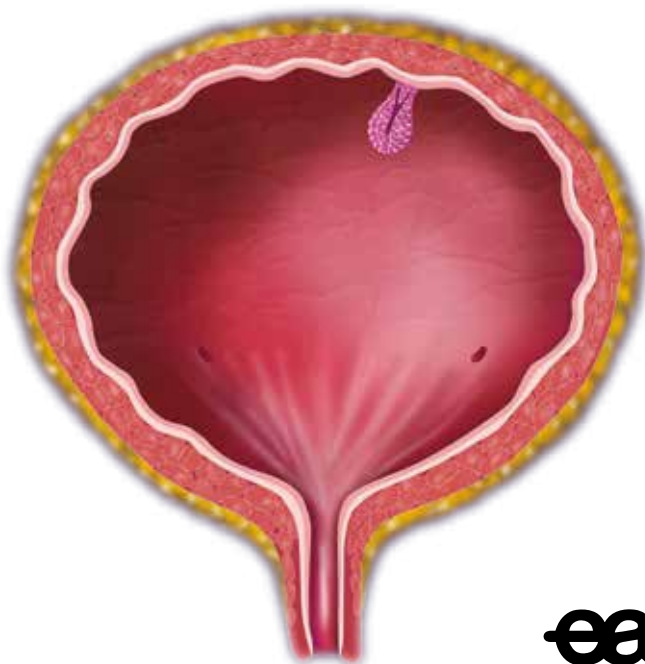


Linee guida basate sulle evidenze  
riguardanti le migliori procedure  
nell'assistenza in urologia

# Instillazione intravescicale

con mitomicina C o bacillo Calmette-Guérin nel  
cancro della vescica non muscolo-invasivo

2015



© Copyright delle immagini Visible Health, Inc.  
Creato utilizzando drawMD Urology

**eaun** European  
Association  
of Urology  
Nurses

Linee guida basate sulle evidenze  
riguardanti le migliori procedure  
nell'assistenza in urologia

# **Instillazione intravesicale con mitomicina C o bacillo Calmette-Guérin nel cancro della vescica non muscolo-invasivo**

S. Vahr  
W. De Blok  
N. Love-Retinger  
B. Thoft Jensen  
B. Turner  
G. Villa  
J. Hrbáček

# Introduzione

L'European Association of Urology Nurses (EAUN) è stata creata nell'aprile del 2000 per rappresentare il personale infermieristico europeo specializzato in urologia. L'obiettivo al quale EAUN si ispira è quello di promuovere i più alti livelli di assistenza infermieristica nel settore dell'urologia in Europa. Con il supporto amministrativo, finanziario e la consulenza dall'European Association of Urology (EAU), EAUN sostiene anche la ricerca e intende sviluppare standard europei per la formazione e il riconoscimento del personale infermieristico specializzato in urologia.

Siamo convinti che un'assistenza sanitaria eccellente valica i confini geografici. Il miglioramento degli standard dell'assistenza infermieristica nel settore dell'urologia è stato uno degli argomenti prioritari della nostra agenda, allo scopo di sostenere direttamente i nostri membri nello sviluppo o nell'aggiornamento della loro esperienza. Per adempiere a questo nostro principale obiettivo, pubblichiamo l'ultimo inserto delle Linee guida EB (basate sulle evidenze) riguardanti le migliori procedure nell'assistenza in urologia, un esaustivo compendio di conoscenze teoriche e di linee guida pratiche riguardanti l'instillazione intravesicale. Sebbene la letteratura esistente sull'argomento sia cospicua, per quanto a nostra conoscenza, prima di questa pubblicazione, il numero di linee guida sull'instillazione intravesicale basate sulle evidenze e rivolte al personale infermieristico era limitato. Il Gruppo Linee Guida di EAUN ritiene che sia necessario fornire linee guida con raccomandazioni, che indichino con chiarezza il livello di evidenze raccolte per ognuna delle procedure, al fine di migliorare le pratiche attuali e di elaborare un protocollo standard e affidabile.

In questa pubblicazione abbiamo incluso illustrazioni chiare, una vasta quantità di riferimenti e abbiamo annotato alcune procedure al fine di aiutare gli infermieri ad identificare gli ambiti di potenziale problematicità e poter prestare un'efficace assistenza al paziente in totale sicurezza. Il gruppo di lavoro ha deciso di includere argomenti quali: indicazioni e controindicazioni, misure di sicurezza, principi dell'assistenza infermieristica, interventi relativi all'instillazione intravesicale ed educazione terapeutica rivolta ai pazienti. Desideriamo inoltre sottolineare gli aspetti psicologici e sociali peculiari dell'esperienza dei pazienti sottoposti ad instillazioni intravesicali, per l'influenza determinante che hanno sulla qualità della vita (QoL).

Nella convinzione che la diffusione di queste linee guida debba basarsi sul pieno consenso del personale a cui si rivolge, è nostra intenzione essere di sostegno al personale infermieristico e agli altri operatori sanitari già abilitati e competenti nella procedura dell'instillazione intravesicale. Nonostante il nostro intento di fornire linee guida esaustive, la procedura può essere svolta in maniera efficace solo se l'infermiere o l'operatore sanitario sono in possesso di una chiara ed estesa conoscenza anatomica della zona interessata, oltre che dei basilari principi di assistenza infermieristica.

La presente pubblicazione è incentrata sulle instillazioni intravesicali con mitomicina C e bacillo Calmette-Guérin. Le linee guida sono intese come integrazione o supporto alla pratica clinica adottata e devono essere utilizzate nell'ambito delle politiche locali e dei protocolli esistenti e con la dovuta considerazione della situazione individuale del paziente.

Il presente testo è messo a disposizione di tutti i membri EAUN, sia in formato elettronico che in formato stampato. Il testo integrale può essere ottenuto dal sito web EAUN (<http://nurses.uroweb.org/>). Le copie cartacee possono essere ordinate tramite il negozio web o per e-mail ([eaun@uroweb.org](mailto:eaun@uroweb.org)).

# Indice

	<i>pagina</i>
<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>Introduzione</b>	<b>7</b>
<b>1. Il ruolo dell'infermiere nei diversi Paesi</b>	<b>7</b>
<b>2. Metodologia</b>	<b>8</b>
2.1 Ricerca bibliografica	8
2.2 Limiti della ricerca	8
2.3 Risultati della ricerca	9
2.4 Dichiarazioni	10
2.5 Limiti del documento	10
2.6 Procedura di revisione	11
2.7 Sistema di valutazione	11
<b>3. Terminologia (definizioni)</b>	<b>13</b>
3.1 Instillazione intravesicale	13
3.2 Chemioterapia intravesicale	13
3.3 Immunoterapia intravesicale	13
<b>4. Indicazioni e controindicazioni, alternative</b>	<b>15</b>
4.1 Indicazioni per le instillazioni intravesicali	15
4.2 Controindicazioni alle instillazioni intravesicali	15
4.3 Alternative alla MMC e al BCG	16
<b>5. Percorso assistenziale</b>	<b>17</b>
5.1 Programmi terapeutici comuni	17
5.2 Resistenza alla terapia intravesicale	17
<b>6. Sicurezza</b>	<b>18</b>
6.1 Legislazione europea sulla sicurezza	18
6.2 Fattori di rischio ed esposizione	18
6.2.1 Rischi connessi alla preparazione/ricostituzione del farmaco	19
6.2.2 Rischi connessi alla somministrazione del farmaco	20
6.2.3 Rischi connessi allo smaltimento dei rifiuti sanitari prodotti dal paziente	21
6.2.4 Rischi connessi al trasporto	22
6.2.5 Pulizia e gestione delle fuoriuscite	22
6.3 Sicurezza degli operatori sanitari	23
6.3.1 Dispositivi di protezione individuale (PPE)	23
6.3.2 Operatrici sanitarie in gravidanza	24
6.4 Sicurezza del paziente	25
6.4.1 Istruzioni per l'assistenza	25
6.4.2 Pazienti in gravidanza	25
6.4.3 Fertilità	25
<b>7. Formazione degli infermieri prima dell'instillazione</b>	<b>27</b>

<b>8. Principi di gestione degli interventi di assistenza infermieristica</b>	<b>30</b>
8.1 Accertamento del paziente	30
8.1.1 Procedura preparatoria	30
8.1.2 Problemi comunemente identificati nel corso dell'accertamento	31
8.1.3 Consenso informato	32
8.2 Preparazione del farmaco per instillazione vescicale	32
8.3 Farmaci propedeutici alla procedura	33
8.4 Somministrazione dell'instillazione intravesicale	34
8.4.1 Posizionamento del paziente	34
8.4.2 Pulizia del meato	34
8.4.3 Materiale per l'instillazione	34
8.4.3.1 Tipo e calibro del catetere	35
8.4.3.2 Lubrificante	35
8.4.4 Capacità della vescica di trattenere il farmaco	36
8.4.5 Somministrazione post-operatoria di MMC	36
8.4.6 Tempo di permanenza del farmaco in vescica	37
8.5 Educazione terapeutica del paziente	37
<b>9. Complicanze ed effetti collaterali</b>	<b>40</b>
9.1 Batteriuria associata all'utilizzo del catetere	40
9.2 Effetti collaterali della MMC	40
9.2.1 Effetti collaterali	40
9.2.2 Come ridurre il rischio di effetti collaterali della MMC	41
9.2.3 Come gestire gli effetti collaterali della MMC	41
9.3 Effetti collaterali comuni del BCG	43
9.3.1 Effetti collaterali	43
9.3.2 Come ridurre il rischio degli effetti collaterali del BCG	43
9.3.3 Come gestire gli effetti collaterali del BCG	44
<b>10. Qualità di vita del paziente (QoL)</b>	<b>45</b>
10.1 Impatto delle instillazioni intravesicali sugli esiti riferiti dal paziente	45
<b>11. Documentazione</b>	<b>48</b>
11.1 Cosa documentare	48
11.2 Esempi di documentazione	48
<b>12. Glossario ed abbreviazioni</b>	<b>49</b>
<b>13. Elenco delle illustrazioni</b>	<b>50</b>
<b>14. Appendici</b>	<b>51</b>
14.1 Procedure per l'instillazione intravesicale	51
14.2 Checklist delle informazioni da fornire ai pazienti	57
14.3 Effetti collaterali rari del BCG	58
14.4 Opzioni per la gestione degli effetti collaterali associati alla somministrazione	

intravesicale di BCG	59
14.5 Questionari EORTC sulla qualità della vita	61
14.6 Esempio di scheda di competenza	64
14.7 Esempio di scheda di corso di formazione	65
14.8 Esempi di documentazione per instillazione di BCG e di MMC	68
14.9 Esempio di questionario sugli effetti collaterali	70
14.10 Esempio di linee guida per la sicurezza relative alla pulizia e alla manipolazione di farmaci pericolosi	71
14.11 Quesiti PICO	75
<b>15. Gli autori</b>	<b>77</b>
<b>16. Bibliografia</b>	<b>79</b>

# Introduzione

## Il cancro della vescica urinaria

Il cancro della vescica è il tumore maligno più comune dell'apparato urinario, con un'incidenza nell'UE del 27 e del 6 per 100.000 negli uomini ed nelle donne, rispettivamente. L'abitudine al fumo è il fattore di rischio singolo più importante, implicato nel 50% dei casi. L'esposizione professionale nelle industrie della lavorazione delle vernici e tinture e in quella petrolifera rappresenta un altro fattore di rischio. [1] Quando si presentano, il 75% dei pazienti sono affetti da cancro della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC), ossia tumori limitati alla mucosa (tumori denominati Ta secondo la classificazione TNM) o alla sottomucosa (tumori classificati T1), al contrario del cancro muscolo-invasivo della vescica (MIBC). Il trattamento primario per il NMIBC consiste nella resezione transuretrale del tumore della vescica (TUR-BT). Il NMIBC ha un'elevata diffusione a causa delle ridotte percentuali di progressione e della sopravvivenza a lungo termine in molti casi. Secondo le linee guida attuali dell'Associazione Europea di Urologia (EAU), l'intervento di TUR-BT andrebbe migliorato tramite la somministrazione intravesicale di farmaci. Sin dalla metà degli anni '70 sono disponibili agenti farmacologici somministrabili per via intravesicale per prevenire/ritardare la recidiva o ritardare la progressione del NMIBC. [2] Le presenti linee guida trattano questo particolare aspetto della terapia e dell'assistenza in caso di NMIBC. Una volta che il tumore ha invaso lo strato del muscolo detrusore della vescica, l'intervento di TUR-BT non è più in grado di controllarlo. Le caratteristiche biologiche, il trattamento e la prognosi del MIBC sono differenti. [1]

## Finalità

La finalità di queste linee guida è stata stabilita all'inizio della procedura di stesura. Come guida per il processo di revisione della letteratura, sono stati posti quindici quesiti PICO (vedi allegato 14.11 per la descrizione). Le linee guida riguardano pazienti adulti affetti da NMIBC, curati tramite instillazione intravesicale. Le linee guida sono state redatte al fine di prevenire lesioni inattese a danno dei pazienti o degli operatori sanitari e per aumentare la compliance dei pazienti al trattamento prendendo attentamente in considerazione i risultati riferiti dai pazienti stessi.

Queste linee guida forniscono le direttive per un'instillazione intravesicale standard di mitomicina C (MMC) e bacillo Calmette-Guérin (BCG), ad uso degli operatori sanitari, dei pazienti e delle loro famiglie.

Descriviamo le procedure basate sulle evidenze o le migliori procedure per la gestione e la manipolazione in sicurezza degli agenti farmacologici, basandoci su articoli reperiti da una ricerca bibliografica, sulle legislazioni statunitense ed europea e sull'approvazione da parte del gruppo di lavoro.

## 1. Il ruolo dell'infermiere nei diversi Paesi

L'European Association of Urology Nurses (EAUN) è un'organizzazione professionale del personale infermieristico specializzato nell'assistenza urologica. In Europa esiste una gamma di vari livelli di formazione teorica e di addestramento pratico per il personale infermieristico



urologico ed i ruoli e le responsabilità del personale infermieristico variano tra i vari paesi. È pertanto difficile per delle linee guida soddisfare tutte le richieste o aspettative dei singoli operatori sanitari. Tuttavia, obiettivo del gruppo linee guida EAUN è quello di garantire che qualsiasi operatore infermieristico o sanitario, possa trarre un qualche beneficio dall'utilizzo delle linee guida stesse. Nei diversi paesi, e persino in diverse aree nell'ambito dello stesso paese, i titoli professionali di una stessa specializzazione possono essere differenti. Per le finalità di questo documento, ci riferiamo a tutto il personale infermieristico che lavora nella somministrazione dell'instillazione intravesicale in qualità di operatore infermieristico specializzato.

## 2. Metodologia

Il gruppo di lavoro linee guida per l'instillazione intravesicale di EAUN ha redatto queste linee guida per aiutare il personale infermieristico a esaminare e determinare una gestione basata sulle evidenze e per integrare le raccomandazioni nella pratica clinica. L'osservanza di queste linee guida non è da considerarsi tassativa né garantirà risultati positivi nella totalità dei casi. In definitiva, le decisioni riguardanti un trattamento sanitario e assistenziale devono essere prese caso per caso dagli operatori sanitari, previa consultazione con i pazienti ed i colleghi ed utilizzando la propria capacità di valutazione clinica, la conoscenza basata sulle evidenze e l'esperienza. Il gruppo di lavoro è costituito da un team multidisciplinare di infermieri specializzati, tra cui Susanne Vahr (Presidente), Willem De Blok, Bente Thoft Jensen, Nora Love-Retinger, Bruce Turner e Giulia Villa, come pure l'urologo Jan Hrbáček (vedi capitolo 15).

### 2.1 Ricerca bibliografica

Le informazioni proposte in queste linee guida sono state ottenute attraverso una ricerca bibliografica sistematica ed una revisione delle procedure attualmente adottate in vari paesi membri di EAUN.

La ricerca bibliografica medica è stata condotta utilizzando Medline (Ovid SP), (dal 1946 al novembre 2014), Embase (Ovid SP) (dal 1974 al novembre 2014), CINAHL (dal 1982 al novembre 2014) e i database Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Health Technology Assessment (dalle origini al novembre 2014).

Sono state effettuate ricerche utilizzando sia la ricerca per argomenti (MeSH) che per termini singoli, nonché le variazioni dei radicali dei lemmi. Le parole chiave relative a “cancro della vescica non muscolo-invasivo” sono state combinate utilizzando il parametro AND con i termini chiave relativi alla “instillazione vescicale” e quelli relativi a “mitomicina o BCG”. La ricerca per argomenti (MeSH) comprendeva cancro della vescica non muscolo-invasivo, tumore della vescica, neoplasia della vescica, cancro della vescica, carcinoma della vescica, carcinoma a cellule transizionali in situ; mitomicine, mitomicina, mitomicina C, BCG bovino; irrigazione della vescica, irrigazione terapeutica, somministrazione intravesicale di farmaci e somministrazione, intravesicale.

Sono stati esclusi gli studi non in lingua inglese, gli studi su animali o in vitro, gli atti di conferenze e gli studi pediatrici.

La ricerca è stata basata sui quesiti PICO formulati dal gruppo di lavoro. (Appendice 14.11)

## 2.2 Limiti della ricerca

### **Limitazioni:**

- Lingua inglese
- Adulti

I risultati della ricerca non erano limitati agli studi clinici controllati randomizzati (RCT), agli studi clinici controllati, alle meta-analisi o revisioni sistematiche. In tutti i database, i risultati erano limitati agli studi sugli esseri umani, adulti, di età  $\geq 19$  anni, dal 1946 al luglio 2013 e alle pubblicazioni in lingua inglese. Ulteriori ricerche non erano limitate ad alcun livello di evidenza (LE) e sono state utilizzate anche le legislazioni europea e statunitense.

Criteri di esclusione nella ricerca:

- Sindrome della vescica dolorosa

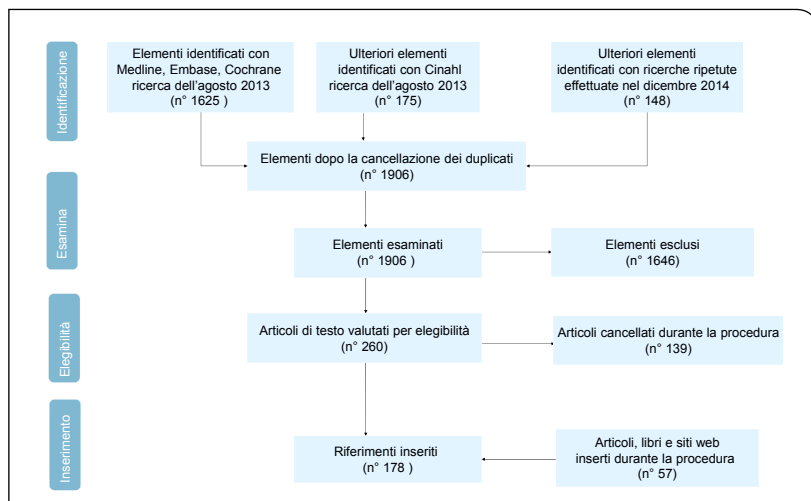
### **Criteri di esclusione nella selezione degli abstracts:**

- Programmazione del trattamento
- Recidiva del tumore
- Studi in vitro
- Studi comparativi sugli effetti dei trattamenti con MMC/BCG verso quelli di altri farmaci chemioterapici neoadiuvanti, della termo-chemioterapia e dell'approccio alla somministrazione farmacologica tramite ionofresi.

## 2.3 Risultati della ricerca

La ricerca iniziale è stata effettuata nell'agosto 2013 da Yuhong (Cathy) Yuan, Ricercatrice Associata presso l'università di McMaster, Hamilton, Ontario, Canada e ripetuta nel dicembre 2014, dando luogo ai seguenti risultati:

## Diagramma 1. Ricerca bibliografica “instillazione intravesicale”



Limitare la ricerca nelle modalità descritte è stata una scelta di carattere tattico, sebbene il gruppo fosse consapevole di avere a disposizione strategie più complesse, che sarebbero senz'altro consigliabili nel contesto di una revisione sistematica formale. Nel corso della stesura degli articoli sono stati reperiti nuovi riferimenti, che sono stati aggiunti al relativo elenco, se attinenti all'argomento, e citati nel testo.

## 2.4 Dichiarazioni

I membri del gruppo di lavoro hanno fornito dichiarazioni di trasparenza per tutte le relazioni che potrebbero costituire un potenziale conflitto di interessi. Tali informazioni sono conservate nel database EAU. Il presente compendio di linee guida è stato redatto avvalendosi del sostegno finanziario di Medac e BD (Becton, Dickinson & Co).

EAUN è un'organizzazione senza fini di lucro e il suo finanziamento è limitato all'assistenza amministrativa ed alle spese per viaggi e congressi. Non sono stati offerti onorari o altri tipi di rimborso.

## 2.5 Limiti del documento

EAUN riconosce ed accetta le limitazioni del presente documento. Importante è sottolineare che le presenti linee guida propongono informazioni relative alla terapia ed all'assistenza dei singoli pazienti secondo un approccio standardizzato. Le informazioni andrebbero considerate come offerta di raccomandazioni, senza alcuna implicazione di carattere legale.

I lettori ai quali ci rivolgiamo sono il personale infermieristico che esercita la sua professione nel campo dell'urologia e il personale infermieristico che presta il suo servizio in settori

correlati all'urologia di tutta Europa. Le considerazioni di carattere economico-amministrativo potranno essere valutate più efficacemente a livello locale e ricadono pertanto al di fuori delle competenze di queste linee guida.

