

Marina Cavaliere – Lara Rebella

# Tutorship sugli Anticorpi Bispecifici

Percorso del paziente in Area 2 – Gestione multidisciplinare tra Ematologia e Medicina Interna

SSD Malattie del Sangue e neoplasia degli organi emolinfopietici  
DH e Ambulatori di Ematologia

Ospedale San Paolo di Savona

Medicina 1 Levante

Ospedale San Paolo di Savona

**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale

29 aprile 2026  
15 ottobre 2026

SAVONA



# Obiettivo della Presentazione

Questa presentazione si propone di definire un **modello operativo condiviso** per la gestione sicura dei pazienti sottoposti a terapia con anticorpi bispecifici all'interno di ASL2.

1

## Illustrare un Modello Organizzativo

Condividere il modello che abbiamo istituito in Area 2 per la gestione strutturata del percorso paziente

2

## Sicurezza in Fase Iniziale

Garantire un approccio prudentiale e sicuro per la gestione delle prime somministrazioni e della fase di step-up doses

3

## Uniformità nella gestione delle Tossicità

Standardizzare la gestione delle principali tossicità tra tutti i reparti coinvolti

# Contesto Clinico

## Anticorpi Bispecifici

Rappresentano una **nuova frontiera terapeutica** in oncologia ematologica, con indicazioni consolidate nei linfomi B e nel mieloma multiplo.



**Agiscono reindirizzando il sistema immunitario contro le cellule neoplastiche.**

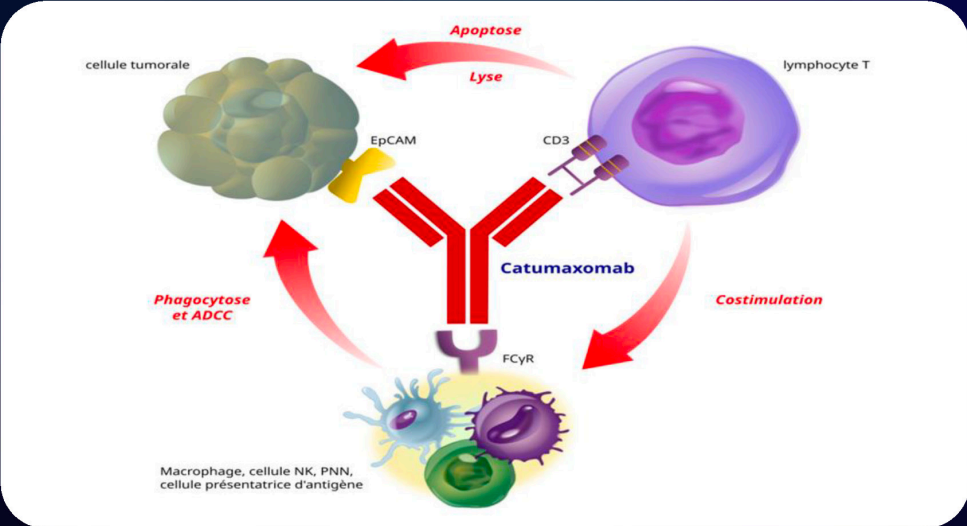
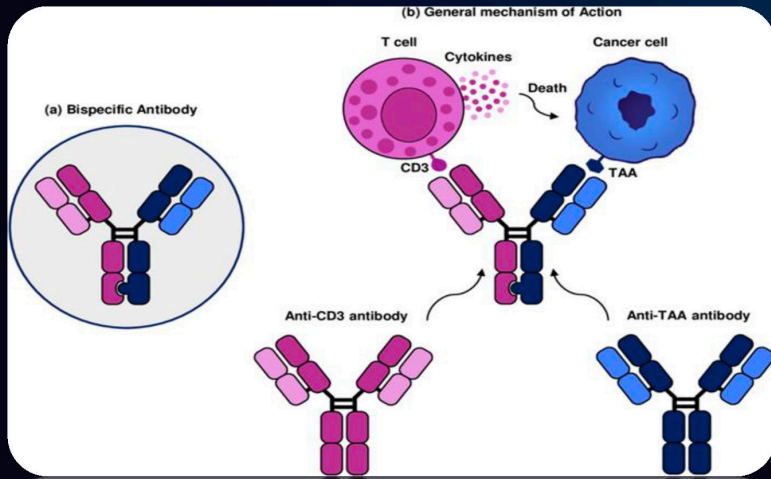
## Profilo dei Pazienti

- **Pluritratati** – spesso in recidiva dopo chemioterapia e terapie avanzate
- **Fragili** – con comorbidità rilevanti e ridotta riserva funzionale
- **Immunodepressi** – ad alto rischio infettivo e con risposta immunitaria compromessa

**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2023  
15 ottobre 2023  
SAVONA



# Come Funzionano gli Anticorpi Bispecifici



L'anticorpo bispecifico agisce come un **ponte molecolare**: si lega contemporaneamente alla cellula tumorale (tramite antigene specifico, es. CD19 o BCMA) e al linfocita T (tramite CD3), innescando una risposta citotossica mirata e potente.

# Perché Serve un Percorso Strutturato

La potenza d'azione degli anticorpi bispecifici porta con sé un profilo di tossicità specifico che richiede **sorveglianza attiva e protocolli condivisi**.

## CRS

Sindrome da rilascio di citochine – tossicità acuta e potenzialmente grave nelle prime ore dall'infusione

## Neurotossicità

ICANS e altri eventi neurologici che richiedono monitoraggio neurologico dedicato

## Variabilità Temporale

**Le tossicità possono insorgere in tempi diversi, richiedendo sorveglianza continua e flessibile**

Una gestione **non strutturata** espone il paziente a rischi evitabili: il percorso Area 2 nasce proprio per ridurre questa variabilità.



