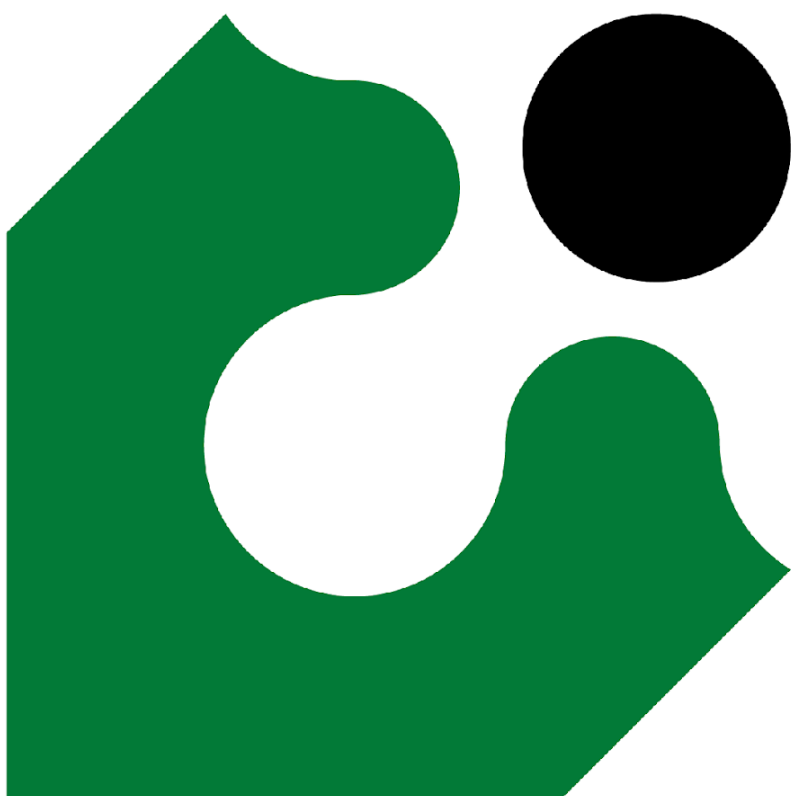


**La gestione “outpatient” del paziente onco-
ematologico sottoposto a trapianto autologo di
cellule staminali periferiche**

Daniele Derudas

**Corso di formazione manageriale per
Dirigenti di Struttura Complessa
anno 2024**



Corso di formazione manageriale per Dirigente di struttura complessa

Codice edizione : UNIMI DSC 2401 AE

Ente erogatore : Università degli Studi di Milano

GLI AUTORI

Dott. Daniele Derudas Autore 1, Dirigente Medico in Ematologia, Struttura Complessa di Ematologia e C.T.M.O., Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale « A. Businco », ARNAS « G. Brotzu »- Cagliari, daniele.derudas@aob.it

Il docente di progetto :

Anna Prenestini, Professore Associato di Economia Aziendale, Dipartimento di Economia, Management e Metodi Quantitativi, Milano School of Management (MISOM), Università degli Studi di Milano

Il Responsabile didattico scientifico :

Federico Lega, Professore ordinario Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute e Presidente Del Collegio Didattico - Collegio Didattico del Corso di Laurea Magistrale in Management delle Aziende Sanitarie e del Settore Salute, Università degli Studi di Milano

Pubblicazione non in vendita.

Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento può essere pubblicata senza citarne la fonte.

Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia

Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano

www.polis.lombardia.it

INDICE

INDICE	3
INTRODUZIONE	5
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	8
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	9
METODOLOGIA ADOTTATA	11
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE	13
ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	20
RISULTATI ATTESI	21
CONCLUSIONI	22
RIFERIMENTI NORMATIVI	23
BIBLIOGRAFIA	25
SITOGRAFIA	26

La gestione “outpatient” del paziente onco-ematologico sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali periferiche

INTRODUZIONE

Il trapianto di cellule emopoietiche periferiche (AuHSCT) rappresenta un trattamento cellulare di intensificazione facente parte di processi terapeutici indicati per diverse patologie onco-ematologiche, quali Mieloma Multiplo (MM) e Sindromi Linfoproliferative Croniche (Linfomi non Hodgkin e Linfoma di Hodgkin). Nello specifico rappresenta ad oggi il trattamento « gold-standard » per i pazienti affetti da Mieloma Multiplo di età inferiore a 70 anni e con caratteristiche di «fitness» che consentano al soggetto di gestire il periodo di citopenia e effetti collaterali ematologici ed extra-ematologici della chemioterapia (infezioni, danni dell'apparato gastroenterico). Tale procedura viene effettuata principalmente in regime di ricovero («inpatient») in stanze preposte : il processo terapeutico parte dal posizionamento di un accesso venoso centrale (P.I.C.C. o C.I.C.C.) e prosegue con la somministrazione della chemioterapia seguita, dopo un periodo di pausa, dalla infusione delle cellule staminali emopoietiche (precedentemente raccolte e conservate come vitali in apposita struttura sita nella Presidio Ospedaliero). La degenza è prevista per tutto il periodo di aplasia per la terapia di supporto trasfusionale e degli effetti collaterali della chemioterapia (p.e. idratazione , terapia antidolorifica, antibiotica) fino a recupero midollare. La procedura è gravata da un ridotto impatto in termini di mortalità (< 1% delle procedure) e morbilità per il ridotto periodo di citopenia (mediamente 10 giorni al recupero della conta neutrofila > 500/mm³ e piastrinica > 30000/mm³ in assenza di supporto trasfusionale).

Il Centro Trapianti di Midollo Osseo (C.T.M.O.) afferente alla Struttura Complessa (S.C.) di Ematologia dell'Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale «A. Businco» gestita (insieme all'Ospedale «San Michele-Brotzu» e Ospedale Microcitemico «A. Cao» di Cagliari) dall'ARNAS «G. Brotzu», rappresenta l'unica struttura trapiantologica accreditata dalla Regione Autonoma della Sardegna per effettuare, con recente aggiornamento delle certificazione JACIE, trapianto di cellule semopoietiche allogeniche (AlloHSCT) per adulti sia da donatore familiare che da donatore non consanguineo (MUD) che aploidentico. A tali procedure si associa quella correlata al trapianto di cellule staminali periferiche autologhe. Inoltre è in corso accreditamento (come unico Centro per la Regione Sardegna) per l'esecuzione di terapie cellulari di ultima generazione quali i CAR-T cells (Chimeric Antigenic Receptor T cells) che recentemente hanno avuto indicazione in patologie come alcune forme di Linfoma non-Hodgkin (LnH) e Mieloma Multiplo.

