

# RUOLO DELL'INFERMIERE NEL MONITORAGGIO DELLE TERAPIE ORALI: IMMUNOSOPPRESSORI E TERAPIE MIRATE ORALI

Margherita Venturini

Infermiera Centro Trapianti e Terapie Cellulari-Clinica Ematologica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

22 gennaio 2016

# TERAPIE MIRATE ORALI e IMMUNOSOPPRESSORI

## TERAPIE MIRATE ORALI (Imatinib, Dasatinib, Ibrutinib)

- Maggiore efficacia e tollerabilità
- Semplicità di somministrazione
- Assunzione a domicilio

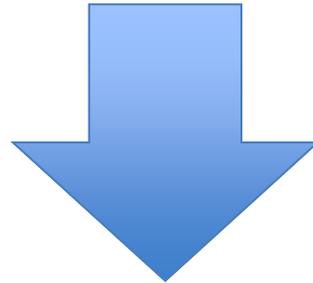
## IMMUNOSOPPRESSORI (CsA, FK506, MMF)

- Dosaggio regolato secondo il reale effetto immunosoppressivo ottenuto

- **Trattamenti indispensabili e salvavita, continuativi e di durata prolungata**
- **Necessitano di aderenza terapeutica**

# **MONITORAGGIO DEI PAZIENTI**

**MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO**



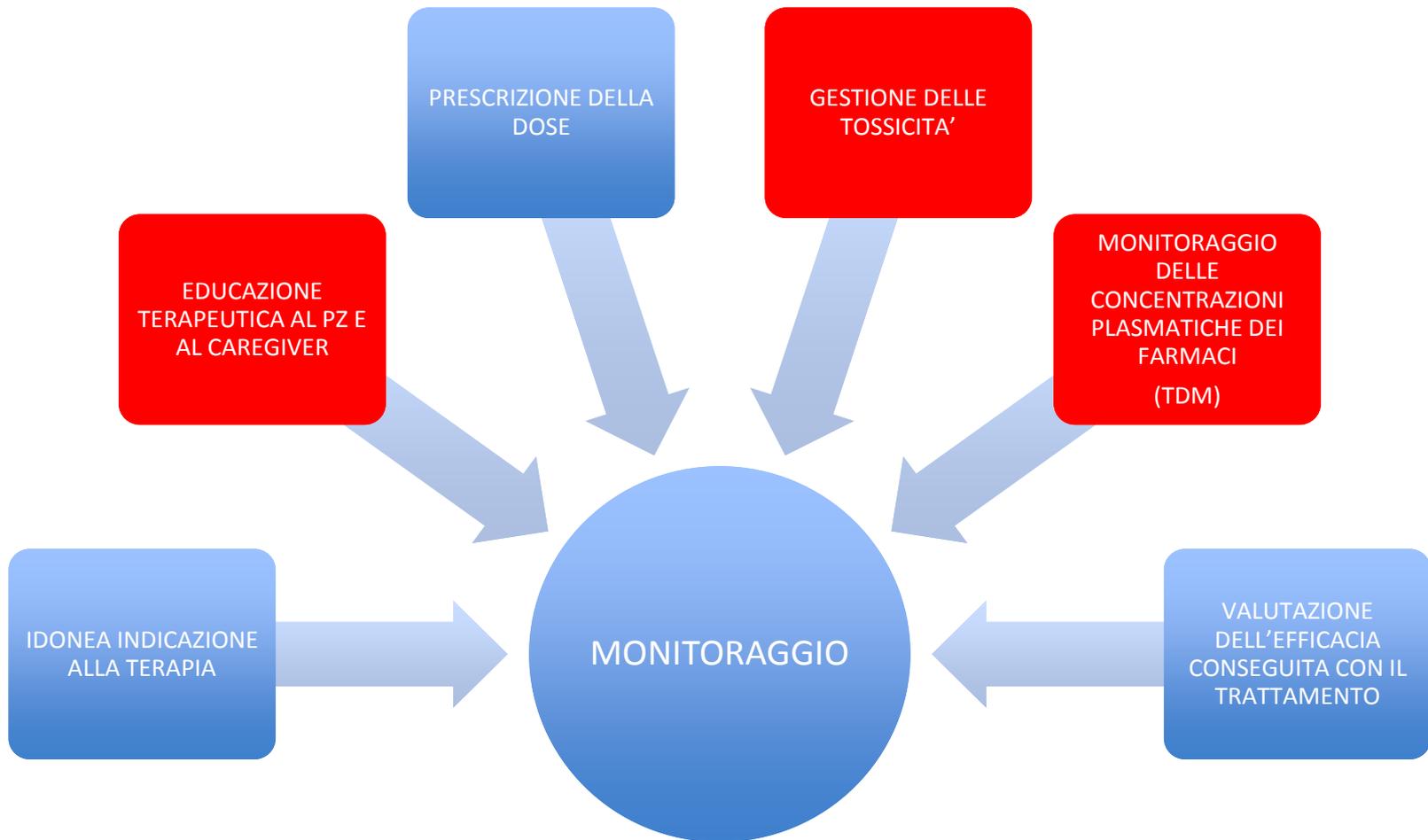
**MAGGIORE ADERENZA ALLA TERAPIA**

**OTTIMIZZAZIONE DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA**

**RIDUZIONE AL MINIMO DEI RISCHI ASSOCIATI ALLA  
TERAPIA**

# MONITORAGGIO DEI PAZIENTI

## -Il ruolo dell'infermiere-



# EDUCAZIONE TERAPEUTICA AL PAZIENTE E AL CAREGIVER

- “E’ essenziale che l’infermiere che si occupa di trapianti sia preparato **nell’arte dell’educazione**, ovvero che abbia:
- le capacità di accertamento dei bisogni educativi del paziente abbinate alla abilità di insegnare in base alle necessità del momento,
  - la competenza di educare con una base di conoscenze profonde,
  - l’abilità di insegnare contenuti complicati,
  - la flessibilità per adattarsi alla complessità del cambiamento dei contenuti in base alle necessità dei pazienti,
  - il comfort di fronte a contenuti sfidanti”

(Cooke et al., 2012)



