

# Handbook

Fabio Ciceri, Stefano Botti, Marco Cioce





# Prefazione

GITMO oggi: la rete Nazionale dei Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche.....	7-8
Il nuovo “Handbook Interattivo” .....	9

# Indice

## 1. Aspetti generali

1.1. Cellula staminale, nicchia emopoietica e ambiente midollare.....	13-18
1.2. Storia del Trapianto.....	19-26
1.3. Indicazioni al Trapianto	
1.3.1. Paziente adulto.....	27-35
1.3.2. Paziente pediatrico.....	36-43
1.4. Scelta del Donatore e timing del trapianto .....	44-47
1.5. Tipizzazione HLA e istocompatibilità.....	48-52
1.6. Fonti di progenitori emopoietici.....	53-65
1.6.1. Mobilizzazione e raccolta da sangue periferico.....	66-71
1.6.2. Espianto: aspetti assistenziali .....	72-74
1.7. Eleggibilità e valutazione del rischio trapiantologico .....	75-78
1.8. Il Condizionamento	
1.8.1. Nell'adulto.....	79-83
1.8.2. Nel pediatrico.....	84-89
1.9. Il Trapianto	
1.9.1. Aspetti assistenziali del condizionamento.....	90-95
1.9.2. Il giorno “0”.....	96-98
1.9.3. Aspetti clinici nei primi 100 giorni.....	99-104
1.9.4. Il monitoraggio infermieristico nei primi 100 giorni.....	105-111
1.9.5. Aspetti clinici dopo i 100 giorni.....	112-115
1.9.6. Il monitoraggio infermieristico dopo i 100 giorni.....	116-121
1.10. Il trapianto nel bambino e nell'età evolutiva.....	122-128
1.11. Il trapianto nel paziente anziano.....	129-134
1.12. Il Trapianto in “outpatient”.....	135-138

## 2. Qualità ed elementi regolatori

2.1. Aspetti generali.....	140-144
2.2. Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) .....	145-150
2.3. Italian Bone Marrow Donor Registry (IBMDR) .....	151-156
2.3.1. La rete mondiali dei donatori non familiari e percorso di identificazione del donatore.....	157-162
2.3.2. La gestione del donatore familiare e non familiare .....	163-167
2.4. L'accreditamento Jacie.....	168-172

### 3. Terapie di supporto

3.1. Terapie cellulari di supporto (MSC e terapie cellulari anti-virali)	174-180
3.2. Profilassi antinfettiva	181-190
3.3. Immunosoppressione	191-195
3.4. Supporto trasfusionale	196-205
3.5. Supporto psicologico	
3.5.1. nell'adulto	206-211
3.5.2. nel pediatrico ed età evolutiva	212-216
3.6. La riabilitazione	
3.6.1. nell'adulto	217-222
3.6.2. nel pediatrico	223-233

### 4. Aspetti clinici ed assistenziali trasversali

4.1. Competenze Infermieristiche Avanzate	236-244
4.2. Informare ed Educare il paziente ed i famigliari	245-250
4.3. Accessi vascolari	251-256
4.4. L'aderenza alla terapia immunosoppressiva	257-259
4.5. Isolamento protettivo	260-263
4.6. La Gestione del dolore	
4.6.1. nell'adulto	265-268
4.6.2. nel pediatrico	269-272
4.7. Graft versus Tumor	273-277
4.8. Il Microbiota e Microbioma Intestinale	278-285
4.9. Fotochemioterapia extracorporea	286-291
4.10. I Vaccini	292-296

### 5. Complicanze precoci: diagnosi, prevenzione, trattamento ed assistenza

5.1. Tossicità da farmaci	298-302
5.2. Infezioni virali, batteriche e fungine	303-308
5.3. Multi Drugs Resistant Organisms	309-314
5.3.1. Gestione assistenziale del paziente con MDRO	315-318
5.4. Neutropenia febbrile e sepsi	319-325
5.4.1. Gestione assistenziale della neutropenia febbrile e della sepsi	326-330
5.5. Graft versus Host Disease Acuta (aGvHD)	331-338
5.5.1. Aspetti dermatologici della aGvHD Acuta	339-344
5.5.2. aGvHD Gastro-intestinale: aspetti assistenziali	345-348
5.5.3. aGvHD Epatica	349-355
5.6. Sindromi emorragiche e trombotiche	356-360
5.6.1. Cistite emorragica	361-366
5.6.2. Aspetti assistenziali della cistite emorragica	367-370
5.7. Sindromi Endoteliali	371-375
5.7.1. Sinusoidal Obstruction Syndrome nell'adulto: aspetti assistenziali	376-382
5.7.2. Sinusoidal Obstruction Syndrome nel bambino: aspetti assistenziali	383-398
5.8. Malnutrizione, valutazione nutrizionale e aspetti dietetici	399-406
5.8.1. La nutrizione artificiale	407-413
5.8.2. Aspetti assistenziali	414-420
5.9. Lesioni cutanee non immunologiche: ulcere da pressione, IAD, lesioni da farmaci	421-427
5.10. Complicanze gastro-intestinali	
5.10.1. Mucosite Gastro-Intestinale	428-430
5.10.2. Mucosite Orale	431-437
5.10.3. Diarrea	438-443
5.10.4. Nausea e vomito	444-447
5.10.5. Disgeusia	448-449
5.11. La Fatigue	
5.11.1. nell'adulto	450-456
5.11.2. nel pediatrico	457-459

## 6. Complicanze tardive: diagnosi, prevenzione, trattamento ed assistenza

6.1. Infezioni virali, batteriche e fungine.....	462-467
6.2. Graft versus Host Disease Cronica.....	468-473
6.2.1. Fotoferesi e fototerapia: UVA, UVB, NB-UVB, PUVA, ECP.....	474-479
6.2.3. Aspetti dermatologici della GvHD Cronica Cutanea.....	480-489
6.2.4. Aspetti assistenziali della cGvHD Gastro-intestinale.....	490-493
6.2.5. Aspetti assistenziali della CGvHD della Mucosa orale.....	494-501
6.2.6. Aspetti assistenziali della cGvHD Genitale.....	502-509
6.2.7. Aspetti assistenziali della cGvHD Oculare.....	510-516
6.2.8. Aspetti clinici della cGvHD Polmonare.....	517-523
6.2.9. Aspetti clinici della cGvHD Muscolo-scheletrica.....	524-531
6.3 Sessualità e Fertilità.....	532-537
6.4 Qualità di vita post trapianto.....	538-541
6.5 Neoplasie secondarie.....	542-546

## 7. Oltre il trapianto di cellule staminali emopoietiche

7.1. Infusione linfociti del donatore (DLI).....	548-552
7.2. CART.....	553-561
7.3. Gene therapy & gene editing.....	562-569
7.4. Aspetti assistenziali delle terapie cellulari nel pediatrico.....	570-581
7.5. Aspetti assistenziali delle terapie cellulari nell'adulto.....	582-587

