anti-proteine spike se attivi contro varianti <u>Malattia con necessità di O2/severa</u> : desametazone+/- anti-IL-6 (tocilizumab o sarilumab) o JAK-inibitori (baricitinib, tofacitinib) o anti-IL1 (Anakinra) Remdesivir Ac monoclonali anti-proteine spike se attivi contro varianti <u>Malattia critica</u> : desametazone+/- anti-IL-6 (tocilizumab o sarilumab) Remdesivir Ac monoclonali anti-proteine spike se attivi contro varianti
BK VIRUS	TERAPIA PRIMARIA: di supporto per cistite emorragica (si veda paragrafo dedicato); ig vena TERAPIA (non consolidata): Cidofovir ev e/o Cidofovir*endovesicale // Leflunamide*
JCV	Non trattamenti specifici e consolidati. Utilizzati con risposte variabili: Cidofovir*; riduzione immunosoppressione+Ig vena; immune-check point inibitori (nivolumab, pembrolizumab)* in PML
PARVOVIRUS B19	non codificata; IGv specifiche

[^]gestione con infettivologo; *OFF-LABEL

10.2.18 Le vaccinazioni post-trapianto allogenico di CSE

Dopo il trapianto sono consigliate alcune vaccinazioni, sia per i pazienti che per i caregivers, come descritto qui di seguito (**Tabella 23**). Il calendario vaccinale viene in genere co-gestito con il Servizio di Igiene e Prevenzione che disponga delle indicazioni per i pazienti ematologici-oncologici. In considerazione delle possibili differenze nella situazione immunologica individuale, è opportuno che tale programma sia valutato dal medico trapiantologo.

Tabella 23. Vaccinazioni raccomandate/consigliate post-trapianto allogenico di CSE.

Per i pazienti sono sconsigliate le seguenti vaccinazioni: tifoide (orale e im), poliomielite di Sabin orale (vaccino vivo), colera. Per le vaccinazioni relative a viaggi in paesi ritenuti a rischio è opportuno rivolgersi all'ufficio vaccinale.

Vaccino	Raccomandazione	Tempo post-TACSE	No dosi
Epatite B (virus ricombinante attenuato)	Sì (prima valutare Abs)	6-12 mesi	3
Pneumococcico coniugato (PCV)	Sì	3-6 mesi	3-4
Tetano-Difterite-Pertosse (anatossina)	Sì	6-12 mesi	3
Haemophilus influenzae tipo B (polisaccaridico coniugato)	Sì	6-12 mesi	3
Poliomielite di Salk (i.m.; virus inattivato)	Sì	6-12 mesi	3
Influenza⁶¹ (virus inattivato)	Sì STAGIONALE	4-6 mesi	1-2
Morbillo-Parotite-Rosolia (virus vivo)	Sì (prima valutare Abs) (no se GVHD attiva)	24 mesi	1-2
Varicella (virus vivo)	Opzionale (prima valutare Abs) (no se GVHD attiva)	24 mesi	1
Meningococcica (B ricombinante e tetravalente ACWY)	Opzionale	6-12 mesi	1
Epatite A (virus inattivato)	Opzionale	6-12 mesi	2
Febbre gialla (virus vivo)	Opzionale (no se GVHD attiva)	24 mesi	1
Rabbia	Opzionale	12-24 mesi	-
Papillomavirus umano	Opzionale	-	-

Per i caregivers dei pazienti sottoposti a TCSE allogenico sono consigliate le seguenti vaccinazioni:

Vaccino	Raccomandazione
Epatite B (virus ricombinante attenuato)	Sì
Tetano-Difterite-Pertosse (anatossina)	Sì (>7 anni)
Poliomielite di Salk (i.m.; virus inattivato)	Sì
Influenza (virus inattivato)	Sì STAGIONALE
Morbillo-Parotite-Rosolia (virus vivo)	Sì (>12 mesi) (no gravidanza)
Varicella (virus vivo)	Sì (>12 mesi) (no gravidanza)
Epatite A (virus inattivato)	Sì (>12 mesi)

10.3 La GVHD acuta

10.3.1 Incidenza e fattori di rischio della GVHD acuta

LA GVHD acuta è una complicanza immuno-mediata caratteristica del trapianto allogenico di CSE e presenta un'incidenza variabile dal 20 al 50%; i gradi più severi di GVHD (III-IV secondo la definizione riportata successivamente) si presentano nel 4-20%, mediamente nel 10% dei pazienti, e presentano una significativa mortalità (sopravvivenza a 2 anni: 25-30% per il grado III e 1-2% per il grado IV)^{23,49}. L'incidenza varia in funzione dei seguenti fattori di rischio indicati in **Tabella 24**.

Tabella 24. Fattori di rischio per la GVHD acuta

Donatore	Ricevente
HLA-compatibilità (familiare/MUD)	Età
Sesso mismatched	Regime di condizionamento
Alloimmunizzazione (gravidanza, trasfusioni)	Prevenzione della GVHD (tipo)
Fonte di cellule staminali (PBSC>BM>CB)	CMV, "ambiente microbico", infezioni batteriche
Alloreattività NK	Predisposizione genetica

10.3.2 Manifestazioni cliniche, diagnosi e grado di severità

Le manifestazioni cliniche sono sostenute da una reazione flogistica acuta con necrosi cellulare, promosse dagli effettori cellulari e dalle citochine infiammatorie secrete⁴⁹.

In base al tempo d'esordio post-trapianto si riconosce una⁵⁰:

-*GVHD acuta classica*: esordio entro 100 giorni o post-DLI

-*GVHD acuta ad esordio tardivo*: esordio oltre i 100 giorni o post-DLI in assenza di manifestazioni diagnostiche o caratteristiche della GVHD cronica.

Le manifestazioni cliniche della GVHD acuta interessano principalmente la cute, il fegato ed il tratto gastroenterico; in associazione vi possono essere sintomi e segni generali quali febbre, calo ponderale e riduzione del performance status. Il polmone, gli organi linfoidi, le altre mucose e le ghiandole esocrine possono talvolta essere coinvolti dalla GVHD acuta, ma tali organi bersaglio non vengono considerati nella stadiazione e nel "grading". Nel 2018 la EBMT-NIH-CIBMTR task force ha raccomandato di utilizzare i criteri diagnostici e di grading rivisti dal "Mount Sinai Acute GVHD International Consortium" (MAGIC) precedentemente pubblicati⁵⁰.

10.3.2a Organi bersaglio e diagnosi

Nella **Tabella 25** sono rappresentati gli organi target della GVHD acuta e i caratteristici quadri clinici⁵⁰.

Tabella 25. Organi target e quadri clinici della GVHD acuta

Organi target	Quadri clinici	Diagnosi [^]
Cute*	- eruzione eritematosa e/o maculo-papulare - aspetto eritrodermico con sviluppo di lesioni bollose e desquamanti, perdita di proteine e possibile superinfezione (forme severe)	Diagnosi essenzialmente clinica Biopsia cutanea spesso specifica DD: esantemi infettivi o tossico-farmacologici
Fegato	- epatopatia colestatica con o senza ittero, aumento della fosfatasi alcalina, delle γ-GT e transaminasi normali o moderatamente aumentate; - transaminite isolata	Diagnosi essenzialmente clinica Utile conferma istologica se fattibile, particolarmente raccomandata se transaminite isolata DD: epatopatia tossico-dismetabolica o infettiva, VOD
Tratto gastrointestinale alto (Upper GI)^o	nausea, anoressia, vomito e turbe dispeptiche	Raccomandata conferma diagnostica istologica in EGDS se interessamento isolato DD: esiti mucosite, esofagite/gastrite virale (CMV, HHV6) o meno probabilmente fungina
Tratto gastrointestinale basso (Low GI)	- diarrea acquosa - enterorragia, dolore addominale ed ileo paralitico (nei casi più severi)	Raccomandata colonscopia precoce (entro 3-4 giorni) con biopsia ed esami culturali per la conferma diagnostica e l'esclusione di altre cause anche concomitanti (infettive o tossiche) DD: colite da CMV, EBV, HHV-6 o altri enterovirus; colite da Clostridium; enterocolite del neutropenico; da farmaci

DD= diagnosi differenziale. * La percentuale di superficie corporea interessata viene determinata usando la "regola del 9";
^ le indagini biotiche comunque non devono differire la terapia in caso di sospetto clinico, soprattutto in caso di quadro compatibile con GVHD del tratto gastrointestinale basso.

10.3.2b La stadiazione ed il grado di severità

Il **grado di severità** della GVHD acuta influenza il suo decorso clinico, l'approccio e la risposta terapeutica. Per la stadiazione ed il grading della GVHD si utilizzano i criteri riportati nella **Tabella 26** (stadiazione) e nella **Tabella 27** (grado di severità)⁵⁰.

Tabella 26. Stadiazione della GVHD acuta

Stadio	Cute	Fegato	Upper GI	Low GI
0	No rash	Bilirubina totale sierica < 34 µmol/L (<2mg/dL)	No o intermittente anoressia o nausea o vomito [^]	Diarrea < 500 mL/die o < 3 episodi/die per gli adulti*
1	Rash < 25% BSA	Bilirubina totale sierica 34-50 µmol/L (2-3 mg/dL)	Persistente anoressia o nausea o vomito [^]	Diarrea 500-999 mL/die o 3-4 episodi/die per gli adulti
2	Rash 25% - 50% BSA	Bilirubina totale sierica 51-102 µmol/L (3.1-6 mg/dL)	/	Diarrea 1000-1500 mL/die o 5-7 episodi/die per gli adulti
3	Rash > 50% BSA	Bilirubina totale sierica 103-255 µmol/L (6.1-15 mg/dL)	/	Diarrea >1500 mL/die o >7 episodi/die per gli adulti
4	Eritroderma generalizzato (>50% BSA)+lesioni bollose e desquamanti (>5% BSA)	Bilirubina totale sierica > 255 µmol/L (>15mg/dL)	/	Dolore addominale severo+/-ileo paralitico o ematochezia (feci sanguinolente) indipendentemente dal volume fecale

GI=tratto gastrointestinale; BSA= body surface area

[^]per essere suggestiva di GVHD acuta l'anoressia deve essere associata a calo ponderale, la nausea deve durare almeno 3 giorni o essere accompagnata da almeno 2 episodi di vomito al giorno per 2 giorni; *un episodio di diarrea è considerato di circa 200 ml per un adulto e 3 ml/kg per un bambino (< 50 kg);

Tabella 27. Grading della GVHD acuta: confronto criteri MAGIC e IBMTR

Grado [^]	MAGIC criteria	IBMTR criteria*
0	Nessun organo con stadio 1-4	Idem
I	Cute stadio 1-2 senza coinvolgimento epatico o del tratto GI	A(=I) cute stadio 1 senza coinvolgimento epatico o del tratto GI
II	Cute stadio 3 e/o fegato stadio 1 e/o stadio 1 upper GI e/o stadio 1 low GI	B(=II) cute stadio 2 e/o fegato stadio 1 o 2 e/o GI stadio 1 o 2
III	Fegato stadio 2- 3 e/o stadio 2-3 low GI con cute stadio 0-3 e/o stadio 0-1 upper GI	C(=III) cute stadio 3 e/o fegato stadio 3 e/o GI stadio 3
IV	Cute stadio 4 e/o stadio 4 fegato e/o low GI stadio 4, con stadio 0-1 upper GI	D(=IV) cute stadio 4 e/o stadio 4 fegato e/o low GI stadio 4,

[^] Il grado complessivo corrisponde a quello più alto conferito in base alla stadiazione di ciascun organo* Gli stadi secondo IBMTR sono uguali a quelli modificati di Glucksberg

10.3.3 La profilassi della GVHD

La profilassi non farmacologica consiste nel minimizzare i fattori di rischio noti attraverso la scelta del donatore ottimale, del regime di condizionamento e l'adeguata prevenzione/gestione delle infezioni. Il nucleo centrale della profilassi farmacologica standard della GvHD è rappresentato dall'associazione di un **inibitore della calcineurina (CNI: Ciclosporina A-CSA o Tacrolimus-TAC)** e uno **"short course" di methotrexate (MTX)**^{23,51-52}. La scelta di CsA o TAC dipende dall'esperienza e dai protocolli in uso in ciascun Centro. L'associazione CNI+MTX è raccomandata per i condizionamenti mieloablativi, CNI+MMF in caso di regimi non mieloablativi, CB come fonte di CSE ed in caso di controindicazione al MTX. Gli schemi di somministrazione, target terapeutici di riferimento e le indicazioni di tapering sono indicate nella **Tabella 28**⁵³.

Linee guida nazionali ed internazionali, prevalentemente Europee (EBMT), raccomandano tuttora di aggiungere a tale associazione **globuline di coniglio anti-T-linfociti (ATG Grafalon)** o **anti-timociti (Thymoglobuline)** nel trapianto allogenico di CSE da donatore da Registro (MUD) e da donatore familiare HLA-compatibile (MRD) con CSE da sangue periferico, ovvero ad alto rischio di GVHD⁵¹⁻⁵³.

La dose totale raccomandata di ATG (Grafalon) è di 15-20 mg/Kg totali per i MRD e di 30 mg/Kg totali per i MUD, considerando il mantenimento dell'efficacia e la riduzione della tossicità rispetto alle dosi precedentemente raccomandate (30 mg/kg dose totale per MRD, 60 mg/kg dose totale per MUD)⁵³.

La dose raccomandata di Thymoglobuline è di 2,5-5 mg/Kg totali per i MRD e di 4,5-6 mg/Kg totali per i MUD⁵¹⁻⁵³. Il timing di somministrazione generalmente utilizzato è nei giorni -3,-2,-1 rispetto al giorno 0 della reinfusione di CSE. Tuttavia, tale schedula può essere modificata in base a diversi protocolli di condizionamento.

In alternativa ad ATG è utilizzabile la **Ciclofosfamide post-trapianto (pTCy)**, secondo le seguenti raccomandazioni EBMT del 2024⁵¹:

Nel trapianto MUD HLA-compatibile 9/10 è preferibile pTCy, per quanto non vi siano ancora trial prospettici di confronto ATG+CNI+MTX vs pTCY+CNI+MMF⁵¹⁻⁵².

Nel MUD HLA-compatibile 10/10 e nel MRD invece è ancora raccomandato l'utilizzo di ATG, in quanto anche studi retrospettivi non sembrano aver documentato vantaggi in termini di outcome nell'uso di pTCY^{23,51-52}. La scheda ed il dosaggio della pTCY (100 mg/kg dose totale) è la stessa che nel setting del trapianto aploidentico, come dettagliato in seguito. Tuttavia, recenti esperienze hanno dimostrato che una riduzione di dose (50-70-80 mg/kg dose totale) mantiene un'efficace azione anti-GVHD riducendo l'incidenza di complicanze tossiche ed infettive (virali), particolarmente utile in pazienti non giovani, pluri-trattati e con fattori di rischio o comorbidità cardio-vascolari⁵⁴⁻⁵⁶.

Non vi sono però ancora linee guida che indichino quali modulazioni di dose della CY debbano essere applicate in base al setting trapiantologico (tipo donatore e di condizionamento) e a fattori paziente-correlati.

Tabella 28. Schemi di somministrazione, target terapeutici di riferimento ed indicazioni di tapering per i farmaci in profilassi standard della GVHD

Farmaco#	Dose	Durata (giorni)	Livelli target*	Tapering**
CSA	3 mg/kg/die ev (in 2 dosi o in 24 ore p.c.)	Da giorno -1 fino +20-30 [^]	200-300 microg/L (o ng/ml) per prime 4 settimane	/
CSA	Per os: circa 2 volte ultima dose ev	Successivamente —>+180**	100-200 microg/L (o ng/ml)	Dal 3°-4° mese: indicativamente scalo del 10% ogni 8-10 giorni
TAC	0,02-0,03 mg/kg/die in infusione 24 ore	Da giorno-1 fino a +30§	10-15 ng/ml fino al +30§	/
TAC	Per os: circa 3 volte ultima dose ev§	Successivamente —>+180**	ng/ml= 5<FK≤12§	Dal giorno+100 scalo del 10%/settimana§
MTX (MAC) ^{^^}	15 mg/mq (+1 24 ore post-infusione), 10 mg/mq +3,+6,+11 [^]	/	/	/
MTX (reduced intensity/NMA) ^{^^}	10 mg/mq (+1 24 ore post-infusione), 8 mg/mq +3,+6	/	/	/
MMF [°]	10-15 mg/kg x3/die os (max dose 3 gr/die)	Da +1 a +30 in MRD a +60-90 nei MUD; postCY in piattaforma pTCY	Non standardizzati	/

CyA=Ciclosporina A; FK=Tacrolimus; MTX=methotrexate; MMF=micofenolato mofetil; MAC=condizionamento mieloablativo; RIC=condizionamento ad intensità ridotta; NMA=non mieloablativo

in grassetto farmaci in indicazione per scheda tecnica; gli altri sono off-label rispetto alla scheda tecnica ma riconosciuti da AIFA come di uso consolidato

* la dose di CSA/TAC viene anche modulata in base alla funzione renale secondo i protocolli in uso nel Centro; generalmente si valuta la sua sospensione e sostituzione con altro immunosoppressore (TAC se CSA in precedenza o metil-prednisone o MMF) se la creatinina è > 2 mg/dl (o >1,9 livelli basali) e/o se segni di microangiopatia clinica. La contemporanea somministrazione di azoli, soprattutto voriconazolo e posaconazolo impongono una riduzione di dose secondo quanto raccomandato dalle schede tecniche^{53,57-58}.

[^]= nella piattaforma pTCY il CNI inizia il giorno dopo la Ciclofosfamide; passaggio per os non appena diventa possibile la somministrazione per os.

**= il tapering può essere eseguito, secondo la valutazione clinica, più lentamente (precedente GVHD acuta, sviluppo di GVHD cronica) o più precocemente (dal 1°-2° mese) e velocemente (alto rischio di ricaduta o in presenza di recidiva della malattia di base)^{53,57-58}.

§ nella piattaforma pTCY il CNI inizia il giorno dopo la Cyclofosfamide; i livelli raccomandati permettono una efficace prevenzione della GVHD senza aumentare il rischio di tossicità; la conversione di dose **ev:os** riportata in letteratura deve essere strettamente monitorata per la particolare variazione di assorbimento del farmaco, tendenzialmente alta^{54,57}.

^{^^}= le somministrazioni di Methotrexate nel MAC possono non essere completate o la dose ridotta in base alla funzione renale/epatica, per limitarne la tossicità ematologica ed extraematologica o per necessità di ridurre l'immunosoppressione

(es. alto rischio di recidiva della malattia di base). Il rescue con acido folico ev viene generalmente raccomandato dopo ogni infusione di MTX allo stesso dosaggio/mq del MTX.

°la schedula può variare in base al protocollo di condizionamento usato e la sospensione anticipata in caso di tossicità ematologica o gastrointestinale ed in caso di alto rischio di recidiva di malattia^{23,52-53}.

Nuovi farmaci per la prevenzione della GVHD sono stati testati in trial, prevalentemente di fase 2, che riportano complessivamente risultati promettenti con incidenze di GVHD acuta non superiori al 20%²³:

Sirolimus (SIR): FK+SIR/SIR+CYA+MMF/SIR+MMF+pTCY

Bortezomib (BOR): BOR+FK+MTX

Vorinostat: associato a profilassi standard (FK+MMF, FK+MTX)

Tocilizumab: associato a CMI+MTX

Vedolizumab: associato a CNI+MTX+/-ATG

Abatacept: associato a CNI+MTX

Nel setting del trapianto aploidentico esistono due approcci differenti di profilassi: l'utilizzo del "graft T-depleto" o "T-repleto". Nel primo caso le cellule vengono manipolate con processi di selezione ex vivo di CD34+ con deplezione dei linfociti T e successiva reinfusione a determinati time point post-trapianto di aliquote di subset linfocitari stabiliti dal protocollo in uso. La T-deplezione in vivo utilizza invece protocolli con ATG senza successiva immunosoppressione^{23,51-53}.

L'approccio T-repleto prevede l'utilizzo midollo osseo o sangue periferico non manipolato.

I due principali protocolli di profilassi sono^{23,51-54}:

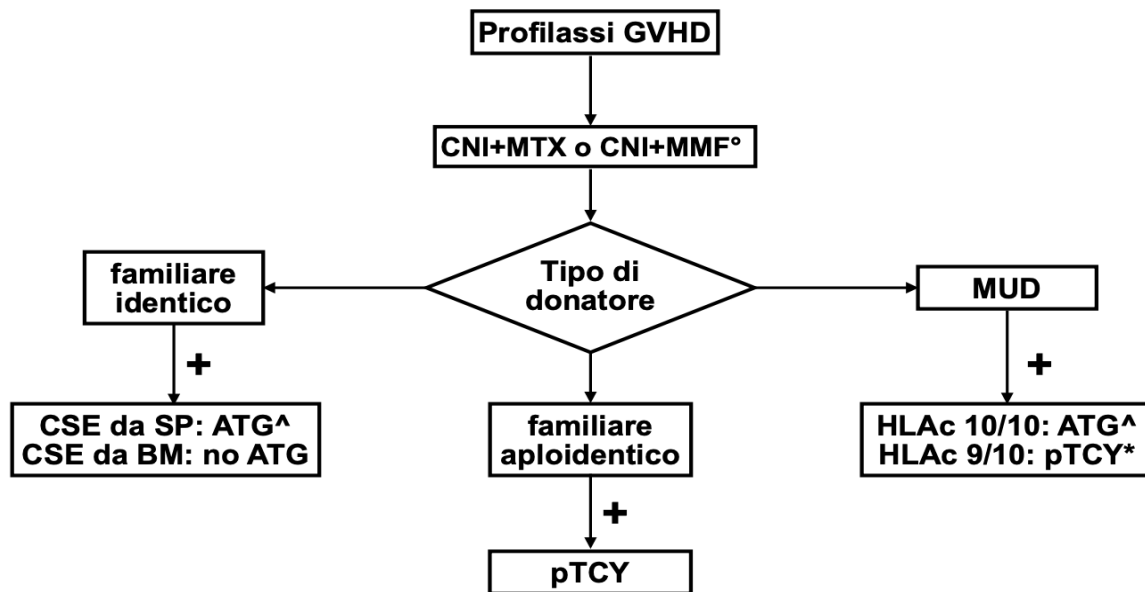
A) "Protocollo Baltimora", basato sulla somministrazione di Ciclofosfamide post-trapianto nei giorni +3 e +5 o +3 e +4 alla dose di 50 mg/kg/die ev. La Ciclosporina viene somministrata dal giorno +5/+6 ed associata a MMF fino al giorno +28. La sostituzione della CSA con sirolimus risulta promettente ma è ancora sperimentale.