## 2.6 Procedura di revisione

Il gruppo di lavoro ha trattato alcuni argomenti la cui applicabilità non è limitata all'instillazione intravescicale, ma ha deciso di includerli nel compendio per rendere le linee guida più complete. La revisione è stata condotta "in cieco" da personale infermieristico specializzato, urologi di vari paesi europei e degli Stati Uniti, una rappresentanza di pazienti ed una rappresentanza di un'organizzazione locale per la sanità e la sicurezza occupazionale. Il gruppo di lavoro ha proceduto alla modifica del documento sulla base dei commenti raccolti, includendo i relativi riferimenti ricevuti (anche successivi al periodo della ricerca). La versione definitiva è stata approvata dal Consiglio EAUN e dalla dirigenza EAU, responsabile delle attività di EAUN.

## 2.7 Sistema di valutazione

Le raccomandazioni fornite in questo documento si basano su un sistema di valutazione che costituisce una modifica di quello elaborato nel 2011 da Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCBM). [3] Gli strumenti esterni per l'estrazione di dati impiegati da EAU hanno utilizzato il sistema di estrazione dati di EAU per la valutazione critica dei documenti identificati.

Per quanto possibile, le raccomandazioni terapeutiche sono state classificate dal gruppo di lavoro utilizzando un sistema a tre gradi (grado di raccomandazione; GR A-C) e hanno inserito i livelli di evidenze per aiutare i lettori a valutare la validità di quanto sostenuto. Lo scopo di questa procedura è quello di garantire la massima trasparenza tra le evidenze che ne costituiscono la base e le raccomandazioni date. Questo sistema viene descritto più dettagliatamente nelle Tabelle 1 e 2.

Parte della bibliografia non è risultata di semplice classificazione. In ogni caso, quando il gruppo di lavoro ha ritenuto che l'informazione sarebbe risultata utile nella pratica, è stata adottata la classificazione LE 4 e GR C. L'indicazione di evidenze di scarso livello significava che non si erano potute reperire evidenze di livello superiore nella letteratura al momento della stesura delle linee guida, ma questo non equivale ad un'indicazione relativa all'importanza dell'argomento o della raccomandazione per la pratica quotidiana.

Il materiale bibliografico utilizzato per queste linee guida ha compreso una ricerca qualitativa, ma poiché non esiste una classificazione sistematica di questo tipo di studi, sono stati classificati tutti LE 4.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida si basano su una sintesi delle evidenze riportate dagli articoli.

Il gruppo di lavoro intende elaborare linee guida per l'assistenza infermieristica basata sulle evidenze, come da definizione di Behrens (2004): "Integrazione della ricerca scientifica più aggiornata e di più alto livello alla pratica infermieristica quotidiana relativamente a conoscenza teorica, esperienza professionale, idee del paziente e risorse disponibili". [4] Il gruppo di lavoro ha basato, per quanto possibile, il testo sulle evidenze e nel momento in cui queste non erano disponibili, sulle migliori procedure.

Si possono distinguere quattro componenti che influenzano le decisioni nell'assistenza infermieristica: esperienza clinica personale dell'operatore; risorse disponibili; desideri ed idee del paziente ed esiti della scienza infermieristica. [4] Questa affermazione implica che, sebbene la letteratura sia importante, l'esperienza del personale infermieristico e dei pazienti è altrettanto necessaria nel processo decisionale. Di conseguenza, per la pratica assistenziale, non ci si deve riferire unicamente alle linee guida scritte.

**Tabella 1. Livello delle evidenze (LE)**

Livello	Tipo di evidenza
1a	• Evidenza ottenuta dalla meta-analisi di studi clinici randomizzati
1b	• Evidenza ottenuta da almeno uno studio clinico randomizzato
2a	• Evidenza ottenuta da uno studio adeguatamente strutturato e controllato senza randomizzazione
2b	• Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio adeguatamente strutturato quasi-sperimentale
3	• Evidenza ottenuta da studi adeguatamente strutturati non-sperimentali, quali gli studi comparativi, gli studi di correlazione e le relazioni sui casi
4	• Evidenza ottenuta dai relazioni o opinioni di comitati di esperti o da esperienza clinica di professionisti riconosciuti

**Tabella 2. Grado di raccomandazione (GR)**

Grado	Tipo di evidenza - Natura delle raccomandazioni
A	• Basate su studi clinici di buona qualità e coerenza orientati verso le specifiche raccomandazioni e comprendenti almeno uno studio clinico randomizzato
B	• Basate su studi clinici adeguatamente condotti, ma senza studi clinici randomizzati
C	• Effettuate malgrado l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente applicabili

Adattamento da: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) [3]

## 3. Terminologia (definizioni)

### 3.1 Instillazione intravesicale

L'instillazione intravesicale è una procedura attraverso la quale dei fluidi vengono lentamente introdotti nella vescica e lasciati permanere per un periodo di tempo indicato, prima di essere drenati, espulsi o prelevati. Viene effettuata per esporre i tessuti di una particolare area alla soluzione.

L'instillazione intravesicale è la somministrazione di un farmaco nella vescica urinaria per mezzo di un catetere. Questa procedura consente di far pervenire il farmaco all'urotelio, riducendo gli effetti collaterali sistemici a paragone con la somministrazione orale o parenterale del farmaco. [5] La procedura è nota anche come instillazione della vescica, trattamento intravesicale, terapia intravesicale. In queste linee guida si utilizza il termine instillazione intravesicale.

### 3.2 Chemioterapia intravesicale

L'obiettivo della chemioterapia intravesicale è quello di eradicare tutte le cellule neoplastiche sopravvissute nella mucosa vescicale (la cosiddetta "chemioresezione" del tumore) e nel caso di un'instillazione nella fase immediatamente post-operatoria, di distruggere eventuali cellule neoplastiche fluttuanti non rimosse dall'intervento TUR-BT e prevenirne il reimpianto.

La mitomicina C (MMC) è un agente chemioterapico che inibisce la sintesi del DNA nelle cellule neoplastiche. La MMC induce una riduzione del tasso di recidivazione dal 54% al 38%, ma non ha efficacia sul rischio di progressione. [6] Esistono altri agenti chemioterapici a somministrazione intravesicale oltre alla MMC. In alcuni paesi vengono utilizzati doxorubicina, epirubicina e tiotepa e nessuno dei farmaci ha dimostrato un'efficacia maggiore rispetto agli altri. [1.7]

### 3.3 Immunoterapia intravesicale

L'immunoterapia ha come obiettivo l'eradicazione della malattia tramite l'induzione o il potenziamento della risposta immunitaria da parte dell'ospite.

Il BCG è un ceppo vivente attenuato di *Mycobacterium bovis*. Quando viene instillato nella vescica, innesca una risposta immunitaria nella mucosa, che alla fine uccide le cellule neoplastiche. I batteri in sospensione si fissano alle cellule neoplastiche e vengono assorbiti. Di conseguenza, le cellule immuni quali i granulociti, i macrofagi ed i linfociti, nell'ambito della reazione infiammatoria, si trasferiscono nel tessuto inducendo l'eliminazione del tumore. Meno differenziato (ossia più aggressivo) è il tumore, più risulta sensibile al BCG. [8]

Una meta-analisi su Cochrane su 1.901 pazienti con i tumori Ta-T1 ha confrontato la MMC

e il BCG riscontrando che il BCG è più efficace nella prevenzione della recidiva ma che non ha alcuna efficacia sulla sopravvivenza e sulla progressione. [9] Secondo una meta-analisi del 2002, il BCG ha ridotto le percentuali di recidiva del 32% e prolungato l'intervallo di recidivazione da 1-2 a 2-4 anni. Il BCG ha indotto una riduzione delle probabilità di progressione della malattia delle patologie Ta, T1 e Tis dal 13,8 al 9,8% nel corso di un follow-up di 2,5 anni, a confronto con il solo trattamento TUR-BT o con il trattamento TUR-BT coadiuvato da un altro trattamento intravesicale - fatta salva la prescrizione di una terapia di mantenimento. [10]

## 4. Indicazioni e controindicazioni, alternative

### 4.1 Indicazioni per le instillazioni intravesicali

Dal punto di vista prognostico il NMIBC, per progressione e recidivazione rientra, secondo i criteri dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), in una delle tre seguenti categorie: - basso rischio (LR), rischio intermedio (IR) e rischio elevato (HR).

**Tabella 3. Categorie di rischio del NMIBC**

Adattamento da: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: aggiornamento 2014 (tabella 8). [1]

Categoria	Definizione
LR	Unica lesione primaria di tipo Ta G1 < 3 cm e nessun carcinoma in situ (CIS) associato della vescica.
IR	Tumori che rientrano nelle categorie da LR a HR.
HR	Tumore classificato come di stadio T1 o più elevato (o G3), o associato con CIS della vescica o tumori multipli ricorrenti di grandi dimensioni Ta G1-2 (in questo caso, devono essere presenti tutte le caratteristiche).

**Tabella 4. Tipo di trattamento intravesicale in base alla categoria di rischio del tumore**

Categoria	Trattamento
LR	Viene considerata sufficiente una singola instillazione chemioterapica nella fase post-operatoria immediata, come trattamento adiuvante. Per immediato si intende preferibilmente entro 6 ore dall'intervento TUR e tassativamente non più tardi di 24 ore dopo l'intervento stesso.
IR	All'instillazione singola nella fase post-operatoria immediata dovrebbe fare seguito 1 anno di chemioterapia di mantenimento o di BCG di mantenimento (vedi capitolo 5).
HR	È indicato un trattamento intravesicale con BCG a dosaggio massimo per 1-3 anni. [1]

### 4.2 Controindicazioni alle instillazioni intravesicali

La chemioterapia intravesicale è controindicata in caso di ematuria macroscopica che richieda irrigazioni e/o in caso di sospetta perforazione extra- o intraperitoneale della vescica. Il travaso della chemioterapia darebbe esito ad effetti collaterali gravi. [1]

La gravidanza non è in assoluto considerata una controindicazione alla somministrazione



di MMC, in base al sommario delle caratteristiche del prodotto (SPC) [11], ma considerati i benefici relativamente ridotti delle instillazioni, la decisione di somministrare la chemioterapia in gravidanza viene valutata caso per caso. L'allattamento al seno andrebbe interrotto durante il trattamento con MMC. [11]

La somministrazione intravesicale di BCG è controindicata in pazienti che presentano ematuria macroscopica, dopo una cateterizzazione traumatica, per 2 settimane dopo un intervento TUR-BT ed in pazienti affetti da infezione sintomatica delle vie urinarie (UTI). [1] Una batteriuria asintomatica non è considerata come controindicazione. [12] Altre controindicazioni includono la tubercolosi attiva, un'ipersensibilità al BCG, un precedente trattamento di radioterapia della vescica, la gravidanza e l'allattamento. [13] Vi sono evidenze che il BCG può essere utilizzato in sicurezza in pazienti immunocompromessi. [14] Pur in assenza di dati pertinenti, si sconsiglia la somministrazione di BCG durante la gravidanza. [13]

### **4.3 Alternative alla MMC e al BCG**

In linea di massima, nessuna delle seguenti terapie è raccomandata dalle linee guida EAU attuali, pertanto esse dovrebbero essere considerate come in corso di valutazione: somministrazione intravesicale di MMC e gemcitabina, taxolo, docetaxel, BCG e interferoni (IFN) - e termo-chemioterapia. [15]

# 5. Percorso assistenziale

## 5.1 Programmi terapeutici comuni

Diversi sono i programmi chemioterapici e di somministrazione di BCG descritti; quelli che seguono sono i programmi comunemente utilizzati.

**Chemioterapia (MMC):** una singola instillazione nella fase post-operatoria immediata; o instillazione nella fase post-operatoria immediata seguita da 6 instillazioni con cadenza settimanale; in seguito, se la cistoscopia risulta negativa, instillazioni con cadenza mensile per 1 anno. [16] (vedi capitolo 4 per le indicazioni)

**BCG:** non è prevista instillazione nella fase post-operatoria immediata. La somministrazione non dovrebbe iniziare prima che siano trascorse 2 settimane dall'intervento di TUR-BT e consisterà di 6 instillazioni settimanali: il programma terapeutico sarà seguito da una fase che prevede 3 instillazioni settimanali (mantenimento) a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi, a condizione che la cistoscopia e gli esami citologici risultino negativi. Questo programma terapeutico è stato stabilito sulla base di uno studio clinico a cura del Southwest Oncology Group. [17] Il tempo di permanenza del farmaco nella vescica è di 1-2 ore. [18] La terapia di mantenimento per i tumori IR viene sospesa dopo 12 mesi. [1] Il BCG non risulta superiore alla MMC fino a che non viene portata a termine una terapia di mantenimento di almeno 1 anno. [1] Il mantenimento con MMC risulta migliore rispetto al BCG senza terapia di mantenimento. [18]

La prima cistoscopia viene effettuata a 3 mesi dopo la terapia standard di sei settimane. In pazienti che non presentano patologie, dopo la cistoscopia vengono somministrate 3 instillazioni settimanali, in seguito la terapia di mantenimento viene portata avanti come descritto in precedenza. [19]

## 5.2 Resistenza alla terapia intravesicale

I pazienti per i quali la chemioterapia intravesicale non risulta efficace e che presentano recidive, possono trarre beneficio da instillazioni di BCG. Nel caso in cui anche la somministrazione di BCG risulti inefficace, tuttavia, la cistectomia rimane l'opzione terapeutica più sicura. Le evidenze più recenti suggeriscono che l'immunoterapia, la chemioterapia e la terapia combinata possono ottenere risposte positive in casi selezionati, dopo il fallimento della terapia a base di BCG. [1]

# 6. Sicurezza

Tutti gli agenti antineoplastici sono potenzialmente pericolosi e devono essere manipolati con cura. Anche se i rischi del BCG e della MMC (un vaccino attenuato e un agente citotossico) sono differenti, entrambi sono presenti nell'elenco "The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Alert List", come farmaci pericolosi. La loro potenziale pericolosità è di carattere cancerogeno, di tossicità inerente allo sviluppo o alla riproduzione o di potenziale induzione di lesioni agli organi. [20.21]

## 6.1 Legislazione europea sulla sicurezza

La European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) ha lo scopo di ridurre ogni rischio di esposizione mutagena per la popolazione. [22] Nei singoli stati membri è in vigore la legislazione europea. Ognuno degli stati membri ha la responsabilità di elaborare normative a livello locale, basate sulla direttiva europea menzionata a seguire. Questo implica che le normative locali per la sicurezza debbano essere rispettate. Negli Stati Uniti sono in vigore le Healthcare Workers Safety Guidelines, emanate da un ente legislativo denominato Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

Il Consiglio d'Europa ha emesso una direttiva nella quale sono indicate le misure di sicurezza minime, atte a proteggere gli operatori dall'esposizione alle tossine cancerogene. [23]

La direttiva fornisce le seguenti raccomandazioni (articolo 5):

1. Ridurre le fonti di esposizione
  - ✓ Utilizzare "sistemi chiusi" di trasferimento
2. Rimuovere i cancerogeni alla fonte, per estrazione locale o ventilazione generale
  - ✓ Camere bianche con postazione a sicurezza biologica (BSC) o isolatori
3. Misure di protezione individuali (equipaggiamento protettivo personale)
  - ✓ Utilizzare guanti, camici, mascherine, vestiario di protezione

L'obiettivo prioritario da raggiungere quando si lavora con farmaci pericolosi è la prevenzione dell'esposizione.

## 6.2 Fattori di rischio ed esposizione

Sia il BCG che la MMC sono sostanze che rappresentano un rischio potenziale per la salute di ogni individuo ad esse esposto durante la manipolazione. Non sono stati stabiliti livelli di esposizione tollerabile per questi farmaci pericolosi. [24] L'analisi dell'esposizione professionale degli operatori sanitari a questi farmaci ha dimostrato che il personale infermieristico oncologico è soggetto al più elevato tasso di esposizione. Il personale infermieristico oncologico esposto agli agenti cancerogeni presenta una maggiore incidenza di leucemia e di altri tipi di cancro, nonché di mutazioni genetiche rilevate dagli esami delle urine, a causa dell'esposizione accidentale ad agenti cancerogeni. [25-31]

I datori di lavoro devono valutare il rischio della manipolazione di farmaci antineoplastici e biologici ed adottare le necessarie precauzioni atte a proteggere gli operatori, identificando i rischi e determinando chi potrebbe essere danneggiato e in che modalità. L'esposizione durante la manipolazione di BCG e di MMC può avvenire per contatto con l'epidermide o con gli occhi, per assorbimento cutaneo, inalazione di aerosol e di particelle di farmaco, ingestione e lesioni provocate da aghi durante lo svolgimento delle seguenti attività:

- Preparazione del farmaco
- Somministrazione del farmaco
- Manipolazione dei rifiuti sanitari prodotti dal paziente
- Trasporto ed eliminazione dei rifiuti
- Pulizia delle fuoriuscite

Individui a rischio di contaminazione:

- Operatori addetti al trasporto del farmaco prima e dopo la sua preparazione
- Farmacisti/Tecnici deputati all'allestimento
- Personale infermieristico/assistenti al personale infermieristico
- Tecnici della sala operatoria
- Medici
- Personale addetto alla pulizia
- Personale addetto alla manipolazione dei rifiuti sanitari
- Personale addetto alla gestione delle lenzuola/biancheria
- Pazienti
- Componenti della famiglia/persono vicine al paziente

### **6.2.1 Rischi connessi alla preparazione/ricostituzione del farmaco**

Spesso si verificano fuoriuscite di farmaco in corrispondenza delle connessioni con le siringhe, linee infusionali e cateteri urinari.

Quando si prepara un farmaco che necessita di essere ricostituito, la difficoltà di introdurre l'ago nella fiala e di instillarvi il fluido/diluente genera la possibilità che si verifichino fuoriuscite. Il rischio che nella fiala si crei pressione eccessiva, dovuta all'inserimento del fluido aggiuntivo, può provocare l'aerosolizzazione del farmaco e comportare un rischio maggiore per l'operatore che sta preparando la MMC e il BCG. [32]



*Fig. 1 Aerosolizzazione del farmaco quando si introduce un ago nella fiala*

*(Per gentile concessione di: CareFusion)*

Per ridurre i rischi connessi alla preparazione del farmaco, sono disponibili “Sistemi Chiusi” di Trasferimento dei Farmaci (CSTD), che aiutano a prevenire la contaminazione.



*Fig. 2a Kit per la ricostituzione dotato di CSTD*



*Fig. 2a BCG dissolto*



*Fig. 2c Siringa di BCG con applicato CSTD*

*(Per gentile concessione di: W. De Blok - in evidenza il dispositivo BD PhaSeal)*

### **6.2.2 Rischi connessi alla somministrazione del farmaco**

Il rischio che si produca una fuoriuscita durante l'instillazione può verificarsi come segue:

- In correlazione con la connessione del kit per la somministrazione del farmaco preparato, per la possibilità che il farmaco sia entrato in contatto con le pareti esterne del contenitore, a causa di una fuoriuscita verificatasi durante la sua preparazione.
- In seguito alla rimozione del catetere, a causa di possibile fuoriuscita del farmaco che è rimasto all'interno del catetere, o per incapacità del paziente trattenere il farmaco per il tempo di permanenza prescritto del farmaco nella vescica, o per incontinenza.

Per ridurre il rischio connesso alla somministrazione del farmaco, è preferibile un “sistema chiuso”. [33] Sono disponibili sistemi chiusi di somministrazione per collegare le siringhe o le sacche contenenti il farmaco ai cateteri, sia per quelli dotati che non dotati di attacco Luer Lock. Nel caso di un catetere non dotato di attacco Luer Lock, può essere utilizzato un adattatore per collegare il catetere con il kit per la somministrazione.

Possono essere utilizzati sia i cateteri intermittenti che i cateteri di Foley. Avvolgendo una traversina assorbente all'attacco Luer Lock e all'intero kit per la somministrazione prima di procedere alla rimozione del catetere, si riduce considerevolmente il rischio di esposizione cutanea e di contaminazione dell'ambiente.



Fig. 3a Prima dell'instillazione di BCG



Fig. 3b Somministrazione dell'instillazione di BCG



Fig. 3c-d-e-f Rimozione del catetere dopo l'instillazione di BCG in una traversina ripiegata e smaltimento nel contenitore dei rifiuti ospedalieri.

(Per gentile concessione di: W. De Blok)

Quando si somministra un'instillazione di MMC è necessario ulteriore PPE.

### 6.2.3 Rischi connessi allo smaltimento dei rifiuti sanitari prodotti dal paziente

Tutto il materiale utilizzato per l'instillazione intravesicale che ha subito un'esposizione al farmaco andrà considerato contaminato e smaltito in conformità con le disposizioni locali e quelle dell'ospedale, in un contenitore specificamente utilizzato per i rifiuti chemioterapici. [21]

#### *Materiale monouso*

- Materiale usa e getta
- Siringhe
- Tubi
- Confezioni
- Cateteri
- Salviette igieniche
- Traversine assorbenti
- Pannoloni per incontinenza
- Materiale protettivo (ad es. guanti)

### *Materiale riutilizzabile*

- Le lenzuola contaminate da MMC o BCG o gli escreti dei pazienti, ai quali sono state somministrate instillazioni intravesicali nei 2 giorni precedenti, sono una potenziale fonte di esposizione professionale. Anche le lenzuola sporche di sangue, di altre sostanze potenzialmente infette o di escreti devono essere manipolate come materiale contaminato. Le lenzuola contaminate da MMC o BCG vanno riposte in sacchetti per biancheria stagni. I sacchetti per biancheria ed il loro contenuto devono essere sottoposti a pre-lavaggio, per poi sottoporre le lenzuola ad un secondo lavaggio, insieme alla comune biancheria. [21.22.34] Le normali procedure di lavaggio sono sufficienti a rimuovere sia la MMC che il BCG. [35]
- 
- Il materasso della lettiga o del letto utilizzati per l'instillazione intravesicale andrà protetto dalla contaminazione con traversine assorbenti protettive. [35]

### **6.2.4 Rischi connessi al trasporto**

Durante il trasporto, può verificarsi contaminazione da parte del farmaco se la fiala/ contenitori risultano danneggiati o per la contaminazione delle pareti esterne della confezione, a seguito della preparazione. Al momento del trasporto, il personale addetto deve essere informato in merito al contenuto della confezione e ai rischi connessi. Possono essere utilizzate segnalazioni/etichette, in conformità con la legislazione locale. Secondo le affermazioni di Mellinger (2010) dovrebbero essere adottate segnalazioni speciali anche per i presenti nella stanza, nella quale vengono conservati o utilizzati i farmaci pericolosi. [35] Quest'ultimo suggerimento non fa ancora parte degli standard europei, pertanto, le segnalazioni andranno utilizzate in base alla legislazione locale.



