

SUGGERIMENTI PRATICI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI NELLA SECONDA PANDEMIA

Abbiamo raccolto in sintesi le misure di gestione elaborate dalla esperienza di alcuni dei nostri Centri di Ematologia che stanno affrontando le esigenze di continuità dell'attività nell'ambito soprattutto dell'ematologia oncologica (leucemia acute e croniche, linfomi e mieloma) anche con necessità di approcci di terapia intensiva, trapianto e CAR-T a fronte della nuova pandemia da SARS-Cov-2. Queste misure tengono anche conto di alcuni suggerimenti pervenuti dal Ministero della Salute, dall'EBMT (European Bone Marrow Transplantation society) e dalla letteratura disponibile. Il nostro breve documento è un aggiornamento del vecchio e non è stato prodotto con la metodologia di una linea guida, ma vuole essere un insieme di suggerimenti delle società scientifiche per cercare di essere utili ai pazienti e alla comunità degli ematologi italiani. Il paziente ematologico in Italia ha avuto una mortalità nella prima fase della pandemia pari al 38%, 42 volte superiore alla mortalità della stessa patologia osservata nello stesso periodo del 2019 (Lancet Haematology 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798473/>). Il dato è in linea con la casistica spagnola (Journal of Hematological Oncology 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032660/>). Attualmente, siamo nel contesto di una importante ripresa della pandemia con un approccio sanitario più organizzato al problema Covid-19, ma senza efficaci terapie specifiche per i pazienti immuno compromessi.

Facendo una sintesi di tutte le opinioni che abbiamo ricevuto dagli ematologi italiani possiamo dire che l'obiettivo generale condiviso nella nostra comunità professionale è la garanzia del mantenimento delle cure ematologiche durante la pandemia in quanto terapie salvavita e la sicurezza degli operatori sanitari.

In particolare, si ritiene di massimo rilievo la realizzazione di un livello di protezione dell'ambiente con **obiettivo "COVID-19 free" del personale sanitario negli Ambulatori, nei Day Hospital e nelle Unità cliniche di Degenza di Ematologia e di Trapianto e dei pazienti nel loro ambiente ospedaliero e se possibile familiare e lavorativo.**

Misure per i pazienti:

1. Percorso dei pazienti ambulatoriali asintomatici

I pazienti devono essere allertati di non accedere all'Ospedale in caso di sintomi Covid-19, e seguire le indicazioni Istituzionali. Entrando in Ematologia, solo dopo una accurata anamnesi circa potenziali sintomi o contatti Covid-19, disinfettano le mani ed utilizzano la mascherina chirurgica. In sala di attesa (organizzata secondo le regole Istituzionali) stanno a minimo un metro di distanza. Gli accompagnatori non hanno accesso all'area ambulatoriale,

se non in caso di pazienti non autonomi. I medici visitano con mascherina chirurgica o meglio FFP2 (se disponibile), guanti monouso e visiera od occhiali nel caso di pazienti con tosse. I dispositivi di protezione individuale dovranno ovviamente seguire anche le eventuali regole del singolo ospedale e le disponibilità.

2. Definizione di percorsi separati per pazienti ambulatoriali paucisintomatici (cefalea, anosmia, ageusia, nausea, diarrea, mialgie, astenia) o con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie (rinorrea, faringodinia, tosse, dispnea) o febbrili.

Devono venire in ospedale solo se strettamente necessario. Tali casi devono essere rintracciati con attenzione. Pertanto, è utile contattare i pazienti il giorno prima del controllo ambulatoriale per accertarsi della presenza/assenza di sintomi, in modo da poter evitare visite non strettamente necessarie o pre-allertare l'attivazione di percorsi dedicati in caso di necessità. E' inoltre opportuno eseguire un ulteriore triage all'ingresso dell'Ematologia per identificare fin da subito i casi sospetti, che dovrebbero essere avviati direttamente ad un percorso dedicato secondo le regole Istituzionali.

Per tutti i pazienti è obbligatorio l'igiene delle mani e indossare la mascherina chirurgica come sopra. In area ambulatoriale, qualora possibile, è indicato identificare un locale arieggiabile per il temporaneo isolamento di pazienti sospetti per COVID. Vale la regola di non far restare a lungo in ospedale pazienti sospetti o asintomatici con riscontro positivo del tampone naso-faringeo. Dopo la valutazione medica, se i pazienti hanno sintomi modesti, vengono rimandati in autoisolamento a domicilio in attesa dell'esito del tampone e della successiva decisione clinica. A seguire, è auspicabile creare un percorso di contatto telefonico o di telemedicina quotidiano con i pazienti positivi o sospetti in ausilio o meglio in collaborazione con medico di medicina generale. Il medico visita i pazienti sospetti con le protezioni individuali (doppi guanti, FFP2 o FFP3, occhiali o visiera o maschera facciale, camice idrorepellente monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). I pazienti sospetti vanno visitati in un ambulatorio dedicato o dopo aver visitato tutti i pazienti asintomatici. Tali locali andranno poi sanificati.

In questo momento di particolare diffusione del contagio va auspicata la sanificazione regolare dell'area DH e ambulatoriale.