**AUTOGESTIONE**

**EDUCAZIONE TERAPEUTICA**

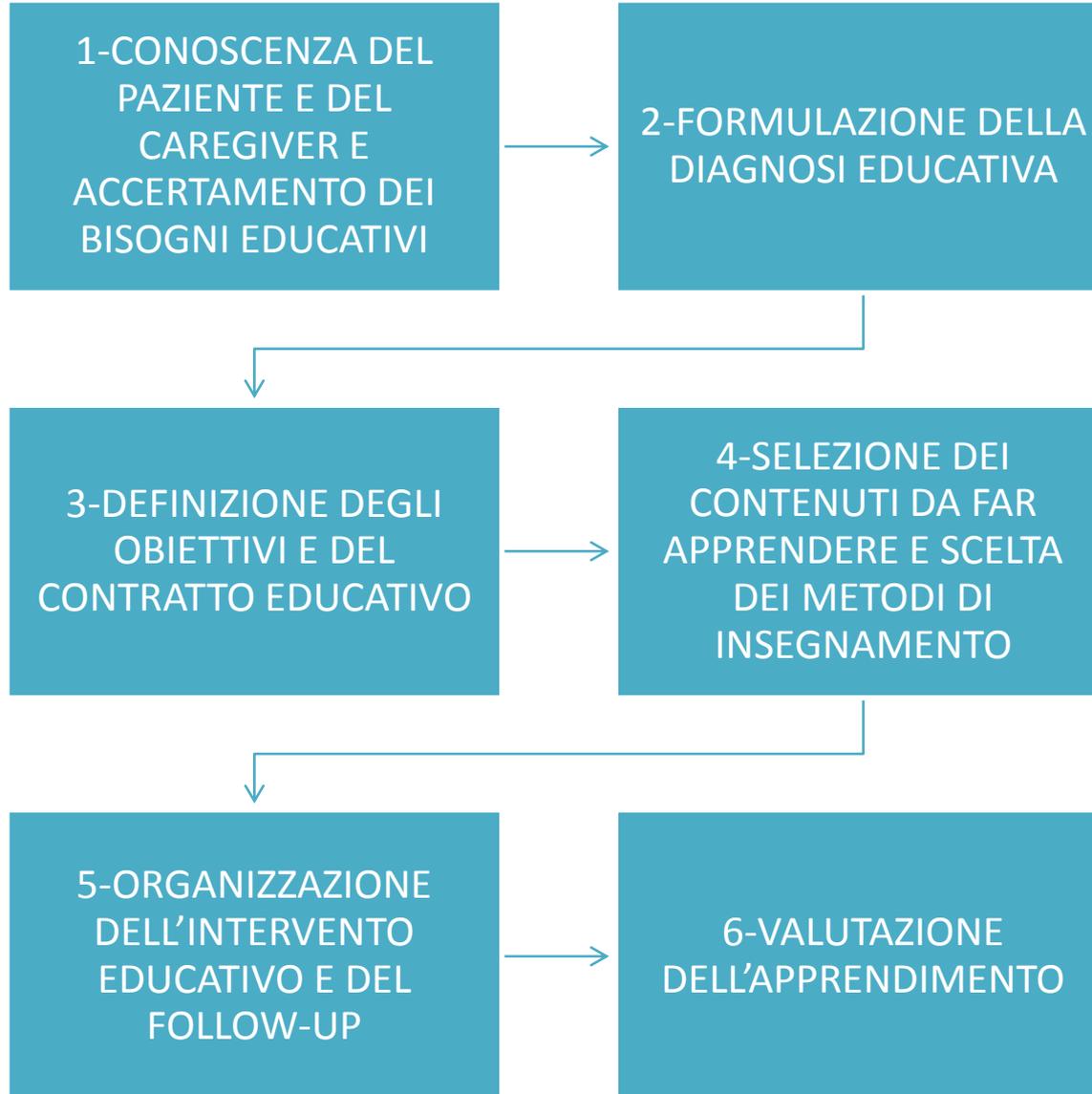
**ISTRUZIONE**

**INFORMAZIONE**

**INSIEME DI ATTIVITÀ DI  
SENSIBILIZZAZIONE, INFORMAZIONE,  
EDUCAZIONE ED AIUTO PSICOLOGICO  
E SOCIALE AL PAZIENTE E AL CARE  
GIVER, BASATE SU UN PROCESSO  
CONTINUO E INTEGRATO  
NELL'ASSISTENZA SANITARIA ED  
INFERMIERISTICA.**

(Coleman MT & Newton KS , 2005)

# FASI del PROCESSO EDUCATIVO



# CONTENUTI DA FAR APPRENDERE

GIUSTI TEMPI, DOSAGGI,  
FREQUENZA E MODALITA' DI  
ASSUNZIONE DELLA TERAPIA, COSA  
FARE IN CASO DI DOSI DIMENTICATE

EFFETTI COLLATERALI E INTERVENTI  
ATTI A LIMITARLI

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI O  
ALIMENTI

SEGNALARE IMMEDIATAMENTE AL  
TEAM CLINICO-ASSISTENZIALE  
L'INCAPACITA' DI ASSUMERE IL  
FARMACO A CAUSA DI EFFETTI  
COLLATERALI GASTROINTESTINALI