**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2024  
15 ottobre 2024  
SALONA



## Obiettivo del Progetto Area 2



## Tre Pilastri del Progetto

### Sicurezza del Paziente

Definire standard di monitoraggio e soglie di intervento condivise tra tutti i reparti

### Apprendimento Progressivo

Costruire competenza istituzionale attraverso la formazione continua e la condivisione dei casi

### Integrazione tra Reparti

Favorire la comunicazione fluida tra Ematologia, Medicina Interna e tutti gli specialisti coinvolti

**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale

29 aprile 2024  
15 ottobre 2024

SALONA



# Team Multidisciplinare

La gestione degli anticorpi bispecifici richiede il coinvolgimento coordinato di **molteplici figure specialistiche**, ciascuna con un ruolo definito nel percorso del paziente.



## Ematologia

Team di riferimento per prescrizione, infusione e gestione della tossicità specifica



## Pronto Soccorso

Accesso rapido per eventi acuti e tossicità tardive in regime out-patient



## Neurologia

Valutazione specialistica per sospetta ICANS e monitoraggio neurologico



## Medicina Interna

Gestione della degenza nelle fasi di step-up doses e monitoraggio post-infusione



## Terapia Intensiva

Supporto nei casi di CRS grave o instabilità emodinamica



## Infettivologia

Profilassi infettiva e precoce riconoscimento di eventi infettivi anche da germi opportunistici



# Fase di Apprendimento: Strategia Iniziale



## Approccio Prudenziale

Nella fase iniziale del programma, Area2 ha adottato un approccio conservativo e graduale, privilegiando la sicurezza del paziente.



### Fase 1: INFUSIONE IN DH

Presenza garantita dell'ematologo durante l'infusione

### Monitoraggio intensivo

Ricovero ordinario per tutte le dosi con moderato ed elevato rischio di complicanze (CRS)

### Scheda tecnica

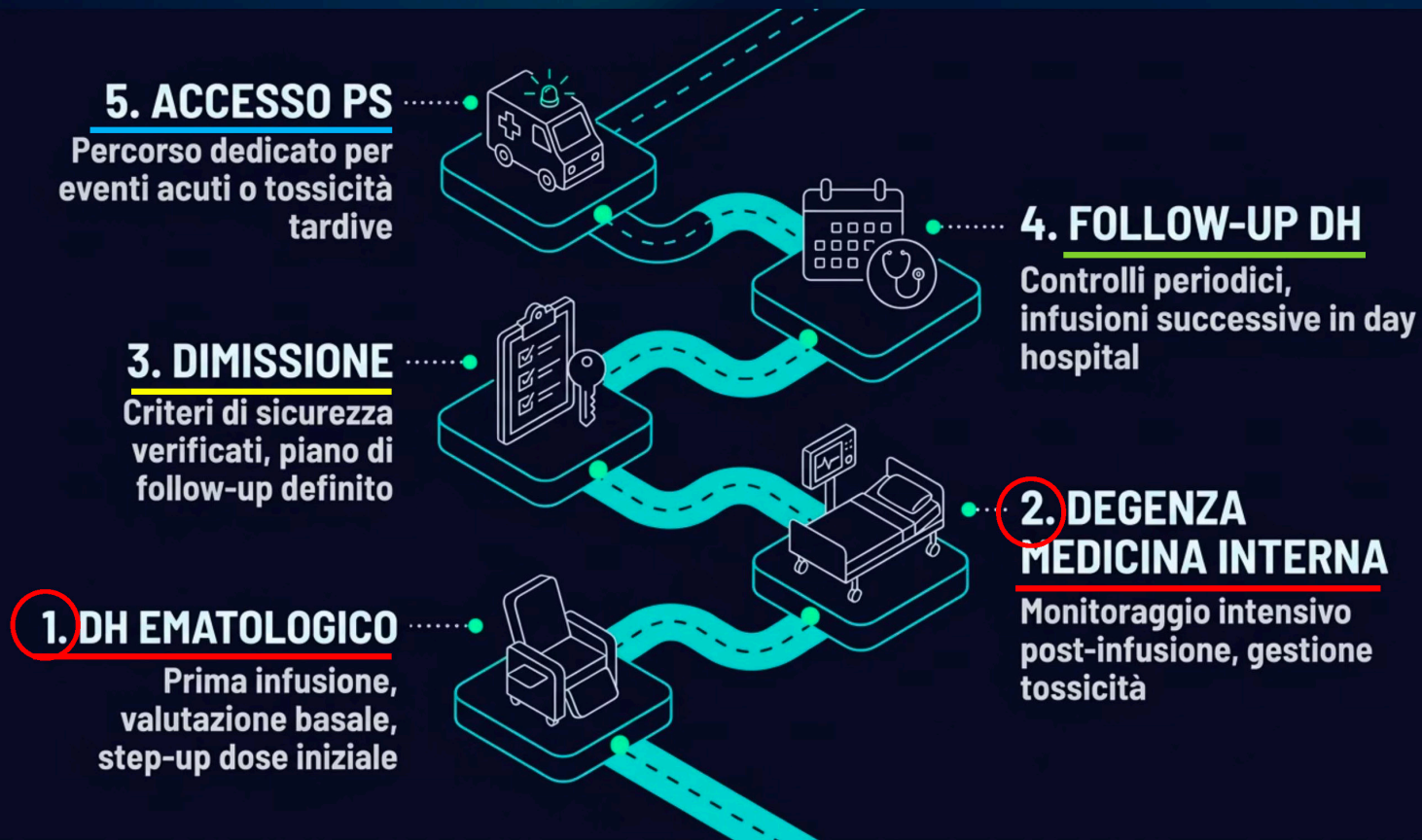
Escalation della dose secondo le indicazioni della scheda tecnica