## 8. Miscellanea

8.1. Il ruolo del farmacista nel processo del trapianto.....	590-593
8.2. Aspetti etici e deontologici.....	594-598
8.3. Gestione del paziente trapiantato in terapia intensiva.....	599-603
8.4. Palliazione e fine vita nell'adulto.....	604-607
8.5. Palliazione e fine vita nel pediatrico.....	608-614



## 5.8 Malnutrizione, valutazione nutrizionale e aspetti dietetici

Enrico Morello<sup>1\*</sup>, Francesco Arena<sup>1</sup>, Alice Bertulli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Trapianti Midollo Osseo Adulti, Comprehensive Cancer Center – ASST Spedali Civili di Brescia

**Email address:** \*enrico.morello@asst-spedalicivili.it (Enrico Morello); arena.nutrizione@gmail.com (Francesco Arena)

\*Corresponding author

---

**Abstract:** Lo stato nutrizionale per il paziente sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche rappresenta un aspetto clinico rilevante in termini di outcome, sopravvivenza e qualità di vita. La presa in carico dal punto di vista nutrizionale deve avvenire il più precocemente possibile e si avvale di strumenti di valutazione nutrizionale standardizzati, dinamici e replicabili. In questo setting, il deterioramento dello stato nutrizionale è rapido e spesso irreversibile, proprio per questo è fondamentale programmare un supporto nutrizionale tempestivo, valutandone in modo dinamico e frequente la sua efficacia. La nutrizione parenterale non dovrebbe essere la prima linea d'intervento nutrizionale, infatti la via enterale risulta essere la scelta migliore in termini di sicurezza, eubiosi intestinale, rischio infettivo e di GVHD, costi e qualità di vita.

**Keywords:** Malnutrizione; PG-SGA; Supporto Nutrizionale; Nutrizione Parenterale, Nutrizione Enterale

---

### 1. Introduzione

La malnutrizione è riconosciuta come fattore prognostico indipendente di sopravvivenza per i pazienti trattati con Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (TCSE) e impatta sia sulla morbilità, sia sulla mortalità post trapianto [1]. L'assessment (valutazione) nutrizionale è un elemento cruciale della presa in carico del paziente sottoposto a TCSE. L'evoluzione clinica e nutrizionale del paziente trapiantato è molto dinamica e rapida, infatti la maggior parte dei pazienti arriva al trapianto con uno stato nutrizionale soddisfacente [2, 3], a seconda degli studi, la malnutrizione è riportata tra il 10% e il 25% dei pazienti [3, 4], ma questo subisce un celere deterioramento nel giro di 4 – 6 settimane [2] al punto che alla dimissione almeno almeno il 60% dei pazienti mostra un certo grado di malnutrizione [5, 6]. Al peggioramento dello stato nutrizionale contribuiscono

la tossicità diretta della fase di condizionamento, eventuali complicanze infettive e la malattia del trapianto contro l'ospite (Graft Versus Host Disease – GVHD) acuta e cronica, con il risultato di una riduzione dell'introito alimentare e di un ridotto assorbimento intestinale [7]. In ambito oncologico, e quindi ematologico, è più corretto parlare di cachessia piuttosto che di semplice malnutrizione. La cachessia è una sindrome complessa e grave, strettamente associata a un'inflammazio-ne cronica sottostante, spesso presente nei pazienti con neoplasia. Essa è stata definita da Fearon [8]: “una sindrome multifattoriale caratterizzata da una perdita continua di massa muscolare scheletrica (con o senza perdita di massa grassa) che non può essere completamente invertita dal supporto nutrizionale convenzionale e porta a un progressivo deterioramento funzionale”. Da un punto di vista clinico la cachessia da cancro è caratterizzata da una sequenza continua di tre stadi

(pre-cachessia, cachessia e cachessia refrattaria) definiti in base alla gravità e all'irreversibilità del processo.

## 2. Valutazione Nutrizionale

L'assessment nutrizionale precoce, periodico, standardizzato e dinamico rappresenta quindi una fase cruciale nella valutazione clinica del paziente e permette sia di valutare il miglior intervento nutrizionale che di esaminare gli effetti di questo intervento sullo stato nutrizionale del paziente stesso. Considerata la mortalità legata alla malnutrizione nei pazienti oncologici ed in particolare in quelli sottoposti a TCSE allogeneico, il miglioramento dello stato nutrizionale potrebbe aumentare la sopravvivenza globale a lungo termine riducendo la mortalità non imputabile a recidiva e impattando positivamente sul recupero ematologico ed immunologico [9-11]. Riveste quindi un ruolo cruciale definire un team multidisciplinare basato sul processo di assistenza nutrizionale [12] coinvolgendo tutti gli stakeholders che si occupano di alimentazione del paziente (famiglia, ristorazione collettiva ospedaliera, servizio nutrizionale, servizio psicologico, associazioni di pazienti e volontari, cuochi professionisti, fisiatristi, farmacisti, personale di supporto e infermieristico). Riconoscere e trattare la malnutrizione nei pazienti sottoposti a TCSE significa curare meglio il paziente, aumentare la qualità di vita, ridurre i tempi di ricovero, il rischio infettivo e il rischio di riammissione ospedaliera, ridurre le complicanze e i sintomi (fatigue, dolore, depressione, mucosite, disgeusia, diarrea, nausea, vomito, infezioni, GVHD), aumentare l'efficacia dei farmaci e consentire la somministrazione della dose di farmaco più efficace, aumentare la sopravvivenza, facilitare il recupero delle capacità motorie e della massa muscolare e, infine, ridurre i costi [2,9]. Come da linee guida dell'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), la valutazione dello stato nutrizionale si avvale di strumenti standardizzati, validati e dinamici [9]. Ad oggi in ambito onco-ematologico l'American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) raccomanda l'uso del Patient Generated-Subjective Global Assessment (PG-SGA) come strumento appropriato per la valutazione della malnutrizione del paziente oncologico (vedi oltre). Il PG-SGA è uno strumento composto sia da una sezione PRO (Patients' Reported Outcomes) che da una sezione specifica per il professionista. Da questo score, e dalla classificazione alfa-numerica che si ottiene, per ogni paziente si ha una classificazione alfa-numerica soggettiva e una diagnosi nutrizionale (PG-SGA A=buono stato nutrizionale; PG-SGA B= moderata malnutrizione; PG-SGA C= grave malnutrizione) [13].