B) "Protocollo "Beijing": utilizza alte dosi di ATG, MMF, CyA e MTX. Una variante di tale protocollo include come fonte di CSE il solo midollo osseo stimolato con G-CSF.

Il protocollo "Baltimora" è attualmente quello più utilizzato e raccomandato da EBMT e GITMO^{23,51,52}. L'associazione di pTCY e ATG, riducendo le dosi di entrambi, non ha dimostrato vantaggi in recenti trial^{23,49,51,52}.

Nel trapianto da cordone ombelicale il gold standard include CNI+MMF, mentre non viene raccomandata l'associazione con ATG per il ritardo nella immuno ricostituzione ed il rischio di ridotta sopravvivenza libera da malattia⁵⁹. L'uso di pTCy è da considerarsi ancora nell'ambito di eventuali trial/protocolli sperimentali⁵⁹. La **Figura 10** riassume schematicamente la profilassi della GVHD acuta raccomandata da EBMT/GITMO.

Figura 10. Diagramma di flusso: profilassi della GVHD



°CNI+MMF in caso di condizionamento non mieloablativo, associazione con pTCY, trapianto da cordone ombelicale (senza ATG) o controindicazione a Methotrexate; ^pTCY se controindicazione ad ATG; *ATG se controindicazione a pTCY; MTX=methotrexate; MMF= micofenolato mofetil; pTCY=Ciclofosfamide post-trapianto

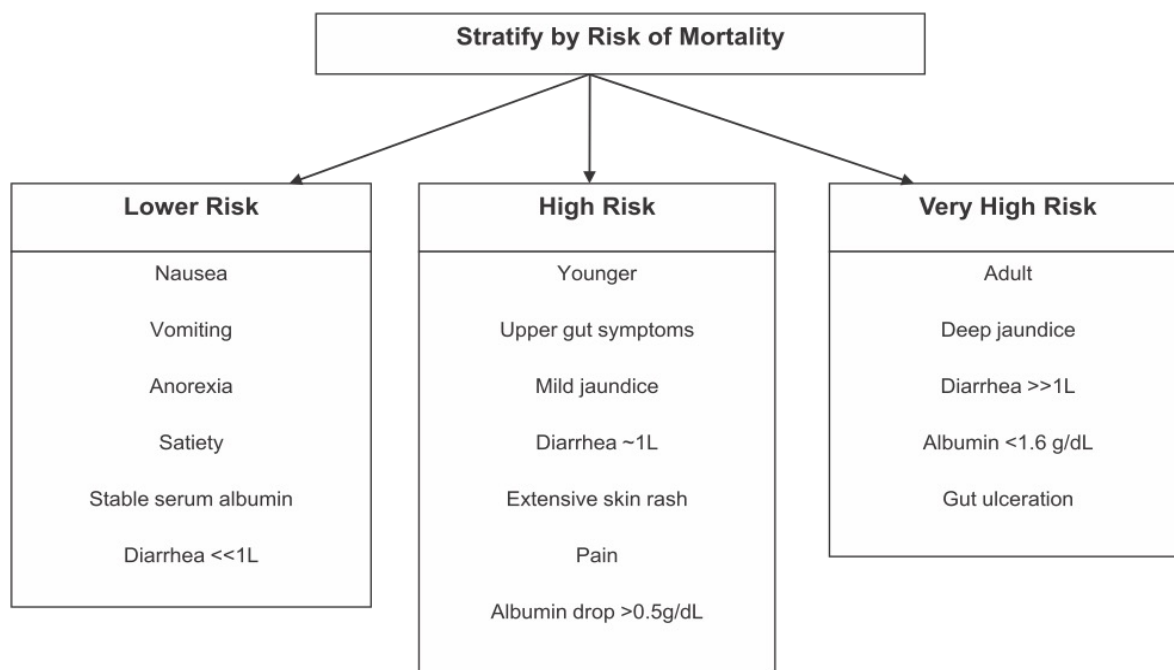
10.3.4 La terapia di prima linea della GVHD acuta

Per una GVHD acuta di grado I (essenzialmente cutanea) non vi è generalmente indicazione ad una terapia sistemica ma solo topica con betametasone e/o desossimetasone, mantenendo adeguati livelli della profilassi in atto con inibitore della calcineurina. Il trattamento sistemico è raccomandato per la GVHD di grado ≥ 2 ^{49,51-53}.

Il trattamento di prima linea della GVHD acuta è il **metilprednisolone** con una dose iniziale di **2 mg/Kg al giorno**; in caso di GVHD acuta di grado 2 con interessamento esclusivo della cute o del tratto gastro-intestinale alto, può essere trattata con dosi di steroidi inferiori, come **1 mg/Kg** al giorno di metilprednisone o prednisone⁵¹⁻⁵³.

La riduzione della dose di steroide non è raccomandata per i primi sette giorni di trattamento, ma la formulazione parenterale dello steroide può essere sostituita dalla formulazione orale dopo la completa risoluzione di tutti i segni di GVHD acuta. La riduzione della dose sarà lenta, circa 10-20% ogni 5-7 giorni e dipenderà dalla risposta clinica. Per la GVHD gastrointestinale il triage clinico (**Figura 11**), proposto da McDonald GB⁶⁰, può contribuire a stratificare i pazienti in base al rischio di mortalità e conseguentemente diversificare l'approccio terapeutico.

Figura 11. Triage Clinico McDonald per la GVHD gastrointestinale



Nel caso di pazienti “*lower risk*”, generalmente corrispondente ad una GVHD di grado II, può essere sufficiente la terapia steroidea topica con budesonide 9 mg al giorno o beclometasone 1,3-2 mg per 4 volte al giorno, associata alla terapia sistemica con 6-MP 1 mg/kg/die.

Nel caso di pazienti “*high risk*” (HR) e “*very high risk*” (VHR), generalmente corrispondente ad una GVHD di grado III-IV, è indicato iniziare tempestivamente con 6-MP 2 mg/kg/die.

Si definisce una **GVHD steroide-resistente/refrattaria** in caso di^{23,50,60}:

-progressione dopo 3-5 giorni di terapia con 6-MP 1-2 mg/kg/die (3 giorni in caso di GVHD intestinale grado III-IV o HR, VHR)

-Oppure stabilità dopo 5-7 giorni (3 giorni in caso di GVHD intestinale grado III-IV o HR, VHR)

-Oppure risposta incompleta dopo 28 giorni (14 giorni in caso di GVHD intestinale grado III-IV o HR, VHR)

Si definisce una **GVHD steroide-dipendente** nel caso in cui non si riesca a scalare la terapia steroidea senza una ripresa di attività della malattia. In caso di GVHD steroide-resistente o dipendente, verrà intrapresa una terapia di seconda linea proseguendo il tapering dello steroide^{23,50,60}.

10.3.5 La terapia della GVHD acuta resistente/refrattaria

La GVHD acuta resistente/refrattaria si osserva nel 40-50% dei casi e, pur non essendoci ancora un “gold standard” per la terapia di II linea, il panel di esperti EBMT e GITMO raccomanda il **Ruxolitinib**, approvato EMA ed AIFA, alla dose di 10 mg x2/die da modulare in base alla tossicità ematologica ed epatica⁵¹⁻⁵³. In caso di tossicità severa e/o presenza di gravi infezioni e/o impossibilità assunzione di

farmaci per os e/o non risposta è possibile valutare quali alternative **agenti anti-TNF** (Etanercept, Infliximab) o **ECP**⁵¹⁻⁵³. Quest'ultima tuttavia è preferibile utilizzarla in associazione, in particolare nelle forme gastrointestinali e/o di grado III-IV, considerando i tempi più lenti di risposta rispetto ad altri agenti immunosoppressori. In caso di non risposta alla terapia di II linea si raccomanda, se disponibili, l'arruolamento dei pazienti in trial clinici. La richiesta e l'utilizzo di farmaci off-label viene considerata in caso di assenza di alternative terapeutiche.

Nella **Tabella 29** vengono riportate le risposte complessive dei principali agenti terapeutici con relativo stato di approvazione/indicazione^{49,51-53,61-64}.

Tabella 29. Principali agenti terapeutici per la terapia della GVHD acuta steroide-refrattaria

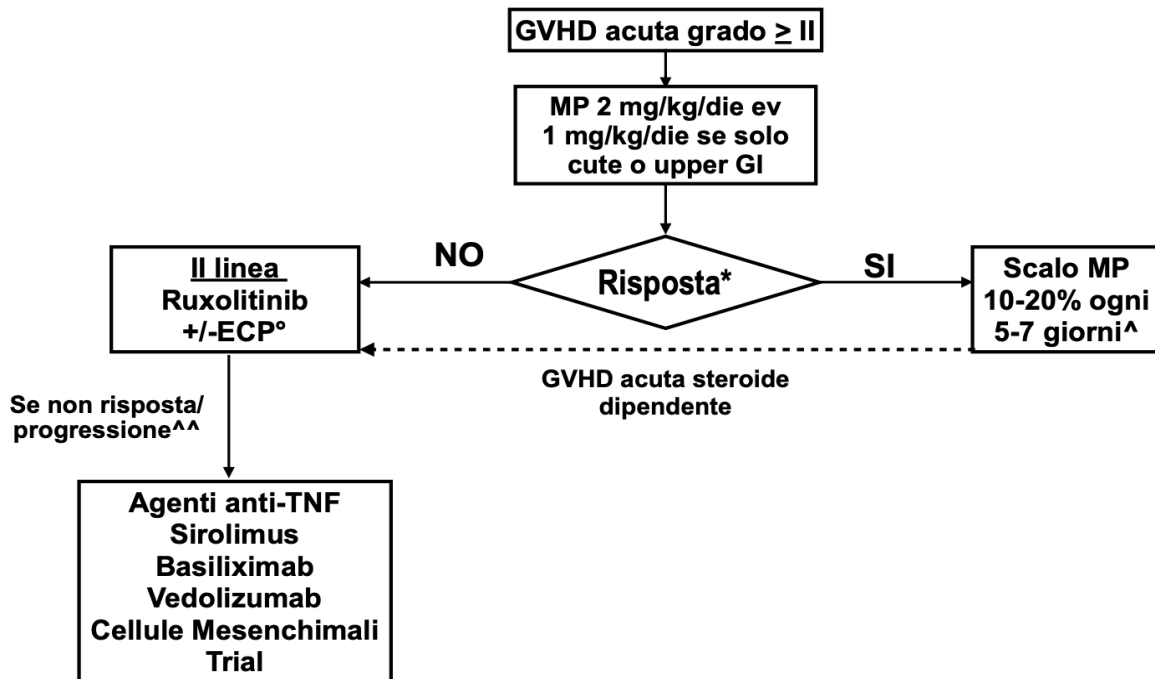
Agente terapeutico/posologia	Meccanismo azione	Risposta	Approvazione/Accessibilità
Ruxolitinib/10 mg x2 os (da modulare in base a conta PLT, PMN e valori bilirubina) ^	JAK-inhibitor; aumento T-reg; regolazione Ly-B; riduzione citochine infiammatorie	ORR 60-70% cute 60-70% fegato 30% GI 45%	FDA, EMA, AIFA In indicazione
ECP/2 sedute consecutive a settimana per le prime 4 settimane poi, ogni 15 giorni per 1-2 mesi (minimo 16 procedure)	Immunomodulante; fagocitosi di cellule apoptotiche da APC—> produzione citochine anti-infiammatorie, maturazione DC tolerogene, stimolo delle T-reg e shift Ly-T verso fenotipo Th2	ORR 70% cute 60-90% fegato 60-70% GI 30-70%	Disponibile presso i Servizi Immunotrasfusionali con dispositivi per ECP-LG GITMO/SIDEM
Etanercept 25 mg sc x2/settimana per 4 settimane Quindi valutabile mantenimento§	anti-TNF	ORR 60% cute 70-80% fegato 50-60% GI 30-70%	Off-label
Sirolimus/2 mg/die os*con livelli sierici target 5–12 ng/mL.	mTOR-inhibitor; inibizione proliferazione T-ly; inibizione produzione IL-2; espansione T-reg;	ORR 44-86% cute 30% fegato 50% GI 45%	Off-label
Basiliximab (schedula 20 mg/die giorni 1, 3 e 8 quindi settimanalmente fino ad ottenere almeno un grado II; STOP dopo 4 dosi se non risposta)	Anti-CD25 (anti-R-IL2)	ORR 64-79% prevalentemente intestino e cute (scarsa risposta per fegato)	Off-label
Vedolizumab 300 mg e.v. alla settimana con risposte entro le 6 settimane; <u>uso nella GVHDa low GI*</u>	anti-a4b7 integrina (inibisce traffico intestinale Ly-T)	ORR 60%	Off-label

Tocilizumab 8 mg/kg iv ogni 2-3 settimane; generalmente risposta in 1-4 giorni e mediamente dopo 2 dosi; previste massimo 6 dosi	anti-IL6	ORR 40-62% (Utilizzo prevalente in GVHD intestinale)	<i>Off-label</i>
CELLULE MESENCHIMALI^{^^}	Azione immunomodulante	ORR 40-80% (scarsa risposta nel coinvolgimento o epatico)	<i>Prodotti commerciali non ancora approvati AIFA; disponibili da Cell Factory</i>
Micofenolato mofetil/secondo scheda tecnica^{**}	Inibisce adenosina-monofosfato deidrogenasi; depleta di guanosina Ly T e B; inibisce il reclutamento dei Ly e monociti nei tessuti; riduce produzione di ossido nitrico (NO) e l'infiammazione mediata dai macrofagi tramite NO.	ORR 47-59% cute (isolata) 57% GI 26% Fegato 2%	Prescrivibile in L. 648 Meno utilizzato oggi per risposte insoddisfacenti e tossicità ematologica/GI (20%)
Pentostatina: 1.5 mg/m² giorni 1, 2, 3 ogni 2 settimane con risposte attese non prima di 1 mese (non più di 3 cicli).	Inibisce adenosin-deaminasi, proliferazione Ly-T, induce apoptosi	ORR 33% (scarsa risposta nel coinvolgimento o epatico)	<i>Off-label Warning per tossicità soprattutto per pazienti >60 anni e con comorbidità</i>

[^]risultati da trial registrativo REACH-2 del 2020 ed esperienze real life; in combinazione con Etanercept riportate ORR dell'85% per GVHD acuta epatica; nel coinvolgimento intestinale la somministrazione per os può essere un limite per l'esistenza di vomito, malassorbimento, necessità di digiuno. § in alternativa **Infliximab 10 mg/kg/settimana** per 4 somministrazioni anche se, sono state riportate in alcune casistiche, maggiori complicanze infettive rispetto a Etanercept; ^{*}Ghez et al. hanno usato dosi di 2-4 mg/mq/die per 5 giorni, seguite da 2-4 mg/die con target levels of 7 to 13 ng/mL ottenendo ORR 86% rispetto a risposte inferiori ottenute con schedula classica⁶²; [°] da valutare mantenimento come nella Rettocolite ulcerosa o M. Crohn con somministrazioni ogni 8 settimane); ^{^^}Ryonicil approvate FDA no EMA/AIFA nel 2024, esistono altre formulazioni commerciali es Temcell oppure prodotte in Cell-factory; ^{**}piccole casistiche e non recenti (2016-18)^{65,66}; APC= antigen presenting cell; DC dendritic cell

La **Figura 12** riporta schematicamente la terapia della GVHD acuta secondo le indicazioni EBMT/GITMO⁵¹⁻⁵³.

Figura 12. Diagramma di flusso terapia della GVHD acuta: I linea e steroidi refrattaria



*NR=progressione dopo 3-5 giorni di terapia (3 se tratto intestinale basso), stabilità dopo 5-7 giorni (3 se tratto intestinale basso), risposta incompleta dopo 28 giorni (14 se tratto intestinale basso); ^secondo valutazione clinica, se durante lo scalo viene persa la risposta si configura una GVHD acuta steroide-dipendente; °in quadri severi e/o in una strategia steroid-sparing; ^^in caso di controindicazione/intolleranza a Ruxolitinib possono essere utilizzati agenti anti-TNF o Sirolimus.
GI=gastrointestinale; MP=metilprednisone

10.4 La GVHD cronica

10.4.1 Incidenza e fattori di rischio

La GVHD cronica rappresenta tuttora la principale complicanza nel periodo tardivo post-trapianto allogenico di CSE (generalmente > 100 giorni post-SCT), e può interessare dal 30 al 70% dei pazienti. (44,62,63). L'estrema variabilità dell'incidenza dipende dal tipo di donatore, di regime di condizionamento di profilassi della GVHD e, in definitiva, dalla eterogeneità delle casistiche riportate in letteratura. Il tempo mediano di insorgenza è di circa 6-7 mesi nel trapianto da donatore familiare compatibile e 4-5 mesi nel trapianto da donatore volontario da Registro (MUD)^{49,67,68}. Tuttavia, si possono avere esordi anche dopo 7 anni, ma risultano meno del 10% dopo 1 anno dal trapianto^{67,68}. I fattori di rischio riconosciuti e controversi sono riportati in **Tabella 30**⁴⁹.

Tabella 30. Fattori di rischio della GVHD cronica

Fattori di rischio	Comunemente riconosciuti	Controversi
Paziente	Età del paziente (>12 anni)	Sieropositivi per CMV Splenectomia
Donatore	Età del donatore*	
	Donatore femmina per paziente maschio	Diversità etnica donatore/ricevente
	Mismatched e donatore non correlato (MUD)	
Condizionamento	Regime di condizionamento mieloablativo	
	Regimi di condizionamento TBI-based	
	Assenza di ATG nella profilassi anti-GVHD con donatore MUD e con donatore familiare HLA identico di CSE da sangue periferico	Assenza di MTX nella profilassi anti-GVHD
Fonte CSE	SP	Alte dosi di CD34 rinfuse da cordone ombelicale CSE
Complicanze	Infezioni severe nel periodo peri-trapiantologico	Riattivazione CMV
	GVHD acuta	
Altro	DLI	

*significativo incremento del rischio con l'età del donatore (HR 1.09 per ogni incremento di 10 anni; generalmente per età>60 anni; in alcune casistiche >35 anni nel trapianto aploidentico); MTX=methotrexate

10.4.2 Manifestazioni cliniche, diagnosi e grado di severità

Le manifestazioni cliniche della GVHD cronica sono sostanzialmente attribuibili ad una difettiva ricostituzione immunologica ovvero ad una deficitaria rieducazione timica e/o periferica delle cellule T del donatore con conseguente:

- squilibrio della risposta immunitaria, caratterizzata prevalentemente da una risposta Th-2 ed espansione B linfocitaria aberrante;
- infiammazione cronica dei tessuti/organi bersaglio e, frequentemente, fibrosi, mediata dai macrofagi^{49,69}.

Gli organi bersaglio sono soprattutto la cute e gli annessi, il cavo orale, gli occhi ed il fegato, meno frequentemente i polmoni, il tratto gastroenterico, gli organi genitali, le articolazioni e l'apparato

muscolo-scheletrico, il sistema nervoso centrale e periferico, le sierose (pleurite e pericardite). L'immunodeficienza secondaria alla GVHD cronica stessa e/o alla terapia immunosoppressiva è inoltre associata ad un aumentato rischio di infezioni e di morbidità/mortalità tardive^{49,67}.

La GVHD cronica si definisce:

- progressiva, se evoluta da una GVHD acuta;
- quiescente, se si sviluppa successivamente alla risoluzione di una GVHD acuta ;
- de novo, se si sviluppa senza una pregressa GVHD acuta^{49,50}.

10.4.2a La diagnosi

La diagnosi si basa prevalentemente su sintomi, segni clinici e parametri ematochimici; tuttavia, in alcuni casi è necessario completare gli accertamenti con indagini biotiche e strumentali. Secondo il Working Group Report dell'American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT/NIH-2014), recentemente rivisitato dall' EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement del 2018, la diagnosi di GVHD cronica richiede^{50,67}:

- la distinzione dalla GVHD acuta, che non tiene più conto del criterio temporale (esordio < 100 giorni = GVHD acuta) ma solo di criteri clinici - infatti una GVHD acuta può presentarsi oltre il 3° mese e si possono avere quadri clinici di “overlap” tra forma acuta e cronica;
- la presenza di almeno un segno clinico diagnostico di GVHD cronica o di almeno una manifestazione distintiva confermata da un'appropriate indagine biotica e/o strumentale;
- l'esclusione di altre possibili diagnosi.

Si precisa che:

- i sintomi/segni clinici diagnostici definiscono la presenza di una GVHD cronica senza la necessità di ulteriori accertamenti e/o l'evidenza di interessamento di altri organi/tessuti;
- i sintomi/segni clinici distintivi non si riscontrano nella GVHD acuta ma non sono sufficienti per stabilire una diagnosi inequivocabile di GVHD cronica senza ulteriori accertamenti e/o l'evidenza di interessamento di altri organi/tessuti. Una definizione di GVHD probabile all'esame istologico è sufficiente per la diagnosi una volta escluse altre eziologie^{50,67}.

In **Tabella 31** sono dettagliati i sintomi/segni clinici della GVHD cronica⁷⁰.

Attualmente si possono quindi riconoscere due categorie principali:

- GVHD cronica classica*: caratterizzata da manifestazioni diagnostiche/distintive di GVHD cronica indipendentemente dal tempo d'esordio ed in assenza di sintomi/segni tipici della GVHD acuta;
- *Overlap syndrome*: presenza simultanea di manifestazioni di GVHD acuta e cronica^{50,67}.