### Consolidamento prudentiale

Rivalutazione continua del setting in base all'esperienza acquisita

# Il Percorso del Paziente

Un flusso integrato e multidisciplinare, progettato per garantire continuità di cura e risposta rapida in ogni fase del trattamento



La transizione tra le fasi è regolata da **criteri clinici predefiniti**: ogni passaggio richiede la verifica di parametri di sicurezza condivisi tra Ematologia e Medicina Interna.

**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2023  
15 ottobre 2023  
SAVONA

# Fase 1: Day Hospital

La prima fase della terapia si svolge interamente in Day Hospital, dove il paziente riceve l'infusione sotto sorveglianza specialistica continua.



## Inizio Infusione

Somministrazione controllata della terapia con ab bispecifico secondo protocollo



## Monitoraggio Precoce

Sorveglianza clinica continua nelle prime 2-4 ore post-infusione per intercettare segni precoci di CRS



## Presenza Ematologo

Supervisione specialistica diretta per riconoscimento e gestione immediata delle tossicità precoci



## Fase 2: Trasferimento in Degenza

**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2022  
15 ottobre 2022  
SAVONA 

### Day Hospital

### Medicina Interna

Infusione  
mattutina e  
monitoraggio

Ricovero e  
osservazione  
clinica



**Trasferimento**

previsto ore 14:30

Il trasferimento in Medicina Interna, previsto intorno alle ore 14:30, rappresenta il passaggio a una fase di monitoraggio continuato in regime di ricovero ordinario, garantendo sorveglianza notturna e gestione multidisciplinare.

# Ruolo della Medicina Interna

La Medicina Interna assume la responsabilità clinica del paziente nella fase post-infusionale, in stretta collaborazione con l'équipe ematologica.



## Monitoraggio Clinico: sui letto monitorizzati

Controllo continuo dei parametri vitali, temperatura, pressione arteriosa e saturazione



## Gestione delle Complicanze

Riconoscimento precoce e trattamento delle tossicità emergenti secondo protocollo condiviso



## Coordinamento Specialisti

**Interfaccia operativa tra  
ematologia, neurologia,  
rianimazione  
e altri specialisti coinvolti**



**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2022  
15 ottobre 2022  
SAVONA 

# Ruolo dell'Ematologo

Anche dopo il trasferimento in Medicina Interna, la continuità specialistica ematologica è garantita attraverso un modello di consulenza strutturata.

- **Continuità specialistica garantita** in tutte le fasi del ricovero, anche a distanza.



**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2022  
15 ottobre 2022  
SAVONA 

## Consulente Specialistico

Valutazione clinica diretta su richiesta della Medicina Interna per decisioni terapeutiche complesse

## Disponibilità Telefonica Continua

Reperibilità 8-20 per supporto decisionale immediato su escalation, dosaggi e gestione CRS

⚠ Tossicità Critica

# CRS: Cosa Dobbiamo Riconoscere

La febbre è il segno clinico cardine della **Sindrome da Rilascio di Citochine**. La CRS può presentarsi con un quadro clinico che simula strettamente una sepsi batterica: è fondamentale non ritardare la valutazione.

## 🔑 Febbre

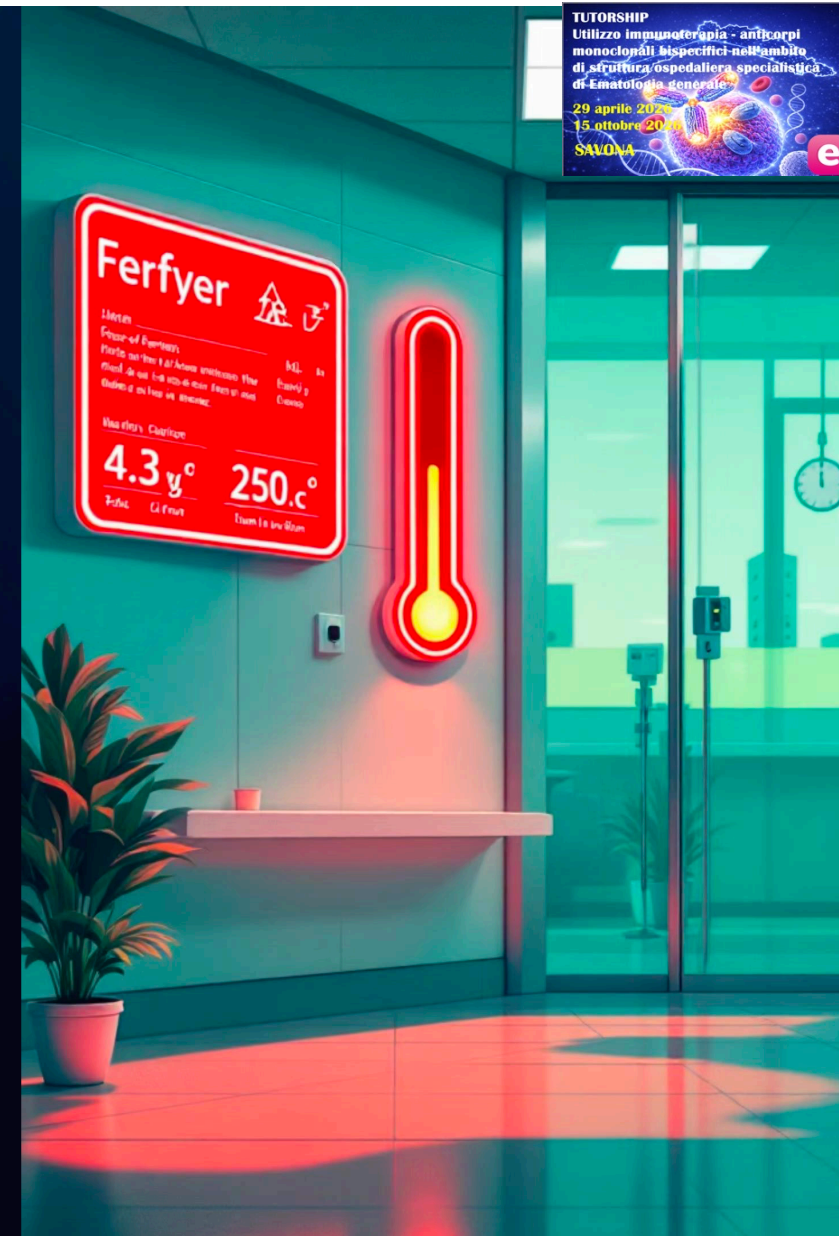
Segno precoce e obbligatorio. Temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  in contesto post-infusionale deve allertare immediatamente