### 2.1. Supporto Nutrizionale

Una volta definito lo stato nutrizionale del paziente, è fondamentale valutare se eseguire o meno un supporto nutrizionale personalizzato. Le linee guida ESPEN consigliano di preferire la via enterale alla via parenterale, tuttavia in Italia il 70% dei centri trapianto midollo osseo usa la nutrizione parenterale come prima linea d'intervento [9,14]. Gli obiettivi del supporto nutrizionale nel paziente trapiantato non si limitano solo all'integra-

zione di sostanze nutritive, ma anche al mantenimento del trofismo intestinale (trophic feeding) e dell'omeostasi del microbiota intestinale, fattori determinanti nel rischio di sviluppare GVHD [15]. Nel paziente in cui è diagnosticata malnutrizione, così come nel paziente per cui è prevista l'incapacità di ingerire o assorbire alimenti in modo adeguato per un periodo di tempo superiore a 14 giorni, è possibile prevedere una terapia di supporto nutrizionale; quest'ultima può consistere in nutrizione parenterale (NP), nutrizione enterale (NE) oppure nutrizione orale (NO). Poiché la NP ha mostrato associazione con aumentata incidenza di diarrea, iperglicemia e infezioni [16], il suo impiego è previsto solo laddove le altre modalità di supporto nutrizionale non siano applicabili al paziente in quanto, oltre all'impossibilità di assumere nutrienti per via orale, ricorrono condizioni che complicano l'impiego del sondino naso-gastrico (ad es. svuotamento gastrico, ileo paralitico, vomito abbondante, diarrea profusa, sinusiti, polmoniti ab-ingestis e coagulopatie).

Alla risoluzione delle problematiche sopra citate o in caso di immediata possibilità è quindi necessario passare alla NE o, se il paziente fosse in grado di assumere un adeguato quantitativo di nutrienti per via orale, alla NO.

### 2.2. Stima del fabbisogno calorico

Unitamente alla definizione della modalità di somministrazione della terapia di supporto nutrizionale, è fondamentale calcolare sempre la spesa energetica giornaliera del paziente, ovvero il Resting Energy Expenditure (REE). Per la definizione del REE vengono considerati: il metabolismo basale, la spesa energetica connessa alla digestione degli alimenti somministrati, l'attività fisica svolta e lo stress metabolico derivante dalla condizione patologica sottostante (nel paziente pediatrico si aggiunge anche la spesa connessa alla crescita staturale). Il REE è elemento essenziale per evitare di fornire un introito calorico insufficiente, e quindi favorire ulteriormente l'insorgenza di malnutrizione o peggiorare la stessa ove fosse già presente, e al contempo limitare il rischio di somministrare eccessive calorie, e quindi favorire l'iperglicemia, condizione associata a disfunzione endoteliale e dunque ad aumentato rischio trombotico, e, soprattutto, a infiammazione sistemica che potrebbe favorire l'insorgenza di GVHD [17]. Il REE può essere misurato direttamente attraverso la calorimetria, ove disponibile. Tra le equazioni validate per calcolare indirettamente il REE le principali sono l'equazione di Harris-Benedict, quella di Schofield e quella della World Health Organisation [18].

### 2.3. Obiettivo calorico nel paziente trapiantato

In generale, le equazioni utilizzate individuano per i pazienti non malnutriti un obiettivo calorico di 25-30 kcal/kg/giorno, mentre per i pazienti soggetti a malnutrizione prevedono un intake calorico maggiore, pari a 35-45 kcal/kg/giorno. Con riferimento alla distribuzione dei macronutrienti, una differenza tra pazienti non malnutriti e pazienti malnutriti è da osservarsi nella quota proteica: per i primi risultano sufficienti 1,5 - 1,8 g/kg/giorno di proteine, a fronte di malnutrizione è invece

necessario garantire 1,8 – 2,5 g/kg/giorno di proteine; indipendentemente dalla malnutrizione, invece, la quota glucidica va mantenuta al di sotto di 5 g/kg/giorno ed il resto dell'intake calorico va garantito attraverso i lipidi [19].

Purtroppo però, non è ancora chiaro quale possa essere un obiettivo calorico standard valido per i pazienti sottoposti a TCSE. Recenti studi hanno evidenziato che un supporto nutrizionale “underfeed” (introito calorico inferiore al fabbisogno stimato) rispetto ad “overfeed” (introito calorico superiore al fabbisogno stimato) potrebbe comportare vantaggi sul recupero funzionale. Pertanto, le indicazioni che davano un obiettivo calorico pari al 130%-150% del fabbisogno basale potrebbero essere messe in discussione [16, 20, 21]. Tuttavia, in assenza di evidenze solide, nel periodo appena successivo al trapianto, si consiglia di riferirsi alle indicazioni riportate ad inizio paragrafo [2, 7]. Sono quindi necessari ulteriori studi che valutino il metabolismo basale e il fabbisogno calorico in pazienti trapiantati attraverso la calorimetria diretta e indiretta.

Le diete fortemente ipercaloriche sono necessariamente diete che causano iperglicemia nei pazienti oncologici. Il controllo glicemico nel paziente sottoposto a TCSE a questo proposito è fondamentale. Infatti, l'iperglicemia si associa a un rischio infettivo alto, oltre ad alterare le funzioni del sistema immunitario e aumentare il catabolismo muscolare e l'infiammazione, incrementando anche il rischio di GVHD [2]. Nel setting pediatrico un trial randomizzato controllato multicentrico ha provato a studiare quale fosse la quota calorica ideale per questi pazienti [20]. Si è visto che un introito calorico, derivato da NP, pari al 60-70% del REE, si associa ad una riduzione della mortalità, dei tempi di ricovero, di complicanze infettive, migliorando il metabolismo del glucosio. Considerando i risultati, gli autori introducono il concetto di “permissive underfeeding”, ovvero la teoria che prevede un obiettivo calorico inferiore rispetto al fabbisogno stimato, nel caso in cui si utilizzi un supporto nutrizionale parenterale/artificiale. A supporto di questa tesi, lo studio di Bechard et al. [21] ha riportato un calo importante del REE in un gruppo di bambini sottoposti a TCSE. Secondo gli autori, questo calo della spesa energetica a riposo è dovuto ad un deperimento della massa magra metabolicamente attiva, fattore che potrebbe esporre i pazienti a un rischio di sovralimentazione se i calcoli predittivi non sono effettuati con accuratezza, in quanto le equazioni predittive per il calcolo del metabolismo basale tendono a sovrastimare, anche le più note come Harris-Benedict [22]. Bechard et al, grazie alla calorimetria indiretta, afferma che il calo del REE non è dovuto ad un meccanismo adattativo alla riduzione delle calorie introdotte. Successivamente al trapianto, il REE raggiunge un nadir al giorno +21 dell'80% rispetto a quello calcolato tramite equazioni. Nei pazienti si è notato un calo importante della massa magra, anche in chi ha raggiunto un adeguato apporto calorico. Secondo gli autori, questo calo di massa metabolicamente attiva spiegherebbe il calo del REE [21]. Per quanto riguarda l'apporto proteico, considerando l'importante stato catabolico presente, si consiglia un range compreso tra 1,2-1,5 gr di proteine/kg peso corporeo/die [17]. Nei pazienti critici si è visto che un bilancio dell'azoto positivo non si associa necessariamente

ad una minore perdita di massa magra. Studi in questi pazienti non hanno dimostrato che l'assunzione di alte quantità di proteine e calorie migliori fattivamente l'outcome [20, 23].