Il C.T.M.O. di Cagliari gestisce quindi i trapianti di cellule emopoietiche allogeniche tutti i pazienti sardi (afferenti non solo alla S.C. di Ematologia di Cagliari ma anche della S.C. di Ematologia dell'Ospedale «San Francesco» di Nuoro e Clinica Ematologica dell'Università di Sassari e Day Hospital di Ematologia dell' Ospedale «San Martino» di Oristano) e i trapianti di cellule emopoietiche autologhe dei bacini di utenza afferente alla S.c. Di Ematologia di Cagliari (province di Cagliari, Sulcis-Iglesiente, Sud-Sardegna, parte meridionale della Provincia dell'Ogliastra e di Oristano).

Nel 2023 sono state effettuate 74 procedure trapiantologiche di cui 35 allogeniche e 39 autologhe (29 per pazienti affetti da Mieloma Multiplo).

Nel 2024 ad Agosto sono stati effettuati 53 trapianti totali di cui 23 allogenici e 30 autologi (21 per pazienti affetti da Mieloma Multiplo).

La degenza di C.T.M.O. consta di otto stanze singole a bassa carica microbica site al 7° piano dell'Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale «A. Businco». Alla Degenza è affiancato un ambulatorio e due stanze di Day Hospital (D.H.), siti al sesto piano del Presidio Ospedaliero. E' stato

definito un gruppo di lavoro costituito da quattro Dirigenti Medici Ematologici (che gestiscono a turno degenza e servizio ambulatoriale/DH).

Le richieste di procedure trapiantologiche, sia interne alla Struttura di Cagliari che provenienti dalle altre Strutture di Ematologia della Sardegna, hanno determinato negli ultimi liste di attesa che hanno portato da dilatare i tempi di trattamento con necessità di chemio-immunoterapie aggiuntive. Queste problematiche sono correlabili in particolar modo al trapianto di cellule staminali allogeniche che necessita di una preparazione complessa del paziente, coordinamento con Centri di raccolta delle cellule staminali (spesso siti all’ estero) e tempi precisi per inizio di chemioterapia di condizionamento. A tali problematiche si associa la prossima certificazione per la procedura delle CAR-T cells con necessità di «slot» dedicati per una ampia popolazione di pazienti affetti da LnH. Al fine di gestire in una via più efficace ed efficiente la lista trapianti sono stati sviluppati diversi processi terapeutico-assistenziali, tra cui quello del trapianto di cellule emopoietiche periferiche «ambulatoriale» o «outpatient», per cui, per pazienti affetti da MM e LnH, parte del processo trapiantologico e la gestione clinica del paziente viene sviluppato al di fuori della degenza, con gestione in regime di D.H. o a domicilio del paziente.

Tale modalità terapeutica-assistenziale è stata sviluppata e codificata in diverse nazioni extra-europee (ad PIL elevato) come Stati Uniti e Canada, ma anche europee compresa l’Italia¹⁻⁴.

L’esperienza di diversi Centri per il Trapianto di Cellule Emopoietiche ha prodotto diversi lavori che dimostravano la bassa percentuale di ricovero per complicanze (re-admission), un impatto significativo sui costi ospedalieri e sulla qualità di vita del paziente. E’ stato inoltre pubblicato una «consensus conference» sulla gestione «outpatient» del AuHSCT nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo¹⁻⁴.

Esistono cinque modelli di gestione del AuHSCT «outpatient»:

1. **Early-Discharge Model:** in questo modello l’inserzione dell’accesso venoso centrale (C.I.C.C. o P.I.C.C.), la somministrazione della chemioterapia di condizionamento (Melphalan per i pazienti affetti da Mieloma Multiplo e polichemioterapia secondo lo schema BEAM per i pazienti affetti da LnH) e l’infusione delle cellule emopoietiche periferiche vengono effettuate in regime di ricovero in stanze a bassa carica microbica e pressione positiva mentre la gestione del supporto durante la fase di aplasia si sviluppa in regime ambulatoriale/D.H.;
2. **Delayed Admission Model:** in questo modello l’inserzione dell’accesso venoso centrale, la somministrazione della chemioterapia di condizionamento (e l’infusione delle cellule emopoietiche periferiche vengono effettuate in regime di ricovero D.H./ambulatoriale.e la gestione della fase di aplasia in regime di ricovero nella degenza del Centro Trapianti di Cellule Emopoietiche;
3. **Total Outpatient Model:** in questo modello tutte le fasi della procedura (la somministrazione della chemioterapia di condizionamento, l’infusione delle cellule emopoietiche periferiche e la gestione della fase di aplasia) avvengono in regime di DH/ambulatoriale;
4. **Mixed Inpatient- Outpatient Model:** in questo modello l’inserzione dell’accesso venoso centrale, l’ infusione di liquidi, l’ infusione della chemioterapia e la gestione della fase aplastica avviene in regime “outpatient” mentre l’infusione delle cellule staminali emopoietiche avviene durante un ricovero di due giorni nella degenza del Centro Trapianti;
5. **At-Home Model:** in questo modello professionisti sanitari provvedono lo stesso livello di gestione clinica a domicilio del paziente rispetto a quello garantito in ambiente ospedaliero¹.

Il modello maggiormente sviluppato e implementato in Italia è il primo (Early Discharge Model), in cui la gestione clinica e amministrativa legata ai costi risulta aderente ai modelli organizzativi delle principali Strutture Complesse di Ematologia.

Il modello è stato sviluppato principalmente per i pazienti affetti da Mieloma Multiplo a causa della semplicità di somministrazione della chemioterapia, una relativamente bassa tossicità extra-ematologica e breve durata della neutropenia post-chemioterapia.

L'inclusione di un paziente in un programma di trapianto di cellule emopoietiche periferiche autologhe «outpatient» richiede, secondo il consensus italiano:

1. Criteri di inclusione quali: età ≤ 65 anni, ECOG ≤ 2 , normale funzione epatica, cardiaca, renale e polmonare, malattia in remissione clinica, assenza di colonizzazione da parte di patogeni gram-negativi MDR o infezione durante i tre mesi precedenti il trapianto, gravi infezioni in corso, firma del consenso informato, disponibilità di un “caregiver” 24/24 ore, dettagliata istruzione operativa (SOP) per “caregiver” e paziente, distanza del domicilio del paziente dall’Ospedale ≤ 1 ora, disponibilità di valutazione ospedaliera 24/24 ore e posto letto riservato (in Centro Trapianti o Degenza di Ematologia), una linea telefonica dedicata 24/24 ore);
2. Una dettagliata SOP per gestione clinica del paziente in ambito ospedaliero compresa la gestione delle profilassi e del supporto nutrizionale e infusionale;
3. Criteri per la riammissione in regime di ricovero: grave mucosite non responsiva alla gestione in regime di DH/ambulatoriale e/o febbre $> 38,3$ °C.