## 📉 Ipotensione

Calo pressorio significativo, espressione di vasodilatazione sistemica da ipercitochinemia

## 👃 Ipossia

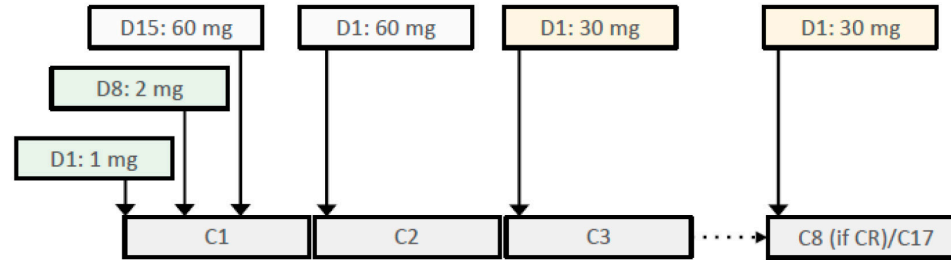
Riduzione della saturazione arteriosa, indicatore di compromissione respiratoria in corso



# Strategie per mitigare la CRS: le «STEP-UP DOSES»

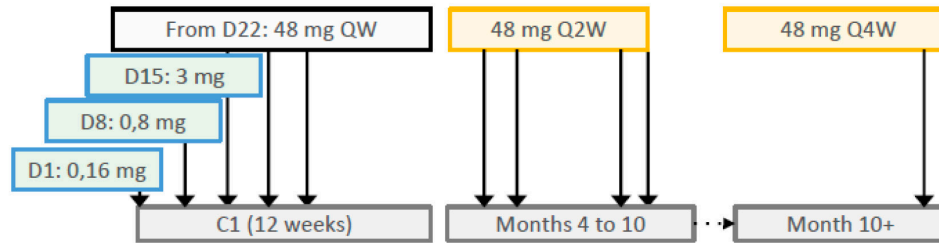
## Mosunetuzumab

- IV mosunetuzumab administered weekly during C1 and then in 21-day cycles
- Step-up dosing in C1
- Fixed-duration treatment
- No mandatory hospitalization

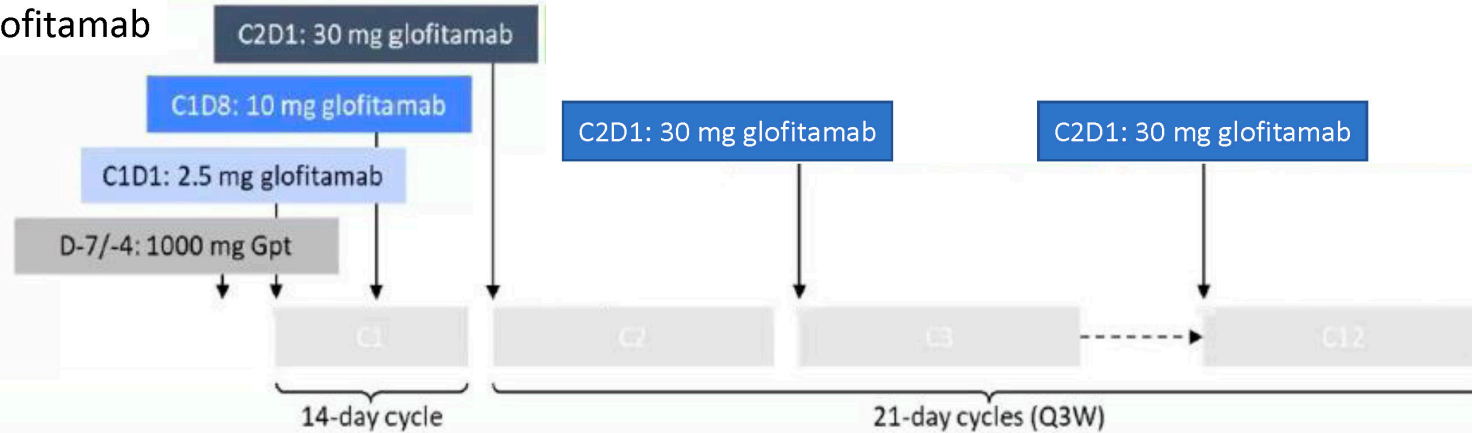


## Epcoritamab

- SC epcoritamab administered weekly for 8 weeks then monthly
- Optimized Step-up dosing in C1 (4, 12, 48 mg)
- Treatment until progression
- Steroid prophylaxis
- Hospitalization at D22