#### 2.4. Caratteristiche della valutazione nutrizionale

La valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti trapiantati deve avere le seguenti caratteristiche [5]:

- Precoce;
- Dinamica;
- Standardizzata;
- Semplice;
- Approfondita

Vista l'importanza di questo processo di valutazione, e la specificità, ESPEN raccomanda lo svolgimento dell'assessment da parte di: “un clinico esperto, un dietista o un di nutrition nurse” [9]. Il PG-SGA, e anche l'SGA (Subjective Global Assessment), sono ottimi strumenti, in quanto consentono di approfondire tematiche accennate nei più diffusi strumenti di screening, aiutando il dietista a fare una diagnosi nutrizionale, capendo anche la gravità del problema. Inoltre, i dati dell'SGA correlano con la prognosi, la mortalità e i costi nella gestione del paziente [24, 25]. L'Academy of Nutrition and Dietetics raccomanda una valutazione precoce e dinamica di tutti i pazienti, consigliando l'utilizzo del PG-SGA nei pazienti oncologici [10].

#### 2.5. Patient-Generated Subjective Global Assessment

Il PG-SGA è uno strumento di assessment nutrizionale largamente usato sia nella pratica clinica che in ambito accademico. Attualmente, è considerato il miglior strumento per porre una diagnosi nutrizionale nel paziente onco-ematologico [26] e consente di indirizzare il clinico verso specifiche scelte terapeutiche, monitorando l'andamento clinico-nutrizionale e valutando l'efficacia o meno delle decisioni prese: dinamicità [27, 28]. È composto da due parti: una compilata dal paziente e l'altra dal dietista/professionista sanitario. È stato recentemente validato in lingua italiana da Ripamonti et al. [29]. È uno strumento “4 in 1” composto da: 1) screening nutrizionale; 2) assessment; 3) triage d'intervento (interventional triage); 4) monitoraggio per valutare l'effetto del supporto nutrizionale impostato. Questo strumento, oltre ad essere fondamentale per porre una diagnosi nutrizionale, permette di evidenziare i fattori di rischio che predispongono il paziente ad uno stato di malnutrizione. Inoltre, il PG-SGA soddisfa tutti i criteri proposti da ASPEN e ESPEN per gli strumenti di assessment nutrizionale. Si basa sul concetto che il paziente è il soggetto ideale per descrivere le sue sensazioni, per questo sono inseriti anche dei PRO (Patient reported outcomes). Il PG-SGA, oltre a dare una diagnosi, propone anche delle alternative d'intervento in base al punteggio ottenuto [13]. Uno studio prospettico di coorte, di De Defranchi [5], ha utilizzato il PG-SGA in pazienti sottoposti a TCSE autologo e allogeneo. Il dietista di reparto ha sottoposto il questionario a 100 pazienti al momento dell'ingresso, alla dimissione e durante il follow-up. All'ingresso, il 94,3 % aveva un buono stato nutrizionale e solo il 5,7% era malnutrito; alla di-



missione, il 59,7 % era malnutrito (grado B o C); al follow-up, il 34,9 % era malnutrito. Gli autori hanno notato una leggera ripresa dalla dimissione, ma paragonando i dati con quelli d'ingresso, evidenziano la necessità di un intervento nutrizionale anche durante il follow-up. La perdita media di peso dall'ingresso alla dimissione in questa coorte è stata di 2,6 Kg. In questo studio, viene citata una ricerca di Le Blanc et al che ha trovato una correlazione tra un basso indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI) e un calo della sopravvivenza. Il discorso è più controverso e dibattuto per i pazienti obesi, nei quali si è notato un outcome peggiore dopo il TCSE: tassi di attecchimento più bassi, maggiore mortalità e infezioni [30].

## 2.6. La presa in carico metabolico-nutrizionale

In assenza di grandi studi randomizzati non esistono delle vere e proprie linee guida sulla nutrizione nel TCSE. Sia ASPEN che ESPEN forniscono raccomandazioni sottolineando il basso livello di evidenza delle fonti. Dunque, dobbiamo affidarci a singoli studi e a quello che ci dicono le società internazionali di nutrizione clinica, pur non avendo grandi evidenze.

In particolare, ASPEN prova a dare qualche punto di riferimento per quanto riguarda il TCSE:

1. Tutti i pazienti sottoposti a TCSE sono a rischio malnutrizione a causa della malattia di base, del condizionamento e della tossicità correlata al trattamento. I pazienti trapiantati malnutriti hanno un rischio di mortalità e morbilità maggiore rispetto a quelli ben nutriti. Inoltre, sono pazienti che recuperano difficilmente un buono stato nutrizionale una volta malnutriti. Infatti, il 50% di coloro che sono malnutriti, a un anno dal trapianto è ancora malnutrito. Tuttavia, non si conoscono ancora i vantaggi di un protocollo di screening/assessment e di supporto nutrizionale personalizzato [7].

2. Una terapia nutrizionale di supporto è consigliata nei pazienti sottoposti a TCSE malnutriti o incapaci di raggiungere una quota adeguata di nutrienti per un periodo di tempo prolungato, allo scopo di minimizzare i rischi legati alla malnutrizione. La scelta migliore tra nutrizione parenterale (NP), enterale (NE) o nutrizione orale (NO) non è ancora totalmente chiara. Abbiamo però degli studi che ci aiutano a scegliere e ci dicono che la NP si associa ad una maggiore diarrea, morbilità, iperglicemia, a un ritardato attecchimento delle CSE, ma sembra fornire un minore calo di peso e di massa grassa. Alcuni dati non mostrano benefici per le formulazioni di NP arricchite in azoto, mentre studi incoraggianti indicano una tendenza positiva per le formulazioni di NP lipidiche (80% delle calorie di origine lipidica, non-proteiche), rispetto alle formulazioni 100% destrosio, nel ridurre l'incidenza di GVHD [7].

3. Ogni paziente dovrebbe essere preso in carico dal team multidisciplinare per il supporto nutrizionale dal momento dell'indicazione a procedere con il trapianto [31].

4. La NE, rispetto alla NP, dà una minore diarrea e minori episodi di iperglicemia in pazienti sottoposti a TCSE. Inoltre, sembrerebbe ridurre l'incidenza di GVHD. Tuttavia, è importante capire se il paziente è in grado di sopportare un sondino, e se, soprattutto, il tratto gastroenterico funziona. Vomito, sinusite, rischio di pol-

monite ab-ingestis, mucosite e funzionalità del tratto gastro enterico sono da valutare nella scelta della via di somministrazione del supporto nutrizionale [7].

5. Il ruolo della dieta sterile e di quella a bassa carica microbica è ancora sconosciuto, tuttavia, viste le condizioni dei pazienti è consigliato evitare i prodotti ad alto rischio microbiologico. Alcuni studi sembrerebbero confermare l'inutilità di una dieta a bassa carica microbica, ma la scarsità di evidenze suggerisce cautela nell'abbandono di tale pratica [7].