*Fig. 4a, 4b, 4c, 4d Esempi di segnalazioni di pericolo*

### **6.2.5 Pulizia e gestione delle fuoriuscite**

Le pratiche previste da ogni clinica/ospedale dovranno contemplare la regolare pulizia delle superfici e delle aree di lavoro con adeguati detergenti deattivanti, prima e dopo l'incontro con ciascun paziente.

Ogni singolo produttore avrà cura di fornire un elenco di detergenti deattivanti nella scheda dei dati di sicurezza del prodotto [36], ad esempio, TICE suggerisce l'uso di un disinfettante tuberculocidale. [37]

Medac raccomanda di trattare eventuali versamenti della soluzione BCG-Medac con un disinfettante dalla comprovata attività anti-micobatterica. [38]

#### *Pulizia di sversamenti di piccola entità*

Vanno adottate procedure di sicurezza in ciascuna area interessata alla manipolazione di farmaci pericolosi. Sono considerati sversamenti di piccola entità quelli di < 5 ml.

- Sversamenti di < 5 ml o < 5 g fuoriusciti da una postazione di sicurezza biologica devono essere puliti immediatamente da operatori dotati di camici, doppi guanti in lattice e occhiali di sicurezza anti-schizzo. Se i guanti in lattice non sono consentiti dalla normativa nazionale o in caso di allergia dell'operatore sanitario e/o alla sostanza chemioterapica del paziente, vanno utilizzati guanti in nitrile/neoprene.
- Le sostanze liquide devono essere rimosse con tamponi di garza assorbente e quelle solide con garza assorbente bagnata. Le superfici dove si sono verificati gli sversamenti devono in seguito essere pulite 3 volte usando prima una soluzione detergente e poi acqua pulita.
- Eventuali frammenti di vetro andranno raccolti utilizzando una piccola paletta (mai le mani) e smaltiti in un contenitore per oggetti taglienti. Quest'ultimo andrà poi gettato nell'apposito contenitore per lo smaltimento dei farmaci pericolosi, insieme alle traversine assorbenti utilizzate e a qualsiasi altro rifiuto contaminato.
- Gli oggetti riutilizzabili contaminati, come ad esempio, i contenitori in vetro e le palette, andranno trattati come descritto in precedenza, nella sezione materiale riutilizzabile. [22]

#### *Pulizia di sversamenti consistenti*

- Le zone interessate da sversamenti consistenti dovranno essere isolate, evitando l'aerosolizzazione del farmaco.
- Gli sversamenti andranno gestiti da personale adeguatamente addestrato nella gestione di materiali pericolosi.
- Coprire gli sversamenti di sostanze liquide con una traversina/foglio assorbente.
- Come anche nel caso di sversamenti di piccola entità, si devono indossare indumenti protettivi, compreso un respiratore, nel caso in cui esista il sospetto che si siano generati o che si possano generare fenomeni di aerodispersione di polveri o di aerosolizzazione.
- Tutte le superfici contaminate andranno pulite accuratamente per tre volte con detergente ed acqua. Tutti i le traverse assorbenti e gli altri materiali contaminati andranno smaltiti in un apposito sacchetto per farmaci pericolosi. [22]

## **6.3 Sicurezza degli operatori sanitari**

È obbligatoria l'adozione di strategie di prevenzione dei rischi, ad iniziare dall'utilizzo di metodi di instillazione che minimizzino il rischio di contaminazione. Kastango ed altri [39] affermano che la massima riduzione del rischio, in termini di complessità e di numero di manipolazioni asettiche, si ottiene utilizzando preparazioni sterili di composti già mescolati. L'utilizzo dei sistemi di trasferimento a circuito completamente chiuso, comporta il minimo rischio per gli operatori sanitari e per i pazienti. [22]

Nel somministrare le instillazioni intravesicali, gli operatori sanitari dovranno utilizzare equipaggiamenti protettivi che impediscano la contaminazione con il farmaco.

### **6.3.1 Dispositivi di protezione individuale (PPE)**

#### *Guanti*

Durante l'utilizzo di farmaci pericolosi, si raccomanda l'uso di guanti approvati per la



chemioterapia, lunghi e spessi, che coprano i polsini del camice. Sono da preferire guanti con poco talco o del tutto privi di talco, in quanto quest'ultimo può assorbire le sostanze contaminanti. [22]

Sono da preferire (dove in uso) guanti in nitrile o in lattice naturale. I guanti in vinile non sono adeguati a causa dell'elevata permeabilità. In caso di esposizione prolungata ai farmaci chemioterapici, la protezione offerta può essere aumentata indossando due paia di guanti, guanti più spessi e cambiare frequentemente i guanti stessi. [40]

### *Camici*

Andranno indossati camici realizzati in tessuto privo di filamenti e a bassa permeabilità, privi di aperture nella parte anteriore, dotati di maniche lunghe strette ai polsi da polsini in maglia o con elastici. I polsini dovranno essere inseriti sotto i guanti. Se si indossano due paia di guanti, il guanto esterno andrà indossato sopra e il guanto interno sotto il polsino del camice. Al momento della svestizione, i guanti interni andranno rimossi per ultimi. I camici e i guanti utilizzati nelle aree dedicate alla preparazione di BCG o di MMC non dovranno essere indossati al di fuori di tali aree. [22]

### *Protezione delle vie respiratorie*

Per la preparazione dei farmaci pericolosi è fondamentale utilizzare una Cappa Biologica di Sicurezza (BSC). Nel caso in cui questa non sia disponibile, andrà indossato un respiratore approvato NIOSH adeguato al tipo di rischio, in grado di garantire la protezione fino alla completa instillazione del BSC. [22]

### *Protezione del viso e degli occhi*

In tutti i casi in cui si può verificare una contaminazione di occhi, naso o bocca, a causa di schizzi, nebulizzazioni o fenomeni di aerosolizzazione di farmaci pericolosi, andrà utilizzata una protezione di tipo barriera chimica per il viso e per gli occhi. Gli occhiali protettivi con schermi laterali rimovibili non sono una protezione adeguata. Dovranno essere inoltre predisposti impianti idro-sanitari per il lavaggio degli occhi.

## **6.3.2 Operatrici sanitarie in gravidanza**

Gli effetti avversi sui processi riproduttivi associati all'esposizione professionale agli agenti antineoplastici sono ben documentati. Numerosi studi sul personale infermieristico hanno evidenziato un'elevata proporzione di effetti collaterali sulla gravidanza, in presenza di esposizione agli agenti antineoplastici durante la gravidanza stessa. Le infermiere coinvolte in tali studi solitamente erano addette alla preparazione ed alla somministrazione dei farmaci. [22]

In caso di somministrazione di instillazioni di MMC si raccomanda che le operatrici in gravidanza o nel periodo dell'allattamento non siano coinvolte nelle seguenti procedure:

- Preparazione di agenti antineoplastici
- Somministrazione di instillazioni intravesicali
- Pulizia degli sversamenti
- Manipolazione di rifiuti citotossici
- Assistenza a pazienti interessati da sudorazione intensa
- Manipolazione dei rifiuti sanitari prodotti dal paziente

Alle operatrici in gravidanza o in periodo di allattamento è consentito assistere i pazienti sottoposti a trattamento con agenti farmacologici antineoplastici, se questo non comporta entrare in contatto con urine, feci o vomito. Gli è inoltre consentito occuparsi del cambio delle lenzuola, se queste non presentano segni visibili di contaminazione. [30]

## 6.4 Sicurezza del paziente

### 6.4.1 Istruzioni per l'assistenza

#### *Contatto con l'epidermide*

Gli agenti farmacologici utilizzati per le instillazioni intravesicali non dovranno entrare in contatto con l'epidermide del paziente. Nel caso si verifichi un contatto con MMC, l'epidermide dovrà essere pulita con acqua e sapone. Un eventuale contatto con gli occhi dovrà essere trattato con un lavaggio prolungato (15 min.) con acqua. Sarà necessario comunque informare un medico. Le stesse procedure valgono per eventuali contatti con BCG, per il quale è sufficiente un lavaggio con acqua e sapone.

Si raccomanda di lavarsi le mani, dopo aver manipolato l'urina.

#### *Utilizzo dei servizi igienici*

I servizi igienici sono i luoghi in cui il rischio di contaminazione, dopo la preparazione e la somministrazione di agenti chemioterapici, è più elevato. [178] L'impellenza della minzione e l'incontinenza sono ulteriori fattori di contaminazione dei servizi igienici dopo un'instillazione intravesicale. In alcuni paesi, si raccomanda di far scorrere l'acqua nel WC per due volte, a coperchio chiuso. Tuttavia non esistono evidenze a sostegno di questo tipo di precauzione. Se il bagno è utilizzato da più persone, si raccomanda la pulizia con un normale detergente e acqua.

#### *Contaminazione degli indumenti*

Un normale lavaggio è una misura di sicurezza sufficiente ad eliminare dagli indumenti la contaminazione di BCG e MMC. [35,41]

Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, la ripresa delle normali attività, la minzione e i farmaci, consultare la sezione 8.5.

### 6.4.2 Pazienti in gravidanza

Si sconsiglia una gravidanza per i 6 mesi successivi alla terapia. L'allattamento al seno è controindicato durante la terapia con MMC o BCG. [11,13,42]

### 6.4.3 Fertilità

I pazienti sottoposti a terapia con BCG possono mostrare sensibili modifiche alla qualità del liquido seminale. [43,44] In alcuni pazienti la densità dello sperma è al di sotto dei livelli di oligospermia.

Si raccomanda di utilizzare misure di protezione contraccettiva (ad esempio i profilattici) in caso di rapporti sessuali o di evitare i rapporti sessuali per 1 settimana dopo il trattamento,

in quanto gli escreti possono permanere nel corpo dei pazienti trattati con terapia a base di BCG. [13]

*Per informazioni dettagliate sulle procedure di pulizia e i relativi materiali, consultare l'appendice 14.1*

<b>Raccomandazioni</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
I datori di lavoro devono valutare il rischio correlato alla manipolazione di farmaci antineoplastici e biologici ed adottare adeguate precauzioni atte a proteggere gli operatori addetti, identificando i rischi e determinando chi potrebbe essere danneggiato e in che modalità.	4	C
Gli operatori sanitari coinvolti nelle operazioni di preparazione e somministrazione di farmaci per instillazioni intravesicali dovranno sempre osservare le procedure di sicurezza locali e quelle dell'ospedale al fine di prevenire l'esposizione dei pazienti e del personale ai farmaci pericolosi.	4	C
I farmaci per instillazioni andranno sempre preparati dalla farmacia o in una BSC al fine di evitare l'esposizione.	4	C
Per ridurre il rischio di esposizione durante la somministrazione del farmaco, si raccomanda l'utilizzo di un "Sistema Chiuso" di trasferimento (CSTD). [33]	3	B
Per ridurre rischio di esposizione al momento della preparazione e della somministrazione del farmaco sarà necessario indossare indumenti protettivi, in conformità con le procedure di sicurezza locali e con quelle dell'ospedale. [21.22.26-31.40.45]	3	B
Tutto il materiale che è stato esposto al farmaco utilizzato per l'instillazione intravesicale dovrà essere considerato contaminato e smaltito in conformità con le disposizioni locali e con le norme dell'ospedale, in un contenitore specificamente utilizzato per i rifiuti chemioterapici.	4	C
Materiali riutilizzabili e mobilio a rischio di contaminazione nel corso della somministrazione dell'instillazione intravesicale dovranno essere protetti con traversine assorbenti.	4	C
Tutto il personale che manipola, trasporta e provvede alla pulizia dei materiali utilizzati per le instillazioni intravesicali deve essere adeguatamente informato in merito alla natura dell'incarico e ai rischi connessi.	4	C
Il personale infermieristico è tenuto a fornire indicazioni ai pazienti e agli addetti alla loro assistenza su come gestire il rischio di esposizione durante e dopo l'instillazione intravesicale.	4	C
Il personale infermieristico dovrà suggerire alle pazienti di evitare una gravidanza per i 6 mesi successivi al trattamento con BCG o MMC.	4	C
Le operatrici sanitarie in gravidanza o nel periodo dell'allattamento che assistono pazienti sottoposti a trattamento con agenti antineoplastici (MMC) dovranno osservare le linee guida locali al momento della preparazione o della somministrazione dei farmaci, della pulizia delle fuoriuscite o dello smaltimento dei rifiuti ed evitare di entrare in contatto con urina, feci, vomito o sudore del paziente.	4	C

## 7. Formazione degli infermieri prima dell'instillazione

Indipendentemente dal livello di esperienza dell'operatore infermieristico che somministra il trattamento, esistono degli importanti pre-requisiti a garanzia del fatto che, fatta salva base educativa di carattere universale, tutti siano in possesso della conoscenza e della competenza necessarie a tutelare la sicurezza del paziente e del personale infermieristico.

In conformità con l'Hazard Communication Standard, tutto il personale coinvolto in uno qualsiasi degli aspetti relativi alla manipolazione di MMC o BCG (medici, personale infermieristico, operatori addetti alla ricezione, trasporto o immagazzinaggio) deve essere informato e formato in modo da poter valutare i rischi dei farmaci presenti nell'ambiente di lavoro. Tali informazioni dovranno essere trasmesse al momento del primo incarico assegnato all'operatore in un ambiente di lavoro dove tali farmaci sono presenti. Il datore di lavoro dovrà provvedere ad aggiornare tali informazioni e a predisporre adeguata formazione con cadenza annuale.

Il personale infermieristico specializzato che somministra trattamenti intravesicali deve essere formato e valutato da un professionista competente, nell'osservanza delle linee guida locali. È inoltre importante che le conoscenze del personale infermieristico specializzato siano sempre aggiornate per mantenere un costante livello di competenza.

Un ulteriore pre-requisito è la valutazione dell'operatore infermieristico come competente in cateterizzazione uretrale. [46]

La decisione di somministrare un trattamento intravesicale andrà presa dal chirurgo urologo o dopo una riunione di un team multidisciplinare. Nei paesi in cui il personale infermieristico specializzato è autorizzato a prescrivere farmaci, la buona pratica suggerisce che la decisione di somministrare un trattamento intravesicale sia presa previa consultazione con l'urologo e con un team multidisciplinare.

**Tabella 5. Formazione rivolta al personale infermieristico per instillazione della vescica**

Mantenere conoscenze/competenze in:	Razionale
Ciclo del tumore della vescica	Per garantire gli altri elementi della terapia / che gli accertamenti vengano effettuati secondo necessità
Indicazioni terapeutiche	Per garantire che il paziente sia in possesso dei requisiti necessari alla terapia Per garantire che la terapia sia di beneficio al paziente Per aiutare il paziente a comprendere i benefici della terapia per la sua patologia

Dati a sostegno della terapia	Per aiutare il paziente a comprendere i benefici della terapia
Importanza di offrire consulenza al paziente in merito alla terapia	Per contribuire a garantire accettazione e compliance
Farmacocinetica e farmacodinamica dell'agente farmacologico utilizzato	L'operatore infermieristico dovrà essere in possesso delle conoscenze relative ad ogni farmaco che viene somministrato al paziente Per aiutare il paziente a comprendere come agisce la terapia e in che modo combatte la patologia
Controindicazioni delle terapie	Per garantire la sicurezza del paziente
Rischi della MMC per il fisico e per la salute e del BCG nell'ambiente di lavoro e misure adottabili dal personale per proteggersi da tali rischi	Per garantire la sicurezza del paziente Per garantire la sicurezza dell'operatore infermieristico Per garantire la sicurezza degli altri/ dell'ambiente
Gestione delle fuoriuscite	Per garantire la sicurezza del paziente Per garantire la sicurezza dell'operatore infermieristico Per garantire la sicurezza degli altri/ dell'ambiente
Anatomia e fisiologia dell'apparato urinario	Per comprendere l'effetto della terapia sull'apparato urinario Per comprendere gli effetti collaterali sull'apparato urinario Per soddisfare i requisiti relativi alla cateterizzazione
Competenza nella cateterizzazione uretrale	Per garantire una somministrazione sicura ed efficace della terapia e ridurre il rischio di effetti collaterali
Effetti collaterali dell'agente in uso	Per aiutare i pazienti a gestire gli effetti collaterali Per contribuire ad aumentare accettazione e compliance Per identificare gli effetti collaterali che richiedono una gestione prolungata Per offrire al paziente una consulenza adeguata
Dosaggio/schema di somministrazione	Per garantire che il trattamento venga somministrato nella giusta tempistica
Equipaggiamento protettivo personale da usare quando si somministrano instillazioni intravesicali	Per garantire la sicurezza dell'operatore infermieristico Per garantire la sicurezza degli altri/ dell'ambiente

Potenziale cancerogeno e rischi per la riproduzione dei farmaci utilizzati	Per comprendere l'importanza di evitare l'esposizione al farmaco, specialmente nelle prime fasi della gravidanza, in modo da consentire decisioni consapevoli riguardo ai rischi in questione
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Conservazione dei dati

Il professionista competente incaricato di formare il personale infermieristico, dovrà provvedere alla conservazione di dati relativi alla formazione, che comprendano le seguenti informazioni:

- Date delle sessioni di formazione;
- Argomenti o un sommario delle sessioni di formazione;
- Nomi e qualifiche delle persone addette alla formazione; e
- Nomi e qualifiche professionali di tutti i partecipanti alle sessioni di formazione.

I dati relativi alle sessioni di formazione dovranno essere conservati per tre anni dalla data in cui è avvenuto il corso di formazione. [22]

*L'esempio di Scheda di avvenuto corso di formazione dell'appendice 14.7 può essere scaricato come file di Word stampabile dal sito EAUN, nella pagina Nursing guideline.*

Raccomandazioni	LE	GR
Il personale infermieristico dovrà mantenere una formazione di base di carattere universale, di conoscenza e competenza relative alle terapie intravesicali	4	C
Tutto il personale coinvolto nella manipolazione di farmaci pericolosi deve ricevere adeguata formazione riguardo ai rischi connessi	4	C
Il personale infermieristico specializzato che somministra terapie intravesicali deve ricevere formazione ed essere valutato da un professionista competente	4	C
Nei paesi nei quali il personale infermieristico è autorizzato a prescrivere farmaci, la decisione di somministrare terapie intravesicali dovrà essere presa da un team multidisciplinare	4	C
Dovranno essere conservati dati relativi ai corsi di formazione	4	C

# 8. Principi di gestione degli interventi di assistenza infermieristica

Prima di iniziare un'instillazione intravesicale, devono essere considerati alcuni aspetti generali. In questo capitolo descriviamo aspetti relativi ai pazienti, al farmaco utilizzato ed alle procedure di somministrazione.

## 8.1 Accertamento del paziente

Prima di iniziare la somministrazione della terapia intravesicale, il paziente deve essere sottoposto ad accertamento prima e dopo ogni instillazione, relativamente ai seguenti aspetti:

- Stato di salute generale
- Stato di salute dal punto di vista specificatamente urologico
- Capacità di comprendere la procedura
- Capacità di aderire allo schema terapeutico
- Comprensione delle complicanze della terapia

### 8.1.1 Procedura preparatoria

La valutazione del paziente prima dell'inizio di ogni terapia intravesicale ha lo scopo di:

- Evidenziare ogni rischio o potenziale complicanza della terapia
- Identificare esigenze del paziente che possano influire sulla compliance, accettazione ed efficacia della terapia
- Contribuire alla gestione delle aspettative del paziente
- Evidenziare tutti gli aspetti che possano richiedere un consulto specialistico o una valutazione ulteriore

I più comuni problemi nella valutazione del paziente sono evidenziati a seguire.

Uno strumento comunemente utilizzato per l'esecuzione della valutazione infermieristica è l'adozione di un modello di assistenza infermieristica come l'Activities of Daily Living model of nursing assessment di Roper, Logan e Tierney. [47] In questo caso la valutazione è intrapresa all'inizio della terapia, evidenzia la condizione normale dei pazienti e identifica le modifiche che intervengono nel corso della malattia.

