



Le terapie cellulari con CAR-T una realtà sempre più attuale

Emanuela Vismara

IRCCS San Gerardo dei Tintori (Monza)



**CONGRESSO
INFERMIERISTICO
AIEOP**

ROMA, 23-24 Settembre 2025
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
/	/	/	/	/	/	/	/

Terapia con cellule CAR

Terapia antitumorale immunocellulare



Riprogrammazione **cellule T** del paziente (o del donatore) con un transgene codificante un recettore chimerico che identifica le cellule che esprimono l'antigene **CD19** e ne induce l'apoptosi

- In Europa sono approvati **7 prodotti commerciali**
- 6 hanno indicazioni diverse tra cui **Linfomi non-Hodgkin R/R, Mieloma Multiplo e LLA-B R/R negli adulti**
- Un solo prodotto per pazienti <25 aa con LLA-B R/R
- Tutti questi prodotti sono **autologhi** (cellule del paziente), invece tutti i prodotti con cellule da **donatore** sano sono solo sperimentali

Secondo il **rappporto EBMT 2023**:

- Sono state eseguite in Europa **4 888 infusioni di CAR-T** nel 2023, con un aumento del **+52,5 % rispetto al 2022**
- Su quasi 5 000 infusioni, oltre **200 sono in pazienti pediatrici**, con LLA predominante e un numero molto esiguo di linfomi.
- Si tratta di infusioni di prodotti sia **commerciali che sperimentali**

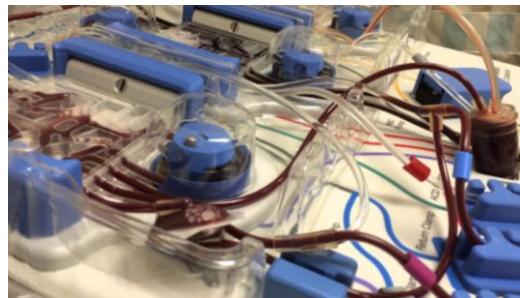
Il tasso annuo di crescita è impressionante e indica un'espansione continua: nel solo 2023, l'Europa ha superato le **4 800 infusioni** con un aumento significativo rispetto al 2022.

Anno	Totale infusioni CAR-T (Europa)	Pediatria (centri dedicati)	Aumento % annuo
2019	1 134	~70 (stima ~28 %)	—
2020	1 875	—	+65%
2021	2 524	—	+34%
2022	3 205	—	+27%
2023	4 888	236	+52,5%

GITMO e SIOPE: Situazione Italiana e Pediatrica

- In Italia, i **centri GITMO pediatrici** sono tra i principali in Europa, ma non ci sono dati pubblici aggiornati specifici.
- **SIOPE** supporta le linee guida pediatriche, ma non pubblica statistiche dirette sulle infusioni CAR-T.
- Nel 2023, in Europa ci sono state circa 4.888 infusioni di CAR-T, di cui **236 in pazienti pediatrici**, principalmente per LLA CD19+ recidivante.
- Solo **<5%** delle infusioni avviene in centri pediatrici.
- I trattamenti in Italia rimangono **limitati**, probabilmente a meno di 100 all'anno.

La procedura aferetica



Tecnica utilizzata per rimuovere dal sangue una o più delle sue componenti, restituendo al soggetto trattato la quota che non s'intende trattenere.



- Nei pazienti molto piccoli, l'aferesi va eseguita in sedazione poiché la procedura può durare anche 3 ore
- Necessità di CVC bilume (meglio Power-Injectable)
- Se non disponibile: organizzare posizionamento FICC

Chemioterapia linfodepletiva



Fludarabina ev per 4 giorni +
Ciclofosfamide ev per 2 giorni
(iniziando contemporaneamente alla
prima dose di Fludarabina)



Se in precedenza cistite
emorragica di grado 4 o
refrattarietà a
ciclofosfamide

Citarabina ev per 2 giorni +
Etoposide ev per 3 giorni
(iniziando contemporaneamente alla
prima dose di Citarabina)

Materiale per infusione

- Set infusionale a caduta con due perforatori;



**NO FILTRI: POTREBBERO TRATTENERE
CELLULE CAR!!!**

- Soluzione fisiologica;
- Due/tre rubinetti a tre vie;
- Siringa sterile con attacco luer lock da 10-20 ml;
- Guanti sterili e telino sterile



Premedicazione e infusione



Premedicazione con Paracetamolo
e Clorfenamina 30' prima



Infusione entro 30' dallo
scongelamento



Monitoraggio PV e diuresi



STEROIDI

Usare solo in caso di
un'emergenza che metta a
rischio la vita!!!