## 3. Il supporto nutrizionale

Il confronto tra nutrizione enterale e parenterale è stato studiato a lungo ed è ancora tema di dibattito. In letteratura è riportato che la NE fornisce outcome migliori rispetto alla NP, in particolare in termini di: minore GVHD acuta (soprattutto intestinale), tempo di attecchimento, durata della febbre, tasso di trasferimento in terapia intensiva e durata del ricovero [1, 32].

### 3.1. Nutrizione Parenterale

Per la NP si consiglia una quantità di glucosio non superiore a 5gr/Kg peso corporeo/die, e una quantità lipidica pari al 20-30% delle Kcal giornaliere [33]. La NP si associa, a complicanze infettive e metaboliche, ed è consigliata solo in caso di mucositi di grado  $\geq 3$  e in caso in cui il tratto gastroenterico non fosse funzionante [3]. La diffusione della NP è attribuibile al fatto che i pazienti sottoposti a TCSE hanno una forte tossicità gastroenterica, causata dal condizionamento, e dalla presenza di un catetere venoso centrale (CVC). In Italia il 71 % dei centri trapianto usa la NP come prima linea di supporto nutrizionale [14]. Tuttavia, le evidenze scientifiche sono chiaramente a favore della via di nutrizione artificiale enterale [34]. Anche studi che hanno provato a confrontare la NP con una semplice idratazione endovenosa, hanno trovato un'incidenza di episodi infettivi maggiore nei pazienti nutriti con NP [35].

### 3.2. Nutrizione Enterale

La recente crescita di interesse circa l'utilizzo di NE rappresenta il tentativo di ridurre le complicanze correlate alla NP e i costi associati. Un altro vantaggio della NE è legato alla capacità di mantenere le funzioni della barriera intestinale, il microbiota presente, il trofismo intestinale e la sua efficienza nell'assorbire i nutrienti. La distruzione della barriera mucosale da parte dei farmaci chemioterapici è un problema rilevante che si associa ad un importante rischio infettivo. L'intervento precoce, attraverso la NE, permette di mantenere l'integrità mucosale, riducendo il rischio di infezioni, la risposta infiammatoria e l'esposizione agli antigeni: tutti fattori predisponenti per la GVHD acuta. La tempistica nel posizionamento del sondino naso-gastrico è chiaramente influenzata dalle terapie e dagli effetti collaterali. Infatti, si consiglia di iniziare la NE finito il condizionamento e il giorno dopo il trapianto, prima che compaia la mucosite [35]. Tuttavia, anche la NE ha dei rischi. Infatti, può portare a carenze di fosforo, magnesio, zinco e selenio (dipende comunque dalle formulazioni scelte), a un ritardato svuotamento gastrico e a diarrea (nel caso in

cui l'intestino abbia già perso parte delle sue proprietà di assorbimento. Per ridurre al minimo il rischio emorragico sono consigliati valori piastrinici superiori a 10000/mcl per il posizionamento del sondino naso-gastrico. Si consiglia l'utilizzo di formulazioni pronte sterili rispetto alle preparazioni locali o all'uso di cibi omogeneizzati/frullati.

Tuttavia, non conosciamo quale tipologia di formulazione enterale sia la più appropriata. Attualmente, abbiamo a disposizione formule elementari, semi-elementari o polimeriche. Maggiore è il danno e il malassorbimento, e maggiormente assorbibile elementare deve essere la formulazione [35].

Nello studio prospettico di coorte di Morishita et al. [36] è stata sperimentata una formulazione elementare (ED) liquida a base di aminoacidi e carboidrati facilmente digeribili. Il rationale che ha portato alla sperimentazione di una ED in pazienti TCSE, derivava dai buoni risultati che queste formulazioni avevano mostrato in pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD). Confrontando gli outcome, coloro che avevano assunto ED avevano un tempo di ricovero inferiore rispetto a chi non l'aveva assunta (34 giorni vs 50 giorni). Nei TCSE allogenicici hanno avuto una durata del ricovero significativamente più corta, rispetto al gruppo di controllo (41,5 giorni vs 61 giorni). Solo il 25% dei pazienti con ED ha avuto mucositi di grado 3-4, contro il 48% del gruppo di controllo.

L'incidenza cumulativa di GVHD acuta al giorno +100 è stata del 15% nel gruppo ED e del 30% in quello di controllo. L'utilizzo di una dieta elementare potrebbe associarsi ad un recupero precoce della funzionalità intestinale e ad una precoce rialimentazione. Ovviamente, questo studio ha molte limitazioni, come il numero dei pazienti e l'eterogeneità del campione (TCSE autologhi e allogenicici). Sono necessari altri studi per chiarire il vero ruolo della nutrizione enterale precoce e delle formulazioni elementari [37].

## 4. Indicazioni pratiche durante il percorso del trapianto

### 4.1. Prima del trapianto

Nella fase di pre trapianto, si possono attuare interventi nutrizionali volti alla correzione di eventuale malnutrizione, compresi i pazienti obesi. Inoltre, è raccomandato raccogliere informazioni su abitudini alimentari e intolleranze.

Si consigliano: una valutazione basale dello stato nutrizionale del paziente, utilizzando strumenti di assessment nutrizionale standardizzati (come il PG-SGA), utili per valutare anche l'andamento nel tempo dello stato nutrizionale; la correzione dello stile di vita; dieta ipercalorica e/o supplementi orali, in caso di malnutrizione pre trapianto. Gli obiettivi devono essere quelli di arrivare ad una valutazione nutrizionale ed un intervento precoci al fine di portare il paziente al trapianto con il miglior stato nutrizionale possibile. In tabella 2 sono riassunte le indicazioni di seguito riportate.

### 4.2. Durante il ricovero per trapianto

I pazienti dovrebbero eseguire valutazione dello stato

nutrizionale 1-2 volte a settimana e monitorare lo stato nutrizionale [31].

L'obiettivo di questa valutazione costante e tempestiva è intervenire precocemente sui fattori di rischio legati alla malnutrizione (nausea, disgeusia, vomito, diarrea e anoressia o iporessia). Il ricorso ad un supporto nutrizionale, è necessario quando l'alimentazione da sola non può sopperire alle richieste calorico-proteiche del paziente, in genere quando non viene soddisfatto più del 50-60% dei fabbisogni [33].

In questo contesto, l'intervento nutrizionale può essere:

- profilattico: in pazienti ad alto rischio di malnutrizione sebbene non esistano studi a supporto di questo approccio.
- pre-emptive: in caso di ridotta assunzione già in atto senza deterioramento dello stato nutrizionale.
- terapeutico: in caso di deterioramento dello stato nutrizionale.

Il manuale EBMT raccomanda l'utilizzo di un supporto enterale è consigliato se per almeno 3 giorni il paziente ha assunto meno del 60% delle calorie previste e vi è il rifiuto dell'alimentazione. Tuttavia, un supporto parenterale (non totale) può essere introdotto in caso di necessità.