### 8.1.2 Problemi comunemente identificati nel corso dell'accertamento

<b>Mantenimento della sicurezza ambientale</b>		
<b>Elemento individuato</b>	<b>Soluzione assistenziale</b>	<b>LE</b>
Impossibilità di muoversi per recarsi/tornare dai servizi igienici	Considerare catetere a permanenza dotato di clamp/valvola per il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	4
Danno neurologico	Considerare la possibilità di trattenere il paziente in ospedale per il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	4
Storia di cateterizzazione traumatica/ difficoltosa che ha provocato sanguinamento uretrale	Cateterizzare prestando maggiore cura, utilizzare una quantità maggiore di lubrificante, considerare un catetere alternativo o personale con maggiore esperienza	4
<b>Comunicazione</b>		
<b>Elemento individuato</b>	<b>Soluzione assistenziale</b>	<b>LE</b>
Incapacità di comprendere il razionale della terapia	Fornire spiegazioni e informazioni scritte	4
Problemi di memoria o di salute mentale	Accertarsi che sia disponibile una persona che si occupi di assistere il paziente o trattenere il paziente in ospedale per tutto il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	4
Incapacità di comprendere l'importanza di trattenere l'urina per il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	Considerare il cateterismo uretrale con catetere di Foley dotato di clamp/valvola per il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	4
<b>Alimentazione e fumo</b>		
<b>Elemento individuato</b>	<b>Soluzione assistenziale</b>	<b>LE</b>
Incapacità/resistenza a limitare l'assunzione di liquidi prima dell'instillazione	Suggerire che limitare l'assunzione di liquidi può contribuire a trattenere la terapia intravesicale per il tempo desiderato [48]	3
Resistenza ad assumere liquidi in abbondanza dopo il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	Suggerire che l'assunzione di liquidi in abbondanza dopo il tempo di permanenza del farmaco nella vescica può contribuire all'eliminazione degli agenti farmacologici utilizzati per la terapia intravesicale dalla vescica, riducendo il rischio di effetti collaterali	4
Fumatore abituale	Informare è dimostrato che l'abitudine al fumo riduce l'efficacia dell'immunoterapia a base di BCG [49.50]	2a



<b>Eliminazione</b>		
<b>Elemento individuato</b>	<b>Soluzione assistenziale</b>	<b>LE</b>
Sintomatologia a carico del basso apparato urinario (LUTS)	Effettuare una valutazione della LUTS tramite International Prostate Symptom Score (IPSS) prima della terapia	4
Pollachiuria	Considerare la gestione dei sintomi di pollachiuria che probabilmente peggioreranno con la terapia (per esempio, anticolinergici, prodotti per il contenimento) [51]	4
Sintomi ostruttivi (che influiscono sull'eliminazione della terapia intravesicale)	Considerare l'ecografia post-minzionale della vescica per accertarsi che la terapia intravesicale sia eliminata dalla vescica	4
Segni/sintomi di UTI	In pazienti che presentano urina residua, considerare bloccanti, inibitori della 5 $\alpha$ -riduttasi, auto-cateterismo intermittente e intervento chirurgico	4
Incontinenza urinaria	Inviare l'urinocoltura e sospendere la terapia	4
	Considerare prodotti di contenimento o cateterismo con catetere di Foley per il tempo di permanenza del farmaco nella vescica	4
<b>Controllo della temperatura corporea</b>		
<b>Elemento individuato</b>	<b>Soluzione assistenziale</b>	<b>LE</b>
Febbre alta (> 38.5°C)	Discutere con il medico e considerare la sospensione del trattamento	4

### 8.1.3 Consenso informato

In alcuni centri al paziente può essere richiesto di firmare un modulo di consenso, mentre in altri centri il consenso può essere ottenuto in forma verbale, a seconda della legislazione locale. Prima di dare inizio alla terapia è importante che l'infermiere sia sicuro che il paziente sia stato informato in merito ai benefici e ai rischi dell'instillazione intravesicale.

## 8.2 Preparazione del farmaco per instillazione vescicale

Il BCG non dovrà essere preparato in ambienti dove vengono preparati farmaci per somministrazione endovenosa, in quanto sono state segnalate infezioni ospedaliere in pazienti sottoposti a somministrazione parenterale di farmaci che erano stati preparati in ambienti dove veniva effettuata anche la preparazione del BCG. [52]

## Procedura

Per la preparazione di MMC e BCG, osservare le istruzioni riportate nel foglietto illustrativo (SPC).

## Dosaggio

Il dosaggio della MMC è compreso tra i 20 e i 60mg. Il dosaggio attualmente più utilizzato è di 40 mg.

Il dosaggio di BCG si basa sul numero di CFUs (unità di formazione di colonie), che dipende dallo specifico ceppo di BCG e che varia da 1 a  $8 \times 10^8$  e  $10^9$  CFUs. Nella pratica clinica, vengono spesso utilizzati dosaggi in milligrammi (da 40 a 120mg, a seconda del ceppo). [53]

Raccomandazione	LE	GR
Il BCG non dovrà essere preparato in ambienti dove vengono preparati farmaci per somministrazione endovenosa. [52]	3	B

## 8.3 Farmaci propedeutici alla procedura

### *Anticolinergici*

Nel caso in cui il paziente presenti sintomi preesistenti di pollachiuria, gli anticolinergici possono risultare efficaci, se indicati. [54] Andrà usata cautela per i pazienti affetti da patologie che potrebbero essere aggravate da tali farmaci, ad esempio glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica benigna e patologie cardiache. Se gli anticolinergici risultano inefficaci o inadeguati, possono essere utilizzati i  $\beta$ -agonisti. Uno studio di Johnson e colleghi (2013) ha mostrato assenza di benefici nell'utilizzo routinario di ossibutinina come profilassi contro la sintomatologia urinaria in corrispondenza della terapia con bacillo di Calmette-Guérin. [55]

### *Analgesici*

Non esistono controindicazioni per gli agenti antinfiammatori non-steroidici.

### *Agenti alcalinizzanti*

L'alcalinizzazione urinaria provoca una diminuzione della degradazione della MMC. L'induzione di aumento del pH dell'urina da 5 a 7 costituisce un fattore di miglioramento stimato dell'1.6. In determinati casi, al paziente può essere prescritto bicarbonato di sodio (1.3 g) la sera prima, e una dose supplementare il giorno dell'instillazione per aumentare il pH dell'urina e massimizzare l'efficacia. [54]

### *Antibiotici*

Non ci sono evidenze del fatto che l'uso concomitante di antibiotici provochi una riduzione dell'efficacia di BCG o MMC, ma se un paziente è sottoposto a terapia antibiotica, la seduta iniziale di instillazione andrà discussa con il medico che l'ha prescritta.

### *Diuretici*

Quando i pazienti sono soliti assumere diuretici come parte della loro terapia abituale, la necessità di sospendere l'assunzione deve essere verificata con l'urologo che ha in cura il paziente, come esigenza specifica del paziente. Informare il paziente di ridurre al minimo l'assunzione di liquidi nelle ore precedenti la terapia, per ridurre la produzione di urina durante il trattamento. [56] (LE 4) Questo può anche aiutare il paziente a trattenere il farmaco instillato per il periodo prescritto di permanenza del farmaco nella vescica.

## **8.4 Somministrazione dell'instillazione intravesicale**

*Le informazioni riguardanti le modalità per somministrare l'instillazione in maniera appropriata e sicura, sono raccolte in una tabella nell'Appendice 14.1.*

### **8.4.1 Posizionamento del paziente**

L'anatomia della vescica svuotata consente alle pareti della vescica di entrare in contatto con il farmaco intravesicale e al paziente andrebbe consigliato di muoversi come di consueto. In alcuni ospedali, dopo che i farmaci sono stati instillati, il paziente viene ruotato alternativamente sul fianco destro e sinistro ogni 15 min. per facilitare il contatto del farmaco con l'intera mucosa della vescica. Nella descrizione del prodotto (SPC) del BCG di Tice, si consiglia ai pazienti di girarsi sul fianco dopo l'instillazione, mentre nello SPC del BCG di Medac si suggerisce di rimanere immobili. [21.57] Tuttavia, non ci sono evidenze a sostegno di tali pratiche.

### **8.4.2 Pulizia del meato**

Per mantenere l'igiene del meato, sono sufficienti le pratiche routinarie di igiene personale. [58-62] Studi riguardanti vari agenti detergenti quali clorexidina e soluzione salina, hanno dimostrato che questi non sono in grado di ridurre il tasso di crescita dei batteri, pertanto acqua e sapone sono sufficienti per ottenere un'efficace igiene del meato. [6.63.64]

### **8.4.3 Materiale per l'instillazione**



*Fig. 5a Materiale per instillazione di BCG*

*(Per gentile concessione di: W. De Blok)*



*Fig. 5b Materiale per instillazione di MMC*

#### 8.4.3.1 Tipo e calibro del catetere

Laddove possibile, andrà utilizzato un catetere intermittente. Di seguito sono elencate alcune considerazioni per la scelta del catetere per l'instillazione intravesicale:

- Andrà utilizzato il calibro più piccolo possibile, per evitare di causare pressione e conseguenti lesioni al tessuto uretrale [62] e per evitare un'instillazione troppo veloce.
- I cateteri idrofilici riducono i rischi di disagio, trauma e infezione post-cateterizzazione. [65-67]
- I cateteri con attacco Luer Lock riducono il rischio di fuoriuscita, costituendo un sistema a circuito chiuso. Alcuni cateteri intermittenti sono dotati di estremità con attacco Luer Lock, mentre i cateteri di Foley necessitano l'applicazione di un adattatore prima di dare inizio alla procedura di instillazione. Alcuni preparati di MMC e BCG in "confezione pronta all'uso" comprendono il sistema dotato di attacco Luer Lock.
- Il catetere intermittente è la scelta preferibile per l'instillazione; il catetere di Foley andrà inserito solo quando esistono chiare indicazioni in tal senso. Questo non deve essere lasciato inserito oltre il tempo necessario. [62]



Figg. 6a e 6b Catetere con attacco Luer Lock e siringa con mitomicina

(Per gentile concessione di: W. De Blok)

Raccomandazioni	LE	GR
Nelle instillazioni intravesicali deve essere utilizzato un catetere intermittente del calibro più piccolo possibile [62]	4	C
Nelle instillazioni intravesicali si raccomanda l'uso di un catetere dotato di attacco Luer Lock per ridurre il rischio di esposizione	4	C
Preferire se possibile un catetere idrofilico per ridurre i rischi di disagio, trauma e infezione [65-67]	3	B
Utilizzare 10-15 ml di lubrificante se viene utilizzato un catetere non-idrofilico [62.68]	2a	B

#### 8.4.3.2 Lubrificante

Per i cateteri non-idrofilici, andranno utilizzati 10-15 ml di lubrificante con lidocaina e clorexidina. [62.68] Questa dose non influisce sull'efficacia della terapia con BCG in maniera significativa.

## Misure di sicurezza

### *BCG*

Per effettuare un'instillazione di BCG in sicurezza, è essenziale che la cateterizzazione avvenga in maniera atraumatica. Possono comparire complicanze gravi dopo l'assorbimento sistemico del farmaco. Pertanto devono essere osservate le controindicazioni all'instillazione intravesicale di BCG. Il BCG è controindicato:

- nelle prime 2 settimane che seguono un intervento TUR-BT;
- in pazienti che presentano ematuria macroscopica;
- dopo una cateterizzazione traumatica;
- in pazienti con UTI sintomatica.

[1] (LE: 3)

### *MMC*

Gli infermieri dovranno osservare l'urina prima del trattamento e mettersi in contatto con il medico in caso di ematuria macroscopica.

#### **8.4.4 Capacità della vescica di trattenere il farmaco**

Non ci sono evidenze che supportano che una ridotta capacità della vescica riduca l'efficacia della terapia intravesicale. Il volume totale delle soluzioni per entrambi i farmaci è < 60 ml, pertanto dovrebbe essere tollerato da una vescica di qualsiasi capacità. I fattori che possono aiutare i pazienti con vescica dalla capacità ridotta a trattenere i farmaci per il tempo prescritto di permanenza del farmaco nella vescica comprendono:

- la riduzione al minimo del volume della soluzione di farmaco da instillare, per aumentarne la concentrazione nell'urina e quindi facilitarne la diffusione attraverso la mucosa urinaria; [54]
- trattamento con anticolinergici.

#### **8.4.5 Somministrazione post-operatoria di MMC**

Il momento più favorevole per l'effettuazione di un'instillazione postoperatoria di MMC è entro le 6 ore dopo l'intervento di TUR-BT.

Il razionale per l'instillazione nella fase postoperatoria immediata è:

- prevenzione dell'impianto delle cellule neoplastiche circolanti nella vescica;
- chemioresezione di tutte le cellule neoplastiche residue. [1]

In una meta-analisi di 18 studi clinici randomizzati controllati (con 3.103 pazienti), il 37% dei pazienti che avevano ricevuto una dose singola di chemioterapia a base di MMC, immediatamente dopo l'intervento di TUR-BT, ha presentato recidiva, rispetto al 50% dei soggetti che avevano subito il solo intervento di TUR-BT. [7] Questo equivale a dire che si devono sottoporre a trattamento 7 pazienti per evitare 1 recidiva. Alcuni autori considerano queste cifre una stima per difetto. [6]

Il tempo di permanenza del farmaco nella vescica era di 1 ora per la maggioranza degli studi (range compreso tra i 25 e i 120 min.). Anche se recenti studi randomizzati controllati non sono riusciti a dimostrare un beneficio significativo nel caso di una singola instillazione

post-operatoria, la sopracitata meta-analisi ha segnalato un rischio relativo di recidiva pari a 0.67 (intervallo di confidenza del 95%: 0.56-0.79). [7] Se si sospetta un T1, un TIS o un tumore Ta di grado elevato, il beneficio dell'instillazione immediata non è sostenuto da evidenze consistenti e rimane soltanto un'opzione. [69]

In uno studio di Kaasinen e colleghi (2002) [70] la somministrazione della prima instillazione post-operatoria successivamente al giorno 0 è stata associata con un rischio >2 volte di recidiva in analisi multivariata. [70]

#### **8.4.6 Tempo di permanenza del farmaco in vescica**

##### *MMC*

L'efficacia della chemioterapia intravesicale con MMC è correlata alla durata dell'esposizione e alla concentrazione del farmaco nel sito del tumore. La diluizione della soluzione di MMC a causa della produzione di urina avviene entro i 5 min. dall'instillazione. [71] Sebbene il tempo di permanenza del farmaco nella vescica sia in corso di dibattito, la percentuale di recidiva è inferiore aumentando questo tempo di permanenza da 30 a 60 min. [72] L'assorbimento del farmaco a livello sistemico non è influenzato dal prolungamento dell'esposizione a MMC. Il tempo medio di permanenza del farmaco nella vescica è di 1-2 ore. Sono sconsigliati periodi più estesi perché con il passare del tempo, l'afflusso dell'urina nella vescica provoca diluizione della concentrazione del farmaco.

## **8.5 Educazione terapeutica del paziente**

### **Perché**

Non sono stati identificati studi che abbiano dimostrato che l'educazione terapeutica del paziente influisca sulla qualità della vita, sugli esiti, sugli effetti collaterali o su un aumento della compliance al trattamento. Tuttavia, obiettivo dell'educazione terapeutica è quello di permettere ai pazienti e/o a coloro che si occupano della loro assistenza di avere un maggiore controllo e una maggiore capacità di risolvere i problemi correlati all'instillazione intravesicale. Un aspetto fondamentale dell'assistenza infermieristica è l'educazione terapeutica del paziente. Prima di dare inizio ad una terapia intravesicale, è necessario informare i pazienti riguardo al meccanismo d'azione della terapia alla quale saranno sottoposti e degli eventuali effetti collaterali che potrebbero verificarsi. In questo tipo di educazione sono compresi gli schemi terapeutici e i controlli post-procedura. Le sessioni di educazione terapeutica devono essere rivolte sia ai pazienti che a coloro che si occupano di assisterli. Le abilità comunicative e le attitudini degli infermieri sono fondamentali per stimolare fiducia e determinazione a completare la procedura e possono promuovere una compliance di lungo termine.

### **Chi**

Gli operatori sanitari devono comunicare la procedura al paziente. Quando i pazienti vengono dimessi, coloro che si occupano di assisterli e coloro che vivono con i pazienti, necessitano di ricevere istruzioni sulle precauzioni da prendere a casa.

## **Quando**

Per ridurre la sensazione di ansietà riguardo al trattamento, è importante informare i pazienti riguardo alle fasi della procedura alla quale stanno per essere sottoposti. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti hanno necessità di sapere dove e quando urinare e come occuparsi di eventuali perdite di urina. Dopo la minzione, è importante che i pazienti siano istruiti in merito ad eventuali segnali di reazioni cutanee locali, sistemiche e sull'informare il medico in caso di cambiamenti imprevisti. [73]

## **Dove**

Le sessioni di educazione terapeutica dovranno avvenire in ospedale, prima di ogni trattamento.

## **Come**

L'operatore incaricato dovrà valutare quale sia il metodo di apprendimento più adeguato per ogni paziente (ad es. comunicazione verbale, materiale stampato, o informazioni in forma digitale). Tutte le informazioni comunicate verbalmente dovranno essere corredate da informazioni scritte, che i pazienti e coloro che si occupano di assisterli possano conservare e consultare.

## **Che cosa**

### **Dovranno essere trattati i seguenti argomenti**

- Farmaci da evitare/posticipare prima dell'instillazione (vedi Sezione 8.3)
  - o Antibiotici
  - o Diuretici
- Gestione dell'assunzione di liquidi
  - o Prima di ogni trattamento, si dovrà limitare l'assunzione di liquidi per massimizzare la concentrazione di farmaco che entrerà in contatto con le pareti della vescica. I pazienti dovranno evitare di assumere liquidi per 8 ore prima dell'instillazione. [74] In questo modo si riduce al massimo la produzione di urina durante la terapia ed aumenta la capacità del paziente di trattenere l'agente per il periodo di permanenza del farmaco nella vescica prescritto, solitamente 2 ore.
  - o Una volta completato il trattamento, ai pazienti dovrà essere suggerito di aumentare l'assunzione di liquidi per espellere eventuali residui dell'agente farmacologico dalla vescica.
- Minzione dopo la procedura
  - o Una volta trascorso il tempo di permanenza prescritto del farmaco nella vescica, i pazienti dovranno urinare direttamente nel WC, i pazienti di sesso maschile avendo cura di sedersi. Questo per evitare gli schizzi e che le superfici entrino in contatto con i residui degli agenti farmacologici.
  - o Andrà poi fatta scorrere l'acqua del WC per due volte, a coperchio chiuso, se possibile, dopo ogni minzione.
  - o È pratica corrente, in alcuni Paesi, raccomandare ai pazienti che hanno subito una terapia con BCG di versare 250 ml di candeggina/ipoclorito nel WC e attendere 15 minuti prima di far scorrere l'acqua. Tuttavia, non ci sono evidenze a sostegno di questa pratica.
  - o Lavare accuratamente le mani dopo la minzione.

- o In caso di terapia con MMC, sussistendo la possibilità di sviluppare dermatite da contatto, ai pazienti andrà suggerito di lavare gli organi genitali dopo la minzione. [34]
- Gli effetti collaterali più comuni associati al BCG (vedi Sessione 9.2)
- Gli effetti collaterali più comuni associati alla MMC (vedi Sessione 9.3)
- L'irritazione dell'apparato urinario è una reazione comune a tutti gli agenti farmacologici. La causa di ciò può essere la cistite chimica piuttosto che un'infezione batterica. I pazienti andranno informati riguardo a segni e sintomi dell'UTI. (Vedi checklist dell'Appendice 14.2)
- Sottoporre a lavaggio, separatamente dagli altri capi, qualsiasi capo che possa essere contaminato da questi agenti farmacologici, a causa di fuoriuscite o incontinenza.
- Indicare ai pazienti che possono riprendere le loro normali attività, compresa le attività per il mantenimento della salute, la dieta e l'attività fisica per uno stile di vita sano.
- Suggerire ai pazienti sessualmente attivi, di utilizzare barriere/meccanismi protettivi per i rapporti sessuali (ad esempio profilattici) o di astenersi dai rapporti sessuali per 1 settimana dopo il trattamento.
- Deve essere evitato l'alcool a causa del suo effetto diuretico.

Per un rapido riferimento, viene fornita una checklist con l'obiettivo di aiutare gli operatori infermieristici a verificare di aver fornito ai pazienti tutte le informazioni necessarie.