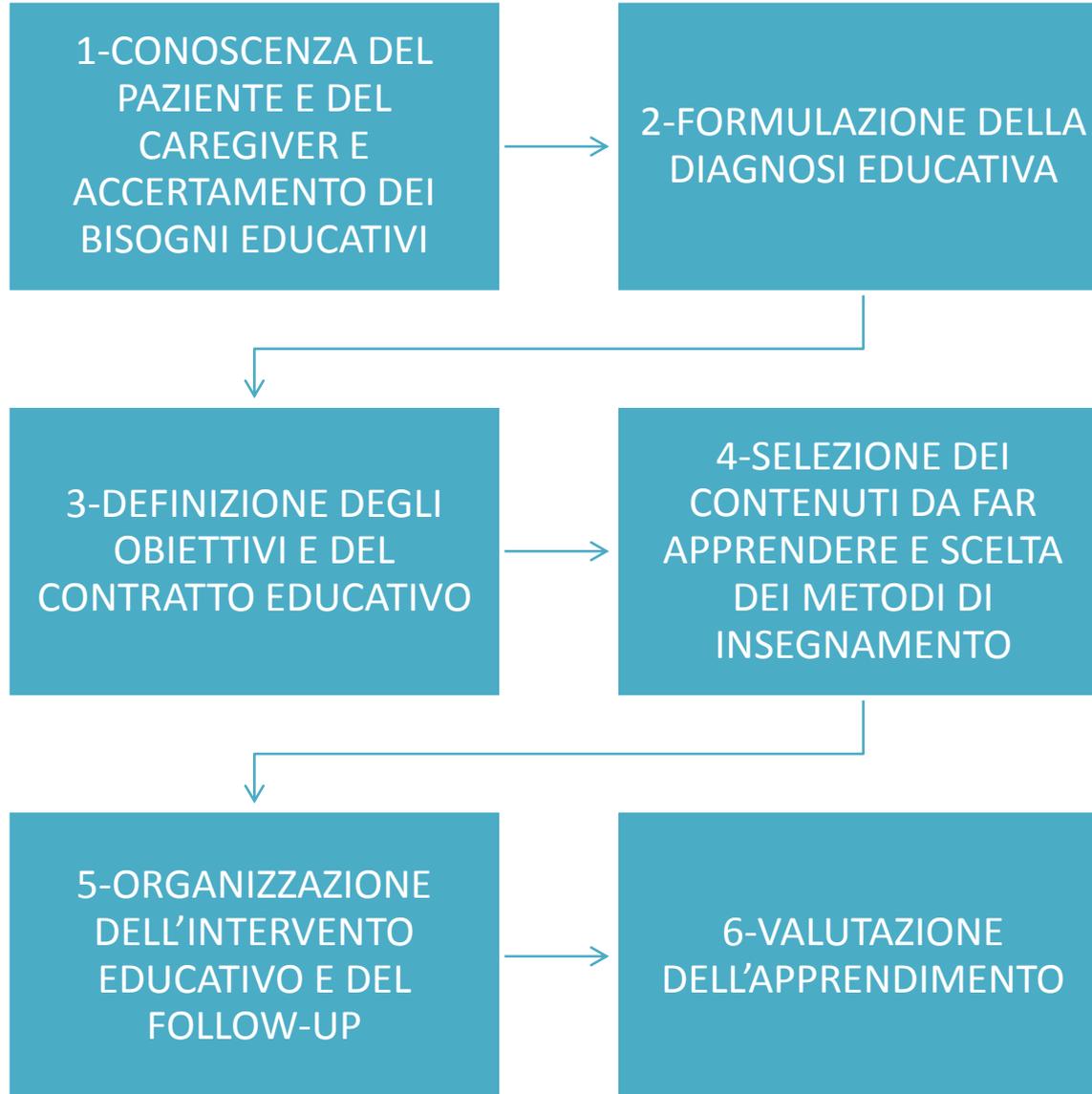
SEGNALARE AI PROFESSIONISTI  
SANITARI SE SI INTRAPPRENDONO  
NUOVI TRATTAMENTI  
FARMACOLOGICI (ANCHE PER I  
"FARMACI DA BANCO")

AVVISARE IL PERSONALE SANITARIO  
SE SI ASSUMONO MEDICINALI  
NATURALI E PRODOTTI A BASE DI  
ERBE (AD ESEMPIO L'HYPERICUM  
PERFORATUM O ERBA DI SAN  
GIOVANNI RIDUCE ATTIVITA' DEGLI  
INIBITORI)

FARMACO	SCHEMA POSOLOGICO	DIGIUNO	TEMPI DOSAGGI	INTERAZIONE CON ALTRI FARMACI	INTERAZIONE CON ALIMENTI
<b>CsA</b>	Due volte al giorno	NO	Le dosi vanno assunte con 12 ore di distanza	Farmaci che inibiscono o stimolano citocromo P450	succo di pompelmo e altri frutti noti per inibire l'CPY3A4
<b>FK506</b>	Due volte al giorno	SI	Come CsA	come CsA	come CsA
<b>IMATINIB</b>	Una volta al giorno	NO	con il pasto	Warfarin, antiacidi, antibiotici, antidiabetici, preparati a base di ferro, farmaci per il controllo dell'ipertensione, farmaci antiaritmici, antinfiammatori	succo di pompelmo e altri frutti noti per inibire l'CPY3A4 (arance amare, papaya, mirtillo rosso e melograno) spezie (noce moscata) liquirizia prodotti integratori alimentari a base di erbe (ginseng, echinacea e ginko)
<b>IBRUTINIB</b>	Una volta al giorno	assunzione con tanta acqua	In qualunque momento	Come Imatinib tranne warfarin	come Imatinib