Tabella 31. Segni e sintomi di GVHD cronica

Organi/tessuti	Sintomi/segni diagnostici	Segni/sintomi distintivi	Altri segni e sintomi ^A	Comuni a GVHD acuta e cronica
Cute	Poichiloderma Caratteristiche: -lichen planus-like -sclerotiche -morphea-like -lichen sclerosus-like	Depigmentazione Lesioni papulo-squamose	Alterazioni della sudorazione Ittiosi Cheratosi pilare Ipopigmentazione Iperpigmentazione	Eritema Rash maculo-papulare Prurito
Unghie		Distrofia Striature longitudinali, sfaldamento, fragilità Onicolisi Pterygium unguis Perdita		
Capelli e peli corporei		Alopecia cicatriziale e non Perdita di peli corporei Desquamazione	Assottigliamento Secchezza, opacità Prematuro ingrigimento	
Cavo orale	Lichen planus-like	Xerostomia Mucocele Atrofia mucosa Pseudo-membrane Ulcerazioni		Gengivite Mucosite Eritema Dolore
Occhi		Secchezza Sensazione di corpo estraneo, bruciore Congiuntivite cicatriziale Cheratocongiuntivite secca Aree di cheratopatia puntata	Fotofobia Iperpigmentazione periorbitale Blefarite	
Organi genitali	<u>Femmine</u> Lichen planus-like Lichen sclerosus like Cicatrici e stenosi vaginali <u>Maschi</u> Fimosi Stenosi uretrale	Erosioni Fissurazioni Ulcere		

Tratto gastroenterico	Esofagite membranosa Stenosi dell'esofago		Insufficienza pancreatica esocrina	Anoressia, Nausea, vomito Diarrea Calo ponderale Difficoltà all'aumento ponderale
Fegato				Aumento >2xULN: Bilirubina totale ALT ALP
Polmone	Bronchiolite obliterante (diagnosi con biopsia polmone) Bronchiolite obliterante-sindrome (BOS)*	Air-trapping e Bronchiectasie alla TC torace	Polmonite criptogenetica organizzata (COP) [°] Malattia restrittiva polmonare ^{°°}	
Apparato muscolo-scheletrico	Fascite Rigidità articolare o contratture secondarie a fascette o sclerosi	Miosite o polimiosite	Edema Crampi muscolari Artralgie o artrite	
Sistema ematopoietico /immune			Piastrinopenia Eosinofilia Linfopenia Ipo-ipergammaglobulinemia Anemia emolitica immune Fenomeno di Raynaud	
Altro			Versamento pleurico e/o pericardico Ascite Neuropatia periferica Sindrome nefrosica Miastenia grave Aritmie o altre cardiomiopatie	

[^]possono essere considerati come manifestazioni di GVHD cronica se la diagnosi viene confermata;

*riduzione di almeno il 10% di FEV1 (o FEV1/VC) alle PFR in 3 mesi con segni distintivi radiologici (TC ad alta risoluzione: bronchiectasie, air-trapping, ispessimento delle pareti bronchiali) ed esclusione di cause infettive;

[°]sindrome restrittiva o mista (restrittiva/ostruttiva) alle PFR spesso associata ad una riduzione della DLCO, occasionalmente funzionalità normale, TC ad alta risoluzione positiva nel 90% dei pazienti per opacità a vetro smerigliato, piccole opacità nodulari e dilatazione+ispessimento delle pareti bronchiali (esclusione di cause infettive); ^{°°}sindrome restrittiva alle PFR con quadri TC aspecifici. COP e le sindromi restrittive, caratterizzate anche da rari quadri di fibroelastosi pleuroparenchimale o polmoniti interstiziali aspecifiche, sono considerate forme atipiche di GVHD polmonare.

10.4.2b La stadiazione ed il grado di severità

La stadiazione e la valutazione del grado di severità (NIH chronic GVHD Scoring System) prevede la valutazione di 8 organi/tessuti. Il grado di coinvolgimento di ciascun organo/tessuto viene rappresentato con un punteggio (score) da 0 a 3: zero corrisponde all'assenza di segni/sintomi e 3 alla massima gravità degli stessi^{50,67,70}. Le Tabelle 32a/b e 33 riportano i form dell'NIH Scoring System per la valutazione medica e per il self-report del paziente. Il grado di severità complessivo risulta dalla combinazione dei punteggi secondo la Tabella 34^{50,70}. Il self report del paziente è utile nel monitoraggio della GVHD cronica ed è raccomandato per la valutazione della risposta terapeutica nei trial clinici^{70,71}.

Tabella 32a. Scheda di valutazione del grado di attività della GVHD cronica (NIH Criteria Working Group)

FORM A										
Current Patient Weight: _____			Today's Date: _____			MR#/Name: _____				
CHRONIC GVHD ACTIVITY ASSESSMENT- CLINICIAN										
Health Care Provider Global Ratings: 0=none 1=mild 2=moderate 3=severe		Where would you rate the severity of this patient's chronic GVHD symptoms on the following scale, where 0 is cGVHD symptoms that are not at all severe and 10 is the most severe cGVHD symptoms possible: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cGVHD symptoms not at all severe Most severe cGVHD symptoms possible					Over the <<time>> would you say that this patient's cGVHD is +3= Very much better +2= Moderately better +1= A little better 0= About the same -1= A little worse -2= Moderately worse -3= Very much worse			
Mouth		Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
		Lichenoid	None	0	Lichen-like changes (<25%)	1	Lichen-like changes (25-50%)	2	Lichen-like changes (>50%)	3
		Ulcers	None	0			Ulcers involving (≤20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6
		Total score for all mucosal changes								
Gastrointestinal-Esophageal		0= no esophageal symptoms 1=Occasional dysphagia or odynophagia with solid food or pills <u>during the past week</u> 2=Intermittent dysphagia or odynophagia with solid foods or pills, but not for liquids or soft foods, <u>during the past week</u> 3=Dysphagia or odynophagia for almost all oral intake, <u>on almost every day of the past week</u>								
Gastrointestinal-Upper GI		0= no symptoms 1=mild, occasional symptoms, with little reduction in oral intake <u>during the past week</u> 2=moderate, intermittent symptoms, with some reduction in oral intake <u>during the past week</u> 3=more severe or persistent symptoms throughout the day, with marked reduction in oral intake, <u>on almost every day of the past week</u>								
Gastrointestinal-Lower GI		0= no loose or liquid stools <u>during the past week</u> 1= occasional loose or liquid stools, on some days <u>during the past week</u> 2=intermittent loose or liquid stools throughout the day, <u>on almost every day of the past week</u> , without requiring intervention to prevent or correct volume depletion 3=voluminous diarrhea <u>on almost every day of the past week</u> , requiring intervention to prevent or correct volume depletion								
Lungs (Liters and % predicted)		FEV1	FVC	Single Breath DLCO (adjusted for hemoglobin)			TLC	RV		
Liver Values		Total serum bilirubin	ULN	ALT	ULN	Alkaline Phosphatase	ULN			
Baseline Values		Total Distance Walked in 2 or 6 Mins:		Karnofsky or Lansky	Platelet Count	Total WBC	Eosinophils			
		□ 2 min □ 6 min		K/uL	K/uL	K/uL	%			
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify site/alternate cause): _____ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify site/alternate cause): _____ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify site/alternate cause): _____										

Tabella 32b. Scheda di valutazione del grado di attività della GVHD cronica (NIH Criteria Working Group)

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
SKIN <i>GVHD features to be scored by BSA:</i> Check all that apply: Maculopapular rash / erythema Lichen planus-like features Sclerotic features Papulosquamous lesions or ichthyosis Keratosis pilaris-like	No BSA involved	1-18% BSA	19-50% BSA	>50% BSA
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
SKIN FEATURES SCORE:	No sclerotic features		Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	Check all that apply: Deep sclerotic features "Hidebound" (unable to pinch) Impaired mobility Ulceration
If skin features score = 3, BSA% of non-moveable sclerosis/fasciitis _____ How would you rate the severity of this patient's skin and/or joint tightening on the following scale, where 0 is not at all severe and 10 is the most severe symptoms possible: 0 Symptoms not at all severe 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Most severe symptoms possible				
EYES	No symptoms symptoms	Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requirement of lubricant eye drops ≤ 3 x per day)	Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring lubricant eye drops > 3 x per day or punctal plugs), WITHOUT new vision impairment due to KCS	Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision due to KCS
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
LUNGS	No symptoms	Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring O ₂)
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
JOINTS AND FASCIA	No symptoms	Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				

	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	
Shoulder								☐ Not done
	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	
Elbow								☐ Not done
	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)	
Wrist/finger								☐ Not done
	1 (Worst)	2	3	4 (Normal)				
Ankle								☐ Not done

Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____

Tabella 33. Self report del paziente sul grado di attività della GVHD cronica (NIH Criteria Working Group)

FORM B

Today's Date: _____

MR#/Name: _____

CHRONIC GVHD ACTIVITY ASSESSMENT-PATIENT SELF REPORT

Symptoms	As Bad As You Can Imagine											
Please rate how severe the following symptoms have been in the last seven days. Please fill in the circle below from 0 (symptom has not been present) to 10 (the symptom was as bad as you can imagine it could be) for each item.	Not Present	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Your skin itching at its WORST?		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Your skin and/or joint tightening at their WORST?		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Your mouth sensitivity at its WORST?		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Your genital discomfort at its WORST? (Women – vagina, vulva, or labia) (Men – penis)		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Eyes	What is your main complaint with regard to your eyes?											
	Please rate how severe this symptom is, from 0 (not at all severe) to 10 (most severe):											
		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Patient Global Ratings:

1. Overall, do you think that your chronic graft versus host disease is mild, moderate or severe?

1= mild

2=moderate

3=severe

2. Please circle the number indicating how severe your chronic graft versus host disease symptoms are, where 0 is cGvHD symptoms that are not at all severe and 10 is the most severe chronic GvHD symptoms possible.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
cGvHD symptoms not at all severe										Most severe cGvHD symptoms possible

3. Compared to a month ago, overall would you say that your cGvHD symptoms are:

+3= Very much better

+2= Moderately better

+1=A little better

0= About the same

-1=A little worse

-2=Moderately worse

-3=Very much worse

Tabella 34. Valutazione del grado di severità complessiva della GVHD cronica (NIH Criteria Working Group)

Mild chronic GVHD	1 or 2 organs involved with no more than score 1 plus Lung score
Moderate chronic GVHD	3 or more organs involved with no more than score 1 OR At least 1 organ (not lung) with a score of 2 OR Lung score 1
Severe chronic GVHD	At least 1 organ with a score of 3 OR Lung score 2 or 3
Key points: 1. In skin: higher of the two scores to be used for calculating global severity 2. In lung: FEV1 is used instead of clinical score for calculating global severity 3. If the entire abnormality in an organ is noted to be unequivocally explained by a non-GVHD documented cause, that organ is not included for calculation of the global severity 4. If the abnormality in an organ is attributed to multifactorial causes (GVHD plus other causes) the scored organ will be used for calculation of the global severity regardless of the contributing causes (no downgrading of organ severity score)	

Considerando il polimorfismo delle manifestazioni cliniche e la complessità dell'algoritmo di diagnosi/grading, come esemplificato dai form dell'NIH, sono state sviluppate alcune applicazioni in tecnologia digitale per facilitare e standardizzare la gestione del paziente con GVHD cronica nella pratica clinica quotidiana. Tra le applicazioni disponibili: eGVHD app dell'EBMT (<https://www.uzleuven.be/egvhd>)⁵⁰.

10.4.3 La profilassi della GVHD cronica

La profilassi della GVHD cronica coincide essenzialmente nelle diverse associazioni descritte per la prevenzione della GVHD acuta e nel corretto tapering della immunosoppressione, come già indicato, modulabile in base al rapporto tra rischio malattia e rischio GVHD. La prevenzione non farmacologica include:

- la scelta del donatore con la migliore compatibilità possibile;
- la preferenza di un donatore di età <60 anni (secondo alcune casistiche ≤35 anni nel trapianto aploidentico)
- la prevenzione delle infezioni batteriche, fungine e virali (queste ultime sono fattori di rischio controversi in letteratura).

10.4.4 La terapia di prima linea

La terapia sistemica di prima linea viene in genere raccomandata per la forma moderata e severa, ma la decisione di iniziare il trattamento può essere influenzata da altri fattori: rischio di recidiva della malattia di base, stato del chimerismo e della malattia minima residua^{49,51,52}.

Gli obiettivi principali del trattamento sono:

- ridurre l'intensità dei sintomi;
- controllare le manifestazioni obiettive;
- prevenire la progressione della GVHD ed eventuali danni d'organo;

- migliorare la qualità di vita e, se possibile, nel tempo sospendere la terapia immunosoppressiva ottenendo una risposta completa sulle manifestazioni.

La terapia di prima linea è basata sulla somministrazione di prednisone 0.5-1 mg/kg/die. Trial randomizzati hanno fallito, finora, nel dimostrare un vantaggio nell'associare altri immunosoppressori in terapia di prima linea^{49,51,52}.

In caso di *GVHD cronica non severa* in corso di tapering del CNI in corso, in alcuni casi e secondo giudizio clinico, si può non associare lo steroide inizialmente ma riportare l'immunosoppressore al 100% della dose o a quella precedente i sintomi.

In caso di *GVHD cronica severa* oppure nel caso di terapia steroidea già in atto, può essere utile associare ECP o un inibitore della calcineurina, anche nell'ottica di una strategia *steroid-sparing*. Quest'ultima può trovare indicazione per ridurre il rischio di infezioni non controllabili, osteonecrosi asettica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, miopatia o osteoporosi^{49,52}.

Per la *GVHD polmonare tipo bronchiolite obliterante* è opportuno associare il protocollo FAM^{49,51,72}: fluticasone propionate 440 mcg+/-formoterolo 2 puff al giorno+azitromicina 250 mg per tre giorni a settimana oppure moxifloxacina 1 cp al giorno per 5 giorni al mese+montelukast 10 mg os alla sera per 6 mesi. Riguardo alla azitromicina occorre segnalare il warning del FDA sul rischio cancerogeno.

10.4.5 Valutazione di risposta e prosecuzione della terapia immunosoppressiva

I criteri NIH per valutare la risposta alla terapia si basano su uno score organo-specifico che permette di definire una risposta complessiva sulla base del punteggio ottenuto per ciascun organo interessato (**Tabella 35**)^{50,71}. In tal modo si è cercato di rendere il più oggettiva e affidabile possibile la valutazione della risposta al di là della impressione clinica operatore-dipendente. Il timing della valutazione suggerito è almeno dopo il primo mese di terapia e quindi ogni tre mesi. La valutazione del grado di attività della GVHD cronica da parte del paziente viene suggerita, ma non rientra nella valutazione finale della risposta.

Si definisce:

-Risposta completa complessiva (overall CR) = risoluzione di tutte le manifestazioni in ciascun organo target; non sono valutabili le sequele irreversibili.

-Risposta parziale complessiva (overall PR) = significativo miglioramento dei sintomi/segni clinici in almeno un organo target misurato tramite una riduzione organo-specifica dello score rispetto al basale, in assenza di progressione negli altri siti coinvolti;

-Non risposta (NR): nessun miglioramento dopo 2 mesi di terapia; progressione in almeno un organo target o risposta mista (CR/PR in almeno un organo ma con progressione in un altro) dopo 1 mese^{50,71}.

Il *decalage* della terapia steroidea dovrebbe precedere quello dell'eventuale CNI associato e dovrebbe iniziare entro 2 settimane dal riscontro di una risposta completa o parziale. Lo schema più seguito prevede di ridurre la dose di circa il 20% ogni 2 settimane. Nel caso si ritenga opportuna una strategia

steroid-sparing, associando ad esempio precocemente la ECP, è possibile accelerare lo scalo della terapia steroidea^{49,51,52}.

Se ad un dato step di tapering si dovesse manifestare una ripresa di attività della GVHD, la dose di prednisone dovrebbe essere aumentata di 2 livelli (ovvero riportata alla dose di 4 settimane prima) o alla dose precedente l'insorgenza della ri-esacerbazione della stessa, secondo giudizio clinico.

Tabella 35. Valutazione della risposta per ciascun organo target della GVHD cronica

Organ	Complete Response	Partial Response	Progression
Skin	NIH Skin Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Skin Score by 1 or more points	Increase in NIH Skin Score by 1 or more points, except 0 to 1
Eyes	NIH Eye Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Eye Score by 1 or more points	Increase in NIH Eye Score by 1 or more points, except 0 to 1
Mouth	NIH Modified Oral Mucosa Rating Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Modified Oral Mucosa Rating Score of 2 or more points	Increase in NIH Modified Oral Mucosa Rating Score of 2 or more points
Esophagus	NIH Esophagus Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Esophagus Score by 1 or more points	Increase in NIH Esophagus Score by 1 or more points, except 0 to 1
Upper GI	NIH Upper GI Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Upper GI Score by 1 or more points	Increase in NIH Upper GI Score by 1 or more points, except 0 to 1
Lower GI	NIH Lower GI Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Lower GI Score by 1 or more points	Increase in NIH Lower GI Score by 1 or more points, except from 0 to 1
Liver	Normal ALT, alkaline phosphatase, and Total bilirubin after previous elevation of one or more	Decrease by 50%	Increase by 2x ULN
Lungs	-Normal %FEV1 after previous involvement -If PFTs not available, NIH Lung Symptom Score 0 after previous involvement	-Increase by 10% predicted absolute value of %FEV1 -If PFTs not available, decrease in NIH Lung Symptom Score by 1 or more points	-Decrease by 10% predicted absolute value of %FEV1 -If PFTs not available, increase in NIH Lung Symptom Score by 1 or more points, except 0 to 1
Joints and Fascia	Both NIH Joint and Fascia Score 0 and P-ROM score 25 after previous involvement by at least one measure	Decrease in NIH Joint and Fascia Score by 1 or more points or increase in P-ROM score by 1 point for any site	Increase in NIH Joint and Fascia Score by 1 or more points or decrease in P-ROM score by 1 point for any site
Global	Clinician overall severity score 0	Clinician overall severity score decreases by 2 or more points on a 0–10 scale	Clinician overall severity score increases by 2 or more points on a 0–10 scale

L'assenza di risposta o una tossicità, valutata non accettabile, costituiscono indicazione ad una terapia di II linea⁴⁹⁻⁵². Si distingue:

A) *GVHD cronica steroide-refrattaria/resistente*:

1. la progressione in corso di terapia con prednisone (≥ 1 mg/kg/die) da 1-2 settimane; oppure
2. La stabilità in corso di prednisone alla dose ≥ 0.5 mg/kg/die da 1-2 mesi

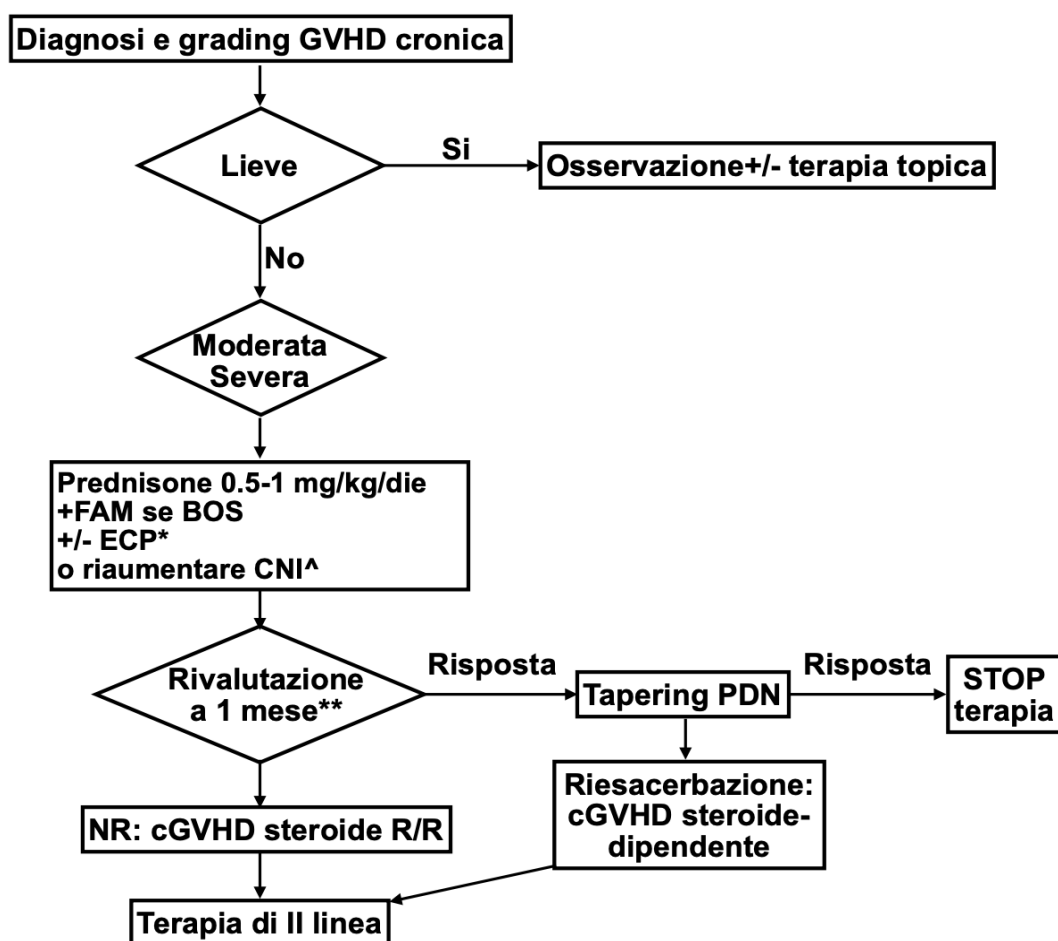
B) *GVHD cronica steroide-dipendente* quando lo scalo della terapia steroidea a meno di 0,25 mg/kg/die, dopo almeno 2 tentativi separati da 8 settimane, determina la ri-esacerbazione dei sintomi/segni clinici.