## Glofitamab

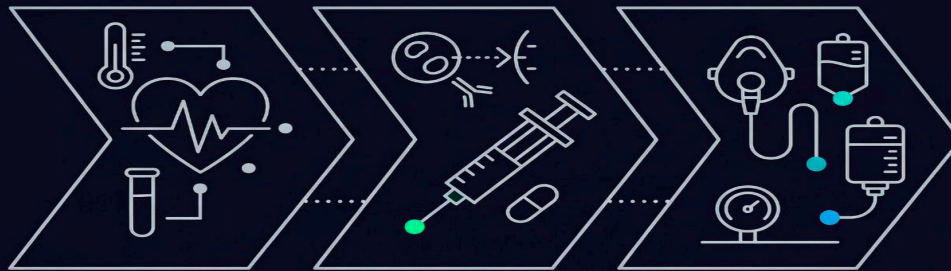


# SINTOMI CLINICI: IL GRADING DELLA CRS

- Febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Ipotensione
- Tachicardia
- Dispnea
- Shock

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever	Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $> 38^{\circ}\text{C}$
With				
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or				
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula <sup>^</sup> or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula <sup>^</sup> , facemask, non-rebreather mask, or venturi mask	Requiring positive pressure (e.g. CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

# Gestione della CRS



## 1) Monitoraggio

Segni vitali continui, tracciamento febbre, valori di laboratorio inclusi ferritina e IL-6.

## 2) Terapia Specifica

Steroidi come prima linea; Tocilizumab (anti IL-6) in caso di refrattarietà

## 3) Cure di Supporto

Ossigenoterapia, fluidi EV, supporto emodinamico.

## Monitoraggio

Parametri vitali, valori di laboratorio (ferritina, IL-6), stato neurologico

## Terapia Specifica

Steroidi come prima linea; Tocilizumab (anti-IL-6) in caso di refrattarietà

## Supporto

Ossigenoterapia, idratazione ev, supporto emodinamico se necessario

La gestione della CRS segue un approccio graduale e proporzionato alla gravità clinica. Il riconoscimento precoce permette di intervenire prima che il quadro si aggravi.

# Escalation e Neurotossicità

## CRS $\geq$ GRADO 2

### Attivazione Precoce del rianimatore

In presenza di CRS di grado 2 o superiore, è indicata l'attivazione precoce del team di rianimazione. Non attendere il deterioramento: l'escalation tempestiva salva vite.



#### Intensivista: in reparto 8-20

Valutazione e gestione emodinamica avanzata su letti monitorizzati



#### Rianimatore: eventuale Trasferimento in Rianimazione

Supporto ventilatorio e accesso a terapia intensiva

## NEUROTOSSICITÀ (ICANS)

### Riconoscere i Segnali Neurologici

La neurotossicità associata a anticorpi Bispecifici (ICANS) è rara e raramente può manifestarsi anche in assenza di CRS florida. Il coinvolgimento tempestivo del neurologo è essenziale.

#### → Confusione e Disorientamento

Alterazione dello stato di coscienza, difficoltà di attenzione e linguaggio

#### → Alterazioni Neurologiche

Tremori, crisi epilettiche, edema cerebrale nei casi più gravi

# Dimissione: Il Traguardo del Percorso

La dimissione avviene al termine della fase clinicamente a rischio, quando il paziente ha superato il periodo di maggiore vulnerabilità e le condizioni cliniche sono stabili.