REAZIONI AVVERSE

IMMEDIATE :

- Nausea/vomito
- Addominalgia
- Brividi, febbre
- Insufficienza
respiratoria severa
- Neurotoxicità
- Aritmie cardiache

Monitoraggio post infusione

- Rilevare i PV del pz ogni **15 minuti** per la prima ora post infusione e 1 v/ora per le successive 2 ore, indi secondo necessità;
- **Monitoraggio** quotidiano per i primi 10-14 giorni successivi all'infusione (considerare l'ospedalizzazione per i primi 10 giorni);
- Il paziente deve rimanere nelle vicinanze di un centro clinico qualificato per almeno **4 settimane** dopo l'infusione;
- Esami specifici su PB (immunomonitoring e car detection)
- Aspirato midollare 1 volta/mese per i primi 3 mesi e poi al mese +6, +9, +12

Complicanze

- Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
- Tossicità neurologica (ICANS)
- Pancitopenia
- Infezioni
- Sindrome da lisi tumorale
- Ipogammablobulinemia



Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Risposta infiammatoria sistemica causata dal rilascio di citochine infiammatorie (IL-6, IFN γ , TNF α , IL-2, IL-10) da parte di un elevato numero di linfociti attivati (linfociti T e B, e/o cellule NK), e/o cellule della linea mieloide, come macrofagi, cellule dendritiche e monociti.

L'esatta fisiopatologia non è nota.

Media di insorgenza: G+3 da infusione

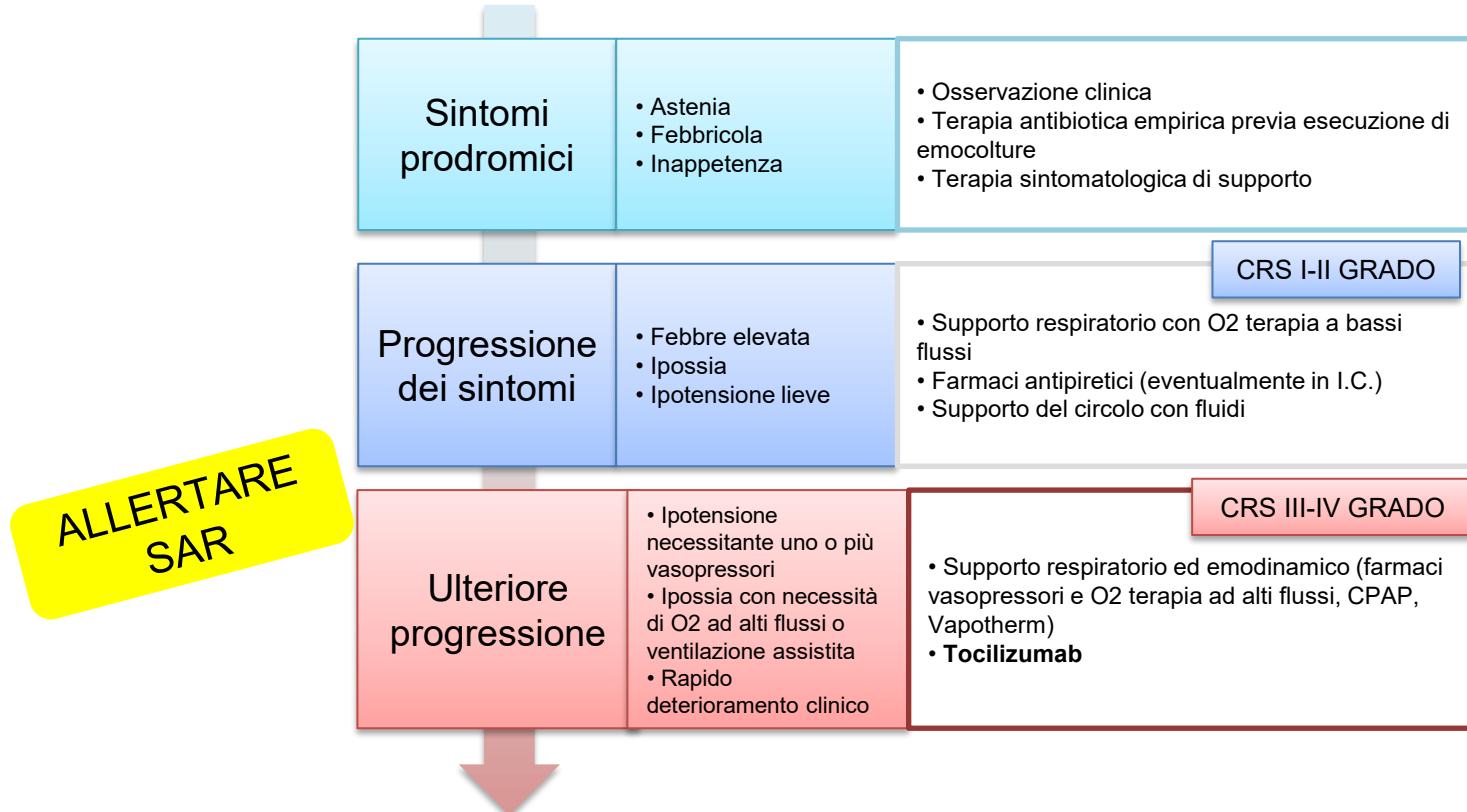
Organi e apparati	Manifestazioni cliniche
Sistemi costituzionali	Febbre, inappetenza, malessere, astenia, mialgie
Cute	Rash eritematoso
Gastrointestinale	Nausea, vomito, diarrea
Respiratorio	Tachipnea, ipossia
Cardiovaskolare	Tachicardia, ipotensione, ipertensione con successiva ipotensione in stadi avanzati
SNC	Cefalea, confusione, delirio, afasia, allucinazioni, tremori, dismetria, convulsioni