C) *GVHD cronica con intolleranza allo steroide*

Tale definizione non è stata ancora formalmente e definitivamente validata; comunque, si riferisce alla comparsa di tossicità “non accettabile”: infezioni ricorrenti, osteonecrosi asettica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, miopatia, osteoporosi.

Nella **Figura 13** è rappresentata la terapia di I linea della GVHD cronica.

Fig. 13. Diagramma di flusso della terapia di I linea della GVHD cronica



*nell’ambito di una strategia steroid-sparing, soprattutto nelle forme severe; ^nelle forme moderate con esordio durante il tapering del CNI alcune linee guida suggeriscono di riportarlo alla dose precedente l’inizio dei sintomi/segni di GVHD; **in caso di stabilità e/o PR, secondo giudizio clinico, è possibile continuare con la stessa dose di steroide ancora 2-3 settimane e poi riprendere il tapering. BOS=sindrome da bronchiolite obliterante

10.4.6 La terapia di II linea (GVHD cronica steroide-refrattaria/dipendente) e linee successive.

Circa il 50% delle GVHD croniche trattate in prima linea risultano steroide-refrattarie o dipendenti. Le opzioni terapeutiche raccomandate dalle attuali linee guida sono rappresentate principalmente dalla **fotoaferesi**, ormai procedura consolidata come terapia di seconda linea*(LG GITMO SIDEM), e da **Ruxolitinib**, approvato da FDA nel 2021 e nel 2024 anche da AIFA^{51,52,73}.

Altre promettenti opzioni terapeutiche, approvate FDA ma non ancora da EMA/AIFA, sono rappresentate da:

-**Belumosudil**, approvato da FDA nel 2021, finora disponibile per uso compassionevole presso l'azienda produttrice;

-**Axatilimab**, approvato da FDA nel 2021 (in corso trial di fase 3 registrativo anche in alcuni Centri Italiani);

-**Ibrutinib** approvato da FDA nel 2017 (profilo di tossicità meno favorevole rispetto ai precedenti)^{49,51-53}.

Per quanto riguarda le prime due opzioni terapeutiche nessun trial ha finora dimostrato un netto vantaggio del Ruxolitinib rispetto ad ECP. Infatti, lo studio REACH3 non è stato disegnato per un confronto diretto del Ruxolitinib con la sola ECP ed i pazienti venivano arruolati solo per una seconda linea di terapia, non per stati più avanzati come nei diversi studi relativi alla fotoafesi^{74,75}. Inoltre, un recente studio retrospettivo EBMT non ha dimostrato una significativa differenza in termini di risposta o sopravvivenza⁷⁶. La scelta si basa sulla valutazione del rischio infettivo e/o la presenza di severa citopenia che controindicano l'utilizzo di Ruxolitinib^{49,51,52}. D'altra parte, la disponibilità di ECP nei Servizi Immunotrasfusionali e di accessi venosi adeguati per mantenere i flussi ematici richiesti dalla procedura costituiscono i possibili limiti della fotoafesi⁷⁵. Non è infrequente dover ricorrere al posizionamento di un accesso venoso centrale con le caratteristiche adeguate al mantenimento dei flussi, con i rischi, comunemente correlati ai dispositivi vascolari centrali, di infezioni e di trombosi^{52,75-76}.

L'associazione ECP+Ruxolitinib può risultare vantaggiosa, con una buona tolleranza, particolarmente nelle forme severe interessanti la cute e il tratto gastroenterico (ORR 74%; cute 54% e tubo digerente 44%)^{49,51,73,75}.

In caso di fallimento della II linea di terapia con Ruxolitinib e/o ECP si può utilizzare una delle due opzioni se non già fallite come associazione. Si raccomanda inoltre, se possibile, di includere i pazienti in trial clinici.

Altri approcci terapeutici, utilizzati sulla base di pochi trial e studi retrospettivi sono: Belumosudil (compassionevole), Ibrutinib, CNI, mTOR-inibitori, MMF, Rituximab, Methotrexate, TKI inibitori, pentostatina, etanercept, inibitori del proteasoma. Tranne MMF e CNI, gli altri farmaci possono essere impiegati solo dopo richiesta off-label che documenti l'assenza di altre alternative terapeutiche^{49,51,52,69}.

La complessità dei meccanismi immunopatogenetici ed il polimorfismo delle manifestazioni cliniche (diversi possibili organi bersaglio) determinano una estrema variabilità delle risposte nel singolo paziente. Infatti, l'efficacia della ECP, del Ruxolitinib e delle altre opzioni terapeutiche varia anche a seconda dell'organo interessato come risulta nei diversi studi, prevalentemente rappresentati da pochi singoli trial ed esperienze retrospettive. Area di ricerca prioritaria è lo sviluppo di approcci terapeutici personalizzati, eventualmente anche con terapie di combinazione, sulla base degli organi bersaglio e di biomarkers quali indicatori dei meccanismi patogenetici coinvolti.

Nelle **Tabella 36a** e **36b** sono rispettivamente riportate le risposte complessive dei principali agenti terapeutici con relativo stato di approvazione/indicazione e l'efficacia nei diversi organi target.

Tabella 36a. Principali agenti terapeutici per la terapia della GVHD cronica steroide-refrattaria

Agente terapeutico/posologia	Meccanismo azione	Risposta	Approvazione/ Accessibilità
Ruxolitinib/10 mg x2 os (da modulare in base a conta PLT, PMN e valori bilirubina)	JAK-inibitor; aumento T-reg; regolazione Ly-B; inibizione fibroblasti; riduzione citochine infiammatorie	ORR 49.7% vs 25.6% (BAT) (trial fase 3 2021) ⁷⁴ ORR 50%^ (29-77) in 1 trial, metanalisi Real-life ^{49,51,52,74}	FDA, EMA, AIFA In indicazione
ECP/2 sedute ogni 15 giorni per le prime 12 settimane di trattamento iniziale poi modulabile	Immunomodulante; fagocitosi di cellule apoptotiche da APC—> produzione citochine anti- infiammatorie, maturazione DC tollerogene, stimolo delle T-reg e shift Ly-T verso fenotipo Th2	ORR 70%^ (40-88) in 18 studi (1 metanalisi, 13 studi retrospettivi, 4 trial prospettici: 2003-2023) ^{49,51,73,76}	Disponibile presso i Servizi Immunotrasfusionali con dispositivi per ECP-LG GITMO/SIDEM
Ibrutinib 420 mg/die os fino a progressione e/o tossicità	Inibisce BCR, T-cell Bruton TK, IL-2iTK	ORR 69% (trial fase 1/2 2017-19) ⁷⁷ ; ORR 36%^ (12-67) in un trial e 2 studi Real life ^{49,51,77}	FDA nel 2017, NO EMA, NO AIFA <i>Off-label</i>
Belumosudil 200 mg/die os (400 mg/die se concomitante PPI o CYP3A inducer)	ROCK2-inibitor; downregulation di STAT3—>riduzione Ly-Tfh; via STAT5—>stimola T-reg; inibisce attività macrofagi e fibroblasti	ORR 77% (trial fase 2 >2 linee 2021) ⁷⁸ ORR 57% (Real life 2025) ⁷⁹	FDA nel 2021, NO EMA, NO AIFA -uso compassionevole
Axatilimab/0.3 mg/kg/die ev	CSF-1 inhibitor; inibizione monociti, deplezione macrofagi profibrotici	ORR 74% (trial fase 2 ≥ 2 linee T 2024) ⁸⁰ ORR 82% (trial fase 1/2 2022) ⁸¹ ORR 64% (meta-an 2024) ⁸²	FDA nel 2021, NO EMA, NO AIFA
Rituximab 375 mg/mq/settimana ev per 4 settimane quindi 1v/mese per 4 mesi o per 8 settimane	Ac monoclonale anti-B linfociti	ORR 66-70% (metanalisi e trial) ^{49,83}	<i>Off-label</i>
Methotrexate-low-dose°	Inibizione proliferazione Ly-T attivati; riduzione produzione citochine infiammatorie	ORR 70% (pochi studi retrospettivi con meno di 20 pazienti) ^{49,83}	<i>Off-label (indicazione per patologie reumatologiche)</i>
Imatinib/100 mg/die aumentabile ogni 2 settimane fino a 400 mg	PDGF+TGF-β inhibitor; inibizione vie di traduzione del segnale pro-infiammatorie e pro-fibrotiche (>> in cute e polmoni)	ORR 53% (trial fase 2 2022) ⁸⁴ ORR 52%^ (39-86) in altri studi di fase 2, e real-life ^{49,83}	<i>Off-label</i>

Sirolimus/2 mg/die os con livelli sierici target 3–12 ng/mL.	mTOR-inibitor; inibizione proliferazione T-ly; inibizione produzione IL-2; espansione T-reg; inibizione fibroblasti e produzione matrice extracellulare+collagene	ORR 63-81% (trial e studi retrospettivi) ^{62,83}	<i>Off-label</i>
Etanercept 25 mg sc x2/settimana per 4 settimane Quindi valutabile mantenimento	anti-TNF; azione anti-fibrotica TNF-driven	ORR 56% (1 studio pilota 2007 ed expert opinion 2020) ⁸³	<i>Off-label (indicazione per patologie reumatologiche)</i>
Inibitori della calcineurina (CyA, Tacrolimus)/secondo scheda tecnica	Inibizione attivazione Ly-T via inibizione produzione IL-2 con diversi noti bersagli proteici FKBP-12 (tacrolimus) e ciclofilina (CSA)	ORR 35-46% (studi retrospettivi e linee guida) ^{51,52,83}	In indicazione
Micofenolato mofetil/secondo scheda tecnica	Inibisce adenosina-monofosfato deidrogenasi; depleta di guanosina Ly T e B; inibisce il reclutamento dei Ly e monociti nei tessuti; riduce produzione di ossido nitrico (NO) e l'infiammazione mediata dai macrofagi tramite NO.	ORR 26-75% (alcuni studi non recenti retrospettivi con <30 pazienti ed expert opinion) ^{51,52,83}	Prescrivibile in L. 648
Pentostatina: 4 mg/mq ev ogni 2 settimane per 6 mesi (trial fase 2)	Inibisce adenosin-deaminasi, proliferazione Ly-T, induce apoptosi	ORR 55% (trial fase 2, 58 pazienti, 2007) ⁸⁵	<i>Off-label NB tossicità limitante da complicanze infettive severe</i>
Bortezomib: 1,3 mg/mq giorni 1,8,15,22, quindi ogni 35 giorni per 3 cicli (trial fase 2)	Inibitore del proteasoma; inibizione ly-B e plasmacellule; riduce attività dei T-ly e delle DC	ORR 80% (trial fase 2, 22 pazienti, 2014, prima linea) ⁸³	<i>Off-label</i>

*schedule possibili: 7,5 mg/mq os o ev/settimana (risposta generalmente dopo 3-4 dosi, non oltre le 6); 10 mg iv/i.m. o 15 mg os giorni 1-4-8, quindi una volta a settimana; se WBC <2000 e/o piastrine <50000/mmc 5 mg iv/im o 10 mg per os; ^valore mediano; APC=Antigen Presenting cell; DC=dendritic cell

Tabella 36b. Efficacia dei principali agenti terapeutici nei diversi organi bersaglio coinvolti dalla GVHD cronica steroide-refrattaria

Organo target	Terapia (ORR)	Terapia (ORR)	Terapia (ORR)	Terapia (ORR)	Terapia (ORR)
Cute *	Ibrutinib (88% trial fase1/2; 77% real life 2024) ^{49,51,77}	ECP (70%) ^{49,51,73,75,76}	Ruxolitinib (53% fase 3 2021; 77% real life) ^{74,76}	Rituximab (60%) ⁸³ Sirolimus (65%) ⁶²	CNI, MMF<50% Pentostatina 50% ^{83,85}
Cute con sclerodermia	ECP (80%) ^{49,73,75,76}	Ruxolitinib (49% nel trial fase 2 2024; Real life) ^{74,76} Sirolimus (73%) ⁶²	Imatinib (45%) ^{49,83,84}	Belumosudil° (37% trial fase 2) ⁷⁸ [Axatilimab] (14% trial fase 1-2 ;26% meta-analisi) ^{81,82}	CNI, MMF, Ibrutinib<20% Etanercept, MTX (non valutabili per pazienti<10) ^{77,83}
Articolazioni, muscoli e fascie (sclerosi)	Belumosudil° (71% trial fase 2) ⁷⁸	[Axatilimab] (77% trial fase 1-2 ; 62% fase 2;67% meta-analisi) ⁸⁰⁻⁸²	ECP (43%) ^{49,73,75,76}	Ruxolitinib (44-45% % nei trial fase 2 e 3; 25 % in Real life) ^{74,76} Imatinib (43%) ^{83,84}	Bortezomib, Ibrutinib ≤30% Pentostatina (trial fase 2 43% fascite isolata) ^{77,83,85}
Tratto gastroenterico (GI)	[Axatilimab] (100% trial fase 1-2; 78% fase 2;74% meta-analisi) ⁸⁰⁻⁸²	Ibrutinib (trial: 85% upper GI e 65% low GI) ^{49,51,77}	ECP (55%) ^{49,73,75,76} Ruxolitinib (53% trial fase 3; 45% in Real life) ^{74,76}	Imatinib (50%) ^{83,84} Belumosudil° (trial fase 2 upper GI 52% low GI 61%) ⁷⁸ Sirolimus (51%) ⁶²	CNI, MMF, Pentostatina, Rituximab <50% ^{83,85}
Cavo orale/mucose	Ibrutinib (88% trial fase 1-2) ⁷⁷	ECP (66%) ^{49,73,75,76} Sirolimus (75%) ⁶²	[Axatilimab](60% fase 1-2) ⁸¹	Ruxolitinib (50%) ^{74,76} Imatinib 50% ^{83,84} Belumosudil° (55% trial fase 2) ⁷⁸ Pentostatina (57% trial fase 2) ⁸⁵	CNI, MMF, Rituximab <40% ⁸³
Occhi	ECP (73%) ^{49,73,75,76}	Sirolimus (64%) ⁶²	Belumosudil° (42 % trial fase 2) ⁷⁸	Imatinib (29-39%) ^{83,84}	Ruxolitinib (26%), MMF, [Axatilimab], Rituximab, Ibrutinib <30-40% ^{74,76,77,81,83}
Polmone (non distinzione tra BOS/no BOS)	ECP (51%) ^{49,73,75,76}	Imatinib 45% ^{49,73,75,76} [Axatilimab](31% fase 1-2; 47% fase 2) ^{80,81}	Ruxolitinib (40% fase 3 2021; 9% in fase 2 sclerotic cGVHD 2024) ^{74,76}	Rituximab (30% metanalisi) ⁸³	Belumosudil° (26% trial fase 2 2021) ⁷⁸ NB Etanercept da Expert opinion° ⁸³

Fegato	ECP (74%) ^{49,73,75,76}	Ruxolitinib (48% fase 3 2021) Imatinib 48% (25-67) ⁷⁴	Tacrolimus (35- 46%) ^{49,83}	Belumosudil° (39% trial fase 2) ⁷⁸	MMF, Rituximab, Ibrutinib [Axatilimab], Sirolimus<30% ^{62,77, 80,81,83}
--------	-------------------------------------	--	--	--	--

in grassetto le terapie finora approvate/in indicazione in Italia

*non specificati aspetti sclerodermici negli studi; ^ valore mediano di ORR dei diversi studi citati già nella tabella 36a, che riportano le risposte per organo; ° finora disponibile per uso compassionevole; []=approvato FDA, trial fase 3 in corso in alcuni CT italiani. MMF=Micofenolato mofetil.

10.4.7 Gestione e trattamento topico di alcune specifiche localizzazioni da GVHD cronica

Una terapia topica può essere o non essere associata ad una terapia sistemica, con l'obiettivo di ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita ed in taluni casi migliorare il controllo della GVHD cronica limitata/lieve senza gli effetti di una terapia immunosoppressiva sistemica⁸⁶. Per ottimizzare la gestione della terapia topica è utile una valutazione congiunta con il medico specialista di competenza. Nella **Tabella 37** sono riassunte sintetiche indicazioni.

Tabella 37. Gestione e trattamento topico GVHD cronica

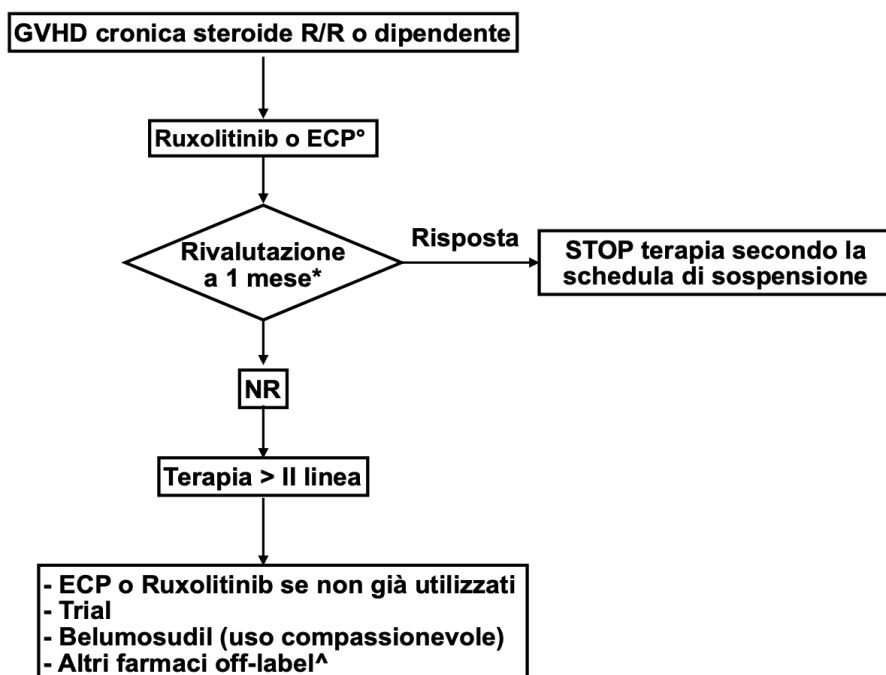
Organo/apparato	Sintomi	Terapia topica	Valutazione congiunta e follow-up
Cute (fino al 75% dei pazienti)	Prurito, eritema, bruciore, eventuali ulcerazioni e superinfezioni	Fotoprotezione con agenti topici e vestiti Creme emollienti/idratanti Steroidi topici (lesioni cutanee non sclerotiche) Fototerapia per aree più estese e/o non responsive/dipendenti da steroidi topici	Dermatologica (anche per follow-up a lungo termine per rischio tumori cutanei) Reumatologica per eventuale expertise nel coinvolgimento cutaneo da sclerosi sistemica e nella gestione delle ulcere da sclerodermia
Cavo orale (fino all'80% dei pazienti)	Secchezza della mucosa Bruciore, ulcerazioni	<i>steroidi topici</i> (tipo sciacqui con clobetasolo 0.05%, betametasone 0.5 mg/. 10 ml) 3-4 volte/die, colluttori tipo Mucosyte o Buccagel, sciacqui con Mycostatin o Fungilin, sostituti della saliva/stimolanti della saliva (es chewing-gum senza zucchero) analgesici topici a base di lidocaina 2%	Odontostomatologica (anche per follow-up a lungo termine per rischio di carcinoma squamocellulare)

Occhi (fino al 66% dei pazienti)	Secchezza, bruciore, eccessiva lacrimazione, fotofobia	Lacrime artificiali Fotoprotezione Steroidi topici in collirio Colliri con agonisti muscarinici Collirio derivato da siero autologo o allogenico Approccio chirurgico o utilizzo di lenti sclerali nei casi più severi	Oculistica
Apparato genitale (prevalentemente femminile: 25%)	Disuria, secchezza, dispareunia (F) Fimosi, cicatrice uretrale/meato, stenosi (M)	Applicazioni topiche di steroidi e/o CNI (F) Terapia topica estroprogestinica (F) Approccio chirurgico nei casi di severo interessamento sclerotico (F,M)	Ginecologica Urologica

10.4.8 Diagramma di flusso della terapia della GVHD cronica steroide R/R o dipendente

Nella **Figura 14** è rappresentato il diagramma di flusso della terapia della GVHD cronica oltre la I linea.

Figura 14. Diagramma di flusso della terapia della GVHD steroide R/R



°la scelta può dipendere dalla valutazione dell'efficacia in base all'organo target e/o a controindicazioni di ciascuna opzione terapeutica (es. pancitopenia per Ruxolitinib, assenza di accessi venosi periferici e non fattibilità dell'uso di dispositivi vascolari centrali per ECP)

10.4.9 Terapia ancillare ed interventi di supporto

La gestione complessiva terapeutica della GVHD cronica richiede frequentemente una terapia ancillare/di supporto ed un approccio multidisciplinare non solo per le problematiche cliniche connesse ai diversi organi/apparati potenzialmente interessati, ma anche relativamente alla prolungata immunosoppressione e ad altri effetti collaterali dei farmaci (es. da corticosteroidi)⁸⁶.