*La checklist delle informazioni da fornire ai pazienti si trova nell'Appendice 14.2: Checklist delle informazioni da fornire ai pazienti*

Raccomandazioni	LE	GR
Prima di iniziare una terapia intravesicale l'infermiere deve informare i pazienti e coloro che si occupano di assisterli riguardo alla terapia, all'assunzione di liquidi, alle misure di sicurezza da prendere e agli effetti collaterali che possono verificarsi.	4	C
L'operatore incaricato deve valutare il miglior metodo di apprendimento per ogni singolo paziente.	4	C



# 9. Complicanze ed effetti collaterali

## 9.1 Batteriuria associata all'utilizzo del catetere

L'inserimento di un catetere al di fuori di una sala operatoria rappresenta un fattore di rischio di sviluppo di batteriuria. La batteriuria si contrae ad una percentuale compresa tra l'1 e il 3% per cateterizzazione. [75]

Per l'inserimento del catetere prima dell'instillazione deve essere adottata una tecnica asettica. Per ridurre al minimo il rischio di trasmissione di infezioni, l'infermiere deve essere sempre attento all'igiene delle mani. [46]

Raccomandazioni	LE	GR
Per l'inserimento del catetere prima dell'instillazione deve essere adottata una tecnica asettica. [75-77]	3	B
L'infermiere deve essere sempre attento all'igiene delle mani e osservare i protocolli relativi all'igiene delle mani [75,76]	1b	A

## 9.2 Effetti collaterali della MMC

L'elevato peso molecolare della MMC si traduce in un basso assorbimento, pertanto essa non è di solito responsabile di una tossicità sistemica. La tossicità a livello locale è tuttavia più comune, provocando cistite chimica, eruzioni allergiche e desquamazioni palmari o genitali derivanti da dermatite da contatto. [57]

### 9.2.1 Effetti collaterali

#### Effetti collaterali locali: cistite chimica

La somministrazione di chemioterapia citotossica all'interno della vescica può indurre una serie di sintomi irritativi correlati alla minzione. La maggior parte degli effetti collaterali si presentano durante i primi 6 mesi della terapia. [78] Questi effetti collaterali possono essere oggetto di trattamento sintomatico:

- disuria
- pollachiuria
- impellenza della minzione
- disagio sovrapubico
- ematuria macroscopica
- dolore pelvico

L'insieme dei sintomi sopra citati vengono denominati cistite chimica. [73.79-83] L'incidenza della cistite chimica è ~10% e la prevalenza dei sintomi è 1-25%. [73]

Esistono altri effetti collaterali locali severi della chemioterapia intravesicale [73.80.81.84.85]:

- necrosi trasmurale e del tessuto adiposo extravescicale
- ulcerazione e calcificazione delle pareti della vescica

### **Effetti collaterali a livello sistemico**

- La chemioterapia intravesicale può causare tossicità cutanea, sia per contatto diretto che per esposizione a livello sistemico, causata dall'assorbimento tramite l'epitelio vescicale. Si stima che il 9% dei pazienti sviluppi una qualche forma di effetto collaterale a livello cutaneo. Le comuni manifestazioni di reazione cutanea comprendono eruzioni generalizzate, dermatite delle mani e dei piedi o degli organi genitali. Altri sintomi segnalati comprendono eruzioni sul viso, sul busto o sul petto, dermatite vulvare e Porpora di Schönlein-Henoch degli arti inferiori. [73.80.82.86.87]

### **Complicanze a lungo termine**

- Sono state descritte ulcere croniche benigne sul sito della resezione, attribuite all'effetto di compromessa guarigione a causa della chemioterapia. Calcificazione, fibrosi, volume ridotto della vescica e ridotta risposta della vescica sono meno comuni. [73.80.83.88.89]

#### **9.2.2 Come ridurre il rischio di effetti collaterali della MMC**

Uno dei primi fattori da considerare è il rischio di assorbimento del farmaco, che potrebbe dar luogo a tossicità sistemica. Anche se alcuni fattori che influiscono sull'assorbimento del farmaco possono rientrare sotto il controllo del chirurgo (come ad esempio la tecnica e la profondità della resezione), altri sono strettamente collegati alle proprietà fisiche del farmaco. Tali fattori comprendono il peso molecolare, la concentrazione e la lipofilia. Altri fattori che possono aumentare l'assorbimento comprendono il tempo di permanenza del farmaco nella vescica del farmaco e l'integrità delle pareti vescicali. [73]

Altre strategie per contribuire a ridurre il disagio durante il trattamento includono l'accertarsi che la vescica sia vuota prima dell'instillazione del farmaco ed assicurare una emostasi meticolosa all'estremità della resezione per impedire l'accumulo di coaguli di sangue che possono occludere il catetere ed esacerbare i sintomi. [73] È stata proposta una nuova tecnica per migliorare il benessere del paziente durante l'instillazione intravesicale di MMC. Parte del dolore associato all'instillazione perioperatoria è provocato dalla resistenza rigida di un catetere clampato e si propone pertanto di ottenere il mantenimento dell'agente chemioterapico nella vescica evitando il clampaggio. Posizionando il sacchetto dell'urina ad un'altezza di 1 m. al di sopra del paziente supino, la MMC può essere trattenuta nella vescica grazie alla pressione idrostatica. [73.90]

Il metodo più importante per ridurre l'incidenza di necrosi e ulcerazioni è di effettuare una meticolosa emostasi dopo la resezione del tumore e di eseguire una cistografia intraoperatoria nel caso in cui vi siano sospetti di lesioni della vescica. [73]

#### **9.2.3 Come gestire gli effetti collaterali della MMC**

**Travaso intraperitoneale:** la gestione iniziale prevede l'immediata evacuazione del farmaco, seguita da un cistografia di conferma. Si rende necessaria una laparotomia esplorativa per confermare l'avvenuta evacuazione del farmaco e per porre rimedio al problema. [73.91]

**Travaso extraperitoneale:** la gestione prevede drenaggio con catetere, ma è anche essenziale effettuare la diagnostica per immagini per valutare l'accumulo di fluidi, la formazione di ascessi o fistole o l'ostruzione intestinale. Gli accumuli di fluidi devono essere drenati ed iniziata un'antibiotico terapia mirata. [73.91]

**Cistite chimica:** i sintomi normalmente si auto-limitano e non richiedono ulteriore trattamento nel perioperatorio. Nei casi difficili possono essere utilizzati agenti farmacologici quali la fenazopiridina e gli anticolinergici. Durante l'instillazione possono essere somministrati oppio in polvere e supposte di alcaloidi di belladonna, per alleviare gli spasmi vescicali e il disagio e per promuovere la ritenzione dell'agente intravesicale. [73]]

**Tossicità cutanea:** nella maggior parte dei casi, gli effetti collaterali a carico della cute si risolvono alla rimozione dell'agente che li ha scatenati. Utili gli antistaminici ed i corticosteroidi per i pazienti che sviluppano un'orticaria generalizzata. [73,86]

**Mielosoppressione:** la gestione è solitamente di supporto. Nei casi gravi di mielosoppressione possono essere somministrati prodotti ematici, ma l'incidenza della mielosoppressione severa è bassa. [73]

Raccomandazione	LE	GR
Accertarsi che la vescica sia vuota prima dell'infusione di BCG o MMC ed assicurare una meticolosa emostasi all'estremità della resezione del tumore della vescica [73]	3	C

Effetti collaterali della MMC [73,86,91]			
MMC - a livello locale	Soluzione assistenziale	LE	GR
Cistite chimica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattare questi effetti collaterali a livello sintomatico.</li> <li>- Nei casi più problematici possono essere usati agenti farmacologici come la fenazopiridina e gli anticolinergici.</li> <li>- Possono anche essere utilizzati oppio in polvere e alcaloidi di belladonna sotto forma di supposte durante l'instillazione per alleviare gli spasmi vescicali e il disagio e per promuovere la ritenzione dell'agente intravesicale</li> </ul>	3	C
MMC - a livello sistemico	Soluzione assistenziale	LE	GR
Tossicità cutanea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rimuovere l'agente di esposizione</li> <li>- Usare antistaminici e corticosteroidi</li> </ul>	3	C
Mielosoppressione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possono essere somministrati prodotti ematici nei casi severi</li> </ul>	3	C
Travaso intraperitoneale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chiamare il medico per un'immediata evacuazione dell'agente, seguita da cistografia</li> </ul>	3	C

Travaso extraperitoneale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gli accumuli di fluidi vanno drenati con un catetere</li> <li>- Iniziare profilassi antibiotica</li> </ul>	3	C
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---

## 9.3 Effetti collaterali comuni del BCG

Il BCG intravesicale è associato ad un maggior numero di effetti collaterali rispetto alla chemioterapia intravesicale. [1] I più comuni effetti collaterali del trattamento con BCG sono pollachiuria, disuria e impellenza della minzione. Questi effetti sono segnalati in > 90% dei pazienti sottoposti a terapia. [92] In uno studio di EORTC, il 20% dei pazienti trattati per 3 anni con BCG ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali locali o sistemici. [93] Tuttavia, effetti collaterali gravi si incontrano in < 5% dei pazienti e in quasi tutti i casi possono essere trattati efficacemente. [1] La terapia di mantenimento non è associata ad un aumento del rischio di effetti collaterali rispetto all'induzione. [1] Dopo l'assorbimento del BCG a livello sistemico, possono comparire complicanze gravi. Pertanto devono essere osservate le controindicazioni all'instillazione intravesicale di BCG. [1]

### 9.3.1 Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni dell'instillazione intravesicale di BCG sono:

- cistite [1.94-104]
- ematuria [1.94.95.97.99.101.102.105.106]
- prostatite granulomatosa sintomatica [1.95.99.101.102.106-111]
- epididimo-orchite [1.95.101.102.106.112-116]

*Gli effetti collaterali rari a livello locale sono elencati nell'Appendice 14.3.*

Gli effetti collaterali a livello sistemico più comuni dell'instillazione intravesicale di BCG sono:

- malessere generale, febbre [1.94.97.99-102.104-106.117-120]
- reazioni allergiche [1.95.97.101]

Gli effetti collaterali meno comuni sono: artralgia e/o artrite [1.102.106.121-125] e sepsi da BCG [1.94.95.102.103.106.126-131]

*Gli effetti collaterali rari a livello sistemico sono elencati nell'Appendice 14.3.*

In quattro su cinque studi con dati di tossicità, la cistite associata a BCG era significativamente più di frequente della cistite associata a MMC (53.8% contro 39.2%). [98]

### 9.3.2 Come ridurre il rischio degli effetti collaterali del BCG

In uno studio pilota una somministrazione sequenziale di 40 mg di acido ialuronico ha ridotto gli effetti collaterali locali del BCG. [132] Sono necessari ulteriori studi.

La profilassi con ofloxacina (un antibiotico della classe dei fluorochinoloni) ha ridotto l'incidenza degli effetti collaterali di livello da moderato a grave connessi al BCG, che sono

essenzialmente associati con l'interruzione della terapia da parte del paziente. La compliance all'induzione e alla terapia di mantenimento può essere aumentata tramite terapia adiuvante con ofloxacin. Tuttavia devono essere effettuati studi comparativi di lunga durata con altre strategie preventive per confermare questi risultati iniziali, con compliance e sopravvivenza senza recidive come endpoint primari. [133] La ciprofloxacina è attualmente ampiamente usata.

### 9.3.3 Come gestire gli effetti collaterali del BCG

La gestione degli effetti collaterali del BCG sarà commisurata al tipo e grado degli stessi. Raccomandazioni per le singole situazioni sono fornite dal International Bladder Cancer Group (IBCG). [95]

Non sono state individuate differenze significative in termini di tossicità in relazione al dosaggio (un terzo di dose contro dose completa) o alla durata (1 anno contro 3 anni) del trattamento con BCG. Una riduzione del dosaggio o della durata della terapia di mantenimento ha ridotto la percentuale dei pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa degli effetti collaterali. [134,135]

Raccomandazioni	LE	GR
Per la riduzione degli effetti collaterali, non è più raccomandata la riduzione del dosaggio a 1/3 del dosaggio consueto. [134,135]	1b	A

# 10. Qualità di vita del paziente (QoL)

## 10.1 Impatto delle instillazioni intravesicali sugli esiti riferiti dal paziente

### Introduzione

Il NMIBC influisce considerevolmente sulla vita quotidiana del paziente per vari motivi. Un'aumentata consapevolezza dei problemi correlati alla terapia antineoplastica indica un interesse crescente per sugli esiti riferiti dal paziente (Patient reported outcomes - PROs). I PROs sono definiti come lo stato di salute percepito al momento, espresso dalla qualità della vita in relazione allo stato di salute (HRQoL) o dal livello di soddisfazione relativamente al trattamento subito. [136.137]. Il termine HRQoL è stato introdotto per distinguere la QoL generale ed il livello di funzionalità fisica del momento come percepito dai pazienti.

Il numero limitato di evidenze alla base dei PROs per il cancro della vescica è dovuto al numero limitato di studi randomizzati controllati (RCT), alla mancanza di valutazioni di base prima della procedura e di dati longitudinali per valutare l'impatto sulla QoL del paziente nel corso del tempo. Inoltre, non esisteva nessun strumento convalidato specifico per il cancro della vescica fino alla recente introduzione di strumenti da parte di EORTC.

*Esempi di strumenti per la valutazione della QoL sono riportati nell'Appendice 14.5.*

### Stato generale della HRQoL

I primi tentativi di determinare la HRQoL hanno evidenziato che i pazienti ad elevato rischio di NMIBC e CIS presentavano una funzionalità fisica peggiore, dunque una HRQoL peggiore rispetto alla popolazione generale. [138.139] Uno studio prospettico su uomini giapponesi, che ha utilizzato il questionario validato SF-36, ha mostrato che la percezione della salute generale era sensibilmente alterata in pazienti affetti da NMIBC e CIS rispetto ai gruppi di controllo dello stesso sesso e della stessa età (vedi Appendice 14.5, tabella 6). Il disagio più grave è stato osservato nel punteggio riguardante la salute generale, indipendentemente dal fatto che la patologia fosse di tipo primario o si trattasse di una recidiva. [139]

### Sintomi come segnali precursori della HRQoL

Il disagio psicologico ed i sintomi fisici dei pazienti sono intensi al momento della diagnosi di cancro della vescica, ma i sintomi sono transitori. La HRQoL generale migliora durante il follow-up con la terapia di mantenimento utilizzando BCG a livello topico. [139]

Contrariamente ad altre patologie maligne di carattere urologico allo stato iniziale, come il cancro renale localizzato e il cancro della prostata, i pazienti affetti da NMIBC soffrono frequentemente di sintomi dell'apparato urinario. Questi sintomi possono essere parzialmente responsabili dei problemi iniziali insieme alla diagnosi di cancro, anche se questa teoria non è documentata.

### Fattore temporale

Si ritiene che la HRQoL del paziente sia influenzata dalla perdita dell'autonomia nella

vita quotidiana. Uno studio di follow-up quinquennale su 76 pazienti affetti da NMIBC ha indicato che l'autonomia ed altri fattori sociodemografici (quali la vecchiaia e le comorbidità) erano fattori determinanti per la QoL [140] anche se i risultati non sono stati confrontati con la popolazione normale. Inoltre, si ritiene che la condizione familiare del paziente abbia un effetto determinante sul benessere emotivo e sociale, anche se questa teoria non è appropriatamente documentata nel caso di NMIBC. [141]

In base alla definizione, la HRQoL è una costruzione multidimensionale. Domini quali la funzione sociale, il ruolo e le funzioni emotive sono associate allo stato lavorativo e viene riferito che questi sono gravemente alterati dopo il primo ciclo di BCG. Le funzioni fisiche sono ulteriormente alterate dopo il secondo o terzo intervento di TUR-BT. [139,142] La HRQoL ritorna gradualmente ai livelli iniziali durante il follow-up, anche in caso di recidiva del tumore, in sopravvissuti a lungo termine. [140,141] Si suppone che i pazienti che subiscono frequenti interventi di TUR-BT ( $\geq 4$  volte) possano arrivare ad accettare il cancro della vescica come componente della loro vita quotidiana e possano soffrire meno intensamente a causa di questa patologia rispetto all'inizio, in ragione del fattore temporale. [139]

Un RCT prospettico sull'efficacia, la sicurezza e l'effetto sulla HRQoL, che ha paragonato uno schema terapeutico conservativo con una strategia di mantenimento alternativa a base di BCG, ha documentato che non c'era differenza nella scala delle funzionalità fisiche o dei sintomi a 14 mesi di follow-up dopo la randomizzazione. [143]

Indipendentemente dal limitato numero di evidenze sul lungo periodo riguardanti la HRQoL, anche per i pazienti che hanno sofferto di recidive del tumore è stato segnalato un ritorno ai livelli iniziali. [139-141] Non è stata trovata nessuna evidenza a testimoniare la superiorità della MMC o del BCG per quanto riguarda gli effetti sulla HRQoL. [144]

### Conclusione

L'impatto sulla HRQoL dei pazienti al momento della diagnosi è notevole, ma spesso i pazienti ritornano gradualmente allo stato di HRQoL iniziale, se sottoposti a frequenti interventi di TUR-BT e a terapia di instillazione.

Raccomandazioni	LE	GR
Nel valutare i pazienti prima della terapia andrebbero considerati i segnali precursori di una diminuzione intermittente della HRQoL come l'autonomia nella vita quotidiana, le comorbidità, l'età avanzata e la condizione familiare. [140]	3	B
Un team composto da professionisti di varie discipline deve informare, istruire, confortare e motivare i pazienti affetti da NMIBC e CIS riguardo agli effetti del trattamento sulla salute generale e ai tempi nei quali si può prevedere di recuperare lo stato iniziale di HRQoL. [139,142]	3	B

<p>I pazienti, prima di essere sottoposti alla procedura, devono essere informati del fatto che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La maggior parte dei pazienti recupererà lo stato iniziale di HRQoL entro un anno. [139]</li> <li>• La maggior parte dei domini che costituiscono la HRQoL generale ritorneranno ai livelli iniziali entro un anno, fatta eccezione per le funzioni fisiche. [145]</li> <li>• La funzione sociale, il ruolo e le funzioni emotive, che sono anche associate con lo stato lavorativo, sono quelle più gravemente alterate durante il primo ciclo di BCG. [139]</li> </ul>	3	B
	2a	B
	3	B



# 11. Documentazione

## 11.1 Cosa documentare

Quando un paziente inizia a sottoporsi a instillazione intravesicale devono essere raccolti e documentati i seguenti dati:

- Nome del paziente
- Data di nascita
- Agente farmacologico
- Dosaggio prescritto
- Modalità di somministrazione
- Data della somministrazione
- Iniziali del medico e dell'infermiere (e infermiere valutatore)
- Effetti collaterali/reazioni al trattamento precedente

Le politiche locali possono differire da quanto sopra indicato.

*Uno schema per le instillazioni di BCG e MMC è disponibile nell'Appendice 14.1: Procedure per l'instillazione intravesicale*

## 11.2 Esempi di documentazione

*Esempi della documentazione sono disponibili nell'Appendice 14.8: Documentazione di esempio per instillazioni di BCG e MMC*

# 12. Glossario ed abbreviazioni

## Glossario

- Effetti mutageni                      Modifiche delle informazioni genetiche delle cellule
- Effetti cancerogeni                    Che causano tumore
- Antineoplastico                        Antitumorale

## Abbreviazioni

- BSC                                        Postazione a sicurezza biologica
- BCG                                        Bacillo di Calmette-Guérin
- CIS                                         Carcinoma *in situ*
- EORTC                                    European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- LR                                         Rischio basso
- HR                                         Rischio elevato
- IR                                         Rischio intermedio
- MMC                                       Mitomicina C
- NMIBC                                    Cancro della vescica non muscolo-invasivo
- OSHA                                      Occupational Safety and Health Administration
- SPC                                        Sommario delle caratteristiche del prodotto
- TUR-BT                                    Resezione transuretrale del tumore della vescica
- UTI                                         Infezione delle vie urinarie

# 13. Elenco delle illustrazioni

	Pagina
Illustrazione di copertina	Per gentile concessione di: Visible Health, Inc. www.drawmd.com e riprodotta con l'autorizzazione di Visible Health, Inc.
Fig. 1	Aerosolizzazione del farmaco quando si introduce un ago nella fiala Per gentile concessione di: CareFusion, www.carefusion.com
Fig. 2a	Kit per la ricostituzione dotato di CSTD
Fig. 2b	BCG in soluzione
Fig. 2c	Siringa di BCG con applicato CSTD
Fig. 3a	Prima dell'instillazione
Fig. 3b	Esecuzione dell'instillazione
Fig. 3c	Rimozione del catetere in una traversina ripiegata e smaltimento nel contenitore dei rifiuti ospedalieri
Fig. 4a	Esempi di segnalazioni di pericolo Per gentile concessione di: En Welzijn di Sectorfondsen Zorg <a href="http://www.staz.nl/downloads/algemeen/publicaties/Richtlijn_Cytostatica.pdf">http://www.staz.nl/downloads/algemeen/publicaties/Richtlijn_Cytostatica.pdf</a>
Fig. 4b	Esempi di segnalazioni di pericolo. Da: Amazon, www.amazon.com <a href="http://www.amazon.com/Chemotherapy-Biohazard-Symbol-Label-10/dp/BooBXQ0IYE/">http://www.amazon.com/Chemotherapy-Biohazard-Symbol-Label-10/dp/BooBXQ0IYE/</a>
Fig. 4c, 4d	Esempi di segnalazioni di pericolo. Da: Microsoft Office, www.office.com
Fig. 5a	Materiale per l'instillazione di BCG Per gentile concessione di: W. De Blok
Fig. 5b, 5c, 5d	Materiale per l'instillazione di MMC Per gentile concessione di: W. De Blok
Fig. 6a, 6b	Catetere con attacco Luer Lock Per gentile concessione di: W. De Blok

# 14. Appendici

## 14.1 Procedure per l'instillazione intravesicale

**Esempio di protocollo per instillazione intravesicale di MMC per mezzo di un catetere intermittente**

N°	Attività	Sezione nelle linee guida
1	<p>Preparazione della stanza</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- sistemare nella stanza una lettiga/barella/letto</li><li>- collocare le segnalazioni di pericolo al di fuori della stanza</li><li>- portare il cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi dentro la stanza</li><li>- portare il sacchetto per lo smaltimento della biancheria pericolosa nella stanza</li><li>- collocare il contenitore dei materiali pericolosi/il kit per incidenti al di fuori della stanza</li></ul> <p>Materiale necessario:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- farmaco con il connettore adatto per ottenere un sistema chiuso di trasferimento</li><li>- catetere (attacco Luer Lock)</li><li>- valvola a 3 vie per attacco Luer Lock</li><li>- una siringa contenente 3 ml di soluzione salina per la rimozione del farmaco dopo la somministrazione</li><li>- PPE richiesto: guanti approvati per chemioterapia, camice, mascherina e occhiali protettivi</li><li>- 2 traversine assorbenti da utilizzare per il letto</li><li>- materiale protettivo per incontinenza</li><li>- kit per la pulizia degli oggetti metallici (kit per catetere se necessario)</li><li>- panni e asciugamani</li></ul>	<p>6.2.4 6.2.3</p> <p>6.2.5 6.2.5</p> <p>6.1 - 6.2.2 - 8.4.3</p> <p>6.2.3 - 6.3.1</p> <p>6.2.3 6.1 - 6.4.1 8.4.2 6.3.1</p>
2	<p>Valutazione del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- verifica dell'identità</li><li>- verifica del consenso informato</li><li>- verifica della comprensione delle istruzioni da parte del paziente</li><li>- valutazione dell'eventuale presenza di ematuria</li></ul>	Capitolo 8
3	<p>Preparazione del letto: disporre 1 traversina sotto i glutei del paziente per assorbire eventuali fuoriuscite</p>	6.2.3
4	<p>Preparare il farmaco come descritto dal produttore se il farmaco è del tipo pronto all'uso (usare i guanti per manipolare il farmaco)</p>	6.2.1 - 6.2.2
5	<p>Oppure: prelevare il farmaco dalla farmacia</p>	6.2.1
6	<p>Controllare la prescrizione, l'identità del paziente ed eseguire un controllo incrociato</p>	
7	<p>Disporre tutto il necessario a portata di mano</p>	