Tali modelli si sono mostrati efficaci e fattibili ma necessitano di rigorosi criteri di inclusione, la presenza di un “caregiver” e di strumenti di valutazione delle qualità di vita per il paziente e “caregiver” al fine di quantificare il ruolo di questa procedura su questo aspetto della vita del paziente.

OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO

L’obiettivo strategico del progetto è quello di razionalizzare, attraverso l’introduzione e lo sviluppo regime «outpatient» del AuHSCT, il programma trapiantologico di cellule staminali emopoietiche per determinate strategie terapeutiche che vengono svolte esclusivamente dal C.T.M.O. dell’ Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale di Cagliari per tutto il bacino di utenza regionale per le patologie onco-ematologiche quali AlloHSCT e, nel breve periodo, CAR-T cells. Infatti la possibilità di poter svolgere la procedura di AuHSCT in regime «outpatient» per i soggetti affetti da Mieloma Multiplo (che rappresentano la maggioranza delle procedure autotrapiantologiche) permetterebbe una più razionale programmazione dei posti letti della degenza di C.T.M.O per le procedure più complesse e per i trapianti autologici dei pazienti più fragili o affetti da patologie che non possono essere candidati ad una gestione in regime di DH/ambulatoriale.

Nello specifico il progetto permetterebbe inoltre di:

1. Mantenere un cronoprogramma per la terapia di intensificazione ad alte dosi dopo la mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali emopoietiche (circa tre mesi) evitando il rischio di eventuale recidiva e di effettuare un ulteriore ciclo di terapia “ponte” con la possibilità di tossicità ematologica ed extra-ematologica;
2. Migliorare la qualità di vita del paziente evitando prolungati ricoveri in stanza singola senza possibilità di visita diretta da parte dei familiari (se non per via di comunicazione in interfono), qualora non richiesti dalle condizioni e caratteristiche del paziente;
3. Gestione più razionale dei costi legati alla distribuzione del DRG legato alla procedura del trapianto e DRG in regime di D.H. a fine terapeutico (vedi referenza Bibliografica)

DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

I destinatari del progetto possono essere riconosciuti su tre livelli:

1. **Direzione Generale e Direzione Sanitaria “ARNAS G. Brotzu” e Direzione Sanitaria di Presidio dell’Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale “A. Businco” di Cagliari.** Il Progetto si inserisce all’interno del Programma Trapianti Aziendale e coinvolge in coordinamento personale medico e del comparto aziendale afferente la S.C. di Ematologia e C.T.M.O, nella fattispecie S.C. del Personale e delle Professioni Sanitarie. La gestione aziendale potrebbe comportare inoltre la richiesta di risorse aggiuntive se si mostrassero necessarie in corso di attuazione del progetto (p.e. prestazioni aggiuntive infermieristiche per i turni del fine settimana, reperibilità di Dirigenti Medici, creazione di linee telefoniche dedicate). La necessità di eventuali posti letto dedicati per eventuali ricoveri (“riammissioni ospedaliere”) in corso di gestione “outpatient”, secondo i criteri di inclusione e di riammissione, necessitano della partecipazione della Direzione Sanitaria di Presidio per coordinamento di eventuali Degenze che possano agire per ospitare (a carico clinico e come centro di costo della S.C. di Ematologia e C.T.M.O.) in urgenza il paziente. La Direzione Sanitaria di Presidio deve inoltre prendere atto e deliberare la variazione di una procedura terapeutica assistenziale di una S.C. del Presidio Ospedaliero.
2. Il programma trapianti e il C.T.M.O. afferente alla S.C. di Ematologia dell’Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale “A. Businco” di Cagliari è accreditato per il programma JACIE per cui è necessaria una specifica e puntuale standardizzazione delle procedure in termini di Linee Guida interne e SOP (Procedure Operative Standard) che coordinino le diverse Strutture Funzionali sia della Ematologia (Gruppo di Lavoro Trapiantologico e di Patologia specifica come per le Gammopatie Monoclonali, Linfoma non-Hodgkin aggressivi ed indolenti, Leucosi Acute e Sindromi Mielodisplasiche, Laboratorio di Manipolazione Cellulare e Citofluorimetria, Servizio per Accessi Venosi Centrali) che aziendali (Servizio di Aferesi afferente la S.C. Trasfusionale dell’ Ospedale “San Michele” di Cagliari). **Il gruppo di lavoro rappresentato da personale medico, infermieristico ed afferente la Direzione Sanitaria deputato per la gestione della certificazione JACIE** rappresenta un altro soggetto destinatario del progetto al fine di modificare le SOP specifiche per la procedura per AuHSCT per la definizione dei nuovi percorsi, degli operatori sanitari coinvolti e dei consensi informati da inserire nel processo.
3. La S.C. di Ematologia e C.T.M.O. è costituita da due Degenze (Ordinaria e per Acuti), un D.H: per terapie “outpatient”, il C.T.M.O. (già descritto nella Introduzione) e ambulatori di Ematologia divisi per gruppi di lavoro (Gruppo per la cura delle Gammopatie Monoclonali, delle Leucosi Acute e Sindromi Mielodisplasiche, Linfoma non Hodgkin aggressivi, Linfoma non Hodgkin indolenti/Linfoma di Hodgkin e Leucosi Linfatica Cronica, Sindromi Mieloproliferative/Anemie/Piastrinopenie e malattie rare). La lista trapianti viene definita in seguito a riunioni del Gruppo Trapianti con gli altri Gruppi di lavoro. **Il Gruppo per la cura delle Gammopatie Monoclonali, il Gruppo Trapianti, il Laboratorio per la Manipolazione Cellulare e Servizio per gli Accessi Venosi Centrali** rappresentano gli altri soggetti destinatari del progetto.

I beneficiari del progetto sono rappresentati da:

1. Pazienti affetti da Mieloma Multiplo trattati presso la S.C. di Ematologia e C.T.M.O. di Cagliari in quanto beneficiari di una terapia adeguata con un cronoprogramma rispettato nel

programma originale evitando ulteriori tossicità da terapie non necessarie per evitare il rischio di ricadute;

2. Pazienti affetti da patologie che necessitano di procedure allotrapiantologiche e in futuro CAR-T cells che possono essere programmati nelle loro terapie in funzione delle loro necessità cliniche con priorità che non vengano ritardate dalla necessità di posti letto occupati da prolungati ricoveri (circa 15-20 giorni) per i trapianti autologici.
3. Centri Ematologici di Nuoro, Sassari e Oristano per un più fluido processo di programmazione terapeutica e di preparazione con esami strumentali e laboratoristici dei pazienti candidato ad AlloHSCT. Inoltre questo determinerebbe una ridotta necessità da parte dei suddetti Centri e dei pazienti di rivolgersi a Centri Trapiantologici extra-regione per mantenere le tempistiche della procedura con costi aggiuntivi a carico del paziente e del Sistema sanitario Regionale.