La terapia ancillare/di supporto include:

1. La terapia topica già descritta nel precedente paragrafo
2. La profilassi antinfettiva
3. Altra terapia di supporto

La profilassi antinfettiva

Viene trattata estesamente nel paragrafo dedicato della LIDTR; per quanto riguarda la GVHD cronica consiste schematicamente in:

-anti-Pneumocystis carinii pneumonia e anti – Toxoplasmosi: Bactrim F 1 cp x 2/die 2 volte/settimana oppure 1 cp al giorno tre giorni/settimana per almeno 6 mesi dalla sospensione della immunosoppressione e comunque fino a CD4 <400/mm³; in caso di intolleranza/allergia, wellvone 5 ml/die sospensione orale o dapsona 100 mg/die;

-anti-endocardite batterica in caso di cure dentarie o procedure invasive;

-antivirale: aciclovir 400 mg x2/die os oppure 800 mg/die fino a CD4 ≥400/mm³ e comunque fino a 6 mesi dalla fine della terapia immunosoppressiva; nei riceventi sieropositivi per CMV, trapiantati da cordone ombelicale, considerato l'alto rischio di riattivazione, alcuni centri raccomandano di proseguire la profilassi oltre il giorno +100 (fino ad 1 anno). Dopo tale periodo attualmente il Letermovir non è ancora in indicazione e quindi si può considerare il valganciclovir;

-antifungina: profilassi primaria con posaconazolo se terapia con dosi di prednisone ≥ 0.5-1 mg/kg/die; profilassi secondaria con agente specifico per il patogeno fungino in anamnesi infettiva;

-anti-Strongyloides stercoralis: sierologia ± coprocoltura (meno sensibile) in caso di sospetta esposizione e/o presenza di eosinofilia; se la sierologia e/o la coprocoltura è positiva o se, con sierologia/coprocultura negativa, vi è una sospetta eosinofilia, è opportuno valutare una profilassi con ivermectina (200 µg/kg/die per 2 giorni) o albendazolo (400 mg x 2/die per 3 giorni ripetibile dopo 3 settimane) o tiabendazolo 25 mg/kg (max 1,5 g) ogni 12 ore per 3 giorni.

Il programma di vaccinazioni è descritto nel dettaglio nel paragrafo dedicato alla gestione delle complicanze infettive. In genere la vaccinazione per i microorganismi capsulati (pneumococco, H. influenzae e Neisseria meningitidis) può iniziare dal 3°-6° mese post-trapianto. Tuttavia, nella pratica clinica condivisa da diversi Centri trapianto, tali vaccinazioni non vengono eseguite se ad 1 anno dal trapianto i linfociti T-CD4+ sono < 200/mm³ e i B CD19+ <20/mm³. La vaccinazione antinfluenzale, e dalla pandemia COVID, anche per quest'ultimo è raccomandata all'inizio della stagione epidemica, ad almeno 4-6 mesi dal trapianto. Vaccini vivi attenuati per HZV, rosolia, morbillo e parotite possono

essere eseguiti solo dopo il II anno nei sieronegativi in assenza di GVHD, terapia immunosoppressiva, recidiva di malattia.

Altra terapia di supporto

Nella **Tabella 38** sono riportati altri aspetti del trattamento di supporto in base all'organo coinvolto dalla GVHD cronica⁸⁶

Tabella 38. Interventi e terapie di supporto organo-specifiche

Organo/apparato	Intervento preventivo	Trattamento di supporto/valutazione congiunta
Tratto gastrointestinale e fegato	Sorveglianza per infezioni virali, fungine, batteriche e parassitarie	Valutazione gastroenterologica/dietista Gestione del reflusso gastroesofageo/dilatazione esofago Steroidi topici (budesonide) Limitare/evitare assunzione di alcolici Evitare sostanze epatotossiche Ac ursodesossilico nella GVHD epatica
Polmoni	Sorveglianza per infezioni virali, fungine, batteriche e da <i>Pneumocystis j</i>	Valutazione pneumologica Broncodilatatori+/- steroidi topici Riabilitazione respiratoria Eventuale Ossigenoterapia a domicilio Indicazione ed eleggibilità per trapianto di polmone nelle forme severe e non responsive
Sistema nervoso	Monitoraggio livelli di inibitori calcineurina Monitoraggio con EMG in pazienti sintomatici per neuropatia	Valutazione neurologica e fisiatrica in caso di coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale
Apparato muscolo-scheletrico	Monitoraggio mobilità articolazioni Monitoraggio vitamina D, calcemia. Densitometria ossea (soprattutto se prolungata terapia steroidea)	Valutazione osteo-metabolica per adeguato supporto con Vitamina D, Calcio ed eventuali bifosfonati Valutazione ortopedica e fisiatrica

10.5 Le sindromi da disfunzione endoteliale e la cistite emorragica

Le sindromi da disfunzione endoteliale comprendono quadri clinici spesso “overlapping”, la cui patogenesi comune è rappresentata da un danno/attivazione endoteliale da parte di fattori paziente- o trapianto correlati che inducono risposte immuno-infiammatorie, pro-trombotiche e pre-apoptotiche. Si distinguono in sindromi da danno endoteliale localizzato e generalizzato^{23,87}.

Sindromi da disfunzione endoteliale generalizzata:

- Microangiopatia trombotica trombocitopenica: incidenza molto variabile in relazione ai differenti criteri diagnostici utilizzati (8-39%) spesso associata a GVHD acuta di grado III-IV
- Sindrome da engraftment (7-10%)
- Capillary leak syndrome (1-5%)

Sindromi da disfunzione endoteliale localizzata:

- Malattia Veno-occlusiva epatica (VOD) (5-15%)
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (1-7%)
- Vascular idiopathic pneumonia syndromes (4-12%): polmonite acuta interstiziale, alveolite emorragica e sindrome da distress respiratorio peri-engraftment, già trattate nel paragrafo delle complicanze polmonari non infettive.

Nella **Tabella 39** sono riassunte le caratteristiche cliniche, i criteri diagnostici e la terapia delle EDS generalizzate^{23,87,88}.

Tabella 39. Sindrome da disfunzione endoteliale (EDS) generalizzate: quadri clinici, diagnosi e terapia

EDS	Caratteristiche cliniche/timing esordio tipico	Criteri diagnostici	Terapia
Microangiopatia trombotica trombocitopenica	Piastrinopenia, emolisi intravasc., disfunzione renale, segni neurologici, disfunzione multiorgano/ 25-120 giorni post-TCSE allogenico	Anemia piastrinopenia aumento LDH schistociti ipertensione aumento sC5b-9 proteinuria secondo i "Modified Jodele Criteria" ^{64A} Consensus Definition for Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (TransplantCell Ther.2023;29:151–163.)	Valutare sospensione/riduzione CNI o sirolimus in base al rischio/presenza di GVHD\$ Eculizumab (off label) ORR 50-93%; 1y OS 33-66% PEX+/-Rituximab ORR 60%; mortalità fino all'80% [Narsoplimab ORR 61-65%; 100d OS 68%] * Defibrotide (off-label) ORR°60-70%; 1y OS 60%° ravulizumab

Sindrome da engraftment	Febbre, incremento ponderale da ritenzione di liquidi, rash cutaneo, insufficienza respiratoria con infiltrati polmonari (prevale in TCSE autologo>allogeneico) / 11-15 giorni post-TCSE	<u>Criteri di Spitzer (3 maggiori o 2 maggiori+1 minore)</u> <u>Criteri maggiori:</u> febbre non infettiva rash >25% BSA edema polmonare <u>Criteri minori:</u> Incremento ponderale (>2,5% vs basale) ittero (bilirubina $\geq$ 2 mg/dl) disfunzione renale (creatinina>2x basale) encefalopatia transitoria Diarrea	Metilprednisolone 1-2 mg/kg/die per 3-5 giorni quindi scalo STOP G-CSF Mortalità <20% e buona risposta alla terapia steroidea
Capillary leak syndrome	Febbre, incremento ponderale da ritenzione di liquidi, edema ascite, insufficienza respiratoria con infiltrati polmonari, proteinuria (prevale in TCSE autologo>allogeneico) / 7-10 giorni post-TCSE	Nei primi 15 giorni: incremento ponderale >3% vs basale in 24 ore con edema generalizzato generalmente poco responsivo a furosemide. Diagnosi di esclusione	Metilprednisolone 1-2 mg/kg/die per 3-5 giorni quindi scalo STOP G-CSF Terapia di supporto: colloidi, albumina, plasma ed eventualmente terapia con amine vasopressorie in regime di terapia intensiva. Mortalità fino al 60% ma buona risposta alla terapia steroidea

PEX= plasma exchange; BSA=body surface area;

^ Biopsy proven (rene o tratto gastrointestinale) o $\geq$ 4 dei 7 criteri clinici in 2 time point entro 14 giorni;§ in caso di sospensione di CNI o sirolimus occorre valutare sostituzione con MMF o steroidi;* terminato uso compassionevole, in attesa del riesame per approvazione da FDA per la microangiopatia post-trapianto;° pochi e piccoli studi (<20 pazienti);

Per quanto riguarda la **PRES**, la cui sintomatologia è caratterizzata generalmente da cefalea, confusione, tremore, atassia, convulsioni, cecità corticale, ma può essere molto variabile, la terapia consiste in genere nella sospensione/tapering del CNI, sostituzione con altra immunosoppressione e nel controllo della pressione arteriosa; può essere utile il desametasone ev, anche se le evidenze non sono così chiare^{23,87}.

10.5.1 La sindrome da ostruzione sinusoidale epatica (SOS/VOD)

La sindrome da ostruzione dei sinusoidi epatici (SOS) precedentemente mente nota come malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una EDS localizzata caratterizzata da incremento ponderale, ittero, epatomegalia e ascite con possibile evoluzione in insufficienza epatica e multiorgano. Il danno tossico-infiammatorio è a carico delle cellule dell'endotelio sinusoidale e degli epatociti^{23,89}.

Solitamente si sviluppa entro 21 giorni dal trapianto, forma precoce, meno frequentemente (15-20% dei casi di VOD) oltre la terza settimana fino ad un anno post-trapianto. Nelle forme severe, in era pre-defibrotide, la mortalità era dell'80%, mentre attualmente è circa del 40%^{23,89}. Nella **Tabella 40** si riportano i fattori di rischio.

Tabella 40. Fattori di rischio per SOS/VOD

Unmodifiable risk factors	VOD/SOS
Second transplantation	X
Advanced disease (Disease Risk Index)	X
Immunodeficiency/non neoplastic diseases	X
Genetic factors (GSTM1polym,C282Y allele, MTHFR 677CC/1298CC haplotype)	X
Older patient age	X
Sex female	Norethisterone
Performance status	X
Metabolic syndrome/Cardiovascular risk factors	X
Previous Gemtuzumab-O or Inotuzumab-O	X
Hepatotoxic drugs	X
Iron overload (>1000 ng/ml)	X
Bilirubin>1.5 mg/l	X
Transaminases>2.5 ULN	X
Pre-existing liver disease	X
Modifiable risk factors	
High dose (myeloablative) regimens	X
Oral or high dose busulfan/treosulfan	X
High dose TBI-based regimens	X
Donor MUD or HLA-mismatched	X
GVHD prophylaxis: sirolimus>CSA>TAC (?); CNI+MTX	X
Use of parenteral nutrition	X

10.5.1a Diagnosi e grading

I criteri diagnostici EBMT (Mothy et al 2023)⁸⁹ sono riportati nella **Tabella 41** ed il sistema di valutazione della severità nella **Tabella 42**.

Tabella 41. Criteri diagnostici EBMT per SOS/VOD

Probabile	Clinica	Provata
Due dei seguenti criteri devono essere presenti:	Bilirubina ≥ 2 mg/dL e almeno due criteri dei seguenti criteri devono essere presenti:	Istologicamente documentata SOS/VOD o documentata emodinamicamente (HVPg ≥ 10 mmHg)
Bilirubina ≥ 2 mg/dL	Epatomegalia dolente	
Epatomegalia dolente	Incremento del peso $\geq 5\%$	
Incremento del peso $\geq 5\%$	Ascite	
Ascite		
Ecografia e/o elastografia suggestiva di SOS/VOD*		
Esordio		
Nei primi 21 giorni dopo il trapianto (SOS/VOD classica)	> 21 giorni dopo il trapianto (late SOS/VOD)	

*Utile ecografia per HokUS-10 score (10 parametri per : diametri epatici, spessore delle pareti della colecisti, flusso e diametri della vena porta e sovraepatiche, diametri e flusso arteria epatica; sensibilità 100%-specificità 96%)⁹⁰; l'elastografia misura la rigidità epatica e correla strettamente con la pressione portale e post-sinusoidale permettendo una diagnosi più precoce. HVPg=hepatic Venous Pressure Gradient

Tabella 42. Criteri EBMT per valutare il grado di severità per SOS/VOD

	LIEVE	MODERATA	SEVERA	MOLTO SEVERA
Tempo e sintomi SOS/VOD	> 7 giorni	5-7 giorni	≤ 4 giorni	qualsiasi
Bilirubina (mg/dL)	≥ 2 e <3	≥ 3 e <5	≥ 5 e <8	≥ 8
Cinetica bilirubina			Raddoppiata in 48 h	
Transaminasi	≤ 2 volte del normale	> 2 e ≤ 5 del normale	>5 e ≤ 8 del normale	>8 del normale
Aumento di peso			$\geq 5\%$	$\geq 10\%$
Funzionalità renale (creatinina)	Normale al trapianto	<1.5 del basale al trapianto	≥ 1.5 -2 del basale al trapianto	≥ 2 del basale al trapianto o diagnosi di MOD

MOD=disfunzione multiorgano

Il paziente appartiene alla categoria di severità per cui soddisfa 2 o più criteri; se vengono soddisfatti 2 o più criteri in 2 diverse categorie verrà considerata quella di grado più elevato.

Nei pazienti con ≥ 2 fattori di rischio la categoria di rischio viene aumentata di un grado.

10.5.1b Profilassi e terapia

La profilassi della SOS/VOD è^{23,89}:

A) Non farmacologica

Soprattutto negli alti rischi si agisce sui possibili fattori modificabili paziente e trapianto-correlati:

- Preferire tacrolimus a ciclosporina
- NO sirolimus
- Evitare se possibile azoli per la profilassi anti-IFI
- Monitoraggio busulfanemia (non eseguibile nella gran parte dei laboratori)
- Ridurre il sovraccarico di ferro

B) Farmacologica

Acido ursodesossicolico dall'inizio della chemioterapia di condizionamento al g+90 dal trapianto. Non vi sono evidenze/sicure raccomandazioni relativamente ad altri farmaci nell'adulto.

La terapia in indicazione è con DEFIBROTIDE associata a terapia di supporto ed eventualmente intensiva nei casi severi/molto severi. L'inizio precoce aumenta la probabilità di risposta e sopravvivenza. È somministrato alla dose di 25 mg/kg/die (suddiviso in 4 somministrazioni) per 21 giorni o fino alla risoluzione dei sintomi²³.

10.5.2 La cistite emorragica

La cistite emorragica è definita come un'infezione diffusa della vescica dovuta a una causa infettiva o non infettiva con conseguente sanguinamento della mucosa vescicale²³.

Esordio precoce si verifica tipicamente durante o entro 48 h dopo la fine regime di condizionamento, ed è il risultato di un effetto tossico diretto dei metaboliti.

Esordio tardivo di solito inizia intorno al periodo di attecchimento di neutrofili (settimane 2-4) o in secondo-terzo mese dopo il trapianto.

Nella **Tabella 43** sono riportati fattori di rischio e cause^{23,91,92}.

Tabella 43. Cistite emorragica: cause e fattori di rischio

Cause*	Fattori di rischio
Danno chimico o attinico (TBI) da regime di condizionamento**	Età del paziente e sieropositività CMV
Danno citopatico della mucosa uroteliale dovuto all'elevata velocità di replicazione del virus latente nelle cellule uroteliali (BKPyV, CMV, ADV, HHV-6)^	Piastrinopenia e coagulopatia
alloreattività delle cellule immuni del donatore nella fase di ricostituzione immunitaria	Donatore non familiare o aploidentico
Cofattori: E.coli, Klebsiella, Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis; Candida Albicans, Cryptococcus Neoformans, Aspergillus Fumigatus Torulopsis Glabrata e parassiti come Schistosomiasis Haematobiu.	Condizionamento mieloablativo

BKPyV=BK Polyoma virus; ADV=adenovirus

*possono variamente associarsi; **prevalentemente ciclofosfamide>busulfano e thiotepa; ^ prevale il virus BKPy (52% delle cistiti emorragiche)

10.5.2a La cistite emorragica: caratteristiche cliniche e diagnosi

La cistite emorragica si può presentare come^{91,92}:

- Sindrome irritativa con sintomi delle vie urinarie inferiori (minzione bruciante, urgenza minzionale, disuria, dolore pelvico, spasmi uretrali)
- Sindrome ostruttiva dovuta al coinvolgimento vescicale per flogosi ed ispessimento della mucosa (ulcerazioni e coaguli)

L'ematuria è classificata in 4 gradi clinici:

- Microscopica (grado 1)
- Macroscopica (grado 2)
- Macroscopica con coaguli (grado 3)
- Macroscopica con coaguli e insufficienza renale secondaria a ostruzione delle vie urinarie (grado 4)

Secondo le linee guida europee la "triade diagnostica" correlata a BKPyV consiste nella presenza di²³:

- Cistite
- Ematuria di grado ≥ 2
- Viruria BKPyV $\geq 1 \times 10^7$ copie genomiche (gEq/ml)

Gli accertamenti diagnostici includono: esame urine, urocoltura, determinazione carica virale del BKPyV nelle urine e nel sangue in PCR; in caso di sintomi gravi e/o diagnosi incerta si raccomanda di eseguire TC o RM e/o cistoscopia^{91,92}.

10.5.2b La cistite emorragica: profilassi e terapia

La profilassi include l'utilizzo dei fluorochinoloni (attività inibitoria in vitro della replicazione del BKPyV), l'iperidratazione+/-MESNA (in caso di utilizzo della ciclofosfamide); l'irrigazione vescicale ora viene meno utilizzata in quanto mancano evidenze di un chiaro vantaggio nella prevenzione^{23,91,92}.

La terapia è schematizzata in **Tabella 44**^{91,92}.

Tabella 44. Terapia della cistite emorragica

Grado della cistite emorragica	Terapia
<i>Grado 1-2: Ematuria lieve senza coaguli</i>	Idratazione per mantenere la produzione di urina >150 ml/ora e considerare un aumento della dose di mesna se post-CY
<i>Grado 3: Ematuria rilevante e persistente e/o con coaguli</i>	Valutazione urologica Irrigazione continua della vescica con soluzione fisiologica Considerare un catetere di Foley a 3 vie per drenare i coaguli Valutare cistoscopia in anestesia per estrarre i coaguli e identificare le aree sanguinanti della mucosa (eventuale diatermocoagulazione a spot)

<i>Grado 4/refrattaria: Ematuria con grossi coaguli nonostante trattamenti del grado 3</i>	Ossigenoterapia in camera iperbarica* Cidofovir ev 3-5 mg/kg/settimana con probenecid per 4 somministrazioni (se da BKPyV)[°] Cistoscopia con diatermocoagulazione (ripetibile anche se eseguita) Instillazione vescicale con: - prostaglandine[^] - allume di rocca (solfato di alluminio e potassio)[^] - nitrato d'argento[^] - acido aminocaproico[^] cidofovir[^](5 mg/kg/settimana in situ per 1-2 ore dopo chiusura catetere vescicale) Leflunomide (immunomodulante/antiBKPyV)[§] Applicazione cistoscopica di colla di fibrina^{**} Applicazione cistoscopica di gel piastrinico (pochi dati)
---	--

CY=ciclofosfamide;*riportate 86% di risposte con riduzione della viruria da BKPyV nel 65% dei casi ma dipende da disponibilità locale, rischio di barotrauma acustico, claustrofobia; ° risposte 70-80%; ^risposte riportate dal 50 al 100% ma case report o piccole casistiche;§ 50% di risposte anche se interessamento delle alte vie urinarie (rene e uretere);**83% risposte ma tecnologicamente eseguibile in pochi centri

L'immunoterapia con cellule T citotossiche specifiche derivate da donatori si è verificato molto efficace. I limiti sono i costi, la complessità di produzione, la tempistica e non possono essere utilizzati nei casi urgenti^{23,91,92}.

Per la terapia della cistite emorragica, soprattutto delle forme più severe (grado 4/refrattarie), la mancanza di robusti dati di evidenza clinica su casistiche ampie non consente ancora di definire uno standard di cura.

La terapia di supporto e sintomatica rimane un cardine nel trattamento con:

- Agenti antispastici (ossibutina) per alleviare il dolore riducendo gli spasmi vescicali
- Analgesici urinari come la fenazopiridina hanno un ruolo nel ridurre i sintomi derivanti da irritazione della mucosa del tratto inferiore delle vie urinarie.
- Oppioidi (fentanil, morfina) sono spesso utili per il dolore

10.6 Graft failure (GF) e poor graft function (PGF)

10.6.1 Definizione ed incidenza

L'*engraftment*, o attecchimento, viene definito dall'ottenimento di un recupero granulocitario (conta assoluta dei neutrofili $> 0,5 \times 10^9 / l$ per 3 giorni consecutivi, in assenza di stimolazione con G-CSF) e piastrinico (conta piastrinica stabilmente $> 20 \times 10^9 / l$ in assenza di supporto trasfusionale piastrinico) a seguito dell'infusione delle cellule staminali emopoietiche allogeniche^{23,93}.

Si definisce graft failure primario il mancato attecchimento (chimerismo misto o full ricevente; PMN $< 500/mm^3$ in +28; assenza di ricaduta); il graft failure secondario è caratterizzato dalla perdita dell'attecchimento e persistenza di PMN $< 500/mm^3$. L'incidenza varia tra il 3.8% ed il 5.6%. La sopravvivenza è simile tra GF primario (18%), GF primario con ricostituzione autologa (11%) e GF secondario (13%)^{23,93}.

Si definisce poor graft function una severa citopenia di almeno 2 linee e/o persistenza di fabbisogno trasfusionale in presenza di ipoplasia o aplasia midollare e chimerismo 100% donatore. L'incidenza varia dal 5 al 27% e la sopravvivenza stimata è del 35%^{23,93}.

10.6.2 Valutazione dell'*engraftment* e diagnosi

Si attua mediante:

- controllo regolare dell'emocromo nelle prime 2-3 settimane dal trapianto, e comunque fino ad *engraftment* completo;
- analisi del chimerismo (se possibile frazione CD3+ e frazione granulocitaria su sangue midollare e periferico) al 28° giorno dal trapianto; successive analisi del chimerismo a cadenza mensile per i primi 3 mesi, quindi ogni 3 mesi fino ad 1 anno e/o secondo giudizio medico^{23,93}.

Si definiscono:

- chimerismo misto: >5% e < 95% cellule del donatore nel sangue periferico e/o midollare
- chimerismo "full donor": 100% donatore nel sangue periferico e/o midollare⁹³.