1

## Superamento della Fase a Rischio

Assenza di nuove tossicità e stabilità dei parametri nelle ultime 24-48 ore

2

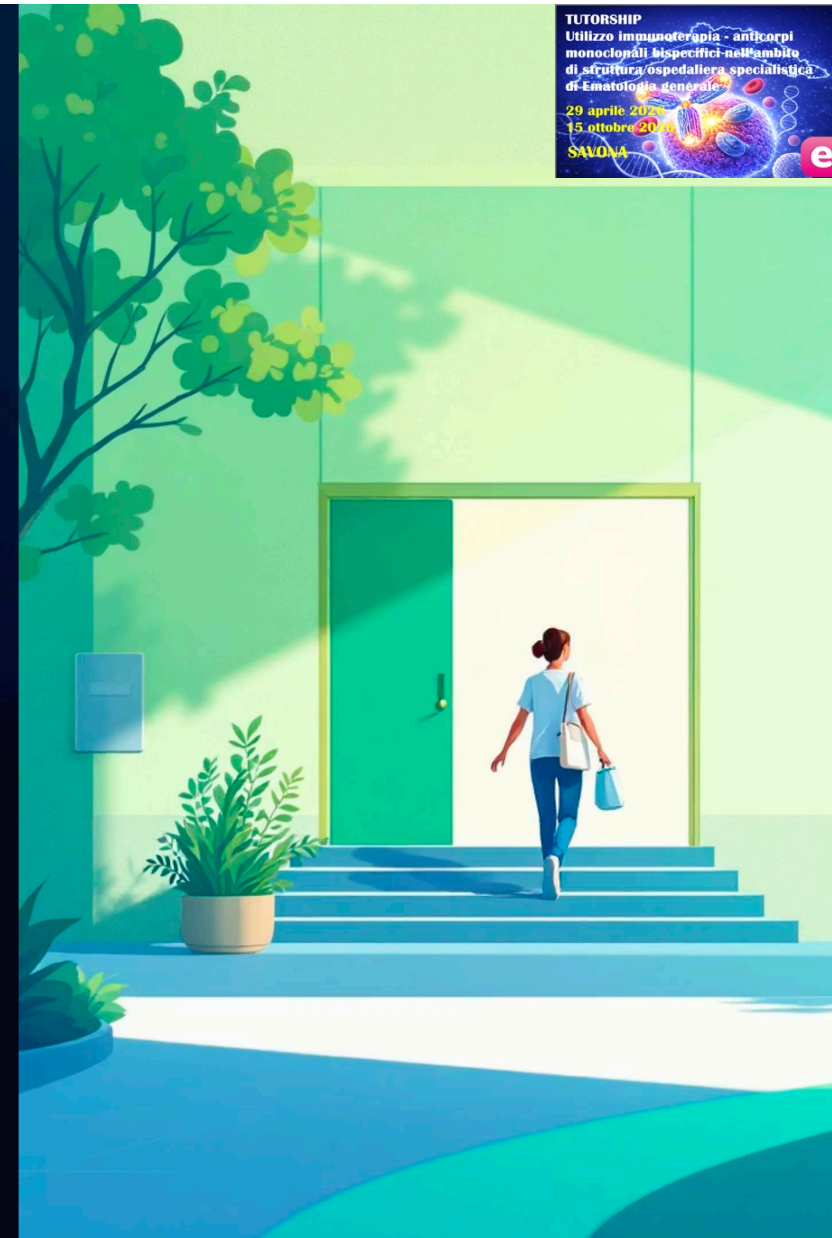
## Rientro a Domicilio

Il paziente viene dimesso con istruzioni chiare e **follow-up in DH programmato**

3

## Continuità del Follow-up

Contatto diretto con il DH ematologico per monitoraggio tardivo e gestione a lungo termine



**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2024  
15 ottobre 2024  
SAVONA

# Gestione Post-Dimissione del Paziente in Terapia con Anticorpi Bispecifici

Dalla dimissione dopo le step-up dose al follow-up strutturato: un modello organizzativo multidisciplinare per garantire sicurezza ed efficacia terapeutica.

PERCORSO POST-DIMISSIONE

e

FOLLOW-UP

# Accessi in Day Hospital: Pianificazione e Personalizzazione



## Struttura del Follow-Up Programmato

Dopo la dimissione al termine di ogni step-up dose, ogni paziente accede a un calendario strutturato di visite in Day Hospital. Gli accessi sono pianificati in base al

- profilo di rischio individuale,
- alla tollerabilità emersa durante la fase di induzione
- alla risposta clinica iniziale.
- a eventuali citopenie

## Personalizzazione del Percorso

Il percorso non è uniforme: la frequenza e l'intensità dei controlli vengono modulate in funzione di comorbidità, stato immunitario, compliance del paziente e supporto familiare disponibile. Un piano individualizzato riduce i rischi e ottimizza le risorse del team.

- Valutazione clinica ed ematologica a ogni accesso
- Rivalutazione del piano terapeutico in base alla risposta
- Aggiornamento costante della documentazione condivisa

# CRS Tardiva: Un Rischio Reale Anche Dopo la Dimissione

- ⚠ La Sindrome da Rilascio di Citochine (CRS) può manifestarsi anche a distanza dalla fase di infusione, rendendo essenziale la sorveglianza attiva post-dimissione.

La CRS tardiva rappresenta la **criticità principale** nella gestione domiciliare del paziente trattato con anticorpi bispecifici. A differenza delle reazioni precoci, che si verificano tipicamente entro le prime 24-48 ore dall'infusione, le forme tardive possono insorgere in modo subdolo, con sintomi aspecifici che il paziente – e i familiari – potrebbero sottovalutare o non riconoscere come urgenti.

## Sintomi Sentinella

Febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , brividi, ipotensione, tachicardia, dispnea. Anche forme lievi richiedono valutazione urgente.

## Finestra Temporale

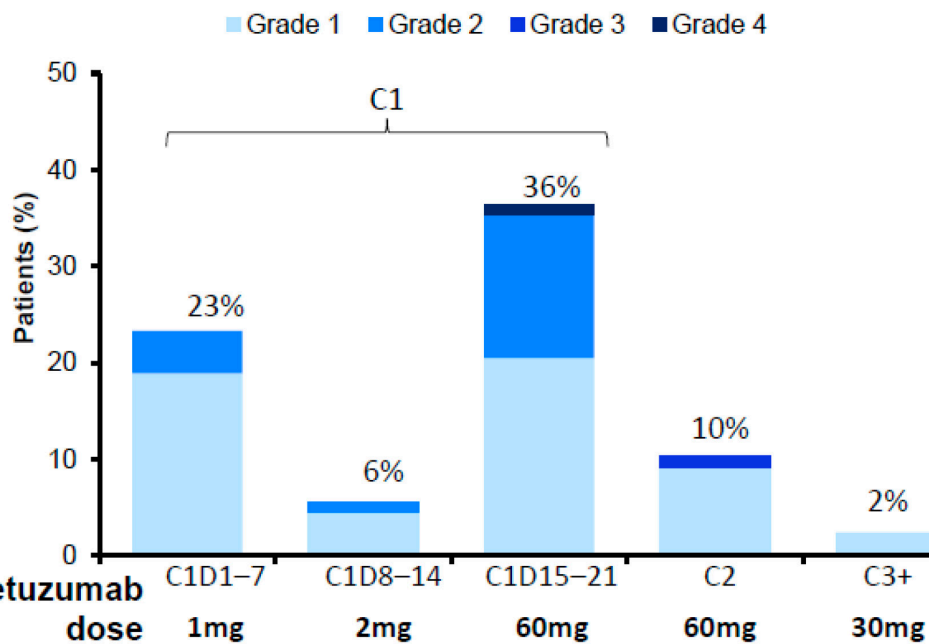
Il rischio persiste nelle settimane successive alla dimissione, in particolare dopo ogni dose scalare del regime di step-up.