METODOLOGIA ADOTTATA

Lo sviluppo e la valutazione di fattibilità del processo terapeutico-assistenziale del progetto ha richiesto l'utilizzo della metodica analitica della analisi SWOT analysis e, al fine di razionalizzazione e definizione dei ruoli, la stesura di una flow-chart e matrice RACI.

a. L'analisi SWOT è uno strumento di pianificazione strategica usata per valutare:

1. **i punti di forza (Strengths)**
2. **i punti di debolezza (Weaknesses)**
3. **le opportunità (Opportunities)**
4. **le minacce (Threats)**

di un progetto o di ogni situazione in cui occorre prendere una decisione per raggiungere un obiettivo. Tale metodica rappresenta un'analisi ragionata del contesto in cui si realizza un programma di intervento il cui scopo è definire le opportunità di sviluppo di un ambito di intervento, che derivano da una valorizzazione dei punti di forza e da un contenimento dei punti di debolezza alla luce del quadro di opportunità e rischi che dipendono dall'esterno. I diversi punti della analisi SWOT (punti di forza, debolezza, le opportunità e le minacce) vengono determinati sulla base dei dati di contesto e messi a fuoco mediante l'uso di tecniche partecipate. Esistono diverse fasi dell'analisi: la ricognizione del contesto interno e identificazione delle problematiche, identificazione delle possibili azioni, analisi del contesto esterno e identificazione di opportunità e minacce e analisi del programma e identificazione dei fattori che favoriscono o ostacolano lo sviluppo. I vantaggi sono rappresentati dalla definizione delle strategie in base al contesto, verifica corrispondenza tra strategie e fabbisogni, ottenimento del consenso sulle strategie e dalla flessibilità mentre gli svantaggi sono rappresentati dal rischio di soggettività, di una descrizione semplicistica del processo e scollamento tra le componenti. **Nello specifico del progetto in oggetto l'analisi SWOT ha permesso di mettere in evidenza i punti di debolezza e di minaccia correlati alla necessità di coordinamento di gruppi di lavoro separati seppur all'interno della stessa Struttura e di gestione del rapporto con diverse Strutture Amministrative Aziendali.**

b. La matrice RACI rappresenta uno strumento utilizzato per identificare attività, ruoli e responsabilità all'interno di un progetto ed evitare così sovrapposizioni di ruoli e responsabilità durante lo svolgimento, armonizzando il processo. Attraverso la matrice RACI è possibile una chiara mappatura delle attività e delle decisioni chiave, l'assegnazione delle responsabilità all'interno del “team “ e individuazione dei ruoli responsabili per ogni elemento di azione. L'acronimo RACI rappresenta i quattro ruoli fondamentali nello sviluppo del progetto: **Responsible, Accountable, Consulted, Informed**. Il modello RACI consente quindi ai diversi protagonisti del processo un allineamento su responsabilità e stato delle attività. Tale matrice rappresenta nel processo specifico uno strumento fondamentale di sviluppo in quanto i protagonisti del progetto risultano appartenenti a ruoli differenti (Dirigente medico di diversi gruppi di lavoro, Infermieri professionisti, Biologi e Tecnici di Laboratorio, Personale Amministrativo) e necessitano di un inquadramento preciso all'interno dello stesso.

La gestione “outpatient” del paziente onco-ematologico sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali periferiche

Per il raggiungimento dell’obiettivo primario, riduzione del numero di ricoveri per AuHSCT nel Mieloma Multiplo al fine di una riduzione della lista trapianti riguardo AlloHSCT e prossime CAR-T cells, sono state messe in campo le seguenti attività:

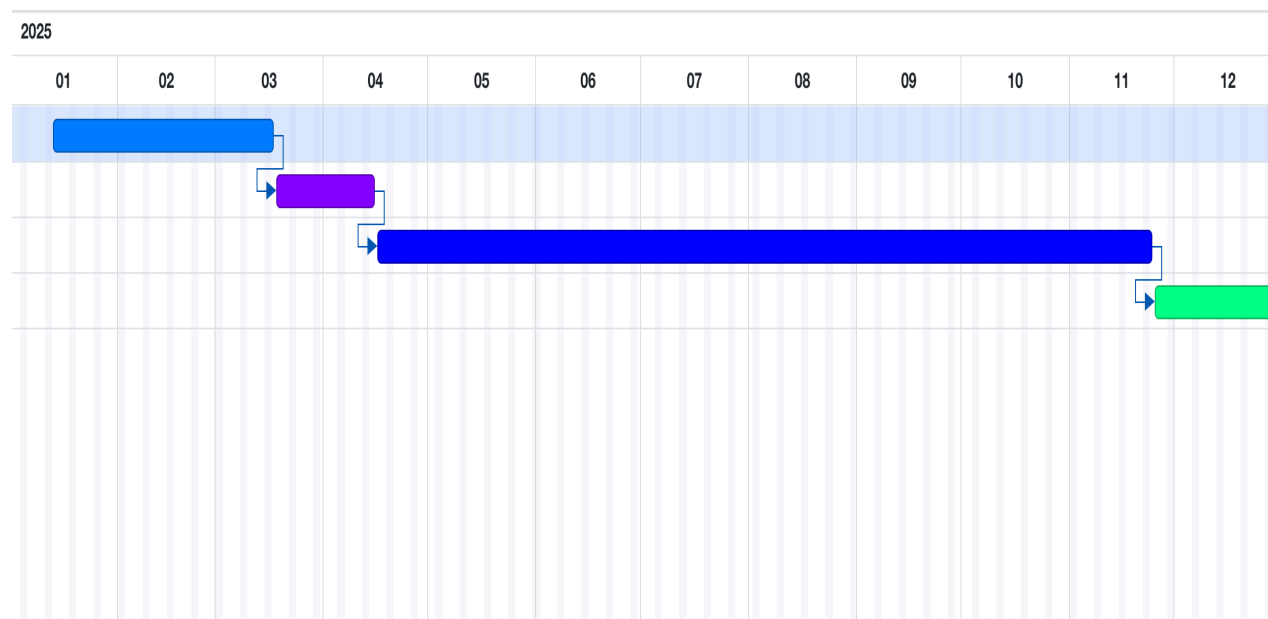
1. definizione del “cluster target” per la popolazione;
2. strutturazione della flow chart;
3. matrice RACI (**R = Responsible; A = Accountable; C = Consulted; I = Informed**) dei processi di cura e delle responsabilità;
4. definizione degli indicatori di monitoraggio;
5. analisi di fattibilità.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE

Lo sviluppo del progetto è stato strutturato in diversi momenti coordinamento dei diversi settori e delle diverse figure professionali coinvolte.