E' necessario un monitoraggio standardizzato dell'introito calorico almeno 2 volte a settimana. Questo monitoraggio ci permette anche di valutare se sospendere o meno il supporto enterale o parenterale. In generale, il supporto nutrizionale va sospeso se per 3 giorni il paziente assume più del 50% del Total Daily Energy Expenditure (TDEE).

Il fabbisogno calorico può essere calcolato sulla base del TDEE, utilizzando strumenti come ad esempio la BMI-, Age-, and Sex-Adjusted – Rule Of Thumb table (BASA-ROT Table adattata a PG-SGA in tabella 1) [38].

E' importante il monitoraggio di dati antropometrici come peso, circonferenza braccio (indicatore di massa magra) e circonferenza vita (massa grassa) ed alcuni biomarkers utili (Albumina, pre-albumina, IGF-1, TSH sembrerebbero ad oggi i più studiati) [39].

Il monitoraggio dell'intake dietetico con conseguente adattamento della dieta alle esigenze del paziente, la supplementazione nutrizionale orale, la NE, la NP sono in successione le tecniche di supporto a cui fare riferimento.

Gli obiettivi sono quelli di impedire il rapido deterioramento dello stato nutrizionale, mantenere il trofismo della parete intestinale, favorire il comfort del paziente.

Tabella 1. BASA-ROT Table

BMI	PG-SGA = A	PG-SGA = B	PG-SGA = C
< 20	40 kcal/kg	44 kcal/kg	48 kcal/kg
20 – 24.9	35 kcal/kg	39 kcal/kg	42 kcal/kg
25 – 29.9	30 kcal/kg	33 kcal/kg	36 kcal/kg
> 30	25 kcal/kg	28 kcal/kg	30 kcal/kg

BASA-ROT= BMI-, Age-, and Sex-Adjusted – Rule Of Thumb; BMI=Body Mass Index; PG-SGA=Patient Generated-Subjective Global Assessment

### 4.3. Dopo la dimissione

Il monitoraggio della malnutrizione continua dopo la dimissione, soprattutto per i pazienti a rischio: moderatamente o gravemente malnutriti alla dimissione, con GVHD acuta o cronica, pregresse infezioni polmonari, complicanze gastrointestinali, depressione, carente supporto socio-assistenziale.

Indicazioni pratiche nella fase post trapianto: continuare il monitoraggio dello stato nutrizionale, avviare, ove necessario, il supporto domiciliare orale o, se si dispone dei servizi, i supporti enterali o parenterali. Educare il caregiver ad una corretta e sicura manipolazione e preparazione dei cibi a domicilio. Gli obiettivi sono la prevenzione del deterioramento nutrizionale, migliorare il recupero funzionale e la qualità di vita, prevenire le complicanze infettive e le riammissioni.

### 4.4. GVHD acuta

La GVHD acuta gastrointestinale è una delle più importanti cause di malnutrizione del paziente trapiantato. L'adeguamento e la personalizzazione della dieta possono, sia aiutare il paziente, che facilitare la guarigione. In particolare, in caso di GVHD acuta intestinale, l'obiettivo del supporto nutrizionale è quello di minimizzare i sintomi (nausea, vomito, diarrea, crampi addominali), facilitare il recupero funzionale dell'epitelio intestinale e aiutare a riequilibrare il microbiota intestinale [40].

Ad oggi non esiste un protocollo standardizzato sul supporto nutrizionale in caso di GVHD acuta intestinale. Tuttavia, recenti studi, dimostrano che il riposo intestinale è consigliato solo in casi di insufficienza della funzione intestinale (es.: rischio di perforazione, sanguinamenti profusi, mucosite grave).

In base alla gravità della GVHD e dell'insufficienza gastrointestinale si propone un supporto nutrizionale a 4 fasi [41]:

1. Dieta liquida priva di lattosio con supplementazione orale di integratori elementari o semi-elementari a seconda dell'output diarroico, e se non sufficiente nutrizione parenterale parziale o totale. In questa fase è consigliato l'utilizzo di grassi e olii a catena media (Medium Chain Triglycerides – MCT). La fase 1 può essere evitata nei casi di GVHD acuta intestinale di grado lieve.
2. Reintroduzione graduale di dieta semi solida a basso contenuto di fibre e priva di lattosio, proseguendo l'integrazione con supplementi semi-elementari o alimenti a fini medici speciali con molecole trofiche e anti infiammatorie sulla mucosa intestinale (es.: TGF-beta2).
3. Passaggio a dieta solida e reintroduzione delle fibre, prima solubili, aumentando gradualmente il consumo di verdure contenenti fibre ad elevata fermentescibilità (es.: Fermentable, Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols - FODMAPS).
4. Dieta libera, priva di insaccati, carni processate e lattosio per almeno 4-6 mesi dalla diagnosi di GVHD acuta intestinale.

Il supporto nutrizionale dovrà essere progressivo. In caso sia necessario il digiuno o il paziente rifiuti il cibo per os, se possibile è consigliato il posizionamento di un sondino naso gastrico, utilizzando in prima linea sempre formulazioni elementari, per poi aumentare l'osmolarità in modo graduale. Se il posizionamento del

Valutazione Nutrizionale	
Screening	Non necessario, tutti i pazienti TCSE sono a rischio
Assessment	- Pre TCSE, - 1-2 volte a settimana durante il ricovero, - 1 volta ogni 2-3 settimane per i primi 3 mesi post TCSE
Strumenti di assessment	PG-SGA
Fabbisogni	
Calorico giornaliero	- BASA-ROT Table = 25-30 kcal/kg (peso ideale) - Harris Benedict Formula calcolata sul peso ideale, moltiplicato per un LAF di 1.3 - Calorimetria
Supporto Nutrizionale	
Strategie di supporto	1° linea: modifica e adeguamento della dieta 2° linea: supporto orale tramite alimenti fortificati 3° linea: supporto enterale orale 4° linea: supporto enterale con sondino naso gastrico 5° linea: supporto parenterale (possibilmente non totale)
Quando iniziare	- Rapido peggioramento dello stato nutrizionale - Se previsto digiuno oltre i 7 gg - Se si prevede assunzione inadeguata (<60% del TDEE) per almeno 10 gg - Se presente assunzione inadeguata (<60% del TDEE) da almeno 3 gg
Nutrizione Parenterale	- Non c'è motivo di iniziare se assunzione orale/enterale è adeguata e/o praticabile - L'uso sistematico di NP è fortemente non raccomandato - L'uso della NP dovrebbe essere riservato a situazioni di emergenza come l'insufficienza gastro-intestinale, vomito incoercibile, mucosite severa
Quando sospendere NP	- Nel caso in cui i pazienti sono in grado di assumere per via enterale circa il 50% del loro fabbisogno calorico giornaliero. - Lo svezzamento dalla NP totale deve essere graduale, utilizzando nei primi giorni formulazioni elementari o semielementari a seconda della durata del digiuno.
Supplemento vitaminico	Dal giorno +1 multivitaminici secondo necessità, vitamina K, vitamina D
Immunonutrizione	- Non è raccomandata - Attenzione all'uso parenterale di Glutamina ad alte dosi
GVHD acuta intestinale	
Indicazioni	<b>Fase 1:</b> a) se fattibile (valutare grado di compromissione intestinale) dieta liquida priva di lattosio con integratori orali elementari o semi-elementari a seconda dell'output diarroico; b) se non sufficiente o controindicata, nutrizione parenterale parziale o totale. La fase 1 può essere evitata nei casi di GVHD acuta intestinale di grado lieve. <b>Fase 2:</b> reintroduzione graduale di dieta semi solida a basso contenuto di fibre e priva di lattosio, proseguendo l'integrazione con supplementi semi-elementari o alimenti a fini medici speciali con molecole trofiche e anti infiammatorie sulla mucosa intestinale; <b>Fase 3:</b> passaggio a dieta solida e reintroduzione delle fibre, prima solubili, aumentando gradualmente il consumo di verdure contenenti fibre ad elevata fermentescibilità (FODMAPS). <b>Fase 4:</b> dieta libera, priva di insaccati, carni processate e lattosio per almeno 4-6 mesi dalla diagnosi di GVHD acuta intestinale. Monitoraggio del paziente
Peso	1/die
PG-SGA	1-2 volte a settimana
Misure Antropometriche	1 volta a settimana
Intake alimentare	Ad ogni pasto
Albumina e pre albumina	1 volta a settimana
Vitamina D	1 volta al mese
IGF-1	Ogni 2 settimane