La diagnosi tiene conto delle definizioni di GF e PGF.

In presenza di un quadro di ritardato recupero ematologico o di citopenizzazione, vanno comunque esclusi:

- mielotossicità da farmaci (es. aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, cotrimossazolo)
- infezione intercorrente, soprattutto virale (es. CMV, EBV, Parvovirus B19, HHV 6 e 8)
- citopenia autoimmune
- graft versus host disease
- ricaduta di malattia.

10.6.3 Profilassi e terapia

Profilassi

Consiste nell'evitare donatori mismatch verso i quali il ricevente ha Anticorpi anti-donor specifici (DSA) soprattutto nel trapianto aploidentico. Nel caso in cui non vi siano donatori alternativi disponibili, se il titolo di DSA è >1000 MFI è raccomandato di eseguire terapia desensibilizzante con plasmateresi, Ig vena e Rituximab ed infusione del buffy coat^{23,93}.

Terapia

Misure generali

sospensione di farmaci mielotossici (es. aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, cotrimossazolo, micofenolato, diversi antibatterici tra cui linezolid)
stimolazione della granulopoiesi mediante somministrazioni di fattore di crescita granulocitario e/o dell'eritropoiesi con eritropoietina
-trattamento di eventuali infezioni intercorrenti.

Terapia del GF

Diverse opzioni terapeutiche, che vanno discusse in base allo specifico caso, sono elencate di seguito^{23,93}:

- seconda infusione di cellule staminali allogeniche, preceduta o meno da terapia di condizionamento (CD34 selezionate senza condizionamento); da valutare sé stesso donatore o altro donatore;

- infusione di cellule staminali emopoietiche autologhe (back-up) se a disposizione, al fine di ottenere una ricostituzione emopoietica autologa;
- modulazione della terapia immunosoppressiva in caso di graft rejection su base immunologica;
- Eltrombopag secondo la schedula dell'aplasia midollare

Terapia della PGF

- Eltrombopag secondo la schedula dell'aplasia midollare;
- infusione di CD34 selezionate dello stesso donatore senza previo regime di condizionamento.

L'utilizzo di Emapalumab, Anticorpo umanizzato anti-TNF-gamma, ha dimostrato risultati promettenti non solo nella linfocitosi emofagocitica ma anche nel GF; tuttavia, deve essere ancora testato nella PGF⁹³.

10.7 Sindrome da attivazione macrofagica post-trapianto

10.7.1 Definizione e incidenza

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) o linfocitosi emofagocitica (HLH) post-trapianto rientra nelle forme secondarie di HLH, in genere con trigger infiammatorio/infettivo. Non si esclude comunque in alcuni casi una componente di predisposizione familiare/genetica, caratterizzata da alterazione di geni dell'inflammosoma⁹⁴. L'incidenza è bassa (4-8%), rispetto alla MAS post-CAR-T (fino al 30%), ma forse sottostimata, soprattutto negli anni precedenti; la mortalità riportata varia dal 59 all'85% a seconda delle casistiche⁹⁴.

10.7.2 Clinica e diagnosi

Le manifestazioni cliniche originano da una disregolata attività di istiociti/macrofagi associata ad una perdita delle funzioni citolitiche/citotossiche delle cellule NK e dei linfociti T con conseguente sindrome iperinflammatoria⁹⁴.

La febbre persistente in assenza di isolati colturali e/o localizzazioni d'organo o dopo risoluzione di una infezione deve porre il sospetto di MAS e portare ad eseguire gli esami di laboratorio per confermare la diagnosi. Possono essere considerati i criteri classici HLH e/o quelli per MAS associata ad artrite reumatoide. Nel post-trapianto, infatti, la citopenia può essere un criterio aspecifico. Utile l'HLH score disponibile online (**Hscore calculator MDcalc**). In **Tabella 45** si riportano i criteri diagnostici per HLH dopo trapianto.

Tabella 45. Criteri diagnostici per MAS/HLH post-trapianto CSE

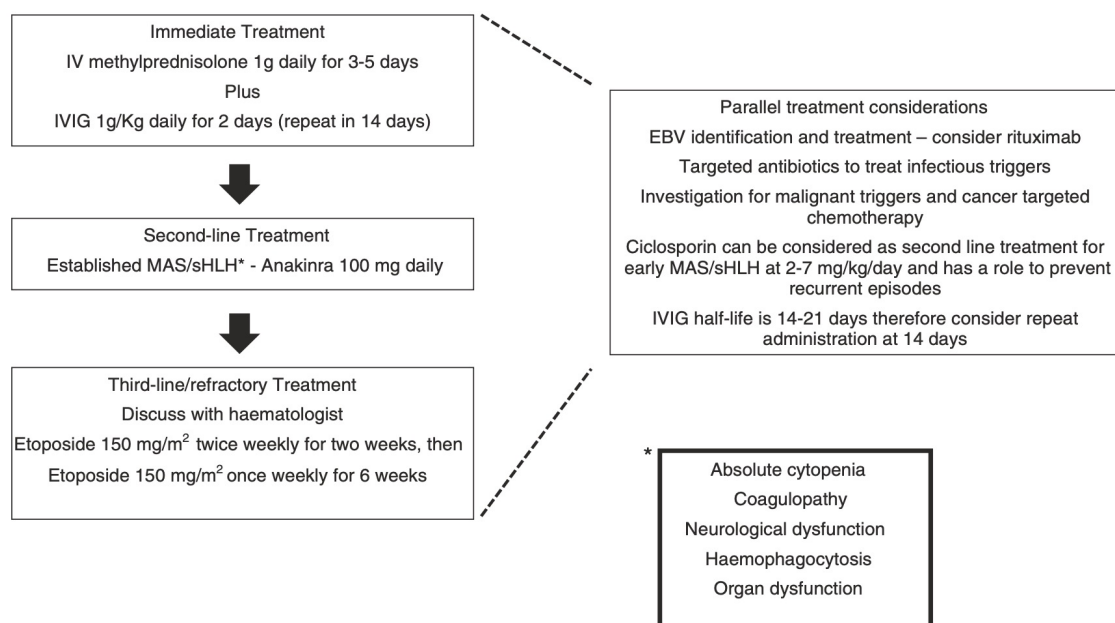
Diagnostic criteria for sHLH post-HSCT (adapted from HLH-2004)	
Major criteria	Minor criteria
Engraftment delay, primary or secondary failure	Fever
Histopathological evidence of haemophagocytosis	Hepatosplenomegaly
	Elevated ferritin
	Elevated lactate dehydrogenase

10.7.3 Terapia della MAS/HLH post-trapianto

La terapia si basa su una immunosoppressione “aggressiva” per controllare lo stato infiammatorio ed una eventuale terapia target verso l’elemento trigger.

Generalmente la terapia di prima linea è costituita da metilprednisolone ed Ig vena ad alte dosi. Nella **Figura 15** è illustrato il protocollo di trattamento raccomandato⁹⁴. Per quanto riguarda la dose di Anakinra (*off-label*) si può arrivare fino a 8 mg/kg/die s.c. in base alla risposta. Successive linee di trattamento, sono rappresentate da Ruxolitinib (10 mgx2/die; *off label*) ed Etoposide. Emapalumab, approvato FDA per HLH primitiva nei casi non responsivi/intolleranti, non ancora EMA/AIFA, ha dimostrato buone risposte in alcuni casi post-CART.

Figura 15. Terapia della MAS/HLH post-trapianto CSE

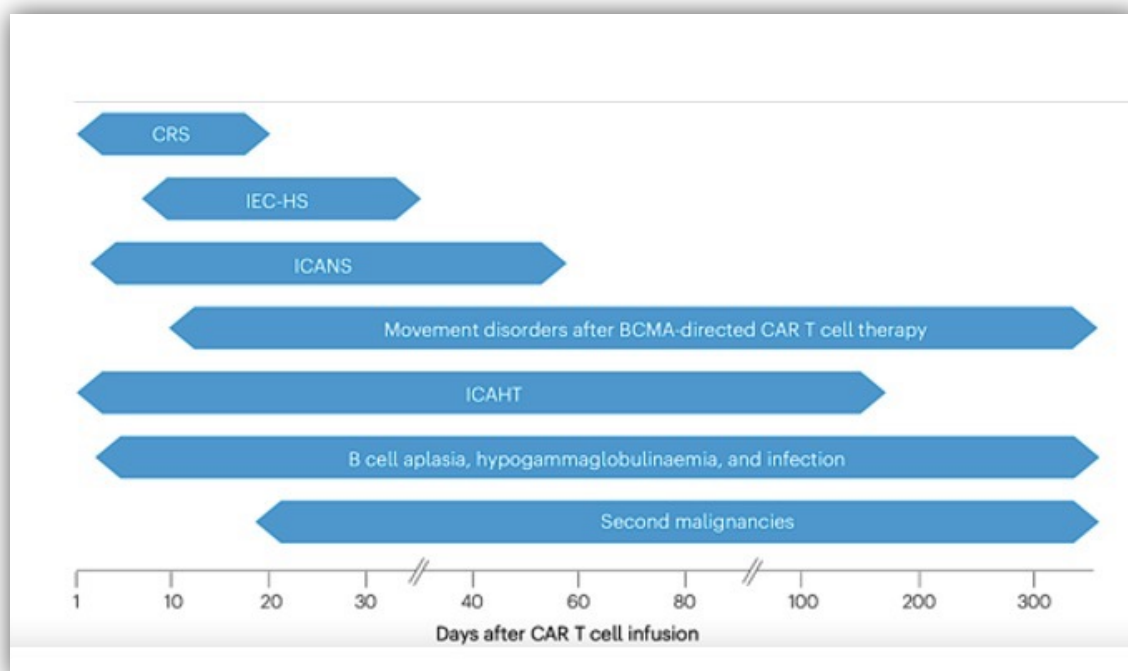


10.8 Tossicità e complicanze delle cellule CAR-T

Il trattamento con cellule CAR-T deve associarsi all'attento monitoraggio, alla prevenzione (ove possibile) e alla corretta gestione delle complicanze, potenzialmente fatali, ad esso associate^{95,96}. Oltre a quelle infettive, che presentano alcuni aspetti in comune con il trapianto di CSE, ve ne sono altre caratteristiche delle CAR-T, il cui tempo di insorgenza e durata sono riportati in **Figura 16**. Esse sono:

- Sindrome da rilascio citochinico (Cytokine Release Syndrome): CRS
- Sindrome da neurotossicità associata a cellule immuno-effettrici (Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome) ICANS
- Sindrome simil emofagocitica-linfoistiocitica associata a cellule immuno-effettrici (Immune effector Cell Associated Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome) IEC-HS
- Disordini del movimento dopo trattamento con cellule CAR-T BCMA-specifiche
- Tossicità Ematologica associata a cellule immuno-effettrici (Immune effector Cell Associated Hematotoxicity) ICAHT
- Aplasia della linea B, ipogammaglobulinemia e infezioni
- Secondarie neoplasie

Figura 16. Complicanze non infettive post-CAR-T



10.8.1 Complicanze infettive post-CAR-T

L'incidenza complessiva di complicanze infettive post-CAR-T si aggira intorno al 30-40%, ma nelle anti-BCMA questa è più alta (58-69%) e con insorgenza più tardiva (mediana di 40-60 giorni)⁹⁷. L'insorgenza è legata alla linfodeplezione, alle complicanze immunomediate e alla possibile tossicità ematologica; inoltre, età e storia clinica-terapeutica del paziente giocano un ruolo fondamentale⁹⁷.

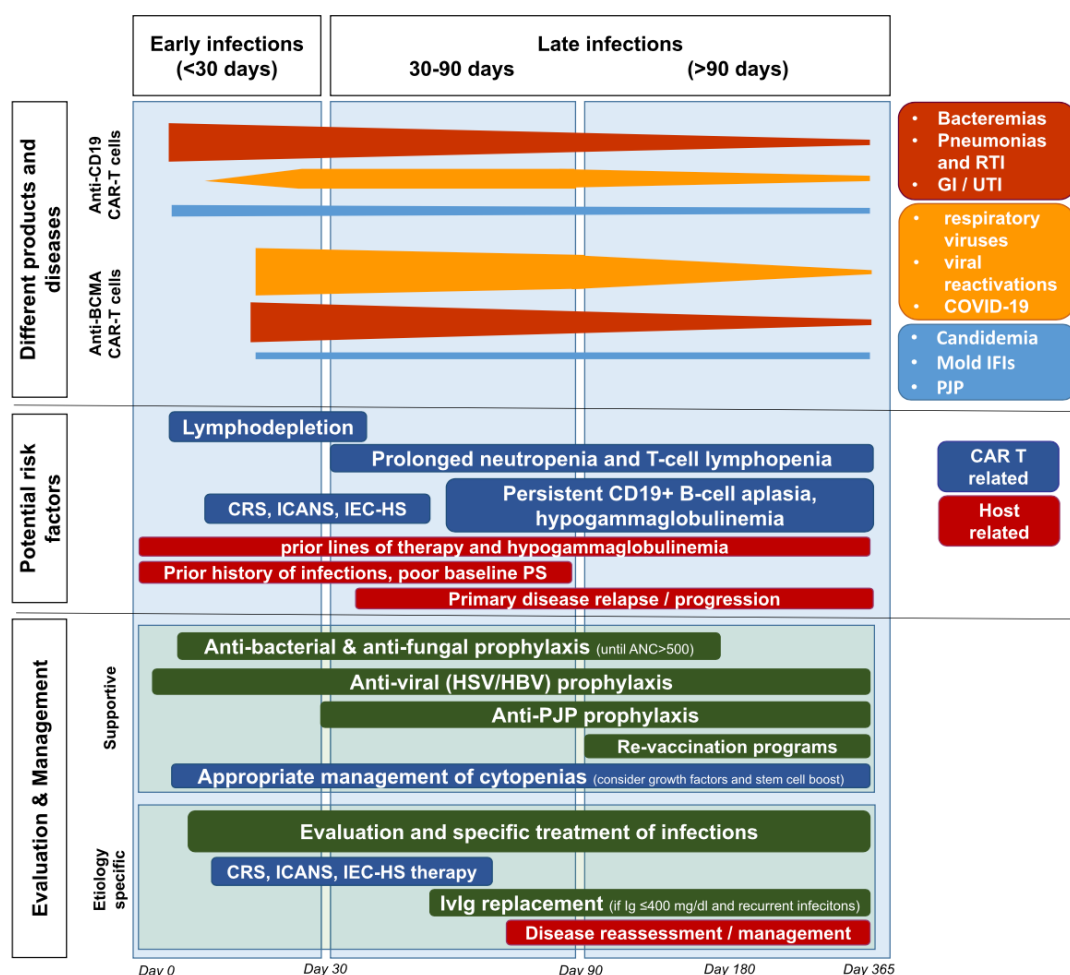
Nella **Figura 17** ne viene schematizzato l'andamento e le caratteristiche in base al periodo post-infusione e al tipo di prodotto CAR-T; sono riportati i principali fattori di rischio e i punti fondamentali del management.

Le infezioni batteriche prevalgono generalmente prima dei 30 giorni (rate variabile 5-32%); anche le IFI prevalgono nello stesso periodo (1-10% da lieviti e 0-7% da muffe), complessivamente con la profilassi risultano $\leq 3\%$ ⁹⁷.

Queste le percentuali di infezioni virali riportate, soprattutto nei primi tre mesi:

- CMV 27-40%
- HSV, HZV infrequenti con la profilassi (come nel trapianto allogenico di CSE)
- HHV-6 8%
- Altri virus: adenovirus, Polyomavirus rari;

Figura 17. Outline delle infezioni post-CAR-T



10.8.1a La profilassi e la terapia antinfettiva post-CAR-T

Oltre ad adeguato screening pre-procedura, come da linee guida^{96,97} è raccomandata una profilassi antibatterica, antifungina e antivirale come indicato in **Tabella 46**.

Tabella 46. Profilassi raccomandata per CAR-T

	Agent	Dose Regimen	Duration
Antibacterials*	Fluoroquinolones		At lymphodepletion therapy until 2 consecutive days of ANC $>0.5 \times 10^9/L$
	- Levofloxacin	500-750 mg PO QD	
	- Moxifloxacin	400 mg PO QD	
Antivirals			
- HSV/VZV	Acyclovir Valacyclovir	400 mg PO BID 500 mg PO BID	At lymphodepletion therapy until ≥ 6 m post-CAR T
- HBV	Entecavir	0.5 mg PO QD	At lymphodepletion therapy until ≥ 12 m post-CAR T
Antifungals [†]			
	Fluconazole [‡] Echinocandins [§]	200 mg PO QD	Start with lymphodepletion therapy until 2 consecutive days of ANC $>0.5 \times 10^9/L$
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	TMP/SMX Dapsone Atovaquone Pentamidine	1 SS tablet PO QD or 1 DS PO TIW 100 mg PO QD 1500 mg PO QD inhaled or IV monthly	Start with ANC recovery (at least by d 30 post-CAR T) therapy until ≥ 6 m post-CAR T

ANC=Absolute Neutrophil Count

Se vi è un alto rischio per IFI, la profilassi raccomandata è con Voriconazolo.

In caso di febbre, indipendentemente dalla presenza di neutropenia, è necessario avviare un rapido work-up diagnostico, come nel trapianto allogenico di CSE, e terapia antibiotica empirica. La febbre in corso di CRS può essere mascherata dal trattamento quindi il sospetto clinico di infezione deve rimanere sempre alto. Viene raccomandata una stewardship infettivologica per la migliore gestione possibile delle complicanze infettive.

Anche per le CAR-T è previsto un programma di vaccinazioni, la cui schedula deve essere adattata anche alla situazione immunologica del paziente. I dettagli del calendario proposto sono riportati nelle Linee guida per la prevenzione ed il management delle infezioni post-CAR-T della Società Americana di Trapianto e Terapie cellulari del 2024⁹⁷.

10.8.2 Sindrome da rilascio di citochine (CRS): definizione e *grading*

Sindrome infiammatoria associata al rilascio di citochine infiammatorie (es. IL-6, IFN- γ e IL-2) da parte delle cellule CAR-T infuse e di cellule dell'immunità innata quali monociti e macrofagi^{95,96}. Segni e sintomi caratteristici: febbre, ipotensione e desaturazione. L'intensità di ciascun segno/sintomo e l'eventuale associazione con un altro o altri due segni/sintomi, definiscono la severità (grado) della CRS stessa (**Tabella 47**)⁹⁸.

Tabella 47. Grading della CRS

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and no hypotension and no hypoxia	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow nasal cannula at ≤ 6 l/min or blow-by	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and hypotension requiring vasopressor and/or hypoxia requiring high-flow nasal cannula > 6 l/min, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring positive pressure (e.g. CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

10.8.2a CRS: profilassi e trattamento

Per la profilassi è possibile considerare la somministrazione di steroide (desametasone 10 mg/die ev dal giorno 0 al giorno +2) in pazienti ad alto rischio (per importante estensione e tipo di malattia)^{96,98,99}. A seconda del grado gli step di trattamento sono (Figura 18)⁹⁹:

CRS grado 1

1. Eseguire emocolture e altre indagini microbiologiche ritenute adeguate. Iniziare terapia antibiotica a largo spettro
2. Somministrare paracetamolo (per os o ev), ripetibile al bisogno
3. Monitorare la curva termica per le successive 24 ore:
 - Se CRS regredita entro 24 ore proseguire con semplice monitoraggio
 - Se CRS persistente oltre le 24 ore, infondere TOCILIZUMAB: 8 mg/kg in 100 cc di SF 0.9%, in 60 minuti, ripetibili ogni 8 ore fino ad un massimo di 4 somministrazioni.
 - Se CRS in peggioramento dopo 2 infusioni di TOCILIZUMAB o se importante taglia di malattia pre-infusione CAR-T, passare allo steroide.

CRS grado 2

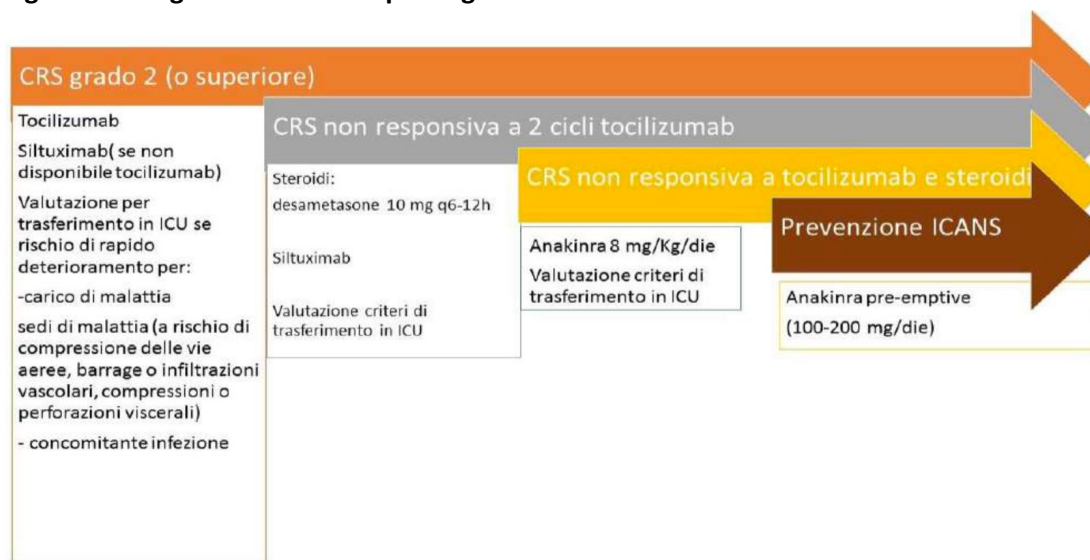
1. Avviare riempimento volemico rapido con SF 0.9% 500 cc in 2 ore e/o ossigenoterapia a bassi flussi
2. Infondere TOCILIZUMAB: 8 mg/kg in 100 cc di SF 0.9%, in 60 minuti, ripetibili dopo 8 ore
3. Monitorare la curva termica e i parametri vitali per le successive 24 ore:
 - Se CRS regredita dopo 2 infusioni di TOCILIZUMAB, proseguire con il monitoraggio
 - Se CRS non responsiva a 2 infusioni di TOCILIZUMAB, iniziare terapia steroidea con DESAMETASONE 10-20 mg, in 100 cc di SF 0.9%, in 30 minuti, ogni 8-6 ore (posologia e intervallo di somministrazione in base a valutazione medica)
 - Se CRS di grado 2 persistente per almeno 24 ore o comunque in caso di evoluzione a grado 3-4:
 - contattare il medico UTI per valutazione
 - associare alla terapia steroidea ANAKINRA: ≥ 200 mg sc/die

CRS grado 3 o grado 4 a rapida insorgenza

1. Riempimento volemico rapido con SF 0,9% 500 cc in 2 ore e/o ossigenoterapia ad alti flussi
2. Contattare il medico UTI (eventuale trasferimento del paziente)
3. Infondere TOCILIZUMAB: 8 mg/kg in 100 cc di SF 0.9%, 60 minuti, da ripetere dopo 8 ore
4. Se CRS non responsiva a 2 infusioni di TOCILIZUMAB, iniziare terapia steroidea con DESAMETASONE 20 mg in 100 cc di SF 0.9%, 30 minuti, ogni 6 ore

5. Se CRS non responsiva alla somministrazione di steroide contattare il medico UTI (eventuale trasferimento del paziente)
6. Associare alla terapia steroidea ANAKINRA: 8 mg/kg/die s.c.