Di seguito diagramma GANTT per definizione tempistiche di sviluppo del progetto :

Task Name	ID	Start	End	Duration
Discussione di gruppo, definizione SWAT anal...	1	2025-01-06	2025-03-10	46 days
Presentazione alla Direzione Strategica	2	2025-03-03	2025-03-31	21 days
Trapianto AuSCT "outpatint"	3	2025-04-07	2025-11-10	156 days
Valutazione esiti	4	2025-12-01	2025-12-29	21 days



1.1 Definizione della popolazione target, dei criteri di inclusione, del flusso del processo e della SOP integrativa per certificazione Jacie

Il primo traguardo intermedio ha come obiettivo di definire i criteri di inclusione ed esclusione al programma, definizione di responsabilità clinica e di controllo, modifica della SOP all'interno della documentazione del programma JACIE ed in conformità con **Allegato alla Delib.G.R. n. 40/32 del 28.12.2022 dell' Assessorato dell' Igiene e Sanità e della Assistenza Sociale della Regione Autonoma della Sardegna inerente REQUISITI MINIMI AUTORIZZATIVI E DI ACCREDITAMENTO PROGRAMMA DI TRAPIANTO (PT) DI CSE E DELLE UNITÀ AD ESSO AFFERENTI punto 1.1.1.7.** «Nel caso in cui il Programma preveda attività di trapianto autologo con dimissione precoce dopo la infusione di CSE (trapianto domiciliare), deve essere data esplicita comunicazione all'autorità competente regionale e

nazionale. Deve essere documentata la rispondenza a specifici requisiti che garantiscano la sicurezza del paziente e la definizione di percorsi concordati con l'azienda ospedaliera di afferenza del PT per l'accesso diretto alla struttura sanitaria, in caso di emergenza.”. A tal fine verranno calendarizzate in un arco temporale di circa 50 giorni una serie di riunioni operative, a partire da Gennaio 2025, dei soggetti protagonisti del progetto: Dirigenti Medici del Gruppo Trapianti, Dirigenti Medici del Gruppo per lo cura delle Gammopatie Monoclonali, Coordinatrici infermieristiche della Degenza del C.T.M.O. e del Degenza Ordinaria e Day Hospital, Dirigente Infermieristica della Direzione Sanitaria di Presidio deputata al Servizio Qualità per la stesura della SOP e integrazione nella documentazione della certificazione Jacie per il Programma Trapianti, Responsabile Medico del Programma Trapianti nella figura del Direttore della S.C. di Ematologia e C.T.M.O., Direttore Sanitario di Presidio (o suo rappresentante delegato).

L'obiettivo è rappresentato dalla costruzione di un percorso adattato alla realtà clinica e organizzativa della nostra Struttura Ematologica e delle caratteristiche logistiche e territoriali del bacino di utenza della stessa. La struttura di base del processo sarà quella descritta dalle diverse realtà italiane¹⁻⁴ cui sono stati raccolte SOP e procedure operative.

Il programma è rivolto ai soli pazienti affetti da Mieloma Multiplo in quanto tale procedura in questa popolazione è gravata da un breve periodo di aplasia e una relativamente bassa frequenza di tossicità extra-ematologiche.

Nello specifico i punti che devono essere definiti all'interno della SOP che definisca il percorso e la sua completa tracciabilità sono:

1. **I criteri di inclusione** che, in funzione dell'esperienza descritta dalla letteratura, sono:
 - a. Età compresa tra 18 e 65 anni.
 - b. Performance Status WHO 0 e WHO 1.
 - c. Paziente in fase di malattia di remissione parziale o remissione completa.
 - d. Assenza di severe co-morbidità.
 - e. Pazienti affetti da mieloma multiplo, trattati con schema di condizionamento melfalan 200, 140 e 100 mg/m² e successiva infusione di cellule staminali periferiche autologhe
 - f. Pazienti affetti da Mieloma Multiplo
 - g. Domicilio privato sito in un'area che richieda un'ora per il raggiungimento dell'Ospedale (si considera domicilio privato anche il soggiorno presso la casa di accoglienza LIONS) e preferibilmente un'area compresa entro i 50 km dal Presidio Ospedaliero.
 - h. Disponibilità di un familiare (caregiver) a monitorare le condizioni del paziente e l'assunzione dei farmaci.
 - i. Firma del consenso informato.
2. **Una previsione delle procedure annuali**: in funzione dei criteri di inclusione e della epidemiologia del Centro di Cagliari che ha registrato circa 90 nuove diagnosi di Mieloma Multiplo annuali negli sei anni, di cui circa il 45% candidati a terapia intensiva, il numero di procedure programmabili annualmente è di 15 circa l'anno (N.B. nel 2023 e 2024 effettuati 29 e 21 AuHSCT rispettivamente). Tale previsione di procedure può essere rivalutata sia per un incremento che decremento in funzione delle valutazioni annuali del processo.
3. **Scelta del modello di trapianto autologo “outpatient”** più adatto alla S.C. di Ematologia e C.T.M.O. di Cagliari. Diversi modelli operativi sono stati descritti in letteratura (vedi

Introduzione) e quello più diffuso in Italia e di più efficace applicabilità alla Struttura Ematologica in oggetto è rappresentato dal **Early-Discharge Model**.

Il trapianto di cellule staminali è composto da diverse fasi che sono così riassunte:

- a. fase A: reperire accesso vascolare centra;
- b. fase B: somministrazione della chemioterapia ad alte dosi;
- c. fase "rest": giorni successivi all'ultimo giorno di chemioterapia;
- d. fase C: infusione cellule emopoietiche periferiche;
- e. fase D: gestione fase aplastica.

Il programma Early-Discharge Model prevede la gestione in regime di ricovero delle fasi trapiantologiche a, b e c e in regime di Day-Hospital della fase d.

4. **Definizione dei ruoli, del flusso del processo e dei criteri di riammissione:** i protagonisti sono rappresentati dai dirigenti medici del Gruppo Trapianti, i dirigenti medici del Gruppo per la cura delle Discrasie Plasmacellulari, il gruppo infermieristico del D.H.

Nello specifico lo sviluppo del processo:

- a) fase A): posizionamento PICC o CICC in ricovero ordinario o ricovero day-hospital;
- b) fase B) (giorno successivo alla fase A): somministrazione chemioterapia in ricovero ordinario
- c) fase C) (giorno successivo al "rest"): infusione cellule staminali periferiche in ricovero ordinario;
- d) dimissione (giorno successivo all'infusione delle cellule staminali periferiche): somministrazione fattore di crescita peghilato;
- e) fase D): gestione fase aplastica: ricovero in regime di Day-Hospital.

Queste fasi sono gestite dai Dirigenti Medici del Gruppo Trapianti e dal personale infermieristico della Degenza del C.T.M.O.

La fase di aplasia è gestita dai Dirigenti Medici del Gruppo per la cura delle Discrasie Plasmacellulari e dagli infermieri del Day Hospital.