8	Collegare il farmaco all'attacco Luer Lock della valvola con 3 ml di soluzione salina	6.1
9	Invitare il paziente ad assumere la posizione supina	
10	Collocare la seconda traversina assorbente con 1 angolo sotto la zona genitale e 2 angoli a coprire le gambe	6.2.3
11	Detergere il meato	8.4.2
12	Inserire il catetere in vescica	
13	Drenare la vescica con il catetere fino a quando non risulta completamente vuota e conservare l'urina, se necessario per eseguire una coltura o altro	
14	Collegare la siringa, la valvola ed il farmaco all'estremità del attacco Luer Lock del catetere	6.1 - 6.2.2 - 8.4.3
15	Aprire la valvola, aprire i connettori terminali al dispositivo per la somministrazione del farmaco e lasciare che il farmaco fluisca nella vescica senza alcuna pressione supplementare (solo tramite la gravità)	
16	Ruotare la valvola nella posizione della siringa da 3 ml di soluzione salina	
17	Far fuoriuscire i residui del farmaco dal catetere inserendo la soluzione salina	6.1
18	Piegare la seconda traversina assorbente intorno al catetere e rimuovere delicatamente il catetere dal paziente ponendolo nella traversina piegata. In questo modo si ottiene la massima protezione dalle fuoriuscite.	6.2.3
19	Smaltire la traversina piegata con il catetere nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi	6.2.5
20	Smaltire i guanti nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi	6.2.5
21	Indossare nuovi guanti	6.2.3 - 6.3.1
22	Aiutare il paziente a pulire la zona genitale	6.4.1
23	Offrire al paziente materiale protettivo per incontinenza (anche da portare a casa) e aiutarlo a rivestirsi se necessario.	6.1 - 6.4.1
24	Verificare che il paziente abbia compreso le istruzioni prima che lasci l'ospedale: dopo il tempo di permanenza del farmaco nella vescica, urinare seduti, far scorrere l'acqua nel WC per due volte con il coperchio chiuso; pulire gli organi genitali dopo aver urinato; e lavare le mani al termine della procedura.	6.1 - 6.4.1
25	Rimuovere il materiale contaminato (che è stato a contatto con il farmaco) e smaltirlo nell'apposito sacchetto o cestino	6.2.5
26	Pulire tutti gli oggetti riutilizzabili con detergente e acqua	6.1 - 6.2.5 - 6.3.1

## Esempio di protocollo per instillazione intravesicale di BCG per mezzo di un catetere intermittente

N°	Attività	Sezione nelle linee guida
1	<p>Preparazione della stanza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sistemare nella stanza una lettiga/barella/letto</li> <li>- collocare le segnalazioni di pericolo al di fuori della stanza</li> <li>- portare il cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi dentro la stanza</li> <li>- portare il sacchetto per lo smaltimento della biancheria pericolosa nella stanza</li> <li>- collocare il contenitore dei materiali pericolosi/il kit per incidenti al di fuori della stanza</li> </ul> <p>Materiale necessario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- farmaco con il connettore adatto per ottenere un sistema chiuso di trasferimento</li> <li>- catetere (attacco Luer Lock)</li> <li>- valvola a 3 vie per attacco Luer Lock</li> <li>- una siringa contenente 3 ml di soluzione salina per la rimozione del farmaco dopo la somministrazione</li> <li>- guanti necessari: in nitrile o neoprene</li> <li>- 2 traversine assorbenti da utilizzare per il letto</li> <li>- materiale protettivo per incontinenza</li> <li>- kit per la pulizia degli oggetti metallici (kit per catetere se necessario)</li> <li>- panni e asciugamani</li> </ul>	<p>6.2.4</p> <p>6.2.3</p> <p>6.2.5</p> <p>6.2.5</p> <p>6.1 – 6.2.2 - 8.4.3</p> <p>6.2.3 - 6.3.1</p> <p>6.2.3</p> <p>6.1 - 6.4.1</p> <p>8.4.2</p> <p>6.3.1</p>
2	<p>Valutazione del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verifica dell'identità</li> <li>- verifica dell'identità</li> <li>- verifica della comprensione delle istruzioni da parte del paziente</li> <li>- valutazione dell'eventuale presenza di ematuria</li> </ul>	<p>Capitolo 8</p>
3	<p>Preparazione del letto: disporre 1 traversina sotto i glutei del paziente per assorbire eventuali fuoriuscite</p>	<p>6.2.3</p>
4	<p>Preparare il farmaco come descritto dal produttore se il farmaco è del tipo pronto all'uso</p>	<p>6.2.1 - 6.2.2</p>
5	<p>Oppure: prelevare il farmaco dalla farmacia</p>	
6	<p>Controllare la prescrizione, l'identità del paziente ed eseguire un controllo incrociato</p>	<p>6.2.1</p>
7	<p>Disporre tutto il necessario a portata di mano</p>	
8	<p>Collegare il farmaco al attacco Luer Lock della valvola con 3ml di soluzione salina</p>	<p>6.1</p>
9	<p>Invitare il paziente ad assumere la posizione supina</p>	
10	<p>Collocare la seconda traversina assorbente con 1 angolo sotto la zona genitale e 2 angoli a coprire le gambe</p>	<p>6.2.3</p>
11	<p>Detergere il meato</p>	<p>8.4.2</p>

12	Inserire il catetere in vescica	
13	Drenare la vescica con il catetere fino a quando non risulta completamente vuota e conservare l'urina, se necessario per eseguire una coltura o altro	
14	Collegare la siringa, la valvola ed il farmaco all'estremità del attacco Luer Lock del catetere	6.1 - 6.2.2 - 8.4.3
15	Aprire la valvola, aprire i connettori terminali al dispositivo per la somministrazione del farmaco e lasciare che il farmaco fluisca nella vescica senza alcuna pressione supplementare (solo tramite la gravità)	
16	Ruotare la valvola nella posizione della siringa da 3 ml di soluzione salina	
17	Far fuoriuscire i residui del farmaco dal catetere inserendo la soluzione salina	6.1
18	Piegare la seconda traversina assorbente intorno al catetere e rimuovere delicatamente il catetere dal paziente ponendolo nella traversina piegata. In questo modo si ottiene la massima protezione dalle fuoriuscite	6.2.3
19	Smaltire la traversina piegata con il catetere nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi	6.2.5
20	Smaltire i guanti nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi	6.2.5
21	Indossare nuovi guanti	6.2.3 - 6.3.1
22	Aiutare il paziente a pulire la zona genitale	6.4.1
23	Offrire al paziente materiale protettivo per incontinenza (anche da portare a casa) e aiutarlo a rivestirsi se necessario	6.1 - 6.4.1
24	Verificare che il paziente abbia compreso le istruzioni prima che lasci l'ospedale: dopo il tempo di permanenza del farmaco nella vescica, urinare seduti, far scorrere l'acqua nel WC per due volte con il coperchio chiuso; pulire gli organi genitali dopo aver urinato; e lavare le mani al termine della procedura.	6.1 - 6.4.1
25	Rimuovere il materiale contaminato (che è stato a contatto con il farmaco) e smaltirlo nell'apposito sacchetto o cestino	6.2.5
26	Pulire tutti gli oggetti riutilizzabili con alcool	6.1

## Esempio di protocollo per instillazione intravesicale post-operatoria di MMC

N°	Attività	Riferimenti nelle linee guida
1	<p>Preparazione della stanza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sistemare nella stanza una lettiga/barella/letto</li> <li>- collocare le segnalazioni di pericolo al di fuori della stanza</li> <li>- portare il cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi dentro la stanza</li> <li>- portare il sacchetto per lo smaltimento della biancheria pericolosa nella stanza</li> <li>- collocare il contenitore dei materiali pericolosi/il kit per incidenti al di fuori della stanza</li> </ul> <p>Materiale necessario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- farmaco con il connettore adatto per ottenere un sistema chiuso di trasferimento</li> <li>- catetere (attacco Luer Lock)</li> <li>- valvola a 3 vie per attacco Luer Lock</li> <li>- una siringa contenente 3 ml di soluzione salina per la rimozione del farmaco dopo la somministrazione</li> <li>- PPE richiesto: guanti approvati per chemioterapia, camice, mascherina e occhiali protettivi</li> <li>- 2 traversine assorbenti da utilizzare per il letto</li> <li>- materiale protettivo per incontinenza</li> <li>- kit per la pulizia degli oggetti metallici (kit per catetere se necessario)</li> <li>- panni e asciugamani</li> </ul>	<p>6.2.4 6.2.3  6.2.5 6.2.5</p> <p>6.2.1-6.2.2-8.4.3</p> <p>6.2.3 - 6.3.1</p> <p>6.2.3 6.1 - 6.4.1 8.4.2 6.3.1</p>
2	<p>Valutazione del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verifica dell'identità</li> <li>- verifica del consenso informato</li> <li>- verifica della comprensione delle istruzioni da parte del paziente</li> <li>- valutazione dell'eventuale presenza di ematuria macroscopica</li> <li>- valutazione della presenza di coaguli che impediscono il drenaggio della vescica; in caso affermativo, rimandare l'instillazione</li> <li>- valutazione di segnali di spasmi della vescica; in caso affermativo, decidere se prescrivere farmaci anticolinergici</li> </ul>	<p>Capitolo 8</p>
3	<p>Preparazione del letto: disporre 1 traversina sotto i glutei del paziente per assorbire eventuali fuoriuscite</p>	<p>6.2.3</p>
4	<p>Preparare la MMC come descritto dal produttore del farmaco del tipo pronto all'uso (utilizzare i guanti durante la manipolazione)</p>	<p>6.2.1 - 6.2.2</p>
5	<p>Oppure: prelevare il farmaco dalla farmacia</p>	<p>6.2.1</p>
6	<p>Controllare la prescrizione, l'identità del paziente ed eseguire un controllo incrociato</p>	
7	<p>Disporre tutto il necessario a portata di mano</p>	
8	<p>Collegare il farmaco al connettore del attacco Luer Lock della valvola con 3 ml di soluzione salina</p>	<p>6.1</p>
9	<p>Invitare il paziente ad assumere la posizione supina</p>	



10	Collocare la seconda traversina assorbente con 1 angolo sotto la zona genitale e sotto il catetere e 2 angoli a coprire le gambe	6.2.3
11	Collegare la siringa, la valvola ed il farmaco all'estremità del raccordo Luer lock del catetere	6.1 - 6.2.2 - 8.4.3
12	Aprire la valvola, aprire i connettori terminali al dispositivo per la somministrazione del farmaco e lasciare che il farmaco fluisca nella vescica senza alcuna pressione supplementare (solo tramite la gravità)	
13	Ruotare la valvola nella posizione della siringa da 3 ml di soluzione salina	
14	Far fuoriuscire i residui del farmaco dal catetere iniettando la soluzione salina	6.1
15	Clampare il catetere per garantire il periodo di permanenza del farmaco nella vescica della MMC	8.4.6
16	Evitare il più possibile di aprire il sistema di trasferimento a circuito chiuso e contenuto del catetere e tutti i relativi collegamenti. Ogni apertura dei collegamenti comporta il rischio di contaminazione.	6.1 - 6.2.2
17	Accertarsi che non ci siano fuoriuscite di farmaco lungo il catetere; in caso affermativo, utilizzare un assorbente per incontinenza per assorbirle	6.1
18	Nel caso in cui si verifichi uno spasmo della vescica che provoca l'espulsione del farmaco, valutare se è ancora presente farmaco residuo e cercare di contenere gli spasmi utilizzando un farmaco anticolinergico	8.3
19	Trascorso il tempo di permanenza del farmaco nella vescica e se il catetere può essere rimosso, osservare le seguenti istruzioni	
20	Piegare la seconda traversina assorbente intorno al catetere	6.1
21	Svuotare il palloncino del catetere e rimuovere delicatamente il catetere dal paziente ponendolo nella traversina piegata. In questo modo si ottiene la massima protezione dalle fuoriuscite.	6.1
22	Gettare la traversina piegata con il catetere e tutti i collegamenti nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi; si noti che anche l'urina è considerata contaminata	6.2.3
23	Gettare i guanti nel cestino per lo smaltimento dei rifiuti pericolosi	6.2.5
24	Indossare nuovi guanti	6.2.3 - 6.3.1
25	Aiutare il paziente a pulire la zona genitale	6.4.1
26	Offrire al paziente materiale protettivo per incontinenza (anche da portare a casa) e aiutarlo a rivestirsi se necessario	6.1 - 6.4.1

27	Verificare che il paziente abbia compreso le istruzioni prima che lasci l'ospedale: dopo il tempo di permanenza del farmaco nella vescica, urinare seduti, far scorrere l'acqua nel WC per due volte con il coperchio chiuso; pulire gli organi genitali dopo aver urinato; e lavare le mani al termine della procedura.	6.1 - 6.4.1
28	Rimuovere il materiale contaminato (che è stato a contatto con il farmaco) e smaltirlo nell'apposito sacchetto o cestino	6.2.5
29	Pulire tutti gli oggetti riutilizzabili con detergente e acqua	6.1 - 6.2.5 - 6.3.1

## 14.2 Checklist delle informazioni da fornire ai pazienti

- Effetti collaterali più comuni associati al BCG (vedi Sessione 9.2)
- Effetti collaterali più comuni associati alla MMC (vedi Sessione 9.3)
- Farmaci da evitare/posticipare prima dell'instillazione
  - o Antibiotici
  - o Diuretici
- Gestione dell'assunzione di liquidi
- Minzione dopo la procedura
- I sintomi irritativi dell'apparato urinario possono essere dovuti a cistite o UTI. Informare il paziente sui segni e sintomi di UTI.
  - oo Bruciore alla minzione
  - oo Pollachiuria/impellenza della minzione
  - oo Minzione dolorosa
  - oo Urina maleodorante
  - oo Urina torbida/scura
  - oo Febbre e/o brividi
  - oo Ematuria
- Lavaggio dei vestiti contaminati
- Ripresa delle normali attività, compresa le attività per il mantenimento della salute, la dieta e l'attività fisica
- Attività sessuale

## 14.3 Effetti collaterali rari del BCG

### Effetti collaterali rari a livello locale

- Granuloma del pene [146-149]
- Batteriuria [150]
- Ulcera e calcificazioni della vescica [95.104.109.120.151.152]
- Vescica neurologica [95.106]
- Ostruzioni uretrali [95.101.104.106]
- Incontinenza urinaria [102]
- Granuloma extravescicale [104]
- Ascesso prostatico [153]
- Ascesso/massa renale [106.154.155]
- Aneurisma micotico dell'aorta soprarenale [117.118.156]
- Dermatite da contatto [95.102.106.120.157]
- Colite ischemica [99]
- Aneurisma dell'arteria femorale [158]
- Rottura dell'aneurisma dell'aorta addominale [158]
- Ascesso pelvico e inguinale [159]
- Pielonefrite granulomatosa [160]

### Effetti collaterali rari a livello sistemico

- Polmonite, epatite [60.94.102.103.105.106.118.126.129.161-168]
- Epatite granulomatosa e coroidite [169.170]
- Mielosoppressione [95.106]
- Diminuzione della densità dello sperma [43]
- Emicrania [102]
- Fistola aorto-duodenale [169]
- Osteomielite vertebrale, ascesso epidurale, tuberculoma cerebrale [171]
- Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale [172]
- Linfadenite cervicale bilaterale e corioretinite [173]
- Sindrome di Reiter (dolore, limitazione del tratto cervicale della colonna vertebrale, sinovite del ginocchio destro) [165]
- Febbre alta persistente ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$  per  $> 2$  giorni) [1.97.99.101.102.118]

## 14.4 Opzioni per la gestione degli effetti collaterali associati alla somministrazione intravesicale di BCG

Opzioni per la gestione degli effetti collaterali associati alla somministrazione intravesicale di BCG [95.100.174.175]

Opzioni per la gestione degli effetti collaterali a livello locale (modificati dal gruppo IBCG)	
Sintomi di cistite	Fenazopiridina, propantelina bromuro, o NSAID (farmaco antinfiammatorio non steroideo).
	Se i sintomi migliorano nell'arco di alcuni giorni: continuare le instillazioni.
	Se i sintomi persistono o peggiorano: a. Rimandare l'instillazione b. Effettuare una urinocoltura c. Iniziare un antibioticoterapia empirica.
	Se i sintomi persistono anche con l'antibioticoterapia: d. In presenza di urinocoltura positiva: antibioticoterapia in base alla sensibilità e. In presenza di urinocoltura negativa: chinoloni e instillazioni potenzialmente analgesiche anti-infiammatorie una volta al giorno per 5 giorni (ripetere il ciclo se necessario).
	Se i sintomi persistono [100]: farmaci antitubercolari + corticosteroidi.
	In caso di mancata risposta al trattamento e/o vescica neurologica: cistectomia radicale.
Ematuria	Effettuare una coltura dell'urina per escludere la cistite emorragica, se sono presenti altri sintomi.
	Se l'ematuria persiste, effettuare la cistoscopia per valutare la presenza di un tumore della vescica.
Prostatite granulomatosa sintomatica	Sintomi raramente presenti: effettuare urinocoltura.
	Chinoloni.
	Se i chinoloni non sono efficaci: isoniazide (300 mg/giorno) e rifampicina (600 mg/giorno) per 3 mesi.
	Sospensione della terapia intravesicale.
Epididimo-orchite [174]	Effettuare una urinocoltura e somministrare chinoloni.
	Sospensione della terapia intravesicale.
	Orchiectomia in caso di ascesso o di mancata risposta al trattamento.

<b>Opzioni per la gestione degli effetti collaterali a livello sistemico</b>	
Malessere generale, febbre	Si risolvono generalmente entro 48 ore, con o senza antipiretici.
Artralgia e/o artrite	Complicanza rara e considerata una reazione autoimmune.
	Artralgia: trattamento con NSAID.
	Artrite: NSAID.
	Se la risposta è assente/parziale, passare ai corticosteroidi, chinoloni ad alto dosaggio o farmaci antitubercolari. [175]
Febbre alta persistente (> 38.5°C per > 48 h)	Sospensione permanente delle instillazioni di BCG.
	Valutazione immediata: urinocoltura, esami ematici, esame radiografico del torace.
	Trattamento repentino con ≥ due agenti antimicrobici mentre viene effettuata la valutazione diagnostica.
	Consulto con uno specialista infettivologo.
Sepsi da BCG	Prevenzione: iniziare il BCG almeno 2 settimane dopo l'intervento TURBT (in assenza di segni e sintomi di ematuria).
	Sospensione del BCG.
	Per infezioni gravi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chinoloni ad alto dosaggio o isoniazide, rifampicina e etambutolo 1,2 g al giorno per 6 mesi.</li> <li>• Subito, corticosteroidi a dosaggio elevato finché i sintomi persistono.</li> </ul> Considerare una terapia empirica con antibiotico non specifico per coprire i batteri gram-negativi e/o l'enterococco.
Reazioni allergiche	Antistaminici ed antinfiammatori.
	Considerare i chinoloni a dosaggio elevato o isoniazide e rifampicina per sintomi persistenti.
	Rimandare la terapia fino a risoluzione delle reazioni.