sondino naso-gastrico non dovesse risultare fattibile a causa delle condizioni cliniche del paziente, è necessario optare per un supporto parenterale totale. Si consiglia in questo caso, di somministrare e preferire preparazioni con alto contenuto di omega-3, viste le loro blande proprietà anti-infiammatorie. Lo svezzamento dalla nutrizione parenterale può ripercorrere le quattro fasi descritte in precedenza.

L'uso di probiotici è attualmente oggetto di studio e, assieme al trapianto fecale, potrebbe migliorare la biodiversità del microbiota intestinale facilitando la remissione della GVHD.

#### 4.5. GVHD cronica

Il 29% dei pazienti con GVHD cronica sviluppa malnutrizione [42]. Il paziente con GVHD cronica può anche presentarsi con sindrome metabolica (obesità, ipertensione, diabete, malattia cardiovascolare). In entrambi i casi è raccomandato un intervento nutrizionale sebbene in letteratura siano poco descritti gli effetti di tali interventi [43]. Nella pratica clinica, la correzione nutrizionale è spesso associata ad un miglioramento dei sintomi correlati alla GVHD cronica.

## Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Dott. Alessandro Turra per l'impegno costante nel perseguire la qualità dell'assistenza.

## Bibliografia

[1] Baumgartner A, Hoskin K.; Schuetz, P. Optimization of Nutrition during Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2018, 21, 152–158, doi:10.1097/MCO.0000000000000461.

[2] Fuji, S.; Einsele, H.; Savani, B.N.; Kapp, M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2015, 21, 1707–1713, doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.003.

[3] Urbain, P.; Birlinger, J.; Ihorst, G.; Biesalski, H.-K.; Finke, J.; Bertz, H. Body Mass Index and Bioelectrical Impedance Phase Angle as Potentially Modifiable Nutritional Markers Are Independent Risk Factors for Outcome in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann. Hematol.* 2013, 92, 111–119, doi:10.1007/s00277-012-1573-4.

[4] Hadjibabaie, M.; Iravani, M.; Taghizadeh, M.; Ataie-Jafari, A.; Shamshiri, A.R.; Mousavi, S.A.; Alimoghaddam, K.; Hosseini, S.; Ghavamzadeh, A. Evaluation of Nutritional Status in Patients Undergoing Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008, 42, 469–473, doi:10.1038/bmt.2008.188.

[5] Barritta de Defranchi, R.L.; Bordalejo, A.; Canueto, I.; Villar, A.; Navarro, E. Evolution of Nutritional Status in Patients with Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* 2015, 23, 1341–1347, doi:10.1007/s00520-014-2473-z.

[6] Sommacal, H.M.; Gazal, C.H.A.; Jochims, A.M.K.; Beghetto, M.; Paz, A.; Silla, L.M. da R.; de Mello, E.D. Clinical Impact of Systematic Nutritional Care in Adults Submitted to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* 2012, 34, 334–338, doi:10.5581/1516-8484.20120088.

[7] August, D.A.; Huhmann, M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nu-

trition Support Therapy during Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2009, 33, 472–500, doi:10.1177/0148607109341804.

[8] Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and Classification of Cancer Cachexia: An International Consensus. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 489–495, doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

[9] Arends, J.; Baracos, V.; Bertz, H.; Bozzetti, F.; Calder, P.C.; Deutz, N.E.P.; Erickson, N.; Laviano, A.; Lisanti, M.P.; Lobo, D.N.; et al. ESPEN Expert Group Recommendations for Action against Cancer-Related Malnutrition. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2017, 36, 1187–1196, doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017.

[10] Kiss, N.K.; Krishnasamy, M.; Isenring, E.A. The Effect of Nutrition Intervention in Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy and/or Radiotherapy: A Systematic Review. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 47–56, doi:10.1080/01635581.2014.847966.

[11] Mattsson, J.; Westin, S.; Edlund, S.; Remberger, M. Poor Oral Nutrition after Allogeneic Stem Cell Transplantation Correlates Significantly with Severe Graft-versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006, 38, 629–633, doi:10.1038/sj.bmt.1705493.

[12] Lacey, K.; Pritchett, E. Nutrition Care Process and Model: ADA Adopts Road Map to Quality Care and Outcomes Management. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003, 103, 1061–1072, doi:10.1016/s0002-8223(03)00971-4.

[13] Jager-Wittenaar, H.; Ottery, F.D. Assessing Nutritional Status in Cancer: Role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2017, 20, 322–329, doi:10.1097/MCO.0000000000000389.

[14] Botti, S.; Liptrott, S.J.; Gargiulo, G.; Orlando, L. Nutritional Support in Patients Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicentre Survey of the Gruppo Italiano Trapiant-

to Midollo Osseo (GITMO) Transplant Programmes. *Ecancermedicalscience* 2015, 9, 545, doi:10.3332/ecancer.2015.545.

[15] Shono, Y.; van den Brink, M.R.M. Gut Microbiota Injury in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nat. Rev. Cancer* 2018, 18, 283–295, doi:10.1038/nrc.2018.10.

[16] Sheean, P.M.; Braunschweig, C.; Rich, E. The Incidence of Hyperglycemia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Receiving Total Parenteral Nutrition: A Pilot Study. *J. Am. Diet. Assoc.* 2004, 104, 1352–1360, doi:10.1016/j.jada.2004.06.024.