## Istruzioni al Paziente

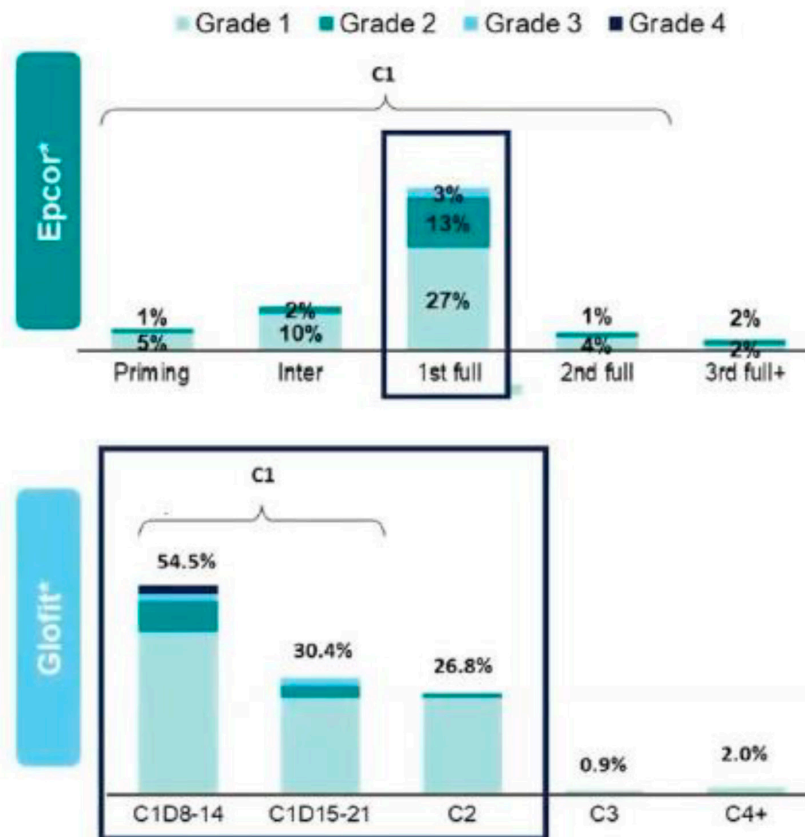
Il paziente deve ricevere indicazioni scritte chiare su quando e dove recarsi in caso di sintomi sospetti.

# Il TIMING della CRS

CRS by cycle and grade



Timing of CRS



**TUTORSHIP**  
 Utilizzo Immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale.  
 29 aprile 2023  
 15 ottobre 2023  
 SAVONA

# Il Ruolo del Pronto Soccorso: Primo Accesso e Snodo Fondamentale

Il Pronto Soccorso è spesso il primo punto di contatto per il paziente che sviluppa complicanze dopo la dimissione. Questo lo rende uno snodo assolutamente critico nel percorso di cura: una corretta gestione nelle prime ore può fare la differenza tra una CRS di grado lieve e un'escalation pericolosa per la vita.

## Accesso Non Programmato

Il paziente si presenta autonomamente o tramite 118. Il PS deve essere in grado di identificare rapidamente che si tratta di un paziente in trattamento con bispecifici.

## Interfaccia con il Team Ematologico

Il PS funge da snodo di collegamento: dopo la stabilizzazione iniziale, è essenziale la comunicazione immediata con il reparto di ematologia.

## Documentazione al Triage

Il paziente dovrebbe portare con sé una scheda identificativa della terapia in corso, che faciliti il riconoscimento e orienti le prime decisioni cliniche.

# Formare il Personale del PS: Triage e Medici

## Perché la Formazione è Indispensabile

Gli anticorpi bispecifici sono terapie relativamente nuove, e il personale del Pronto Soccorso potrebbe non avere familiarità con il loro profilo di tossicità. Una formazione mirata – rivolta sia al personale di triage che ai medici d'urgenza – è condizione necessaria per garantire una risposta clinica adeguata e tempestiva.

**Triage: Riconoscere CRS**

**Medici: Graduazione CRS**

**Medici: Trattamento iniziale**

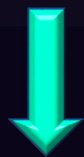
**Medici: Protocolli di escalation**

## Obiettivi Formativi Prioritari

- **Riconoscimento della CRS:** grading, sintomi chiave,
- diagnosi differenziale con sepsi e anafilassi
- **Trattamento iniziale:** quando somministrare tocilizumab, corticosteroidi, supporto emodinamico
- **Escalation e consulenza:** chi contattare, quando trasferire, come documentare
- **Gestione del triage:** codici di priorità appropriati per pazienti febbricitanti in terapia immunologica

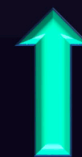
## Mantenimento: Meno CRS, Più Rischio Infettivo

Con il proseguimento della terapia verso la **fase di mantenimento**, il profilo di rischio del paziente si modifica significativamente. La frequenza e la severità delle reazioni da rilascio di citochine tendono a ridursi, grazie alla tolleranza immunitaria progressivamente acquisita. Tuttavia, emerge e si consolida un secondo fronte di rischio: quello **infettivo**.