L'inizio della CRS è definito come il primo giorno in cui il paziente presenta per 24 ore febbre persistente o mialgie non causate da altra diagnosi

Grading CRS

CRS Parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fever	Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (not attributable to any other cause). In patients who have CRS then receive antipyretics or anticytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.			
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
Hypoxia	None	Requiring low-flow oxygen (delivered at $\leq 6\text{l/min}$)	Requiring high-flow oxygen (delivered at $> 6\text{l/min}$)	Requiring positive pressure (e.g. CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

Trattamento CRS



Tocilizumab

Anticorpo monoclonale che blocca i recettori dell'IL-6

Tempo di somministrazione	1 ora
Ricostituzione	Già ricostituito
Diluizione	Volume finale 50 ml di soluzione fisiologica per pz <30 kg o 100 ml per pz >30 kg
Stabilità	Conservare il flacone in frigorifero a +2-+8°, una volta diluito stabile 24 ore a TA
Compatibilità	Non compatibile con altri farmaci, soluzioni di idratazione, elettroliti concentrati e NPT

Mancata risposta a prima dose Tocilizumab: assenza di miglioramento clinico entro 8-12 ore → Considerare seconda dose (tempo minimo tra una dose e la successiva **8 ore**).

Mancata risposta a seconda dose Tocilizumab: ripetere fino a quarta dose + steroidi → Metilprednisolone o Desametasone (in caso di tossicità neurologica)

Siltuximab

Agente legante IL-6 se non risposta a Tocilizumab e steroidi;

Tempo di somministrazione	1 ora
Ricostituzione	Se fiale da 100 mg: 5 ml bidistillata Se fiale da 400 mg: 20 ml bidistillata
Diluizione	Volume finale di 250 ml di G5%
Stabilità	Conservare il flacone in frigorifero a +2-+8° per max 2 ore dopo ricostituzione e per max 8 ore dopo diluizione
Compatibilità	Non compatibile con altri farmaci, soluzioni di idratazione, elettroliti concentrati e NPT
Utilizzare filtro da 0.2 micron	
Portare fiala a TA per 30 minuti prima del suo utilizzo	



Se paziente trasferito in rianimazione, consegnare in rianimazione anche i farmaci specifici Tocilizumab e Siltuximab