Figura 18. Diagramma di flusso per la gestione della CRS



10.8.3 ICANS: definizione e grading

L'ICANS è una Sindrome infiammatoria sostenuta dal rilascio di citochine rilasciate da cellule dell'immunità innata, e coinvolgente principalmente il sistema nervoso centrale^{95,96,98}.

Le manifestazioni di ICANS comprendono encefalopatia, disfasia, alterazioni del livello di coscienza, aumento della pressione intracranica/edema cerebrale e, meno frequentemente, debolezza muscolare focale o generalizzata, mioclono e crisi epilettiche. Il grado/severità di ICANS viene stabilito come descritto nelle **Tabelle 48 e 49**^{95,96,98}.

Tabella 48. ICANS: grading

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Seizure	NA	NA	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly; or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (> 5 min); or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings	NA	NA	NA	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised ICP/cerebral edema	NA	NA	Focal/local edema with or without hemorrhage on neuroimaging	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing triad

Tabella 49. Immune Effector Cell Encephalopathy (ICE) Score

ICE Score
Orientation: oriented to year, month, city, hospital: 1 point each, 4 points total
Naming: ability to name 3 objects: 1 point each, 3 points total
Follow commands: able to follow simple command, 1 point total
Writing: able to write a standard sentence, 1 point total
Attention: able to count backwards from 100 by 10's, 1 point total

10.8.3a ICANS: profilassi e trattamento

La profilassi raccomandata è con Levetiracetam: 500/750 mg x 2/die per os dal giorno che precede la terapia linfocitodepletiva fino a 2-3 settimane dall'infusione. Consigliata titolazione^{96,98}.

Possibile considerare anche la somministrazione di steroide (come per CRS) o di Anakinra (100-200 mg/die sc da 6 ore prima dell'infusione per 7 giorni) in pazienti ad alto rischio^{96,98,100}.

Il trattamento è il seguente (**Figura 19**)^{96,98,99}:

ICANS grado 1

1. Monitorare il paziente attentamente:
 - Se ICANS regredita entro 24 ore, proseguire con semplice monitoraggio

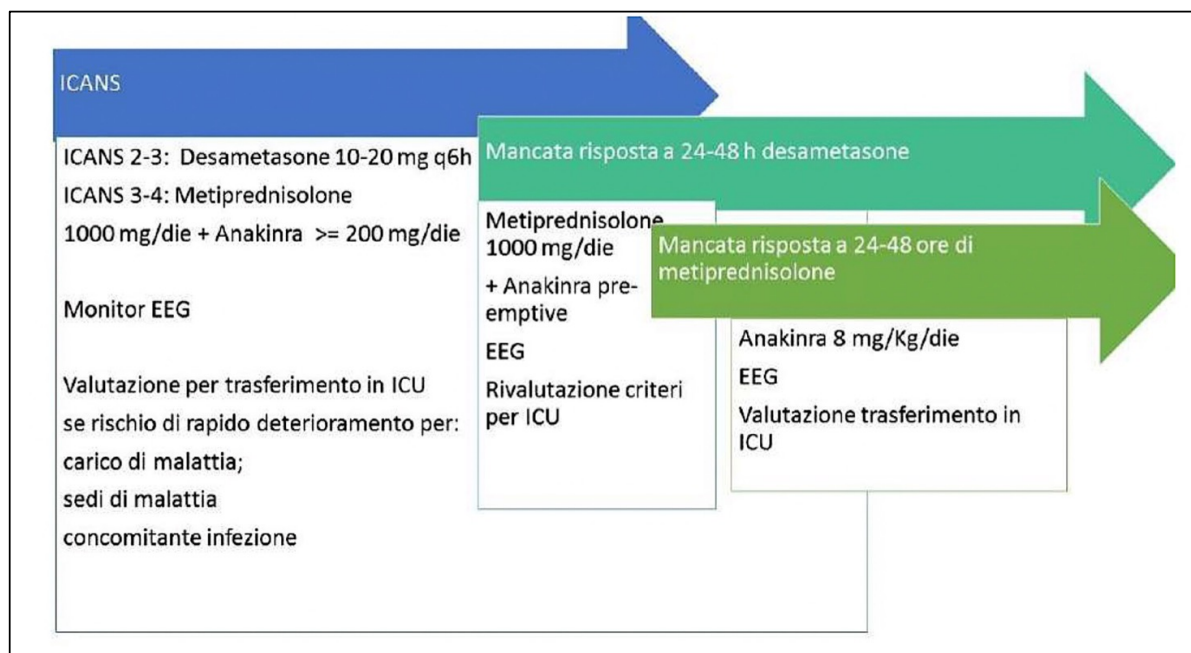
ICANS grado 2 o 3

1. Contattare il consulente neurologo e il medico UTI
2. Somministrare DESAMETASONE 10-20 mg in 100 cc di SF 0.9%, in 30 minuti, ogni 6 ore (posologia in base a valutazione medica)
 - Se mancata risposta a 24-48 ore, ricontattare il consulente neurologo e il medico UTI (per eventuale trasferimento) e passare alla somministrazione di METILPREDNISOLONE 1000 mg/die, in 100 cc di SF 0.9%, somministrati in 30 minuti, associati ad ANAKINRA 100-200 mg sc/die.
 - Se mancata risposta dopo 24-48 ore di METILPREDNISOLONE, ricontattare il consulente neurologo e il medico UTI (per eventuale trasferimento) e iniziare ANAKINRA 8 mg/Kg/die sc in 4 somministrazioni (1 ogni 6 ore). Eseguire allo stesso tempo le indagini strumentali indicate dal consulente neurologo sulla base della clinica presentata dal paziente.

ICANS grado 3-4

1. Contattare prontamente il consulente neurologo e il medico UTI per eventuale trasferimento
2. Somministrare METILPREDNISOLONE 1000 mg/die, in 100 cc di SF 0.9%, in 30 minuti, associati ad ANAKINRA $\geq$ 200 mg sc/die.
3. Eseguire allo stesso tempo le indagini strumentali indicate dal consulente neurologo sulla base della clinica del paziente.
 - Se nessuna risposta, iniziare ANAKINRA 8 mg/kg/die sc in 4 somministrazioni.

Figura 19. Diagramma di flusso per la gestione dell'ICANS



10.8.4 IEC-HS: definizione e grading

È una sindrome iperinflammatoria, indipendente da CRS e ICANS, determinata da un'incontrollata attivazione di cellule T, di macrofagi, e da alterata funzione di cellule NK con conseguenti alterazioni citochiniche¹⁰¹.

Si manifesta con: i) caratteristiche clinico-laboratoristiche conseguenti ad attivazione macrofagica, ii) è attribuibile a trattamento con cellule immuno-effettrici, iii) si associa citopenia, iperferritinemia, coagulopatia con ipofibrinogenemia e/o incremento delle transaminasi¹⁰¹.

I criteri diagnostici e il grado di severità sono rappresentati nelle **Tabelle 50 e 51**.

Tabella 50. IEC-HS: criteri diagnostici

IEC-HS Definition	The development of a pathological and biochemical hyperinflammatory syndrome independent from CRS and ICANS that 1) manifests with features of macrophage activation/HLH, 2) is attributable to IEC therapy, and 3) is associated with progression or new onset of cytopenias, hyperferritinemia, coagulopathy with hypofibrinogenemia and/or transaminitis.
Criteria for identification of IEC-HS[^]	Clinical or laboratory manifestations
Most common manifestations^{\$}	REQUIRED: Elevated ferritin ($> 2 \times \text{ULN}$ or baseline (at time of infusion)) and/or rapidly rising (per clinical assessment)
	Onset with resolving/resolved CRS or worsening inflammatory response after initial improvement with CRS directed therapy [*]
	Hepatic transaminase elevation ^{**} ($> 5 \times \text{ULN}$ (if baseline was normal) or $> 5 \times$ baseline if baseline was abnormal)
	Hypofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg/dL}$ or $< \text{LLN}$) ^{^^}
	Hemophagocytosis in bone marrow or other tissue ^{^^}
	Cytopenias (new onset, worsening, or refractory ^{&})
Other manifestations that may be present	Lactate dehydrogenase elevations ($> \text{ULN}$)
	Other coagulation abnormalities (e.g., elevated PT/PTT)
	Direct hyperbilirubinemia
	New onset splenomegaly
	Fevers (new [#] or persistent) ^{^^}
	Neurotoxicity
	Pulmonary manifestations (e.g., hypoxia, pulmonary infiltrates, pulmonary edema)
	Renal insufficiency (new onset)
	Hypertriglyceridemia (fasting level, $> 265 \text{ mg/dL}$) ^{^^}

[^]Diagnosis is made only when it is not attributable to alternative etiologies, including CRS, infection and/or disease progression.

^{*}Although most cases of IEC-HS have been seen with antecedent CRS, this may not always be the case and emerging experience will shed light on how IEC-HS may present.

[&] Generally, at least one lineage will be a grade 4 cytopenia (platelets, neutrophils, hemoglobin).

[#] As distinguished from CRS onset or recrudescence of CRS;

^{\$} Constellation of findings typically simultaneously (e.g., all within 72 hours);

^{**}consistent with Grade 3 hepatic transaminase elevations as per CTCAE v 5.0;

^{^^}as per HLH-200

Tabella 51. IEC-HS: grado di severità

	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
IEC-HS[*]	Asymptomatic or mild symptoms; requires observation and/or clinical and diagnostic evaluations. Intervention not indicated.	Mild to moderate symptoms, with intervention indicated. (e.g., immunosuppressive agents directed at IEC-HS, transfusions for asymptomatic hypofibrinogenemia)	Severe or medically significant, but not immediately life threatening (e.g., coagulopathy with bleeding requiring transfusion support, or hospitalization required for new onset acute kidney injury, hypotension or respiratory distress)	Life-threatening consequences: urgent intervention indicated (e.g., life-threatening bleeding or hypotension, respiratory distress requiring intubation, dialysis indicated for acute kidney injury)	Death

10.8.4a IEC-HS: trattamento

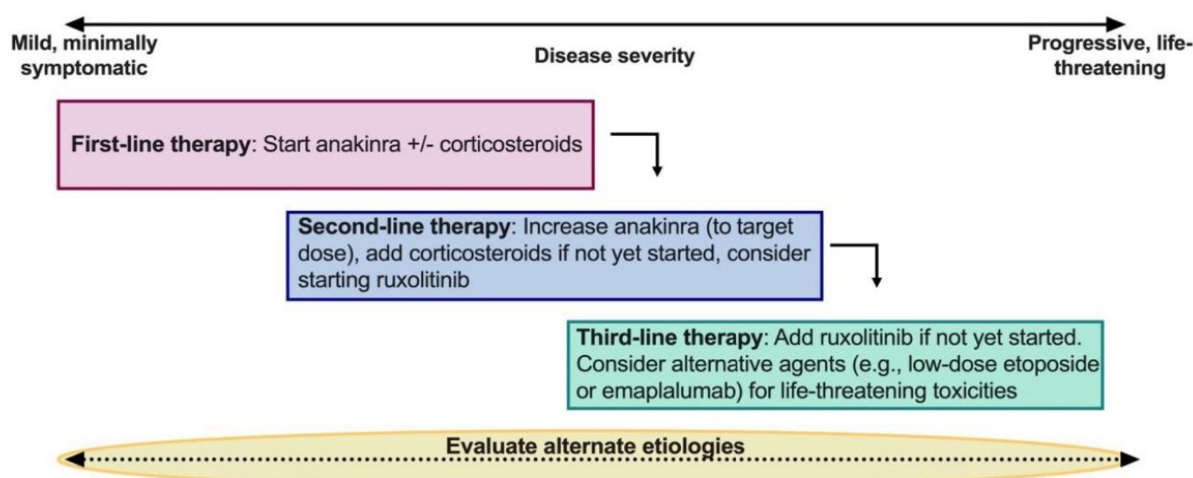
Non sono al momento disponibili studi prospettici riguardanti il trattamento di tale complicanza. Le raccomandazioni di seguito riportate derivano da “expert opinion” basate su esperienze maturate in limitate casistiche di pazienti sottoposti a trattamento con cellule CAR-T, e da linee guida riguardanti il trattamento di forme primitive o secondarie di linfoistiocitosi emofagocitica¹⁰¹. Il diagramma di flusso è in **Figura 20**.

Prima linea. Prevede ANAKINRA +/- steroide. Per ANAKINRA la posologia potrà variare tra 100-200 mg sc o ev ogni 6-12 ore. Lo steroide, DESAMETASONE, potrà essere somministrato a posologia compresa tra 10-40 mg ev/die. La scelta di iniziare il trattamento in mono o in duplice terapia dipenderà anche dalla severità/grado della IEC-HS.

Seconda linea. Prevista nel caso di peggioramento della IEC-HS. È preferibile utilizzare la duplice terapia (ANAKINRA + DESAMETASONE) utilizzando ciascuno dei due farmaci alla massima posologia del range terapeutico. Considerare un terzo agente terapeutico in caso di ulteriore rapido peggioramento.

Terza linea. Prevista mantenendo in terapia ANAKINRA + DESAMETASONE. Considerare RUXOLITINIB 10 mg x 2/die, da incrementare fino a 20 mg x 2/die in base alla severità della IEC-HS. Ulteriori agenti terapeutici andranno considerati sulla base delle caratteristiche della complicanza nel singolo paziente (ETOPOSIDE: 50-100 mg/m² iniziali) ed EMAPALUMAB.

Figura 20. Diagramma di flusso per la gestione della IEC-HS



10.8.5 Disordini motori dopo trattamento con cellule CAR-T BCMA-specifiche.

Si tratta di alterazioni neurologiche ritardate, successive all'infusione di ciltacel (e idecel), caratterizzate principalmente da disordini del movimento (parkinsonismo, micrografia, tremore, disturbi della marcia, ritardo psicomotorio, assenza di emozioni). Altre alterazioni includono alterato stato mentale, disturbi della concentrazione, nistagmo, paralisi del nervo facciale⁹⁶.

In considerazione della scarsa risposta ai trattamenti viene consigliata profilassi (strategie per ridurre l'impatto di condizioni predisponenti quali importante infiltrato plasmacellulare pre-linfocitodeplezione, CRS, e ICANS)⁹⁶.

10.8.6 ICAHT: definizione e grading

La tossicità ematologica conseguente all'infusione di cellule CAR-T consiste principalmente nella neutropenia, che definisce un'ICAHT precoce (fino al giorno +30) o tardiva (oltre il giorno +30), e la cui severità può essere stabilita secondo la **Tabella 52**.

Tabella 52. ICATHT: gradi di severità

Grading	1	2	3	4
Early ICAHT (day 0-30) ANC ≤500/μL ANC ≤100/μL	<7 d —	7-13 d —	≥14 d ≥7 d	Never above 500/μL ≥14 d
Late ICAHT (after day +30)* ANC	≤1500/μL	≤1000/μL	≤500/μL	≤100/μL

*Measured ≥2 time points, or nontransient neutropenia.

Citopenie di grado 3-4, principalmente neutropenia e piastrinopenia, possono essere osservate a distanza di 6 mesi dall'infusione di cellule CAR-T, in una minoranza di pazienti^{96,102}.

Nonostante la fisiopatologia non sia chiaramente definita, l'ICAHT si associa a variabili quali la patologia di base, la riserva midollare, il numero e il tipo di terapie eseguite in precedenza, lo stato infiammatorio basale, e la concomitanza di altre tossicità CAR-T correlate^{96,102}.

Il CAR-HEMATOTOX score (HT), riportato nella **Tabella 53**, è uno strumento utilizzabile per calcolare il rischio di tossicità ematologica in una paziente da avviare a trattamento con cellule CAR-T¹⁰².

Tabella 53. CAR-HEMATOTOX score

Prior to lymphodepleting chemotherapy (day -5) → Determine patient-individual risk of heme-tox and infections using the CAR-HEMATOTOX score • Leniency time period for lab values: 3 days	Features	0 Point	1 Point	2 Points
	Platelet count	> 175.000/μl	75.000 - 175.000/μl	< 75.000/μl
	Absolute neutrophil count (ANC)	> 1200/μl	≤ 1200/μl	-
	Hemoglobin	> 9.0 g/dl	≤ 9.0 g/dl	-
	C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	≥ 3.0 mg/dl	-
	Ferritin	< 650 ng/ml	650-2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
Low: 0-1 High: ≥2				
Low risk (HT 0-1) High risk (HT 2-7)				

10.8.6a ICAHT: trattamento.

Si basa sull'utilizzo di G-CSF: dal giorno +2 dall'infusione di cellule CAR-T in caso di HT ad alto rischio o comunque per granulociti neutrofili $\leq 500/\text{mmc}$ anche in caso di HT a basso rischio^{96,102}.

Per ICAHT di grado ≥ 3 e persistente è necessario considerare eziologie alternative (virali, patologia correlate). Le trasfusioni di globuli rossi concentrati e di pool piastrinici possono essere considerate secondo necessità.

Al trattamento della citopenia deve essere associata opportuna profilassi come indicato nella sezione dedicata al management delle infezioni.

10.8.7 Aplasia della linea B, ipogammaglobulinemia e infezioni

La terapia con cellule CAR-T si associa alla deplezione dei linfociti B normali e alla conseguente ipogammaglobulinemia^{95,96,98}.

Tale tossicità "on target, off tumor" è causa di aumentato rischio infettivo e deve essere monitorata periodicamente in tempi stabiliti dalla politica del singolo centro in termini di numero di linfociti B/mmc e di concentrazione immunoglobulinica.

La gestione dell'aplasia della linea B e dell'ipogammaglobulinemia prevede la periodica supplementazione immunoglobulinica ev o sc in modo tale da mantenere una concentrazione immunoglobulinica sierica pari ad almeno 400 mg/L.

La gestione dell'aplasia prevede la profilassi delle infezioni e la gestione delle stesse come già indicato nel paragrafo dedicato.

10.8.8 Seconde neoplasie

Le seconde neoplasie, in particolare quelle mieloidi, possono essere conseguenti a pregresse linee di trattamento comprensive di trattamenti polichemioterapici e di trapianto autologo. Sono stati segnalati rari casi di linfoma non Hodgkin T con evidenza, nel clone neoplastico, del gene CAR-T¹⁰³.

11. Follow-up post-trapianto di CSE e cellule CAR-T

I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali e ad infusione di cellule CAR-T sono a rischio di sviluppare complicanze non solo durante la procedura ma anche a breve, medio e lungo termine^{23,30,98,104}.

La morbidità correlata al trapianto/terapia CAR-T rende necessario un monitoraggio per il rapido riconoscimento e gestione delle complicanze e per la promozione di uno stile di vita sano. Il monitoraggio comprende regolari valutazioni presso l'ambulatorio ematologico con il contributo multidisciplinare di altri specialisti^{98,104,105}.

Alla dimissione il paziente riceve una lettera che contiene le informazioni essenziali della procedura eseguita (diagnosi, tipo di terapia eseguita, complicanze verificatesi, la terapia prescritta a domicilio, l'appuntamento per il controllo ambulatoriale/Day Hospital, i numeri di telefono dove il paziente può trovare i medici e gli infermieri dell'Ematologia 24 h su 24) e devono essere fornite le norme comportamentali da seguire a domicilio dopo la dimissione (ad es. norme igieniche e alimentari per ridurre il rischio di infezioni dopo il trapianto di cellule staminali emopoietiche e indicazioni sul divieto di guida; sul riconoscimento di tossicità neurologiche tardive per la terapia con CAR-T).

Le **Tabelle 54 e 55** illustrano i controlli consigliati post-trapianto autologo o allogenico.

Questi schemi di monitoraggio possono subire variazioni in base all'insorgenza di problematiche cliniche, in particolare i controlli andranno intensificati nel caso di GVHD in terapia immunosoppressiva ed in modo proporzionale all'intensità della stessa.

Le visite nel monitoraggio a lungo termine devono essere soprattutto un'occasione per promuovere uno stile di vita sano che aiuti a ridurre le complicanze polmonari, cardiovascolari, osteoarticolari, epato-renali e le seconde neoplasie.