[17] Fuji, S.; Loffler, J.; Savani, B.N.; Einsele, H.; Kapp, M. Hyperglycemia as a Possible Risk Factor for Mold Infections—the Potential Preventative Role of Intensified Glucose Control in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017, 52, 657–662, doi:10.1038/bmt.2016.306.

[18] Schofield, W.N. Predicting Basal Metabolic Rate, New Standards and Review of Previous Work. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 1985, 39 Suppl 1, 5–41.

[19] Martin-Salces, M.; de Paz, R.; Canales, M.A.; Mesejo, A.; Hernandez-Navarro, F. Nutritional Recommendations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 2008, 24, 769–775, doi:10.1016/j.nut.2008.02.021.

[20] Casaer, M.P.; Van den Berghe, G. Editorial on the Original Article Entitled “Permissive Underfeeding of Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults” Published in the *New England Journal of Medicine* on June 18, 2015. *Ann. Transl. Med.* 2015, 3, 226, doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.22.

[21] Bechard, L.J.; Feldman, H.A.; Venick, R.; Gura, K.; Gordon, C.; Sonis, A.; Mehta, N.; Guinan, E.C.; Duggan, C. Attenuation of Resting Energy Expenditure Following Hematopoietic SCT in Children. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47, 1301–1306, doi:10.1038/bmt.2012.19.

[22] Chamouard Cogoluenhes, V.; Chambrier, C.; Michallet, M.; Gordiani, B.; Ranchere, J.Y.; Combret, D.; Lallemand, Y.; Roldan, M.; Accominotti, M.; Philip, I.; et al. Energy Expenditure during Allogeneic and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 1998, 17, 253–257, doi:10.1016/s0261-5614(98)80316-6.

[23] Doig, G.S.; Simpson, F.; Finfer, S.; Delaney, A.; Davies, A.R.; Mitchell, I.; Dobb, G. Effect of Evidence-Based Feeding Guidelines on Mortality of Critically Ill Adults: A Cluster Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008, 300, 2731–2741, doi:10.1001/jama.2008.826.

[24] Charney, P. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: How Do They Differ? *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 2008, 23, 366–372, doi:10.1177/0884533608321131.

[25] Correia, M.I.T.D. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference? *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 2018, 33, 62–72, doi:10.1177/0884533617719669.

[26] Du, H.; Liu, B.; Xie, Y.; Liu, J.; Wei, Y.; Hu, H.; Luo, B.; Li, Z. Comparison of Different Methods for Nutrition Assessment in Patients with Tumors. *Oncol. Lett.* 2017, 14, 165–170, doi:10.3892/ol.2017.6154.

[27] Shaw, C.; Fleuret, C.; Pickard, J.M.; Mohammed, K.; Black, G.; Wedlake, L. Comparison of a Novel, Simple Nutrition Screening Tool for Adult Oncology Inpatients and the Malnutrition Screening Tool (MST) against the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* 2015, 23, 47–54, doi:10.1007/s00520-014-2319-8.

[28] Abbott, J.; Teleni, L.; McKavanagh, D.; Watson, J.; McCarthy, A.L.; Isenring, E. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) Is a Valid Screening Tool in Chemotherapy Outpatients. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* 2016, 24, 3883–3887, doi:10.1007/s00520-016-3196-0.

[29] Ripamonti, C.; Arena, F.; Toffolatti, L.; Ferrara, M.L.; Guglielmo, M.; Dipede, P.; Ottery, F.; Laviano, A.; Jager-Wittenaar, H.; Bossi, P. Linguistic and Content Validation of the Patient-Generated

Subjective Global Assessment (PG-SGA) Translated and Culturally Adapted to the Italian Setting. 2018.

[30] Le Blanc, K.; Ringden, O.; Remberger, M. A Low Body Mass Index Is Correlated with Poor Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Haematologica* 2003, 88, 1044–1052.

[31] *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*; Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., Kroger, N., Eds.; Springer: Cham (CH), 2019; ISBN 978-3-030-02278-5.

[32] Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):445-54. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.011.

[33] Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002 – parte speciale. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / Anno 20 S5*, pp. S66-S68. Available at: <https://www.sinpe.org/linee-guida-sinpe.html> Accessed: 20 August 2022

[34] Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

[35] Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract.* 2005 Aug; 20(4):423-39. doi: 10.1177/0115426505020004423.

[36] Morishita T, Tshushita N, Imai K, Sakai T, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Niimi K, Ono Y, Sawa M. The Efficacy of an Oral Elemental Diet in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med.* 2016;55(24):3561-3569. doi: 10.2169/internal-medicine.55.7310.

[37] Iyama S, Tatsumi H, Shiraishi T, Yoshida M, Tatekoshi A, Endo A, Ishige T, Shiwa Y, Iyata S, Goto A, Nagashima K, Horiguchi H, Fujita C, Ikeda H, Takada K, Nobuoka T, Kamihara Y, Kikuchi S, Sato T, Ohnishi H, Yokota SI, Kobune M. Possible clinical outcomes using early enteral nutrition in individuals with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center retrospective study. *Nutrition.* 2021 Mar;83:111093. doi: 10.1016/j.nut.2020.111093.

[38] Valentini, L.; Roth, E.; Jadrna, K.; Postrach, E.; Schulzke, J.D. The BASA-ROT Table: An Arithmetic-Hypothetical Concept for Easy BMI-, Age-, and Sex-Adjusted Bedside Estimation of Energy Expenditure. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 2012, 28, 773–778, doi:10.1016/j.nut.2011.11.020.

[39] Morello, E.; Guarinoni, M.G.; Arena, F.; Andreoli, M.; Bernardi, S.; Malagola, M.; Turra, A.; Polverelli, N.; Russo, D. A Systematic Review of the Literature and Perspectives on the Role of Biomarkers in the Management of Malnutrition After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 2020, 11, 535890, doi:10.3389/fimmu.2020.535890.

[40] McMillen KK, Coghlin-Dickson T, Adintori PA. Optimization of nutrition support practices early after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Feb;56(2):314-326. doi: 10.1038/s41409-020-01078-9.

[41] Roberts, S.; Thompson, J. Graft-vs-Host Disease: Nutrition Therapy in a Challenging Condition. *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 2005, 20, 440–450, doi:10.1177/0115426505020004440.

[42] Bassim, C.W.; Fassil, H.; Dobbin, M.; Steinberg, S.M.; Baird, K.; Cole, K.; Joe, G.; Comis, L.E.; Mitchell, S.A.; Grkovic, L.; et al. Malnutrition in Patients with Chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014, 49, 1300–1306, doi:10.1038/bmt.2014.145.

[43] Pereira, A.Z.; Goncalves, S.E.A.; Rodrigues, M.; Hamerschlag, N.; Flowers, M.E. Challenging and Practical Aspects of Nutrition in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2020, 26, e265–e270, doi:10.1016/j.bbmt.2020.08.004.