Anakinra

Antagonista del recettore dell'IL-1; da considerare se non risposta a Tocilizumab e steroidi;

Modo di somministrazione	Uso sottocutaneo
Ricostituzione	Siringhe preriempite; dosaggio 100 mg/0,67 ml
Modo di somministrazione alternativo	Via endovenosa, in 50 ml di soluzione fisiologica in 30 minuti
Compatibilità	Non compatibile con altri farmaci, soluzioni di idratazione, elettroliti concentrati e NPT
Portare siringa a TA prima del suo utilizzo	

CRS: Risoluzione

La **risoluzione della CRS** è definita come il giorno in cui il paziente rimane sfebrato per almeno 24 ore e a 24 ore dal termine della somministrazione di farmaci vasopressori

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

Fisiopatologia ancora poco chiara.

Probabile attivazione dell'endotelio del SNC con conseguente aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica, elevati livelli di citochine nel liquor e infiltrazioni cerebrali di cellule T.

Media di insorgenza: G+7 da infusione

SINTOMI

- Cefalea (più comune e aspecifico)
- Riduzione dell'attenzione
- Disorientamento, confusione, delirio
- Ansia
- Sonnolenza
- Atassia
- Crisi convulsive



Possono comparire con quelli della CRS
e/o alla risoluzione della CRS o in
assenza di CRS

ICANS: Monitoraggio infermieristico

Valutare il livello di partenza pre-trattamento

Rivalutazione almeno ogni 8 h se la situazione è stabile

(durante le consegne insieme all'infermiere del turno precedente al letto del paziente)

Educazione del care-giver a riconoscere piccoli cambiamenti

Scala ICE

Immune effector Cell associated Encefalopathy Score

Orientamento: per anno, mese, giorno, ospedale	4 punti
Nominazione: nominare tre oggetti	3 punti
Scrivere: capacità di scrittura di una frase standard	1 punto
Attenzione: capacità di contare indietro di 10 in 10 partendo da 100	1 punto
Seguire i comandi: capacità di eseguire semplici comandi	1 punto

Per pazienti adulti e pediatrici di età > a 12 anni con adeguato livello cognitivo

Prova di scrittura

Reparto		Letto
PROVA DI SCRITTURA QUOTIDIANA DIARIO CLINICO		
Data/ora	Diario	
16/10/2020	Mme MI CHIAMO CATERINA	
h 20.30	MI CHIAMO CATERINA	
	MI PIACCIONO I CAVALLI	
17/10/2020	OGGI STO BENE	
18/10/2020	CIAO STO BENE	
20/10/2020	ANANAS	
21/10/2020		

DIARIO CLINICO	
Data/ora	Diario
21/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
22/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
22/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
23/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
24/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
25/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
26/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI / FILIPPO COLOPPO
27/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
28/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
28/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
28/10/2020	MI CHIAMO FILIPPO
29/10/2020	MI CHIAMO FILIPPO PIACCIONO
29/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
29/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI MI CHIAMO FILIPPO
30/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI / MI CHIAMO FILIPPO
30/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
30/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI / MI CHIAMO FILIPPO
31/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI / MI CHIAMO FILIPPO
31/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI
31/10/2020	MI PIACCIONO I CAVALLI

Scala CAPD

Cornell Assessment of Pediatric Delirium

	Mai 4	Raramente 3	Talvolta 2	Spesso 1	Sempre 0
Il bambino segue lo sguardo del caregiver?					
Le azioni del bambino sono propositive?					
Il bambino è consapevole di chi gli sta intorno?					
Il bambino comunica le proprie necessità?					
	Sempre 0	Spesso 1	Talvolta 2	Raramente 3	Mai 4
Il bambino è inquieto?					
Il bambino è inconsolabile?					
Il bambino è ipoattivo?					
Il bambino necessita di molto tempo prima di rispondere alle interazioni?					

Per pazienti pediatrici di età < a 12 anni e/o
con ridotto livello cognitivo

Trattamento ICANS

- Il trattamento dell'ICANS è per lo più di supporto e dipende dalla sua gravità
- Tossicità neurologica di grado 3-4
- DESAMETASONE EV + ANTICONVULSIVANTE (SE NON ANCORA IN TERAPIA)

Grazie per l'attenzione!