Per quanto riguarda i CAR-T, le tossicità maggiori si osservano durante i primi 10-15 giorni dall'infusione della terapia cellulare, periodo in cui i pazienti rimangono ricoverati per poter eseguire e modulare, in base alla clinica, il monitoraggio sia clinico (parametri vitali, ICE score per la tossicità neurologica) che laboratoristico (indici di flogosi, valutazione dell'espansione delle cellule CAR-T, indicatori di infezione e di malattia). Le tossicità a lungo termine sono invece ridotte: ipogammaglobulinemia, citopenie, infezioni. Il monitoraggio si può quindi suddividere in tre fasi: 1) follow-up a breve termine durante il ricovero; 2) a medio termine fino a +30 giorni e 3) a lungo termine fino a 15 anni. Nel breve-medio termine andranno valutate le tossicità dirette (sindrome da rilascio citochinico e tossicità neurologica) e il rischio infettivo, mentre nel lungo termine va raccomandato lo screening precoce di seconda neoplasia vista la prolungata immunosoppressione a cui sono stati esposti questi pazienti. L'Agenzia Europea del Farmaco impone la sorveglianza di sicurezza per 15 anni per tutte le terapie cellulari CAR-T mediante l'aggiornamento dei dati nel registro EBMT.

La **Tabella 56** riassume i principali parametri da valutare dopo la terapia cellulare con CAR-T, ma nel caso di complicanze le valutazioni andranno intensificate o ampliate.

Tabella 54. Monitoraggio dei pazienti dopo trapianto autologo di CSE

Valutazione	Entro +30 gg	+3 mesi	Ogni 6 mesi per i primi due anni	Ogni anno fino a 5 anni	Ogni due anni
Esame obiettivo	x	x	x	x	
CMV-DNA	x*				
emocromo e biochimica per funzionalità d'organo	x	x	x	x	
Ferritina, TSH, vitamina D			x		
Marcatori specifici di patologia		x	x	x	
Dosaggio immunoglobuline	x	su indicazione clinica o dosaggio basale			
TAC o PET/TAC (secondo la patologia di base)		x	x		
Aspirato midollare con studio MRD (secondo la patologia di base)		x	x		
Istruzioni e verifica vaccinazioni		x		x	
Screening per seconda neoplasia (mammografia, PAP test, controllo nevi, sangue occulto nelle feci)					x
Test di funzionalità respiratoria (spirometria e DLCO)	su indicazione clinica				
Valutazione cardiologica	su indicazione clinica				
Densitometria ossea		su indicazione clinica/fattori di rischio			
Valutazione odontoiatrica	su indicazione clinica/fattori di rischio			x	
* se paziente a rischio (infuse cellule staminali selezionate CD34+ - recente terapia con Fludarabina o 2-CDA - diagnosi di leucemia o linfoma) o su indicazione clinica					

Tabella 55. Monitoraggio dei pazienti dopo trapianto allogenico di CSE*

Valutazione	Entro +30 giorni	Entro +100 gg	dal 4° al 6° mese	dal 7° al 12° mese	> 12 mesi-3 anni	3-5 anni
Visita ematologica/ esame obiettivo	1/die	1/ due settimane	1/mese	1/mese	ogni 4-6 mesi	1/anno
Emocromo e biochimica per funzionalità d'organo	1/die	1/ogni due settimane	1/mese	1/mese	ogni 4-6 mesi	1/anno
PT,PTT,fibrinogeno	1/settimana	su indicazione clinica			1/anno	
Dosaggio ciclosporina/immunosoppressore, magnesio, aptoglobina	2/settimana	1/ogni due settimane	1/mese	se terapia in atto		
Antigene aspergillare e/o beta-D-glucano	2/settimana	su indicazione clinica				
CMV-DNA	2/settimana	1-2/ settimana	1/ due settimane	1/mese	su indicazione clinica	
EBV-DNA	1/settimana	1/settimana	1/mese	1/mese	su indicazione clinica	
HHV-6-DNA,Toxoplasma-DNA,Parvovirus-DNA, Adenovirus-DNA	su sospetto clinico, considerare monitoraggio in caso di T-deplezione o trapianto da cordone					
Tamponi sentinella, urocultura e coprocultura	1/settimana	su indicazione clinica				
Dosaggio immunoglobuline	1/settimana	1	1/mese	ogni 3 mesi	su indicazione clinica	
Immunofenotipo per sottopopolazioni linfocitarie		a +90 / +100	a +6 mesi	a +12 mesi	ogni 6 mesi o secondo i valori raggiunti	
Ferritina, ferro,saturazione transferrina		a +90 / +100	a +6 mesi	a +12 mesi	ogni 3-6 mesi se ferrochelazione	1/anno
HBV-DNA, HCV-RNA o HIV-RNA in pazienti positivi			a +6 mesi	a +12 mesi	1/anno	1/anno
TSH, (FT3, FT4), vitamina D	a +30	a +90 / +100	a +6 mesi	a +12 mesi	ogni 3 mesi se ipovitaminosi D	1/anno
Trigliceridi, colesterolo, glicemia	1/settimana	ogni 6 mesi			1/anno	1/anno
PET/TAC (secondo la patologia di base)		a +90 / +100		a +12 mesi	ogni 6-12 mesi	
Aspirato midollare con studio MRD (secondo la patologia di base)	a+30	a +90 / +100	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi	ogni 6-12 mesi
Chimerismo	a+30	a +90 / +100	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi	ogni 6-12 mesi
Test di funzionalità respiratoria (spirometria e DLCO)		ogni 3 mesi			ogni 6 mesi nel secondo anno	1/anno o secondo indicaz clinica
Verifica vaccinazioni eseguite		a +90 o +100	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	1/anno	1/anno
Screening per seconda neoplasia (mammografia, PAP test, controllo nevi, sangue occulto nelle feci)					1/anno	1/due anni
Valutazione cardiologica			ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	1/anno	1/due anni
Densitometria ossea				a +12 mesi	1/anno secondo indicaz. clinica	
Valutazione odontoiatrica/maxillo-facciale			a + 6 mesi	1/anno		
Valutazione oculistica			ogni 6 mesi	ogni 6 mesi	1/anno	1/due anni
Valutazione gonadica (esami ed eventuale visita specialistica)				a+ 12 mesi	su indicazione clinica	
Valutazione psicologica/psichiatrica o fisiatrica	su indicazione clinica					

*Le frequenze dei controlli sono solo indicative, riferite ad una situazione standard in assenza di complicanze e vanno modulate in base alle singole esigenze.

Tabella 56. Monitoraggio dei pazienti dopo terapia con CAR-T

Valutazione	Durante il ricovero	Entro 30 giorni	Follow-up a lungo termine
Esame obiettivo e valutazione clinica	ogni giorno	1-2 volte/settimana	ogni 3 mesi per il primo anno, poi 1/anno
CRS e ICANS score	ogni giorno	1-2 volte/settimana	
Parametri vitali	ogni giorno	1-2 volte/settimana	
Emocromo, funzionalità renale ed epatica, PCR	ogni giorno	1-2 volte/settimana	ogni 3 mesi per il primo anno, poi 1/anno
PT, PTT, fibrinogeno	2 volte/settimana	1/settimana	su indicazione clinica
Ferritina, trigliceridi, LDH	2 volte/settimana	1/settimana	
CMV-DNA	1 volta/settimana	1 volta/settimana	1/mese per i primi 3 mesi, poi secondo indicazione clinica
Antigene aspergillare e/o beta-D-glucano	1 volta/settimana		
Immunofenotipo per sottopopolazioni linfocitarie		1/mese per i primi 3 mesi	ogni 3 mesi per il primo anno
Dosaggio immunoglobuline		a + 30 gg	1/mese per il primo anno
PET/TAC (se linfoma)		a + 30 gg	a + 3 mesi, a + 6 mesi, poi secondo indicazione clinica
Agoaspirato midollare		a + 30 gg	a + 3 mesi, a + 6 mesi, poi secondo indicazione clinica

12. Aspetti organizzativi e assistenziali generali

Gli aspetti organizzativi ed assistenziali del trapianto di CSE, soprattutto allogenico, e delle CAR-T sono estremamente complessi e devono essere gestiti dall'equipe medica ed infermieristica dedicata dell'Unità Clinica di ciascun Centro in modo integrato ed interdisciplinare con:

- le altre Unità funzionali di ciascun PT (Raccolta e Processazione CSE)
- farmacisti, trasfusionisti, patologi, infettivologi, microbiologi, rianimatori, radioterapisti e altri specialisti secondo le necessità cliniche.

La complessità organizzativa deriva dalla necessità di coordinare il programma terapeutico del paziente, la sua valutazione e la procedura trapiantologica in sé con, in caso di trapianto allogenico, la valutazione e la raccolta delle CSE da donatore familiare o da Registro. In quest'ultimo caso il coordinamento deve essere ottimale, in quanto coinvolto il Registro Nazionale ed Internazionale dei donatori volontari, che prevede diverse fasi operative e flussi comunicativi atti a garantire, non solo la sicurezza del prodotto cellulare per il paziente, ma anche tutelare la salute del donatore.

Per quanto riguarda le CAR-T la complessità organizzativa risiede nel coordinamento del programma terapeutico del paziente con il processo di trasporto dei linfociti del donatore all'azienda produttrice, l'ingegnerizzazione ed il rientro delle CAR-T presso il Centro.

L'elevata complessità assistenziale è riassunta dal concetto stesso di trapianto di CSE, che non è solo il trapianto di tessuto emopoietico ma anche una immunoterapia "personalizzata" la cui gestione con relative possibili complicanze, descritte in questa LIDTR, rendono particolarmente variabile ed

impegnativo il percorso terapeutico. L'immunoterapia avanzata delle CAR-T presenta altrettanti peculiari aspetti in termini di complicanze immuno-infiammatorie.

Per gestire in modo adeguato tale complessità, i Centri Trapianto devono afferire a UOC di Ematologia di I livello/HUB ed essere accreditati da CNT, e JACIE per CAR-T, nel rispetto dei requisiti e standard tecnologici, strutturali e di risorse umane, identificati nell'ultimo Accordo Stato-Regioni per l'autorizzazione e mantenimento dell'attività trapiantologica di CSE⁵⁻⁶.

In considerazione dell'enorme complessità della materia, di assoluta competenza specialistica, si rimanda alle procedure ed istruzioni operative del Sistema Qualità, obbligatorio per ogni CT, per la dettagliata gestione del paziente, del donatore, dei farmaci, dei prodotti cellulari e delle complicanze, la cui trattazione non viene fornita dalla presente LIDTR.

13. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

14. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

Per verificare l'effettiva applicazione della corrente LIDTR da parte dei Centri Trapianto regionali sono stati individuati i seguenti indicatori clinici, aderenti peraltro a quelli richiesti dal CNT e dall'Accordo Stato-Regioni già citato⁵:

Indicatori di attività:

- Numero di trapianti autologhi di CSE/anno
- Numero di trapianti allogenici di CSE/anno
- Numero di CAR-T /anno

Indicatori di processo:

- Percentuale di registrazione dei trapianti nel database europeo (EBMT Registry) (entro 5 giorni dal giorno 0 dell'infusione)
- Verifica della registrazione degli indicatori di risultato: Attecchimento (PMN e PLT); TRM a 100 gg e a 1 anno; sopravvivenza OS a 1 anno; incidenza GVHD acuta e cronica annuali; infezioni da CVC; incidenza di eventi/reazioni gravi.

15. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione.

Revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

16. Bibliografia

1. Libro GITMO Riunione Nazionale Torino 5-6 maggio 2025 pagine 35-42
2. Libro GITMO Riunione Nazionale Torino 5-6 maggio 2025 pagine 11-16
3. Libro GITMO Riunione Nazionale Napoli 13-14 maggio 2024
4. Libro GITMO Riunione Nazionale Bologna 15-16 maggio 2023
5. "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)" Atto N. 49/CSR del 5 maggio 2021
6. Guidance to Accompany the FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration Eighth Edition Version 8.3 October 2024
7. Procedura gestione di prodotti di origine umana da donatore allogenico non correlato destinati ad essere utilizzati come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate (ATMP). PO_MUD_002 GITMO; 12 Maggio 2024
8. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-9
9. Vaughn J.E., Storer B.E., Armand P., et al. Design and Validation of an Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index Comprising Pretransplant Ferritin, Albumin, and Platelet Count for Prediction of Outcomes after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1418-1424
10. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:749-756
11. Polverelli N., Tura P., Battipaglia G. et al. Multidimensional geriatric assessment for elderly hematological patients (≥ 60 years) submitted to allogeneic stem cell transplantation. A French-Italian 10-year experience on 228 patients. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:2224-2233
12. IBMDR. Standard di Funzionamento, Versione XXV: 31 Agosto 2024
13. Armand P., Gibson C.J., Cutler C. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:905-913
14. D. Lgs. 25 gennaio 2010, n.16. Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani
15. D. Lgs. 20 dicembre 2007, n.61. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti
16. Yuanqi Z., Xin C., Sizhou F. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e285-e292
17. Linee guida SIE Leucemia Acuta Mieloide nell'anziano Roma 7 marzo 2023

18. Accordo, ai sensi dell'Allegato I, punto 3, del decreto legislativo n. 16 del 2010, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante «Criteri per la selezione del donatore di cellule staminali emopoietiche». (Repertorio atti n. 231/CSR del 30 novembre 2022)
19. Aprili G., Bosi A., Lombardini L., et al. Recommendations for managing the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. *Blood Transf.* 2013; 11: 296-304
20. Ciurea S., Al Malki M.M., Kongtim P. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:12-24
21. American Academy of pediatrics. Policy statement-children as hematopoietic stem cell donor. *Pediatrics* 2010;125:392-404
22. Pollichieni S., Algeri M., Picardi A. Procedura operativa di ricerca donatore non familiare. GITMO Handbook 2021
23. EBMT Handbook 2024
24. Gyurkocza B., Sandmaier B.M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124:344-53
25. Spyridionidis A., Labopin M., Savani B.N. et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1114-1125
26. Schmid C., Schleuning M., Ledderose G. et al. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5675-87
27. Mothy M., Malard F., Blaise D. et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2017;102:184-191
28. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook, 2022
29. GITMO Handbook_Volume III, Ed. 2023
30. Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105:297-316
31. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/>
32. Patel S.S., Ahn K.W., Khanal M. et al. Non-infectious pulmonary toxicity after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022;28:310-320
33. Harris A.C., Ganjaei K., Vilela C. et al. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2024;30:S585-S596
34. Patriarca F., Skert C., Bonifazi F. et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1268-72

35. Maffini E., Festuccia M., Brunello L. et al. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation* 2017;23:388-397
36. Baker K.S., Ness K.K., Steinberger J. et al. Diabetes, hyper-tension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*. 2007;109:1765–72
37. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238
38. Sava M., Bättig V., Gerull S. et al. Bloodstream infections in allogeneic haematopoietic cell recipients from the Swiss Transplant Cohort Study: trends of causative pathogens and resistance rates. *Bone Marrow Transplant* 2022;58:115–118
39. Mahmoud D.E., Hérivaux A., Morio F. et al. The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. *Biomed J* 2024;47:100719
40. Girmenia C. Barosi G., Piciocchi A. et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1080-1088
41. Ljungman P., de la Camara R., Robin C. et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19:e260-e272
42. Styczynski J., van der Velden W., Fox C.P. et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101:803-811
43. Zimmer A.J., Freifeld A.G. Optimal Management of neutropenic fever in patients with cancers. *Journal of Oncology Practice*. 2019; 15:19-24
44. Secreto C., Busca A., Lupia T. et al. The management of haematologic patients with bloodstream infections due to multi-drug resistant bacteria: where do we stand? From antibacterial prophylaxis to the treatment of septic shock. *Hematol* 2020; 1:60-76
45. Böll B., Schalk E., Buchheidt D. et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2021;100:239-259
46. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Disease*. 2020;(71):1367-76
47. Hakki, M. Aitken S., Danziger-Isakov L. et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2021;27:707–719

48. Amengual JE, Pro B. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. *Blood* 2023; 142: 1426-1437
49. Olivieri A., Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. *Cells* 2024;13:1524
50. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L. et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology and guidance for graft-versus-host-disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1401-1415
51. Penack O., Marchetti M., Aljurf M. et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem- cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2024;11:e147-e159
52. Linee Guida GITMO versione 1 2024 Profilassi e trattamento della Graft versus Host Disease Acuta e Cronica
53. Penack O., Marchetti M., Ruutu T. et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7:e157-e167
54. Kachur E., Patel J.N., Morse A.L. et al. Post-Transplant Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-vs.-Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Guide to Management for the Advance 2023. *J Adv Pract Oncol* 2023;14:520-532
55. Gallardo-Pérez M.M., Gutiérrez-Aguirre C.H., Olivares-Gazca J.C. et al. More about post-transplant cyclophosphamide in haploidentical grafts: full or reduced doses? *Hematology* 2024;29:2313357
56. Mustafa A. H., Dimitrova D., Ruby S. et al. Intermediate-dose posttransplantation cyclophosphamide for myeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Blood Adv* 2025;9:2553-2569
57. Naoki Yoshikawa, Yukina Ehara, Yusei Yamada et al. Time in therapeutic range of tacrolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplantrecipients is associated with acute graft-versus-host disease prophylaxis *Nature scientific reports* 2025;15:3364
58. Przepiorka D., Devine S.M., Fay J.W. et al. Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1053-6
59. Ponce D.M., Poliotikos I., Alousi A. et al. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2021;27:540-544
60. McDonald, G. B. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood* 2016;127:1544–1550
61. Zeiser R., von Bubnoff N., Butler J. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1800–1810
62. Abouelnasr A. Roy J., Cohen S. et al. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:12-21
63. Xiao-Dong Mo et al. Basiliximab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A real-world analysis. *Am J Hematol.* 2022;9:458-469.
64. Ragon B.K., Mehta R.S., Gulbis A.M. et al. Pentostatin Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease: Identifying Those Who May Benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:315-325

65. BaekJ.H., Kim J.G., Sohn S.K. et al. Different efficacy of Mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2004;73:56-6
66. Hattori K., Doki N., Kurosawa S. et al. Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2017;96:319-321
67. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017;129:30-37
68. Langer R., Lelas A., Rittenschober M. et al. Retrospective analysis of the incidence and outcome of late acute and chronic graft-versus-host disease—an analysis from transplant centers across Europe. *Front. Transplant.* 2024
69. Buxbaum N.P., Socié G., Hill G.R. et al. Chronic GvHD NIH Consensus Project Biology Task Force: evolving path to personalized treatment of chronic. *Blood Adv* 2023;7:4886-4902
70. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1
71. Lee S.J., Wolff D., Kitko C. et al. Measuring Therapeutic response in Chronic Graft-versus-Host-Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984-99
72. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J* 2024;63:2301727
73. Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche: aggiornamento 2022 delle raccomandazioni della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM) e del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO). Versione 2.2 del 30 gennaio 2024
74. Zeiser R., Polverelli N., Ram R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2021;385:228-238
75. Cantó P.A., Caballer J.S., Alcaína P.S. et al. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2023;29:556-566
76. Penack O., Peczynski C., Boreland W. et al. ECP versus ruxolitinib in steroid-refractory chronic GVHD – a retrospective study by the EBMT transplant complications working party. *Bone Marrow Transplant* 2024;59:380-386
77. Miklos D., Cutler C.S., Arora M. et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;130:2243-2250
78. Cutler C., Lee S.J., Arai S. et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood* 2021;138:2278-2289
79. Michonneau D., Malard F., Le Grand S. et al. Efficacy and safety of belumosudil for treatment of cGVHD: multicenter retrospective analysis of the French cohort of the compassionate use program, on behalf of the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant* 2025;60:779-786

80. Wolff D., Cutler C., Lee S.J. et al. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft- versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2024;391:1002-1014
81. Kitko C.L., Arora M., DeFilipp Z. et al. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol* 2023;41:1864-1875
82. Shahzad M. et al. Efficacy of Axatilimab in the Management of Chronic Graft-Versus-Host Disease, The 66th ASH Annual Meeting Abstracts Blood 2024
83. Saidu N.E.B., Bonini C., Dickinson A. et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol* 2020;11:578314
84. Baek D.W., Cho H.J., Kim J-H. et al. Results of Multicenter Phase II Study With Imatinib Mesylate in Allogeneic Recipients With Steroid-Refractory Chronic GVHD. *Cell Transplant* 2022;31:9636897221113789
85. Jacobsohn D.A., Chen A.L., Zahurak M. et al. Phase II Study of Pentostatin in Patients With Corticosteroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol* 2007;25:4255-61
86. Carpenter P.A., Kitko C., Elad S. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1167-87
87. McEvan A., Greenwood M., Ward C. et al. Diagnosis and management of endothelial disorders following haematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2023;53:2162-2174
88. Schoettler M.L., Carreras E., Cho B. et al. Harmonizing Definitions for Diagnostic Criteria and Prognostic Assessment of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Trans- plant Cell Ther* 2023;29:151-163
89. Mohty M., Malard F., Alaskar A.S. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2023;58:749-754
90. Shiratori S., Okada K., Sugita J. et al. HokUS-10 scoring system predicts the treatment outcome for sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* 2023;13:17374
91. Cesaro S. et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:12–21
92. Li K.D., Jones C.P., Hakam N. et al. Haemorrhagic cystitis: a review of management strategies and emerging treatments. *BJU Int* 2023;132:631-637
93. Prabahan A., Koidej R., Chee L. et al. Clinical features, pathophysiology, and therapy of poor graft function post–allogeneic stem cell transplantation. *Blood Adv* 2022;6:1947-1959
94. Sandler R.D., Carter S., Kaur H. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? *Bone Marrow Transpl* 2020;55:307–316

95. Brudno JN, Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21:501-521.
96. EBMT car-t cell Handbook 2022
97. Shahid Z., Jain T., Dioverti V. et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplant and cellular therapy* 2024;30:955-969
98. Hayden P.J., Roddie C, Bader, P., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncol.* 2022;33:259-275
99. Terapia con cellule CAR-T anti-CD19 nei linfomi B aggressivi: raccomandazioni SIE, SIDEM, GITMO. Versione 3.2 del 10.10.2023
100. Oluwole OO, Bouabdallah K, Muñoz J, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2021;194:690-700
101. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:438.e1-438.e16
102. Rejeski K., Subklewe M., Aljurf M., et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023;142:865-877
103. Verdun N, Marks P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med.* 2024.390:584-586.
104. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood.* 2017 Sep 14;130(11):1302-1314.
105. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2017 ;52:173-182.