*BCG = bacillo di Calmette-Guérin; IBCG = International Bladder Cancer Group; NSAID = farmaco antinfiammatorio non-steroidico; TURBT = resezione transuretrale del tumore della vescica*

Tabella 7.1 da: Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1 And Cis) - Limited Text Update April 2014, pagina 23. [1]

# 14.5 Questionari EORTC sulla qualità della vita

## EORTC QLQ-C30

ITALIAN

**EORTC QLQ-C30 (versione 3)**

Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva sotto le iniziali del Suo nome e cognome: \_\_\_\_\_

Data di nascita (g. m. a): \_\_\_\_\_

La data di oggi (g. m. a): \_\_\_\_\_ 31

	No	Un po'	Molto
1. Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come portare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3
2. Ha difficoltà nel fare una lunga passeggiata?	1	2	3
3. Ha difficoltà nel fare una breve passeggiata fuori casa?	1	2	3
4. Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3
5. Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3

**Durante gli ultimi sette giorni:**

	No	Un po'	Molto
6. Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa?	1	2	3
7. Ha avuto limitazioni nel piacere i Suoi passatempi hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3
8. Le è mancato il frato?	1	2	3
9. Ha avuto dolore?	1	2	3
10. Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3
11. Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3
12. Ha sentito debolezza?	1	2	3
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3
14. Ha avuto un senso di malessere?	1	2	3
15. Ha vomitato?	1	2	3
16. Ha avuto problemi di stitichezza?	1	2	3

Continuare alla pagina successiva

ITALIAN

**Durante gli ultimi sette giorni:**

	No	Un po'	Molto
17. Ha avuto problemi di diarrea?	1	2	3
18. Ha sentito stanchezza?	1	2	3
19. Il dolore ha interferito con le Sue attività quotidiane?	1	2	3
20. Ha avuto difficoltà a concentrarsi su cose come leggere un giornale o guardare la televisione?	1	2	3
21. Si è sentito(a) teso(a)?	1	2	3
22. Ha avuto preoccupazioni?	1	2	3
23. Ha avuto manifestazioni di irritabilità?	1	2	3
24. Ha avvertito uno stato di depressione?	1	2	3
25. Ha avuto difficoltà a ricordare le cose?	1	2	3
26. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con la Sua vita familiare?	1	2	3
27. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con le Sue attività sociali?	1	2	3
28. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico le hanno causato difficoltà finanziarie?	1	2	3

**Per le seguenti domande ponga un cerchio intorno al numero da 1 a 7 che meglio corrisponde alla Sua risposta**

29. Come valterebbe in generale la Sua salute durante gli ultimi sette giorni?

Pessima	1	2	3	4	5	6	7
Ottima							

30. Come valterebbe in generale la Sua qualità di vita durante gli ultimi sette giorni?

Pessima	1	2	3	4	5	6	7
Ottima							

EORTC QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Tutti i diritti sono riservati. Versione 3.0

Per gentile concessione di: EORTC, <http://groups.eortc.be/ql/>

ITALIAN		No	Un Po'	Moltissimo
<b>Nel corso delle ultime quattro settimane:</b>				
47.	In che misura ha provato interesse per il sesso?	1	2	3 4
48.	In che misura è stato(a) sessualmente attivo(a) (con o senza rapporto sessuale completo)?	1	2	3 4
49.	<b>Solo per gli uomini:</b> Ha incontrato difficoltà a ottenere o mantenere un'erezione?	1	2	3 4
50.	<b>Solo per gli uomini:</b> Ha riscontrato problemi di ejaculazione (e.g. orgasmo senza ejaculazione)?	1	2	3 4
<b>Rispondi per favore alle seguenti 4 domande solo se è stato sessualmente attivo nelle ultime 4 settimane:</b>				
51.	Si è sentito(a) a disagio nei rapporti sessuali?	1	2	3 4
52.	Ha temuto di contaminare il partner durante il contatto sessuale a causa delle terapie vescicali ricevute?	1	2	3 4
53.	In che misura ha trovato sesso il piacevole?	1	2	3 4
54.	<b>Solo per le donne:</b> ha notato la vagina non lubrificata o ha avuto altri problemi durante il rapporto sessuale?	1	2	3 4

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Study Group. All rights reserved. (page: 11 completed)

ITALIAN		No	Un Po'	Moltissimo
<b>Durante gli ultimi sette giorni:</b>				
31.	Ha dovuto urinare più frequentemente del solito durante il giorno?	1	2	3 4
32.	Ha dovuto urinare più frequentemente del solito di notte?	1	2	3 4
33.	Quando ha avvertito il bisogno di urinare, ha dovuto raggiungere la toilette di corsa?	1	2	3 4
34.	Ha dormito male perché ha dovuto alzarsi ripetutamente di notte per urinare?	1	2	3 4
35.	Ha esitato a uscire di casa, perché aveva bisogno di rimanere in prossimità di una toilette?	1	2	3 4
36.	Ha avuto una perdita involontaria di urina?	1	2	3 4
37.	Ha provato dolore o sensazione di bruciore nell'urinare?	1	2	3 4
38.	Ha avuto febbre?	1	2	3 4
39.	Si è sentito(a) male o poco bene?	1	2	3 4
40.	Ha dovuto affrontare problemi di ordine pratico, legati ai ripetuti appuntamenti per la cura della vescica? (cistoscopie o lavande)?	1	2	3 4
41.	Le ha causato preoccupazione l'idea di sottometersi a ripetuti trattamenti per la vescica (cistoscopie o lavande)?	1	2	3 4
42.	Ha avuto preoccupazione per la sua salute futura?	1	2	3 4
43.	E' stato(a) in ansia in attesa del risultato degli esami e analisi?	1	2	3 4
44.	Ha avuto preoccupazione per gli eventuali trattamenti futuri?	1	2	3 4
45.	Ha avvertito una sensazione di gonfiore all'addome?	1	2	3 4
46.	Ha emesso una eccessiva quantità di aria dall'intestino o ha avuto la pancia piena di aria?	1	2	3 4

Continuare alla pagina successiva

Per gentile concessione di: EORTC, <http://groups.eortc.be/qol/>

**Tabella 6. Strumenti sulla qualità della vita relativamente allo stato di salute utilizzati negli studi sul cancro della vescica**

<p><b>Strumenti generali sulla qualità della vita in relazione allo stato di salute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BDI</b> Beck Depression Inventory</li> <li>• <b>FLZ</b> Fragenzur zur Lebenszufriedenheit Module (tedesco)</li> <li>• <b>HADS</b> Hospital Anxiety and Depression Scale</li> <li>• <b>MLDL</b> Munich Life Dimension List (tedesco)</li> <li>• <b>PMS</b> Profile of Mood States</li> <li>• <b>SF-36</b> Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</li> <li>• <b>SIP</b> Sickness Impact Profile</li> </ul>
<p><b>Strumenti specifici relativi al cancro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EORTC QLQ-C30</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</li> <li>• <b>FACT-G</b> Functional Assessment of Cancer Therapy - General</li> </ul>
<p><b>Strumenti specifici relativi al cancro della vescica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EORTC QLQ-NMIBC24</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire - Bladder Cancer Superficial</li> <li>• <b>EORTC QLQ-BLM30</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire - Bladder Cancer Muscle Invasive</li> <li>• <b>FACT-BL</b> Functional Assessment of Cancer Therapy - Bladder Cancer</li> <li>• <b>FACT-VCI</b> Functional Assessment of Cancer Therapy - Vanderbilt Cystectomy Index</li> </ul>

[176]



## 14.6 Esempio di scheda di competenza

### Instillazione intravesicale - Scheda di competenza

Nome \_\_\_\_\_ Titolo \_\_\_\_\_

Criteri di esecuzione			
Si prega di contrassegnare con un segno di spunta in presenza della reale effettiva competenza relativa al ruolo dell'operatore.			
(√ = Effettiva/doneo)			
Competenza	Metodo di valutazione	Firma dell'allievo	Nome/Data dell'incaricato alla valutazione
Comprende lo schema clinico, le indicazioni per l'uso e la farmacocinetica degli agenti farmacologici	Discussione		
Mostra sicurezza nella manipolazione degli agenti farmacologici	Dimostrazione pratica		
Dimostra un uso adeguato dell'equipaggiamento protettivo personale (PPE)	Dimostrazione pratica		
Esegue il processo di identificazione paziente	Dimostrazione pratica		
Esegue adeguatamente la procedura di cateterizzazione uretrale	Dimostrazione pratica		
<b>Espone verbalmente le procedure di gestione e di rapporto relative a:</b>			
Travaso	Discussione		
Reazione di ipersensibilità	Discussione		
Effetti collaterali del farmaco	Discussione		
Fuoriuscita dell'agente farmacologico	Discussione		
Documentazione	Discussione		


Queste competenze vengono riviste e discusse con cadenza annuale.

	Nome in stampatello	Firma	Data
Revisore:			
Revisore:			
Impiegato:			

Una versione di questo modulo stampabile in formato PDF sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines

## 14.7 Esempio di Scheda di avvenuto corso di formazione

Criteri di esecuzione			
Competenza	Livello di competenza	Firma dell'incaricato alla valutazione	Firma dell'allievo
Descrivere l'anatomia del basso apparato urinario.			
Descrivere la fisiologia del basso apparato urinario.			
Eseguire una catterizzazione uretrale.			
Descrivere lo schema terapeutico per il cancro della vescica.			
Descrivere le indicazioni per la terapia intravesicale.			
Capacità di consigliare i pazienti riguardo alla terapia intravesicale (prima dell'instillazione).			
Capacità di consigliare i pazienti riguardo alla terapia intravesicale (durante l'instillazione).			
Capacità di consigliare i pazienti riguardo alla terapia intravesicale (dopo l'instillazione).			
Determinare l'opportunità di un rinvio della terapia.			
Dimostrare la comprensione delle modalità di azione del farmaco.			
Dimostrare la comprensione dei rischi del farmaco.			
Dimostrare la comprensione delle procedure di gestione delle fuoriuscite.			
Dimostrare la comprensione delle procedure di gestione dei rifiuti sanitari.			
Descrivere l'equipaggiamento protettivo personale necessario.			
Illustrare gli effetti collaterali e le procedure per la loro gestione.			
Descrivere il dosaggio/schema di somministrazione.			
Accertarsi che la procedura di preparazione del paziente sia rispettata (ad es., analisi delle urine).			



### Linee guida per l'instillazione della vescica - Scheda di avvenuto corso di formazione

La finalità di questo documento è di integrare le Linee guida EB (basate sulle evidenze) riguardanti le migliori procedure nell'assistenza sanitaria in urologia relativamente ai trattamenti di instillazione intravesicale con mitomicina C o bacillo di Calmette e Guérin nel cancro della vescica non muscolo-invasivo.

Queste pagine possono essere scaricate per garantire all'operatore di essere in possesso di una prova scritta della sua valutazione e della sua competenza sui vari aspetti della terapia intravesicale.

Questi documenti dovranno essere conservati in un luogo sicuro per eventuali futuri riferimenti.

Sulla base dei livelli di rendimento che seguono, l'operatore dovrebbe ottenere il Livello 3 su almeno 20 pazienti prima di poter eseguire la procedura autonomamente.

Risultati della dimostrazione pratica per livelli di rendimento	
<b>Livello 0</b>	Non è in grado di svolgere questa attività nel contesto clinico ma è in possesso delle conoscenze dei principi fondamentali interessati.
<b>Livello 1</b>	È in grado di svolgere questa attività con un controllo costante e un certo livello di assistenza.
<b>Livello 2</b>	È in grado di svolgere questa attività con un certo livello di controllo e assistenza.
<b>Livello 3</b>	È in grado di svolgere questa attività in maniera soddisfacente senza controllo o assistenza ad una velocità accettabile.
<b>Livello 4</b>	È in grado di svolgere questa attività in maniera soddisfacente ad una velocità e livello di qualità più che accettabili.
<b>Livello 5</b>	È in grado di svolgere questa attività in maniera soddisfacente ad una velocità e livello di qualità più che accettabili e dimostra adattabilità alle situazioni particolarmente problematiche.

Una versione in formato PDF stampabile di questo modulo sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines

				Applicare le procedure per il controllo delle infezioni
				Posizionare correttamente il paziente
				Tutelare la privacy e la dignità
				Mantenere la comunicazione con il paziente
				Miscelare correttamente il farmaco avvertendosi di tutte le strumentazioni necessaria
				Validare i bisogni del paziente dopo la procedura
				Accertarsi che il paziente sia informato su come gestire eventuali complicazioni dopo la minzione
				Validare l'idoneità del paziente alla minzione
				Smorlire in maniera appropriata tutta la strumentazione utilizzata
				Annodare i dettagli della procedura nel registro del paziente
				Comprendere quando è necessario aiuto
				Consapevolezza di mantenersi aggiornati riguardo alla procedura

Firma dell'incaricato alla valutazione:
Nome dell'incaricato alla valutazione:
Titolo:
Firma dell'incaricato alla valutazione:
Nome dell'incaricato alla valutazione:
Titolo:
Firma dell'incaricato alla valutazione:
Nome dell'incaricato alla valutazione:
Titolo:

Registro del corso di formazione			
Data	Caso n°	Istruttore	Osservazione Esecuzione pratica Livello

Una versione in formato PDF stampabile di questo modulo sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines

## Dichiarazione di competenza alla somministrazione della terapia intravesicale

Confermo di aver valutato ..... (nome)  
come in possesso di competenza di livello .. per somministrare autonomamente la  
terapia intravesicale.

Sono in possesso della competenza per eseguire autonomamente questa  
procedura.

Si presume che il suddetto operatore infermieristico mantenga le sue  
conoscenze e capacità riguardanti questa procedura o che si  
sottoponga ad un periodo di aggiornamento formativo e successiva  
valutazione di competenza, nel caso in cui queste dovessero  
decadere.

Nome dell'incaricato alla valutazione: .....

Firma dell'incaricato alla valutazione: .....

Titolo: ..... Data: .....

\_\_\_\_\_

Confermo di essere in possesso delle conoscenze e delle capacità per eseguire  
autonomamente questa procedura.

Sono stato valutato operatore infermieristico competente.

Sarà mia cura mantenere le mie conoscenze e capacità in questo  
ambito e, nel caso in cui esse venissero a decadere, mi sottoporro ad  
un periodo di aggiornamento formativo e successiva valutazione di  
competenza.


Nome dell'allievo: .....

Firma dell'allievo: .....

Titolo: ..... Data: .....

## 14.8 Esempi di documentazione per instillazione di BCG e di MMC

### Instillazioni settimanali di BCG



**Instillazione di BCG**

Nome: \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_


INSTILLAZIONE SETTIMANALE						
DATA						
NUMERO DI TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6
FIRMA						
ANALISI DEL SANGUE						
NELLA NORMA						
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO						
ESAME DELLE URINE CON STRISCE REATTIVE						
NELLA NORMA						
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO						

- Ricordare di documentare i risultati nella cartella clinica del paziente.
- Confrontare le linee guida locali riguardanti l'instillazione di BCG.
- Ricordare di consegnare al paziente le informazioni riguardanti l'instillazione di BCG.

CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE

Una versione di questo modulo in formato PDF stampabile sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines

### Instillazione di BCG ogni 4 settimane



**Instillazione di BCG**

Nome: \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_

INSTILLAZIONE OGNI 4 SETTIMANE											
DATA											
NUMERO DI TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
FIRMA											
ANALISI DEL SANGUE											
NELLA NORMA											
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO											
ESAME DELLE URINE CON STRISCE REATTIVE											
NELLA NORMA											
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO											

- Ricordare di documentare i risultati nella cartella clinica del paziente.
- Confrontare le linee guida locali riguardanti l'instillazione di BCG.
- Ricordare di consegnare al paziente le informazioni riguardanti l'instillazione di BCG.

CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE

CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE


CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE

CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE

Una versione di questo modulo in formato PDF stampabile sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines

## Instillazioni settimanali di MMC

### Instillazione di mitomicina



EAU  
European  
Association  
of Urology  
Hormes

Nome: \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_

**INSTILLAZIONE SETTIMANALE**

DATA									CISTOSCOPIA 4 SETTIMANE DOPO L'ULTIMA INSTILLAZIONE
NUMERO DI TRATTAMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8	
FIRMA									
ANALISI DEL SANGUE									
NELLA NORMA									
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO									
ESAME DELLE URINE CON STRISCE REATTIVE									
NELLA NORMA									
FUORI DALLA NORMA - APPROVAZIONE DEL MEDICO									

- Ricordare di documentare i risultati nella cartella clinica del paziente.
- Confrontare le linee guida locali riguardanti l'instillazione di mitomicina.
- Ricordare di consegnare al paziente le informazioni riguardanti l'instillazione di mitomicina.

Una versione di questo modulo in formato PDF stampabile sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines (Moduli adattati da quelli in uso in un ospedale danese)

## 14.9 Esempio di questionario sugli effetti collaterali

**5. Nausea?**

No  
 Sì

**6. Disuria?**

No  
 Sì

Se sì, per quanto tempo?

Circa sei ore  
 Circa dodici ore  
 Circa ventiquattro ore  
 Per due giorni  
 Per tre giorni  
 Più di tre giorni dopo

**7. Ematuria?**

No  
 Sì

Per quanti giorni: \_\_\_\_\_

**8. Quando è tornato alla normalità dopo il trattamento?**


Dopo sei ore  
 Dopo dodici ore  
 Dopo ventiquattro ore  
 Dopo due giorni  
 Dopo tre giorni  
 Dopo più di tre giorni

**9. Altri sintomi di cui desidererebbe discutere?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

 **EAU** European Association of Urology

### Questionario sugli effetti collaterali

Nome: \_\_\_\_\_

Identificazione: \_\_\_\_\_

Giorno del trattamento: \_\_\_\_\_

N° di trattamento: Tempo di permanenza: \_\_\_\_\_ minuti

**1. Con che frequenza ha dovuto urinare dopo il trattamento (frequenza)?**

Normale  
 Più del normale  
 Ogni due ore  
 Ogni ora  
 Più volte all'ora

**2. Quando ha ripreso ad urinare con la frequenza abituale?**

La frequenza della minzione non è cambiata  
 Dopo sei ore  
 Dopo dodici ore  
 Dopo ventiquattro ore  
 Dopo due giorni  
 Dopo tre giorni  
 Più di tre giorni dopo

**3. Brividi?**

No  
 Sì

**4. Febbre?**

No  
 Sì

Temperatura: \_\_\_\_\_ °C

Una versione di questo modulo in formato PDF stampabile sarà disponibile sul sito web di EAUN, pagina: Nursing guidelines (Moduli adattati da quelli in uso presso Sahlgrenska University Hospital in Sweden)

## 14.10 Esempio di linee guida per la sicurezza relative alla pulizia e alla manipolazione di farmaci pericolosi

### Istruzioni per la pulizia delle fuoriuscite di rifiuti liquidi pericolosi

- Per le informazioni riguardo ai rischi del farmaco fuoriuscito, contattare la farmacia di zona o utilizzare la pagina web Micromedec, sponsorizzata dal dispensario.
- Per quanto possibile, le fuoriuscite di farmaci liquidi pericolosi andranno pulite da operatori nell'area della fuoriuscita.
- Gli operatori possono chiamare il 911 per mettersi in contatto con l'ufficio Occupational and Environmental Safety (OESO) per ricevere consigli telefonici o assistenza per la pulizia della fuoriuscita. OESO si renderà disponibile per le fuoriuscite di grande entità che vanno oltre le capacità degli operatori in prossimità della fuoriuscita.

### Materiale necessario:

Kit per le fuoriuscite di farmaci chemioterapici/pericolosi (disponibile presso il dispensario al 22 22 2), comprendente:

- Camice o tuta in Tyvek
  - Copri-scarpe
  - Occhiali di sicurezza anti-schizzo
  - 2 paia di guanti usa e getta approvati per chemioterapia
  - Traversine assorbenti
  - Paletta con scopetta staccabile per la raccolta dei frammenti di vetro
  - 2 sacchetti di plastica per lo smaltimento dei rifiuti da 22,5 litri
  - Un sacchetto Ziploc per la restituzione degli occhiali di sicurezza anti-schizzo al dispensario
  - Etichette per rifiuti farmacologici pericolosi
1. Avvertire le persone nelle vicinanze della fuoriuscita.
  2. Nel caso in cui il farmaco fuoriuscito sia venuto a contatto con occhi, epidermide o vestiario, consultare le seguenti informazioni aggiuntive (\*).
  3. Evitare il rischio di ulteriore contatto cutaneo con il farmaco fuoriuscito.
  4. Procurarsi il kit per le fuoriuscite di farmaci chemioterapici/pericolosi.
  5. Indossare gli occhiali di sicurezza e le due paia di guanti del kit. Se la fuoriuscita è superiore ai 5 ml o più estesa di un metro quadrato (o, per le fuoriuscite di minore entità, a discrezione dell'operatore incaricato della pulizia della fuoriuscita), indossare il camice in Tyvek e i copriscarpe (o la tuta) compresi nel kit. Inserire le maniche all'interno del paio di guanti esterno.
  6. In presenza di frammenti di vetro rotti, utilizzare la scopa staccabile per trasferirli con attenzione nella paletta, insieme ad altri eventuali oggetti taglienti. Collocare gli oggetti taglienti in un contenitore per aghi.
  7. Utilizzare le traversine assorbenti per coprire e pulire con delicatezza il materiale fuoriuscito. Nel caso sia necessario ulteriore materiale assorbente, utilizzare le traversine blu rivestite in plastica (Chux) o altri materiali disponibili. Collocare



il materiale assorbente utilizzato in uno dei sacchetti trasparenti da 22,5 litri contenuti nel kit per le fuoriuscite.

8. Pulire accuratamente la zona con acqua. I materiali usa e getta utilizzati in questa fase vanno collocati nel sacchetto aperto contenuto nel kit per le fuoriuscite.
9. Pulire la zona per tre volte utilizzando una soluzione detergente, poi risciacquare. (Solo per questa fase si possono chiamare gli addetti alle pulizie).
10. Collocare tutte le lenzuola contaminate in un sacchetto per biancheria dell'ospedale.
11. Collocare gli altri abiti contaminati (personali) in un sacchetto di plastica sigillato. Se devono essere inviati in lavanderia, collocarli in un doppio sacchetto per il trasporto, poi lavarli per due volte prima di mischiarli all'altra biancheria. Se si intende disfarsene, collocarli nel sacchetto aperto contenuto nel kit per le fuoriuscite.
12. Rimuovere i copri-scarpe (se utilizzati) e il paio di guanti esterno. Collocarli nel sacchetto aperto contenuto nel kit per le fuoriuscite.
13. Togliere gli occhiali di sicurezza e collocarli nel sacchetto aperto contenuto nel kit per le fuoriuscite (In alternativa, gli occhiali di sicurezza possono essere lavati e riutilizzati.)
14. Chiudere il sacchetto per rifiuti aperto (annodandolo o usando striscette di fildiferro plastificato o nastro adesivo), poi inserirlo nel secondo sacchetto trasparente da 22,5 litri contenuto nel kit per le fuoriuscite.
15. Togliere il camice in Tyvek (o la tuta) ed il paio di guanti interno. Collocarli nel secondo sacchetto contenuto nel kit per le fuoriuscite. Chiudere il sacchetto esterno.
16. Lavarsi accuratamente le mani.
17. **Leggere con attenzione per un adeguato smaltimento dei rifiuti** (Uno smaltimento improprio può comportare sanzioni consistenti).