Nella fase aplastica è previsto:

1. accesso giornaliero in regime di Day-Hospital dal lunedì al venerdì (valutazione il sabato e domenica in funzione di necessità cliniche) dal fino al recupero dei neutrofili ($0.5 \times 10^9/l$) e piastrine ($>20.000 \times 10^9/l$);
2. visita giornaliera medica;
3. nursing giornaliero con prelievi ematochimici e gestione e manutenzione del catetere venoso centrale;
4. somministrazione di terapia idratante, eventuale correzione elettrolitica, eventuale terapia anti-emetica e supporto trasfusionale. Il paziente *viene gestito in modo isolato* in una stanza del Day-Hospital adiacente all'ambulatorio del Gruppo Trapianti, separata dalle stanze dove sono gestiti gli altri pazienti sottoposti alle immuno-chemioterapie e terapie di supporto. Gli operatori sanitari utilizzeranno i presidi medici adatti *alla protezione infettiva del paziente* (mascherina, cappellino, guanti sterili e camice monouso) al fine di prevenire i rischi infettivi. La profilassi delle infezioni sarà eseguita mediante ciprofloxacina e acyclovir da giorno -10 dall'infusione delle cellule staminali periferiche fino al recupero della conta neutrofila ($0.5 \times 10^9/l$). L'acyclovir, inoltre, sarà sospeso a -2 a +5 dall'infusione. In caso di neutropenia febbrile, senza ipotensione o

sintomi di polmonite e di altre complicanze severe, la gestione continuerà in regime di Day Hospital. Il trattamento empirico della febbre inizierà quando la temperatura corporea sarà $>38\text{ C}^\circ$, in due differenti riscontri, o $> 38,5\text{ C}^\circ$, in un'unica rilevazione. In tal caso è necessario, comunque, rimuovere il catetere venoso centrale. È mandatorio effettuare emocolture da sangue venoso periferico e C.I.C.C./P.I.C.C .per $TC >38\text{ C}^\circ$. Non è previsto il ricovero in regime ordinario, salvo che per la presenza di complicanze non ritenute gestibili in Day-Hospital. In particolare, il paziente sarà ricoverato in regime ordinario in caso di: a) inadeguata assunzione di cibo o di liquidi; b) diarrea incontrollata; c) vomito incontrollato; d) venir meno della disponibilità di un familiare di supporto; e) ritiro del consenso da parte del paziente. Il programma del trapianto avrà termine con l'attecchimento stabile granulocitario e piastrinico, in assenza di complicanze o sequele. Se il paziente ha la necessità di contattare un operatore professionale sanitario, lo potrà fare ai numeri dei locali del Day-Hospital e degli ambulatori del Gruppo di cura delle Discrasie Plasmacellulari dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 14. Nelle altre ore e nei giorni prefestivi e festivi, potrà contattare il medico di guardia presso la sala medici e guardiola infermieri del S.C dell'Ematologia. In caso di necessità di riammissione, il paziente sarà ricoverato, in funzione della disponibilità del posto letto, presso il C.T.M.O. o presso la degenza ordinaria o per acuti della S.C. di Ematologia. Sarà comunque sempre garantita l'immediata disponibilità di un posto letto ospedaliero. L'esigenza di gestione di urgenza nella gestione del paziente verrà sottolineato nelle consegne (per iscritto) per i Dirigenti Medici di guardia serale, notturna e del fine settimana.

Definito il flusso del percorso (vedi flow-chart), i ruoli e le competenze dei diversi attori del processo (vedi tabella RACI), al fine di valutare la fattibilità del processo prima della stesura di una SOP da inserire nella documentazione della certificazione Jacie e presentazione alla Direzione Sanitaria di Presidio, Direzione Sanitaria Aziendale e Direzione Generale per presa d'atto e integrazione nell'ambito dei processi organizzativi aziendali, è necessaria una valutazione SWOT.

<p>Punti di forza</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Struttura organizzativa consolidata 2. Esperienza nella gestione della aplasia e tossicità chemio-indotte 3. Standardizzazione procedure trapiantologiche 	<p>Opportunità</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Letteratura nazionale e internazionale consolidata 5. Moderne tecniche mediche e di supporto trapiantologiche 6. Supporto associazioni del terzo settore (AIL)
<p>Debolezza</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Disponibilità di posti letto per la riammissione 8. Disponibilità di caregiver 9. Resistenze interne alla organizzazione 	<p>Minacce</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Resistenze da parte dei pazienti e caregiver 11. Resistenze amministrative 12. Problematiche viabilità

Nella valutazione SWOT i punti di forza sono rappresentati sicuramente dalla presenza di una struttura organizzativa collaudata di collaborazione tra il C.T.M.O. e i diversi gruppi di lavoro della S.C. di Ematologia, la standardizzazione delle procedure trapiantologiche nonché l’esperienza nella gestione “outpatient” dell’aplasia e delle tossicità chemio-indotte. Le opportunità sono rappresentate dal supporto di una consolidata letteratura nazionale e internazionale, dall’acquisizione delle nuove tecniche di terapia e supporto per le complicanze ematologiche ed extra-ematologiche anche in regime “outpatient” mentre i punti di debolezza sono stati individuati nella difficoltà di mantenere una disponibilità di posti letto per la riammissione del paziente a causa del basso turn-over delle degenze ordinarie e per acuti. La disponibilità di un caregiver possono inoltre limitare il numero delle procedure effettivamente fattibili. Un ulteriore punto di debolezza è rappresentato dalle resistenze interne da parte di Dirigenti Medici dei diversi settori implicati che possono non sentirsi sicuri nella procedura specie in funzione della gestione delle tossicità extra-ematologiche gastroenteriche e della neutropenia febbrile. Le minacce possono essere rappresentate dalle caratteristiche oro-geografiche e della viabilità della Sardegna che possono rendere difficoltoso il raggiungimento dell’Ospedale nell’emergenza, così come gli stessi caregiver e pazienti possono avere timore di un maggior rischio di morbilità e mortalità al di fuori del ricovero. Un mancato supporto economico del processo da parte della Amministrazione Ospedaliera sotto forma di approvazione delle prestazioni aggiuntive per la gestione infermieristica nel fine settimana (in quanto attività di Day Hospital regolata dal lunedì al venerdì dalle ore 7.00 alle 20.00) potrebbe rappresentare ugualmente difficoltà nello sviluppo del processo. I punti di debolezza e minaccia sono in realtà associati allo stadio iniziale del processo e potrebbero essere superati una volta maturata l’esperienza in tali procedure. Una precisa pianificazione dei trapianti inoltre potrebbe rappresentare una soluzione per la disponibilità dei posti letto, una stringente definizione della distanza limite dalla Struttura Ospedaliera è inoltre necessaria per superare le resistenze dei pazienti e caregiver nonché per limitare le difficoltà della viabilità sarda.