### Rischio CRS

La fase di mantenimento porta una riduzione del rischio di CRS severa. Il sistema immunitario ha acquisito una tolleranza parziale al meccanismo d'azione del bispecifico, rendendo le reazioni acute meno probabili e meno intense.



### Rischio Infettivo

L'ipogammaglobulinemia progressiva, la linfopenia persistente e l'immunosoppressione cumulativa espongono il paziente a infezioni batteriche, fungine e virali opportunistiche. La sorveglianza infettivologica diventa prioritaria.

# Il Ruolo dell'Infettivologo: Profilassi, Diagnosi e Terapia



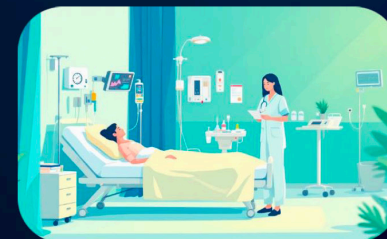
## Profilassi Mirata

L'infettivologo definisce e supervisiona il regime profilattico: antivirale (es. aciclovir/valaciclovir per HSV/VZV), antipneumocistico (cotrimossazolo o alternative) e antifungino nei pazienti ad alto rischio. La profilassi deve essere adattata al grado di immunosoppressione e rivalutata nel tempo.



## Diagnosi Precoce

Il riconoscimento tempestivo di infezioni intercorrenti è fondamentale. L'infettivologo collabora con il team ematologico per interpretare correttamente quadri febbrili atipici, distinguere infezione da CRS e ottimizzare i percorsi diagnostici microbiologici.



## Terapia delle Infezioni

In caso di infezione conclamata, l'infettivologo guida la scelta della terapia antibiotica, antivirale o antimicotica più appropriata, tenendo conto delle interazioni con il trattamento ematologico in corso e dello stato immunitario del paziente.

**TUTORSHIP**  
Utilizzo Immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specializzata di Ematologia generale  
29 aprile 2025  
15 ottobre 2025  
SALONA



# Punti Critici del Percorso: Dove il Sistema Può Fallire

Identificare i nodi critici del percorso è il primo passo per prevenire gli errori. Tre aree richiedono attenzione prioritaria:

1

## Transizioni tra Setting

Il passaggio dal reparto al DH, dal DH al domicilio, o dall'accesso al PS sono momenti ad alto rischio di perdita di informazioni cliniche critiche. Ogni transizione deve essere accompagnata da una documentazione strutturata e da una comunicazione attiva tra i professionisti coinvolti.

2

## Riconoscimento della CRS

**La CRS può essere sottostimata** sia dal paziente che dal personale non specializzato. **Sintomi come febbre e astenia vengono spesso attribuiti ad altre cause, ritardando l'intervento.** La formazione capillare e strumenti di allerta precoce sono essenziali.

3

## Comunicazione Interprofessionale

La frammentazione della comunicazione tra ematologi, PS, infettivologi, medici di medicina generale e infermieri è una delle cause più frequenti di ritardi diagnostici e terapeutici. Servono canali dedicati e procedure condivise.

# Fattori di Successo: Condivisione, Formazione, Collaborazione

## La Ricetta del Percorso Virtuoso

L'efficacia del modello di gestione post-dimissione non dipende dalla sola expertise clinica specialistica, ma dalla capacità del sistema di funzionare come un organismo coeso. I fattori di successo sono trasversali e richiedono investimento strutturale.

**Visione Futura** Con l'acquisizione di esperienza clinica, sarà possibile

- de-intensificare alcuni aspetti del follow-up per i pazienti a basso rischio,
- ottimizzare l'allocazione delle risorse e sviluppare percorsi sempre più personalizzati ed efficienti.
- Stanno iniziando a diffondersi strategie per gestire completamente in out patient (DH) anche le fasi di step-up doses



## Condivisione

Protocolli, linee guida e informazioni cliniche condivise tra tutti gli attori del percorso, in tempo reale e in modo strutturato.



## Formazione

Programmi formativi continui per PS, infermieri, MMG e ogni professionista che possa incontrare questi pazienti al di fuori del centro specialistico.



## Collaborazione

Integrazione reale e strutturata tra ematologia, infettivologia, PS, farmacia e cure primarie. La multidisciplinarietà non è un'opzione, è una necessità clinica.



**TUTORSHIP**  
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale  
29 aprile 2022  
15 ottobre 2022  
SAVONA

## Take Home Message

### **Terapia Innovativa = Modello Organizzativo Nuovo**

**Gli anticorpi bispecifici rappresentano un cambio di paradigma terapeutico** che richiede un corrispondente cambio di paradigma organizzativo. I modelli tradizionali di follow-up non sono sufficienti.

### **Multidisciplinarietà Essenziale**

**Nessuna figura professionale può gestire da sola questo percorso.** Ematologo, infettivologo, medico d'urgenza e infermiere sono tutti egualmente indispensabili.

### **Centralità della Sicurezza del Paziente**

Ogni decisione organizzativa – dalla pianificazione del DH alla formazione del PS – deve avere come bussola la sicurezza del paziente e la qualità della sua esperienza di cura.

*Grazie per l'attenzione. Per domande o approfondimenti, siamo a disposizione*