(Mitchell, 2001; Agenzia del farmaco)

# FASI del PROCESSO EDUCATIVO



# VALUTARE L'ADERENZA TERAPEUTICA

## QUALI STRUMENTI?

- DIARI E SCHEDE  
DI  
MONITORAGGIO
- MORISKY SCALE

MMAS-4
1) Do you ever forget to take your medicine?
2) Are you careless at times about taking your medicine?
3) Sometimes if you feel worse when you take the medicine, do you stop taking it?
4) When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24:67-74.

**Morisky Medication Adherence Scales: MMAS-4 and MMAS-8**

MMAS-4	MMAS-8
1) Do you ever forget to take your medicine?	1) Do you sometimes forget to take your pills?
2) Are you careless at times about taking your medicine?	2) People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your medicine?
3) Sometimes if you feel worse when you take the medicine, do you stop taking it?	3) Have you ever cut back or stopped taking your medicine without telling your doctor because you felt worse when you took it?
	4) When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine?
	5) Did you take all your medicine yesterday?
4) When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?	6) When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medicine?
	7) Taking medicine every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan?
	8) How often do you have difficulty remembering to take all your medicine? <input type="checkbox"/> A. Never/rarely <input type="checkbox"/> B. Once in a while <input type="checkbox"/> C. Sometimes <input type="checkbox"/> D. Usually <input type="checkbox"/> E. All the time

Adherence	MMAS-4 Score	MMAS-8 Score
High Adherence	0	0
Medium Adherence	1-2	1-2
Low Adherence	3-4	3-8

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24:67–74.

# GESTIONE DELLA TOSSICITA'

PREVENZIONE  
DELLE  
COMPLICANZE

IDENTIFICAZIONE  
PRECOCE DELLE  
COMPLICANZE

TRATTAMENTO  
DELLE  
COMPLICANZE

# IDENTIFICAZIONE PRECOCE COMPLICANZE (I)

FARMACO	EFFETTI COLLATERALI	ASSESSMENT CLINICO-ASSISTENZIALE/self-assessment
CsA	Ipertensione, tossicità renale, irsutismo, ipokalemia o iperkalemia, ipomagnesemia, flushing, parestesie, tremori, porpora trombocitopenica, iperplasia gengivale	Monitorare emocromo, creatinina, azoto ureico, magnesio e potassio. Monitorare la P.A.
FK506	Nefrotossicità, neurotossicità, ipomagnesemia, iperkalemia, peggioramento dell'iperglicemia, ipertensione, irsutismo, ipercolesterolemia, iperplasia gengivale	Monitorare emocromo, creatinina, azoto ureico, magnesio, potassio, glucosio e colesterolo. Monitorare la P.A., il dolore/prurito neuropatico (DN4- Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire)
MMF	Mielosoppressione, ipertensione, tremore, diarrea, nausea e vomito, ipokalemia o iperkalemia, ipofosfatemia	Monitorare emocromo, funzionalità epatica (transaminasi e bilirubina). Monitorare la P.A., la diarrea (WHO)

# IDENTIFICAZIONE PRECOCE COMPLICANZE (II)

FARMACO	EFFETTO COLLATERALE	ASSESSMENT CLINICO-ASSISTENZIALE/self-assessment
IMATINIB	Mielosoppressione, edema, nausea, vomito, crampi muscolari, dolore muscoloscheletrico, diarrea, eruzione cutanea, astenia e dolore addominale	Monitorare emocromo. Monitorare il dolore (NRS), la nausea e il vomito
IBRUTINIB	Trombocitopenia, diarrea, ecchimosi, neutropenia, anemia, infezioni del tratto respiratorio superiore, astenia, mialgia e algie ossee, eruzione cutanea, piressia, costipazione, edema periferico, artralgia, stomatite, sinusite e vertigini	Monitorare emocromo. Monitorare eventuali segni/sintomi di infiammazione, il dolore (NRS), la stomatite (WHO), diarrea (WHO)