1.2 Tempistiche del processo

La fase di programmazione del processo con la definizione della analisi SWOT, dei criteri di inclusione ed esclusione, del riconoscimento delle diverse responsabilità con conseguente modifica della SOP in funzione della procedura JACIE si calcola preveda un arco temporale di circa 50 giorni. In seguito la documentazione verrà presentata dalla Direzione Sanitaria di Presidio, Aziendale e Generale per approvazione i cui tempi possono essere previsti in 20 giorni circa. Dall’approvazione del processo da parte delle diverse componenti mediche e amministrative si calcola che sia possibile iniziare con il primo trapianto «outpatient» dopo circa 70 giorni in funzione di un training del personale infermieristico, la condivisione della «flow-chart» con tutti i Gruppi di lavoro della S.C di Ematologia coinvolti con le turnazioni di Degenza e l’approvazione da parte della Direzione Amministrativa di prestazioni aggiuntive riguardo l’attività infermieristica il Sabato e la Domenica al fine di non gravare di ulteriore attività le Degenze.

Dopo sei mesi dal primo trapianto è mandatoria una valutazione del processo in termine di numeri di trapianti effettuati, percentuale di riammissione e valutazione delle problematiche organizzative, al fine di apportare variazioni che possano rendere tale procedura maggiormente fruibile in termini di efficacia ed efficienza. La tempistica di valutazione dovrebbe richiedere circa 20 giorni.

Dopo un anno dal primo trapianto si valuteranno i risultati se corrispondenti a quelli attesi e preventivati al fine di proseguire con tale processo e apportare ulteriori aggiustamenti nella flow-chart

La gestione "outpatient" del paziente onco-ematologico sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali periferiche

(criteri di inclusione e riammissione, giornate di visita etc,) o sospenderlo per riprendere la modalità «inpatient» di tali procedure.

Flow-chart

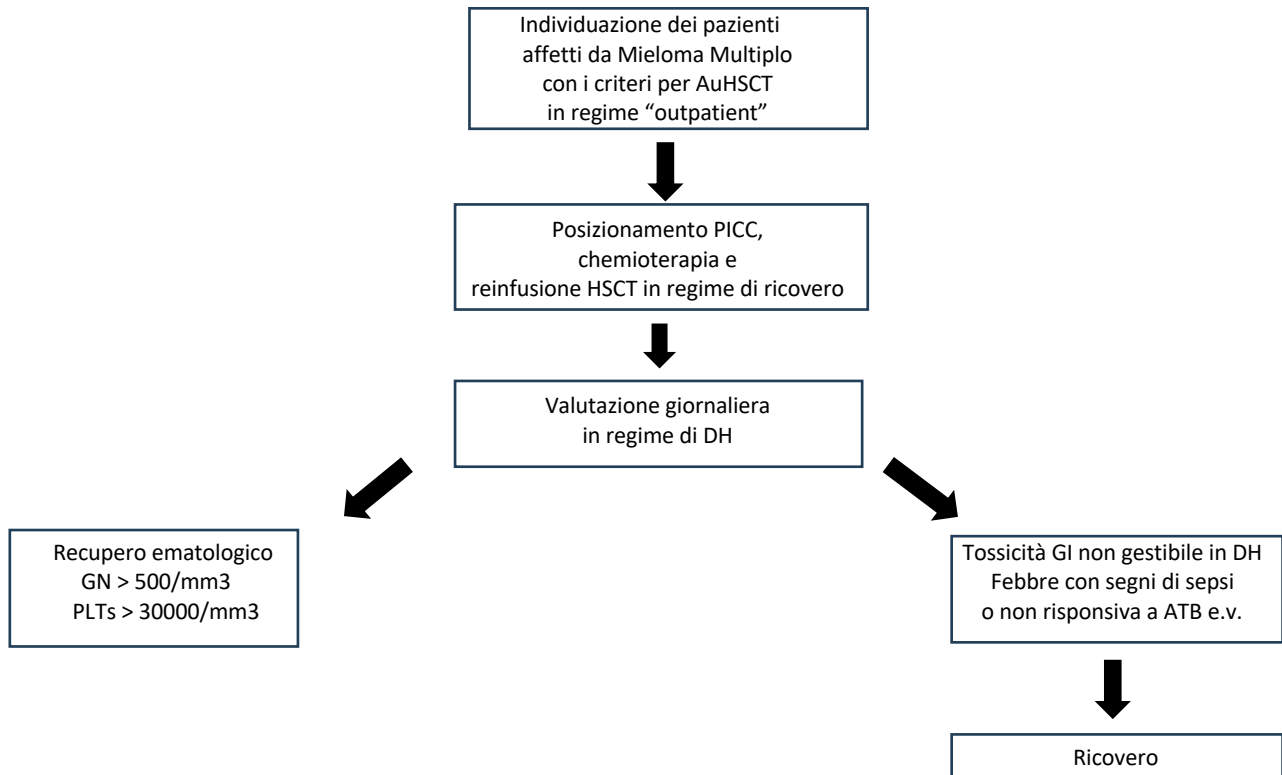


Tabella RACI

R = Responsible; A = Accountable;

C = Consulted; I = Informed

Cosa fare	Gruppo per la diagnosi e terapia delle gammopatie monoclonali	Gruppo trapianti	Infermieri DH	Gruppo Degenza Ordinaria e per Acuti
Individuazione pazienti affetti da MM candidati a AuHSCT «outpatient»	R	R	C	I
Posizionamento PICC, chemioterapia e reinfusione HSCT	R	I	C	n/a
Gestione quotidiana in regime di DH	R	I	R	I
Ricovero in caso di tossicità non controllabile o febbre con sepsi o non responsiva ad ATB e.v.	R	I	C	R

ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

Il processo di trapianto «outpatient» richiede l’apertura di due DRG distinti, il primo per il trapianto autologo e il secondo per supporto in regime di D.H. terapeutico.

Tale processo è sostanziale isocosto in quanto le procedure sono sviluppate in regime di degenza e D.H. negli orari quotidiani di attività del personale medico ed infermieristico.

Non sono richieste risorse e procedure aggiuntive rispetto alle procedure standard (idratazione, infusione di antibiotici, esami radiologici, consulenza specialistiche, valutazione infermieristica e medica globale).

L’ unica opzione di costi aggiuntivi sarebbe rappresentata, nel caso si decida in sede di discussione del progetto per una valutazione del paziente oltre che dal lunedì al venerdì (giorni di attività D.H.) anche il sabato e la domenica in orario 07.00 -14 -14.00 da parte del personale infermieristico in regime di prestazioni aggiuntive, con una spesa di circa 60 euro lordi l’ora per personale infermieristico. Il numero di infermieri interessati dovrà essere definito in base alla disponibilità.