3. Pazienti ricoverati con sospetto di infezione in atto delle vie respiratorie.

Tutti i pazienti sospetti vengono ricoverati in un'area di sorveglianza dedicata in attesa dell'esito del tampone come pianificato dall'Azienda di appartenenza. E auspicabile che quest'area non sia in Ematologia o nel caso che sia in stanza singola possibilmente con locale filtro antecedente.

Qualora il sospetto sia già ricoverato in Ematologia dovrà utilizzare mascherine chirurgiche in stanza singola fino all'esito del tampone naso-faringeo. Si invita il personale sanitario a ridurre all'essenziale le valutazioni cliniche e a seguire le linee guida ministeriali di protezione (doppi guanti, mascherina FFP2 o FFP3, occhiali o maschera facciale, camice idrorepellente monouso, sovrascarpe e cuffia monouso). Una volta diagnosticata l'infezione il paziente deve essere trasferito nei reparti COVID preposti. E' utile ripetere il tampone nel

paziente COVID negativo che non migliora o peggiora dopo 72 h dal cambio di terapia senza altri isolamenti che giustificano il peggioramento (sono descritti casi di COVID con primo tampone negativo, sono anche descritti casi con tamponi negativi e BAL positivo). Diamo indicazione ad una stretta collaborazione con l'infettivologo.

Ricordiamo infine anche che il paziente ematologico guarito dal Covid-19, può trasmettere l'infezione per un tempo che non è ancora del tutto chiaro e potrebbe essere ben oltre le due settimane quindi alla scomparsa dei sintomi clinici va sempre ripetuto il tampone.

4. Pazienti asintomatici da ricoverare in degenza per terapia o trapianto.

Ad ogni ciclo, i pazienti con indicazione al ricovero per indagini diagnostiche, terapia o trapianto verranno ricoverati solo se eseguito tampone recente (massimo entro 72 ore, con isolamento fiduciario e senza sintomi Covid-19) con esito negativo. Si consiglia di trasferire pazienti da altri ospedali o reparti solo se con tampone faringeo recente negativo. Ricordiamo che il tampone ha una sensibilità che oscilla tra il 50 ed il 70% e quindi la sua negatività non significa certezza dell'assenza della infezione nei giorni successivi. I tests sierologici nei pazienti ematologici che fanno terapie linfocitopenizzanti sono poco utili per la scarsa risposta anticorpale, in particolare in tutti i cicli che contengono anticorpi anti CD20. Da considerare l'utilizzo anche dei tamponi antigenici che sono molto rapidi nel fornire l'esito con una sensibilità di poco inferiore a quelli molecolari.

5. Pazienti asintomatici che devono fare terapie ambulatoriali o di day hospital

I pazienti con indicazione a programmi di cura in DH dovranno avere un tampone recente (massimo entro 72 ore, con isolamento fiduciario e senza sintomi Covid-19 - utile formalizzare in un questionario) con esito negativo. Nel momento della attuale importante ripresa dei contagi, si ritiene opportuno organizzarsi per poter eseguire un tampone prima di ogni ciclo di terapia in DH: questo ha lo scopo di identificare i casi positivi asintomatici e poterli isolare opportunamente. Sempre importante e obbligato è il monitoraggio anamnestico stretto dei sintomi Covid-19. I tests sierologici nei pazienti ematologici che fanno terapie linfocitopenizzanti sono poco utili per la scarsa risposta anticorpale, in particolare in tutti i cicli che contengono anticorpi anti CD20.

Misure per i parenti/caregivers

In ospedale, deve essere mantenuto il divieto di accesso a visitatori esterni per i ricoverati e per gli accompagnatori dei pazienti ambulatoriali e di Day Hospital. Nelle sale di attesa gli eventuali accompagnatori delle persone non autosufficienti seguono queste regole: 1. essere asintomatici, 2. avere la mascherina chirurgica, 3. avere mani lavate e disinfettate, 4. distanziamento di almeno un metro tra le persone. Sarebbe auspicabile comunque, qualora possibile, farli sostare fuori dalle aree di cura.

Misure per gli operatori sanitari e per gli amministrativi che hanno contatti con i pazienti

In molte ematologie d'Italia si stanno facendo dei tamponi periodici (ogni due settimane) agli operatori sanitari. Noi crediamo che questo approccio debba essere perseguito con lo scopo di non contagiare i pazienti, ridurre la diffusione della epidemia tra i sanitari e quindi sul territorio. Mantenere il personale Covid-19-free consente inoltre di poter continuare a curare i pazienti. Non tutte le Regioni hanno le stesse regole anche se per noi professionisti sarebbe fortemente auspicabile la uniformità dei criteri. L'OMS di recente e molti lavori scientifici sottolineano il ruolo importante nella diffusione della infezione da parte degli asintomatici. In questo contesto va considerata la particolare fragilità dei nostri pazienti che non possono certo essere paragonati alla popolazione generale. Il monitoraggio periodico del personale può anche essere fatto con i tamponi antigenici e non solo molecolari come da recenti suggerimenti del ministero della salute.