(Mitchell, 2001; Breccia et Alimena, 2013)

# GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

SINTOMO	GESTIONE
Eruzioni cutanee	Utilizzo di crema topica a base di idrocortisone, oppure creme steroidee più potenti o anti-istaminici.
Stipsi	Maggior consumo di frutta e verdura. Valutare eventuali lassativi
Diarrea	Idratazione e assunzione integratori di sali minerali, dieta povera di scorie, di cibi grassi e derivati del latte e di bevande nervine come tè e caffè, eventuale somministrazione di antidiarroici, monitoraggio del peso, eventuale sospensione o riduzione del farmaco.
Pirosi gastrica	Evitare la sovralimentazione, evitare cibi speziati e ridurre caffeina e alcool. Gli antiacidi devono essere somministrati due ore prima o due ore dopo gli inibitori.
Astenia	Correggere l'anemia, se possibile. Spesso risulta utile una moderata attività fisica regolare, iniziando con gradualità. Potrebbe essere necessario un breve riposo diurno.
Nausea e vomito	Somministrazione antiemetici, interventi non farmacologici (agopuntura, radice di zenzero), evitare che la persona venga sottoposta a stimolazioni olfattive, ottiche e gustative spiacevoli.

# **MONITORAGGIO TERAPEUTICO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DEI FARMACI (TDM-Therapeutic Drug Monitoring)**

Il dosaggio degli immunosoppressori viene stabilito in base alla loro concentrazione ematica e deve rispettare un determinato range (100-400 ng/mL per CsA, 5-20 ng/mL per FK506) per garantire l'efficacia terapeutica e per ridurre la tossicità.

I livelli ematici degli immunosoppressori sono influenzati da diversi fattori: interazioni con altri farmaci e con il cibo.

# ESECUZIONE DEL PRELIEVO PER TDM

- I prelievi devono essere eseguiti in relazione all'orario di somministrazione del farmaco.
- I prelievi  $C_{min}$  devono essere eseguiti entro 5-10 min prima della somministrazione, i  $C_{max}$  dopo 30 minuti la fine dell'infusione se per via ev, 2 ore dopo la somministrazione se per via orale.

# MONITORAGGIO TERAPEUTICO degli IMMUNOSOPPRESSORI (TDM-Therapeutic Drug Monitoring)

FARMACO	QUANDO DOSARE?
Ciclosporina (CsA)	Dosare il farmaco 5 min prima della somministrazione, sia orale che endovenosa, su specifica richiesta è possibile un prelievo 2 ore dopo la fine della somministrazione del farmaco per via orale o 30 minuti dopo la somministrazione per via endovenosa
Tacrolimus (Tac; FK506)	Dosare il farmaco 5 min prima della somministrazione, sia orale che endovenosa
Micofenolato mofetil	Viene dosato raramente (somministrazione a dosi fisse) Dosare 5 min prima della somministrazione del farmaco, e a 30, 75 minuti e 2, 4, 6, 8, 12 ore dalla fine della somministrazione



## Falsely elevated cyclosporin and tacrolimus concentrations over prolonged periods of time due to reversible adsorption to central venous catheters

Charlotte Hacker<sup>a</sup>, Mareike Verbeek<sup>b</sup>, Heike Schneider<sup>a</sup>, Werner Steimer<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany

<sup>b</sup> III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 December 2013