In letteratura, nell’esperienza italiana, Dr Massimo Martino, Direttore del Centro Trapianti Midollo Osseo e Terapie Cellulari del GOM di Reggio Calabria, ha calcolato il costo dell’AuSCT in pazienti affetti da Mieloma Multiplo, utilizzando il metodo Activity-Based Costing (ABC), pari a € 28.615,15 e € 16.499,43, rispettivamente per l’AuSCT “inpatient” e “outpatient”. Se si considera che nella Regione Calabria il rimborso DRG per un trapianto autologo di cellule staminali periferiche è pari a circa di 60.000 euro, il risparmio di costo stimato per paziente è di 31.190,85 euro per la modalità “outpatient” e di 43.306,57 euro per la modalità “inpatient”.

RISULTATI ATTESI

Nella valutazione dei risultati si dovranno valutare i seguenti indicatori di processo:

1. Considerata l’epidemiologia delle nuove diagnosi di Mieloma Multiplo annuali effettuate presso la S.C. di Ematologia di Cagliari e l’applicazione dei criteri di inclusione alla procedura si possono ipotizzare circa 15 trapianti autologici “outpatient”;
2. Incremento del numero dei trapianti allogenici e introduzione di procedure di CAR-T cells per patologie linfoproliferative (da valutare in funzione dei tempi di approvazione regionale);
3. In funzione dei criteri di riammissione la procedura si può definire efficace e sicura se non si supera il 20% dei ricoveri per complicanze non gestibili in regime di D.H.;
4. Il tempo tra la fase di mobilizzazione e quella di trapianto non deve eccedere i 90 giorni
5. Valutazione della qualità di vita dei pazienti attraverso la distribuzione di questionari specifici (EORTC- QLQ c_30).

Per gli indicatori 1-3 e 4 la valutazione dei risultati dovrebbe avvenire annualmente ma semestralmente e’ mandatorio definire il trend dei ricoveri e delle complicanze, delle riammissioni ospedaliere e delle tempistiche tra mobilizzazione e trapianto.

La qualità della vita dei pazienti andrebbe valutata base-line, ai 30-60 e 90 giorni.

Il secondo parametro è di più difficile definizione temporale per la sua valutazione perché dipende dalla strutturazione del processo per terapie cellulari e dal coordinamento dei Centri Ematologici della Regione Sardegna per quanto riguarda le procedure allotrapiantologiche.

CONCLUSIONI

Le procedure trapiantologiche delle cellule emopoietiche periferiche, sia autologhe che allogeniche, rappresentano il «gold standard» per la terapia di numerose patologie onco-ematologiche. In particolare l' AuHSCT è indicato come terapia di intensificazione nel 45% circa dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo. Tale procedura è gravata da una percentuale di mortalità < 1%, una relativamente bassa incidenza di gravi tossicità extra-ematologiche e una breve fase di citopenia. Numerose esperienze italiane, europee nonché in USA e Canada hanno dimostrato la fattibilità di tale procedura in termini di efficacia, efficienza e sicurezza in regime «outpatient» secondo diverse modalità di sviluppo.

Il progetto di estendere tale modello di trapianto per i pazienti affetti da Mieloma Multiplo al C.T.M.O. nasce dalla necessità di una più fluida gestione delle procedure cellulari più complesse come AlloHSCT e, a breve, CAR-T cells (in quanto Centro unico regionale per tali terapie) attraverso l'esecuzione di trapianti gravati da una minore complessità assistenziale in regime misto di degenza/DH.

La valutazione SWOT ha mostrato come i punti di forza e opportunità rendono tale procedura fattibile nel Centro di Cagliari con minacce e punti di debolezza limitabili attraverso misure specifiche e mirate.

I risultati attesi sono valutabili come di impatto nella gestione dei trapianti in ambito Regionale.

E' necessaria una valutazione temporale almeno semestrale per valutare l'efficacia e la sicurezza del processo e limitare le problematiche che si possono presentare durante lo sviluppo dello stesso.

RIFERIMENTI NORMATIVI

NORMATIVA:

- 2024.08.07 Delibera 1125 ARNAS Approvazione Piano Aziendale per Accreditamento delle Strutture
- 2022 Delibera RAS 40-32 del 28.12.2022
- 2022 Delibera RAS 40-32 del 28.12.2022 - Allegato 1
- 2021.05.05_ REVISIONE ACCORDO STATO REGIONI REQUISITI MINIMI ORGANIZZATIVI-STRUTTURALI-TECNOLOGICI E LLGG ACCREDITAMENTO PT-csr-atto-rep-n-49-5mag2021
- 2017.08.08 Delibera 38-29 - Allegato 1_Rete Regionale Trapianti
- 2012.05.29 nota CNT.CNS.GITMO_ispezioni e misure di controllo nelle more si ASR

CRT SARDEGNA:

Modalità per l'attuazione delle linee di indirizzo ai sensi dell'Allegato B dell'ASR n 49 del 5 maggio 2021

Standard GMP.EDQM.ISO.JACIE.ISO:

- DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004 "sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"
- DIRETTIVA 2006/86/CE DELLA COMMISSIONE del 24 ottobre 2006 "che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio 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"
- ACCORDO 10 luglio 2003. Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)». ULTIMO ACCESSO 14/09/19
<https://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/testi/10016dl.htm>
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191. "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione,

l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"

- Legge 21 ottobre 2005, n. 219. " Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati "
- Ministero della Salute. PIANO ONCOLOGICO NAZIONALE 2010/2012. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/phPrimoPianoNew.jsp?id=264>
- DECRETO LEGISLATIVO 14 agosto 1996, n. 493 Attuazione della direttiva 92/58/CEE concernente le prescrizioni minime per la segnaletica di sicurezza e/o di salute sul luogo di lavoro (G.U. 23 settembre 1996, n. 223, suppl. ord.).
- DECRETO LEGISLATIVO 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"

BIBLIOGRAFIA

1. *Multiple Myeloma Outpatient Transplant Program in the Era of Novel Agents: State-of-the-Art.* Martino M. et al. *Frontiers in Oncology* - November 2020, Volume 10. doi: 10.3389/fonc.2020.592487
2. *Italian consensus conference for the outpatient autologous stem cell transplantation.* Martino M. et al. *Expert Rev Hematol.* 2016 Apr 18:1-12. doi:10.1038/bmt.2016.79
3. *Very Low Rate of Readmission after an Early Discharge Outpatient Model for Autografting in Multiple Myeloma Patients: An Italian Multicenter Retrospective Study.* Martino M. et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1026e1032. doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.027
4. *A Comparative Assessment of Quality of Life in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation Through an Outpatient and Inpatient Model.* Martino M. et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (2018) 608–632. doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.09.021

SITOGRAFIA