E' molto difficile in presenza di poche evidenze scientifiche robuste dare dei suggerimenti e quindi verranno fatte delle proposte basate sulle conoscenze attuali della sierologia e della replicazione virale nelle vie respiratorie. Sebbene vari studi indichino il ruolo dei soggetti asintomatici o pre-sintomatici nel trasmettere la infezione non è noto quanto un soggetto asintomatico con tampone positivo possa essere infettante se applica le misure di prevenzione e se il paziente è protetto da mascherina, igiene delle mani e quando possibile distanziamento. Una casistica italiana riporta che su 438 test sierologici rapidi effettuati in 234 operatori sanitari asintomatici o paucisintomatici, il 9.4% dei test risultava positivo (5.7% negli asintomatici e 27.5% nei paucisintomatici). Di questi pazienti positivi, il 32% aveva anche un tampone positivo ed era quindi potenzialmente infettante sebbene inconsapevole (Hemasphere 2020).

Le indicazioni che abbiamo condiviso sono:

1. Tutti gli operatori anche con sintomi lievi dovrebbero fare subito il tampone ed essere tolti dal servizio fino all'esito
2. Tutti gli operatori sanitari dovrebbero entrare in un programma di monitoraggio del tampone almeno ogni due settimane.
3. I pazienti devono sempre indossare la mascherina chirurgica durante la visita degli operatori sanitari.

Contatti di casi accertati

Per questa punto, consigliamo di seguire le indicazioni Istituzionali che coinvolgono la Medicina del Lavoro dei singoli Ospedali.

Vaccinazioni

Si suggerisce di effettuare piano vaccinale per Influenza e Pneumococco, come da regole Ministeriali.

Telemedicina

Vanno senza dubbio incentivate delle forme di telemedicina o teleconsulto che però dovrebbero prevedere delle piattaforme omogenee tra i vari ospedali e dovrebbero prevedere dei meccanismi amministrativi che regolino questa attività in quanto durante la prima fase della pandemia è stata impropriamente svolta via telefono o email. Si raccomanda pertanto di implementarla in collaborazione con le strutture deputate (ICT e direzione sanitaria) nel proprio ospedale.

Rivalutazione dei programmi terapeutici

In particolare per le procedure di trapianto, CAR-T e di trattamento intensivo aplastizzante, si invita a considerare su base individuale il rapporto rischio-beneficio e l'eventuale dilazionabilità delle procedure, in linea con il documento dell'EBMT.

In assenza di studi, è di fatto impossibile dare suggerimenti per l'inizio di una terapia citoriduttiva in un paziente ematologico Covid-19 positivo. L'ematologo curante dovrà prendere le decisioni che richiede più opportune. Riteniamo di suggerire la valutazione delle sessioni dedicate sui siti delle Società di Ematologia Europea EHA ed Americana ASH. Consigliamo come strategia globale di continuare a fornire ai pazienti ematologici la terapia più efficace in un regime di massima sicurezza. I dati dello studio italiano non documentano che la terapia (chemioterapia e non) abbia un effetto certamente negativo sulla sopravvivenza dei pazienti che si ammalano di Covid-19. E' sicuramente da valutare il potenziale ruolo molto immunosoppressivo della chemio-immunoterapia. Nella scelta di trattare il paziente va anche considerato che in caso di COVID-19 severo o critico le opzioni terapeutiche sono ancora molto limitate ed il remdesivir non è disponibile in tutte le infettivologie italiane.

Ultime indicazioni per i pazienti da trapiantare del CNT.

- 1) iniziare il condizionamento del ricevente solo dopo aver acquisito l'unità di CSE – nel caso di donatore MUD estero se la policy del registro di origine lo consente - e crioconservare le cellule del donatore, familiare e non familiare, al momento del loro arrivo presso il Tissue Establishment;
- 2) identificare sempre una fonte di CSE (da familiare, da non familiare adulto o unità di sangue cordonale) come possibile back up nel caso il primo donatore selezionato non sia disponibile;
- 3) nello specificare la dose cellulare richiesta, tenere conto di una possibile perdita di cellularità dovuta alla manipolazione e crioconservazione.

Nel caso in cui si opti per l'utilizzo di prodotto a fresco, oltre ad essere obbligatoria la presenza di un donatore di back up (autologo, familiare o MUD) si raccomanda di sollecitare il donatore selezionato alla massima attenzione in termini di prevenzione del contagio, rafforzando le misure di cautela e sorveglianza dello stesso.

In conclusione, occorre avere un atteggiamento molto attento a cercare la potenziale infezione prima o durante la terapia. Al tempo stesso bisogna cercare di mantenere il più possibile operative le nostre Ematologie visto che molti dei nostri pazienti sono sottoposti a trattamenti che sono in grado di guarire la loro malattia o dare delle lunghe sopravvivenze.

Come SIE abbiamo aggiornato con GITMO e FIL questo documento e pur consapevoli delle potenziali lacune e delle aree di incertezza speriamo che possa esservi di supporto nel lavoro quotidiano.

Un caro saluto e un augurio di buon lavoro in questi tempi molto difficili.

Paolo Corradini

Fabio Ciceri

Francesco Merli

Francesco Passamonti