Received in revised form 12 February 2014

Accepted 27 February 2014

Available online 11 March 2014

#### Keywords:

Therapeutic drug monitoring

Cyclosporine A

Tacrolimus

Catheters

Adsorption

Blood sampling

### ABSTRACT

Falsely elevated concentrations of immunosuppressants can be caused by reversible adsorption to central venous catheter (CVC) systems. If undetected, this may lead to dose reduction resulting in underdosage which may even entail graft-versus-host disease or organ rejection. We analyzed the adsorption and release for cyclosporine A (CsA) and tacrolimus (Tac) *in vitro* and *in vivo*. Four types of CVCs were examined *in vitro*: two made from polyurethane (PU), one from silicone and one from PU with an incorporated silver ion-based antimicrobial agent. All 26 CVCs analyzed *in vitro* showed significant reversible adsorption of CsA ( $n = 13$ ;  $p = 0.001$ ) and Tac ( $n = 13$ ;  $p = 0.001$ , Wilcoxon signed rank test). Immediately after infusing the drugs, the mean concentrations of 6420 ng/mL of CsA and 250 ng/mL of Tac were measured. Flushing with NaCl lowered the drug release. Besides, blood samples of fifteen patients were taken simultaneously from all lumina of the CVC and via venipuncture. The samples from contaminated lumina showed the mean elevations by a factor of 11 for CsA ( $n = 12$ ) and 89 for Tac ( $n = 3$ ). Blood sampling for immunosuppressant monitoring should thus never be performed from lumina previously used for infusing the drug even after prolonged periods of time and extensive rinsing.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 5. Conclusion

Catheter lumina used for immunosuppressant infusion should never be utilized for blood sampling even after rinsing with high volumes of other fluids and discarding a limited volume prior to blood sampling. As cross contamination between different lumina may occur for Tac, venipuncture certainly is the safest way to obtain correct blood samples for therapeutic drug monitoring.

# MONITORAGGIO TERAPEUTICO degli IMMUNOSOPPRESSORI (TDM-Therapeutic Drug Monitoring)

FARMACO	DOVE PRELEVARE IL SANGUE?
Ciclosporina	Dal lume dell'accesso venoso centrale in cui non sia stato infuso il farmaco (proprietà lipofile della CSA determinano fenomeni di assorbimento e rilascio dalla superficie interna del CVC, causando sovradosaggi anche di 11 volte superiori); Contaminazione del prelievo, se infusione continua del farmaco.
Tacrolimus	Dal lume dell'accesso venoso centrale in cui non sia stato infuso il farmaco (proprietà lipofile del tacrolimus determinano fenomeni di assorbimento e rilascio dalla superficie interna del CVC, causando sovradosaggi anche di 89 volte superiori); Contaminazione del prelievo, se infusione continua del farmaco.
Micofenolato mofetil	Da accesso venoso centrale (se presente), altrimenti da vena periferica perché assunzione è orale.

(Mitchell, 2001, Hacker et al., 2014)

# TAKE HOME MESSAGE

Il ruolo dell'infermiere è quello di garantire una serie di azioni finalizzate alla tutela della qualità di vita del paziente, dovendo allo stesso tempo trovare assieme agli altri professionisti sanitari, strategie efficaci per mantenere un regime terapeutico ottimale.

# PROGETTO EURICLEA

PROGETTO EURICLEA

POSITION STATEMENT

Il percorso assistenziale  
nella presa in carico dei pazienti  
affetti da Leucemia Mieloide Cronica

Ottobre 2015



Con il patrocinio di



PROGETTO EURICLEA

OPUSCOLO OPERATIVO

# BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- D'Ivernois JF, Gagnayre R. Educare il paziente, un approccio pedagogico, Ed. McGraw-Hill, III Ed. Milano, 2009, pag. 33-51, pag. 53-103.
- Mitchell S.A., Hematopoietic Stem Cell Transplantation; in Esther Muscari Lin, Oncology Nursing Society. Advanced practice in oncology nursing: case studies & review, Ed. Saunders, 8 Ed., Michigan, 2001, pag. 151-209.
- [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
- Position Statement, “Il percorso assistenziale nella presa in carico dei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica”- Progetto Euriclea, Rosini I. et al., 2015.

FARMACO	CONTENUTI DA TRASMETTERE
CICLOSPORINA	<p><b>Deve essere assunto con il pasto</b></p> <p>Le dosi vanno assunte due volte al giorno con 12 ore di distanza</p> <p>Evitare diuretici risparmiatori di potassio</p> <p>Il succo di pompelmo può aumentare i livello di ciclosporina e dovrebbe essere evitato</p> <p>L'interazione con altri farmaci può portare a livelli subterapeutici o tossici del livello di ciclosporina: farmaci che inibiscono o stimolano il citocromo P450 (es. aumentano livello Cya: eritromicina, itraconazolo, fluconazolo, claritromicina; diminuiscono livello Cya: rifampicina, sulfametoxazolo+trimetoprim).</p>
TACROLIMUS	<p><b>Non deve essere assunto con il pasto</b></p> <p>Le dosi vanno assunte due volte al giorno con 12 ore di distanza</p> <p>Evitare diuretici risparmiatori di potassio</p> <p>Il succo di pompelmo può aumentare i livello di tacrolimus e dovrebbe essere evitato</p> <p>L'interazione con altri farmaci può portare a livelli subterapeutici o tossici del livello di tacrolimus: farmaci che inibiscono o stimolano il citocromo P450 (es. aumentano livello tacrolimus: eritromicina, itraconazolo, fluconazolo, claritromicina; diminuiscono livello tacrolimus: rifampicina, sulfametoxazolo+trimetoprim)</p>

FARMACO	CONTENUTI DA TRASMETTERE
MICOFENOLATO MOFETIL	<b>Non deve essere assunto con il pasto</b> Le dosi vanno assunte tre volte al giorno con 8 ore di distanza L'interazione con altri farmaci può portare a livelli subterapeutici o tossici di micofenolato: il magnesio idrossido e antiacidi contenenti alluminio o magnesio (Maalox), la colestiramina (Questran) diminuisce l'assorbimento del micofenolato

FARMACO	CONTENUTI DA TRASMETTERE
IMATINIB	<p>Deve essere assunto con il pasto e un grande bicchiere d'acqua Le dosi vanno assunte una volta al giorno Cibi da evitare: succo di pompelmo e altri frutti noti per inibire l'CPY3A4 (arance amare, papaya, mirtillo rosso e melograno, spezie e in particolare la noce moscata, liquirizia e prodotti integratori alimentari a base di erbe (ginseng, echinacea e ginko) Interazioni con altri farmaci: <b>warfarin</b>, antiacidi (omeprazolo, ranitidina, antibiotici (itraconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina), antidiabetici, preparati a base di ferro, farmaci per il controllo dell'ipertensione, farmaci antiaritmici, antinfiammatori (aspirina, ibuprofene)</p>
DASATINIB	<p>Nessuna indicazione per l'assunzione con il pasto o meno Le dosi vanno assunte una volta al giorno Cibi da evitare: come per l'imatinib Interazioni con altri farmaci: antiacidi (omeprazolo, ranitidina, <b>antibiotici (itraconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina)</b>, antidiabetici, preparati a base di ferro, farmaci per il controllo dell'ipertensione, farmaci antiaritmici, antinfiammatori (aspirina, ibuprofene)</p>

FARMACO	CONTENUTI DA TRASMETTERE
NILOTINIB	<p>Non deve essere assunto con il pasto (digiuno 2 ore prima di ogni dose e 1 ora dopo ogni dose)</p> <p>Le dosi vanno assunte due volte al giorno con 12 ore di distanza</p> <p>Cibi da evitare: succo di pompelmo e altri frutti noti per inibire l'CPY3A4 (arance amare, papaya, mirtillo rosso e melograno, spezie e in particolare la noce moscata, liquirizia e prodotti integratori alimentari a base di erbe (ginseng, echinacea e ginko)</p> <p>Interazioni con altri farmaci: antiacidi (omeprazolo, ranitidina, antibiotici (itraconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina), antidiabetici, preparati a base di ferro, farmaci per il controllo dell'ipertensione, farmaci antiaritmici, antinfiammatori (aspirina, ibuprofene)</p>
IBRUTINIB	<p>Deve essere assunto con un grande bicchiere d'acqua</p> <p>Le dosi vanno assunte una volta al giorno</p> <p>Cibi da evitare: succo di pompelmo e altri frutti noti per inibire l'CPY3A4 (arance amare, papaya, mirtillo rosso e melograno, spezie e in particolare la noce moscata, liquirizia e prodotti integratori alimentari a base di erbe (ginseng, echinacea e ginko)</p> <p>Interazioni con altri farmaci: antiacidi (omeprazolo, ranitidina, antibiotici (itraconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina), antidiabetici, preparati a base di ferro, farmaci per il controllo dell'ipertensione, farmaci antiaritmici, antinfiammatori (aspirina, ibuprofene)</p>