Assistenza infermieristica e ricerca medica: se il farmaco è compreso nell'elenco seguente, individuare un luogo dove il sacchetto può essere lasciato per qualche giorno senza essere spostato o gettato nei rifiuti. Contattare l'ufficio (OESO) al 11 11 11 per concordare il ritiro dei rifiuti. Essere pronti a fornire il nome del farmaco, ad indicare il luogo dove è conservato il sacchetto ed il nome e numero di telefono di un responsabile che potrà essere contattato in orario lavorativo. Riempire le caselle bianche delle etichette "Rifiuti farmacologici pericolosi" e applicarli sul sacchetto, poi collocare il sacchetto nel luogo comunicato a OESO.

Lista dei farmaci che devono essere trattati come descritto sopra:

- Clorambucil (Leukeran)
- Ciclofosfamide (Cytosan)
- Daunorubicina (Daunomycin, Cerubidina)
- Melfalan (Alkeran)
- Mitomicina (Mitomicina C, Mutamycin)
- Streptozocina (Zanosar, Streptozotocin)
- Uracil mostarda (Uramustina, U-8344)
- Triossido di arsenico
- Dietilstilbestrolo

Se il farmaco non è presente nell'elenco precedente, gettare il sacchetto dei rifiuti da pulizia delle fuoriuscite direttamente in un contenitore per rifiuti a rischio biologico (SENZA etichette).

18. Chiamare il dispensario al 22 22 22 per farsi consegnare un nuovo kit per le fuoriuscite di farmaci chemioterapici/pericolosi.
19. L'infermiere dovrà inserire in sacchetti ed etichettare le pompe contaminate e inviarle al dispensario.
20. Osservare le procedure di rapporto contenute nelle seguenti informazioni supplementari (\*\*).

### **INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI**

#### **Per gli operatori addetti alla pulizia di fuoriuscite di farmaci pericolosi**

**\*Contaminazioni evidenti di guanti, vestiario, epidermide o occhi andranno trattate come segue:**

- a. Togliere i guanti o il vestiario (se necessario) contaminati.
  - b. Lavare l'area cutanea interessata con sapone (detergente non germicida) ed acqua tiepida. Per le esposizioni degli occhi, irrigare immediatamente l'occhio interessato con acqua o soluzione isotonica per occhi (o normale soluzione salina) per almeno 15 minuti.
  - c. In caso di contatto diretto con l'epidermide o gli occhi:
    - consultare il medico al più presto; gli operatori si dovranno recare presso il Employee Occupational Health and Wellness o al Dipartimento Emergenze.
    - Compilare attentamente il modulo di rapporto sull'incidente e presentarlo osservando la seguente procedura:
      - Gli operatori che sono stati interessati dall'esposizione devono compilare un modulo di Rapporto di lesione/malattia correlata al lavoro ed inviarlo al Servizio per la tutela della salute dei lavoratori
    - Se sono presenti lesioni, informare prontamente il Pharmacy Quality Improvement rio (cercapersone 111-1111) e il Risk Management (cercapersone 111-2222).
    - Se un visitatore ha subito esposizione, informare il Risk Management.
- Informare il responsabile di zona competente.

**\*\*Obbligo di rapporto per TUTTI gli incidenti che si verificano durante il trattamento del paziente:**

Qualsiasi fuoriuscita di farmaco verificatasi nel corso del trattamento del paziente, dovrà essere segnalata nella relativa documentazione (Safety Reporting System).

**In merito alle presenti istruzioni e a quando dovrebbero essere usate:**

Queste istruzioni sono allegate ai kit per le fuoriuscite di farmaci pericolosi in maniera tale che le fuoriuscite di farmaci LIQUIDI pericolosi possano essere gestite dagli operatori presenti nell'area della fuoriuscita, nei limiti delle possibilità. I farmaci pericolosi sono quelli etichettati dal dispensario con le targhette "Chemioterapia" o "Farmaco pericoloso".

### **Informazioni supplementari:**

- Per le informazioni sui rischi del farmaco fuoriuscito, contattare la farmacia di zona o utilizzare la pagina web Micromedec, sponsorizzata dal dispensario. Chiedere di poter consultare una scheda di sicurezza del materiale (MSDS) del farmaco.
- Non è necessario segnalare fuoriuscite di farmaci pericolosi all'ufficio Occupational and Environmental Safety (OESO) se non è richiesto il prelievo dei rifiuti pericolosi. Tuttavia, gli operatori possono chiamare il 911 per mettersi in contatto con OESO per ricevere consigli telefonici o assistenza per la pulizia della fuoriuscita.  
**OESO si renderà disponibile per le fuoriuscite di grande entità che vanno oltre le capacità degli operatori in prossimità della fuoriuscita.** Nel caso in cui vi mettiate in contatto con il 911, informate l'operatore della presenza di una fuoriuscita di farmaco pericoloso e fornite un recapito al quale voi o qualcun altro della vostra setta area di lavoro può essere contattato.
- Assicurarsi che qualcuno sia sempre disponibile a rispondere al telefono e a comunicare con l'Operatore OESO addetto alla gestione delle fuoriuscite.

**La formazione riguardante le fuoriuscite di farmaci è disponibile preso il sito web OESO dedicato alla formazione.**

Adattato da un documento contenente le linee guida di sicurezza dell'Occupational & Environmental Safety Office della Duke University, [www.safety.duke.edu](http://www.safety.duke.edu)

## 14.11 Quesiti PICO

Secondo il Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), “una delle abilità fondamentali necessarie per esercitare la EBM è il porre domande di tipo clinico ben formulate. Per il beneficio dei pazienti e degli operatori sanitari, tali domande devono essere direttamente connesse ai problemi dei pazienti e formulate in maniera tale da indirizzare la ricerca verso risposte pertinenti e precise”.

Un quesito clinico ben formulato deve essere composto da 4 elementi. Il modello PICO è uno strumento in grado di assistervi ad organizzare e focalizzare il quesito clinico in una domanda rintracciabile. La divisione in elementi PICO contribuisce ad identificare termini/concetti oggetto della ricerca da utilizzare per la vostra ricerca bibliografica.

- P = Paziente, Problema, Popolazione (Come descrivereste un gruppo dei pazienti simili a voi? Quali sono le caratteristiche salienti del paziente?)
- I = Intervento, Fattore Prognostico, Esposizione (Qual è l'intervento principale che state prendendo in considerazione? Che cosa desiderate fare con questo paziente? Qual è la principale alternativa considerata?)
- C = Confronto (Può essere nessuno o il placebo.) (Qual è la principale alternativa da paragonare all'intervento? State cercando di decidere tra due farmaci, tra un farmaco e nessun farmaco o il placebo o tra due esami diagnostici?)
- O = Risultato (Cosa state cercando di ottenere, misurare, migliorare o influenzare? I risultati sono orientati alla malattia o al paziente) [177]

### Le seguenti domande sono state formulate dal gruppo di lavoro EAUN:

- Quesito PICO 1: Esistono elementi nell'ambito della competenza infermieristica per prevedere gli effetti inattesi della terapia di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG (bacillo di Calmette-Guérin)?
- Quesito PICO 2: Nel trattamento di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG, l'uso di tipi o calibri specifici del catetere o un catetere di uno specifico materiale o un lubrificante, possono influire sulla sicurezza del paziente?
- Quesito PICO 3: Nel trattamento di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG, l'utilizzo o il non utilizzo dei dispositivi di protezione potrebbero influire sulla sicurezza degli infermieri e dei pazienti?
- Quesito PICO 4: Qual è l'effetto della terapia di instillazione della vescica nei pazienti affetti da NMIBC (cancro della vescica non muscolo-invasivo) e da comorbidità della vescica (ad es., diabete mellito, vescica neurologica, atonica o con ridotta capacità contrattile)?
- Quesito PICO 5: I pazienti con ridotta capacità di svuotamento della vescica (ad es., individui diabetici o affetti da vescica neurologica, atonica o con ridotta capacità contrattile) presentano differenze di effetti collaterali dopo l'instillazione della vescica rispetto ai pazienti che non soffrono di ridotta capacità di svuotamento della vescica?
- Quesito PICO 6: Esistono aspetti relativi alla preparazione del farmaco per instillazione della vescica (mitomicina C o BCG) che influiscono sulla sicurezza dei pazienti, del personale addetto alla pulizia e degli operatori sanitari?

- Quesito PICO 7: In pazienti che presentano una capacità ridotta della vescica, la somministrazione intravesicale di mitomicina C o BCG potrebbe risultare meno efficace?
- Quesito PICO 8: Il posizionamento del paziente durante il periodo di permanenza del farmaco nella vescica della terapia di instillazione con mitomicina C o BCG influisce sul risultato della procedura o del trattamento?
- Quesito PICO 9: Quali sono le evidenze del fatto che un ritardo del trattamento influisca sugli esiti del cancro della vescica o sugli effetti collaterali (ritardo ad iniziare il trattamento di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG dovuto all'intervento TURB (TUR/TUR-BT) (resezione transuretrale della vescica)) nei pazienti affetti da NMIBC?
- Quesito PICO 10: Il periodo di permanenza del farmaco nella vescica della terapia di instillazione con mitomicina C o BCG influisce sugli effetti collaterali o sulla QoL o sul risultato del trattamento del cancro della vescica nei pazienti affetti da NMIBC?
- Quesito PICO 11: Nei pazienti affetti da NMIBC, quali sono gli esiti dell'educazione del paziente e dell'attenzione del paziente alla stessa, sugli esiti del cancro della vescica e sugli effetti collaterali della terapia di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG?
- Quesito PICO 12: I pazienti affetti da NMIBC trattati con la terapia di instillazione della vescica con mitomicina C o BCG e sottoposti ad interventi di educazione terapeutica, mostrano una migliore aderenza al trattamento?
- Quesito PICO 13: Quali sono gli effetti collaterali causati dalla non osservanza delle istruzioni nel luogo in cui si procede allo svuotamento della vescica dopo l'instillazione della vescica e delle altre precauzioni prese sulla sicurezza dei pazienti e dei loro parenti?
- Quesito PICO 14: Nei pazienti curati con terapia di instillazione della vescica (mitomicina C o BCG) per NMIBC la riduzione degli effetti collaterali influirà sull'aderenza/compliance al trattamento?
- Quesito PICO 15: Nei pazienti curati con terapia di instillazione della vescica (mitomicina C o BCG) per NMIBC la riduzione degli effetti collaterali influirà sulla qualità di vita?

# 15. Gli autori

## **Susanne Vahr, Infermiera, Studente del dottorato (DK), Presidente**

Lavora come infermiera clinica specializzata presso il dipartimento di urologia del Rigshospitalet, ospedale universitario di Copenhagen, Danimarca.

Membro del consiglio EAUN. Membro della Danish Association of Urology Nurses e membro del consiglio del Danish Educational Council.

Vahr lavora nel campo dell'urologia dal 1992. Il suo obiettivo principale è lo sviluppo delle sue competenze per garantire un'assistenza aggiornata e qualificata ai pazienti urologici.

Interessi specifici: interventi di assistenza sui pazienti affetti da cancro della vescica e prevenzione delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti portatori di catetere vescicale

## **Bruce Turner, Infermiere, Laurea in Scienze Infermieristiche, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche (UK)**

Infermiere specializzato in uro-oncologia/urologia, Homerton University Hospital, Londra, e infermiere presso Bart's Health Hospitals, Londra, Regno Unito.

Presidente del Professional Development Group e membro del consiglio della British Association of Urological Nurses.

Laureato all'università del Galles, Swansea nel 2001. Laureato alla City University con Master in Advanced Nursing Practice è un Independent Nurse Prescriber. Inizialmente ha lavorato nel settore dell'assistenza critica e della chirurgia generale. Passato al ruolo di infermiere qualificato in uro-oncologia a Londra nel 2004, ha creato un servizio gestito da personale infermieristico, di cui è responsabile, che si occupa in modo globale di uro-oncologia, compresa la gestione di ematuria, cancro della prostata, patologia metastatica ossea, terapia intravesicale, biopsia prostatica e biopsia transperineale con guida ecografica.

## **Nora Love, Infermiera, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche, Infermiere di ricerca, Infermiera specializzata in oncologia (USA)**

Infermiera presso il National Comprehensive Cancer Center (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) per 27 anni.

Attualmente ricopre la posizione di Infermiera clinica specializzata, svolgendo la sua attività nel reparto di Urologia da 16 anni. In possesso della certificazione in urologia rilasciata da CBUNA (Certification Board for Urologic Nurses and Associates) da 6 anni. In possesso della certificazione OCN (Oncology Certified Nurse).

Ha presieduto e lavorato presso l'Evidence-based Committee per oltre 12 anni, contribuendo alla stesura di una porzione significativa del Manuale delle Procedure e delle Politiche del Centro, che viene aggiornato ogni 3 anni. Le linee guida più importanti che ha redatto comprendono:

- Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie correlate al catetere vescicale (Catheter Associated Urinary Tract Infection - CAUTI)
- Educazione del paziente per la gestione della derivazione urinaria continente
- Gestione del catetere vescicale a permanenza Foley
- Gestione in sicurezza delle instillazioni intravesicali con Cidofovir
- Cateterismo vescicale intermittente

In qualità di infermiera clinica specializzata è esperta nella somministrazione della terapia intravesicale e nella formazione degli infermieri. Il Centro annovera una media di circa 400 instillazioni l'anno.

## **Giulia Villa, Infermiera, Master in Area Critica, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche (IT)**

Infermiera clinica nel reparto di urologia dell'ospedale San Raffaele, Milano, Italia dal 2005 al 2008. Dal 2008 Villa è tutor clinico e docente di metodologia della ricerca. Le sue attività principali sono il tutorato clinico degli studenti nel reparto di urologia e la docenza. Dal settembre 2012 è vice-direttore del Corso di Laurea in Infermieristica dell'Università Vita-Salute San Raffaele. È membro di diversi comitati nazionali.

È coinvolta nello sviluppo di numerosi progetti di ricerca in urologia, correlati al tumore della vescica, della prostata e alle infezioni delle vie urinarie, in collaborazione con il personale infermieristico e medico. Villa è iscritta all'Associazione Italiana degli Infermieri in Urologia e membro del board dell'European Association of Urology Nurses. Interessi specifici: cancro della prostata e della vescica, derivazione urinarie, infezioni delle vie urinarie, nutrizione, chirurgia fast track, chirurgia robotica

## **Willem De Blok, Infermiere, Infermiere clinico specializzato in urologia-oncologia (NL)**

Lavora come infermiere clinico specializzato presso Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, Paesi Bassi. È membro del consiglio EAUN. È membro della Dutch Association of Urology Nurses (VenVN Urologie)

Lavora nel campo dell'urologia dal 2001. Il suo obiettivo primario riguarda tutti i trattamenti oncologici e urologici, con uno speciale interesse per il cancro della vescica, della prostata e la chirurgia robotica.

De Blok è stato co-presidente del gruppo che ha redatto le linee guida olandesi sulle instillazioni intravesicali con BCG e MMC nel cancro della vescica non muscolo-invasivo pubblicate nel 2012 da IKNL e VenVN Urologie.

## **Bente Thoft Jensen, Infermiera, Laurea Magistrale in Sanità Pubblica, Dottorato di ricerca (DK, USA)**

Infermiera ricercatrice, reparto di urologia, Aarhus University Hospital & Department of Clinical Institute, Centre of Research in Rehabilitation, Aarhus University

Thoft Jensen lavora nel campo dell'urologia da 20 anni sia a Copenhagen che presso l'Aarhus University Hospital, Danimarca. Nel 2015 ha accettato un incarico presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Centre a New York (Stati Uniti). Rivolge costantemente il suo interesse allo sviluppo della pratica clinica nell'assistenza infermieristica urologica.

Oltre alla ricerca relativa all'uro-oncologia, al cancro ed agli aspetti correlati alla sopravvivenza, Thoft Jensen è stata coinvolta in iniziative di carattere innovativo, come l'“European Bone Health Programme” , in cooperazione con la European Oncology Nursing Society (EONS) e la Skeletal Care Academy (SCA), il corso online Bone Health (EAUN), la European Specialist Nurse Organisation (ESNO) e, recentemente, la “European School of Urology Nursing” (ESUN).

## **Jan Hrbáček, Medico, Dottorato di ricerca (Repubblica Ceca, Regno Unito)**

Laureato alla Charles University di Praga, terza Facoltà di Medicina, Repubblica Ceca nel 2007. Ha lavorato come urologo presso il Motol Teaching Hospital e come un ricercatore e docente per la seconda Facoltà di Medicina, Charles University di Praga. Attualmente esercita nel Regno Unito.

I suoi Interessi specifici comprendono la diagnosi ed il trattamento del cancro della prostata e del cancro della vescica non muscolo-invasivo. È co-redattore della sezione per l'oncologia urologica del Central European Journal of Urology.

# 16. Riferimenti

1. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2014. In: EAU Guidelines, edition presented at the 29th EAU Annual Congress, Stockholm 2014 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2014.  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/05 Non-muscle Invasive BC\\_TaT1\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf).
2. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L. BCG update: Intravesical therapy. *Eur Urol* 1997;31:31-41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076484>.
3. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 1. [Internet]. Oxford Cent Evidence-Based Med Oxford: OCEBM; 2011 [accessed on 2012 Jan 22].  
<http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
4. Behrens J, Langer G. Evidence-based nursing - Vertrauensbildende Entzauberung der Wissenschaft [Internet]. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber; 2004. p. 1-262.  
<http://www.socialnet.de/rezensionen/1840.php>.
5. Tyagi P, Tyagi S, Kaufman J, et al. Local drug delivery to bladder using technology innovations. *Urol Clin North Am* 2006;33:519-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011388>.
6. Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, et al. Update on intravesical agents for non-muscle-invasive bladder cancer. *Immunotherapy* 2010;2:381-92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635902>.
7. Abern M, Owusu R, Anderson M, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:477-84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584348>.
8. Gandhi NM, Morales A, Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU Int* Blackwell Publishing Ltd (9600 Garsington Road, Oxford OX4 2XG, United Kingdom); 2013;112:288-97.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517232>.
9. Shelley M, Court JB, Kynaston H, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3.  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2009823913&site=ehost-live>.
10. Sylvester RJ, Van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials [Internet]. *J Urol* 2002. p. 1964-70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>.
11. CBG MEB. Mitomycin-C Kyowa [Internet]. spc IB-text [Dutch] 2014 [accessed on 2014 Dec 28]. p. 1-7.  
<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18987.pdf>.
12. Herr HW. Intravesical bacille Calmette-Guerin eradicates bacteriuria in antibiotic-naive bladder cancer patients. *Eur Urol* 2013;63:832-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921719>.
13. CBG MEB. BCG-medac, powder and solvent for suspension for intravesical use. [Internet]. spc IB-text [Dutch] 2014 [accessed on 2014 Dec 28].  
<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h26876.pdf>.
14. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al. Safety and Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Instillations in Steroid Treated and Immunocompromised Patients. *J Urol* 2006;176:482-5.  
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(06\)00825-1/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(06)00825-1/abstract).
15. Yates D, Brausi M, Catto J, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:1088-96.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>.



16. Anastasiadis A, De Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2012;4:13-32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295042>.
17. Lamm D, Blumenstein B, Crissman J, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>.
18. Gontero P, Bohle A, Malmstrom P-U, et al. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:410-29.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969411>.
19. Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2001;25:219-78.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11514784>.
20. NIOSH. Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drug List 2014. [Internet]. Centers Dis Control Prev 2014 [accessed on 2014 Dec 14]. [http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233/pdf/FRN\\_HD\\_LIST\\_2014.pdf](http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233/pdf/FRN_HD_LIST_2014.pdf).
21. Brixey MT. Chemotherapeutic agents: intravesical instillation. *Urol Nurs* 1988;9:4-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3145560>.
22. OSHA - Occupational Safety and Health Administration. OSHA Technical Manual (OTM) Controlling occupational exposure to hazardous drugs. [Internet]. United States Department of Labor; 1999 [accessed on 2014 Dec 14]. p. Section VI: Chapter 2.  
[https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html#\\_45](https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html#_45).
23. EU (Council of the European Union). Council Directive 90/394/EEC of 28 June 1990 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC). [Internet]. Eur-Lex 1990 [accessed on 2014 Dec 14]. p. 1-7.  
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31990L0394>.
24. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 2011;207:42-52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911042>.
25. Rogers B, Emmett EA. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. *Image J Nurs Sch* 1987;19:108-13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3311973>.
26. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med* 2010;52:1028-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881619>.
27. Meijster T, Fransman W, Veldhof R, et al. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg* 2006;50:657-64.  
<http://annhyg.oxfordjournals.org/content/50/7/657.full>.
28. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, et al. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg* 2009;53:153-60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261696>.
29. Boiano JM, Hull RD. Development of a National Occupational Exposure Survey and Database associated with NIOSH hazard surveillance initiatives. *Appl Occup Environ Hyg* 2001;16:128-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11217699>.
30. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:327.e1-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304790>.

31. Fransman W. Antineoplastic drugs: Occupational exposure and health risks [Internet]. Utr Univ Repos Utrecht: Utrecht University; 2006 [accessed on 2015 Jan 30]. p. 1-166.  
<http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/12854>.
32. Vos MC, de Haas PEW, Verbrugh HA, et al. Nosocomial *Mycobacterium bovis*-bacille Calmette-Guérin infections due to contamination of chemotherapeutics: case finding and route of transmission. *J Infect Dis* 2003;188:1332-5.  
<http://jid.oxfordjournals.org/content/188/9/1332.full>.
33. Clark BA, Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:99-104.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292973>.
34. Games J. Nursing implications in the management of superficial bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14:36-40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8727809>.
35. Mellinger E, Skinker L, Sears D, et al. Safe handling of chemotherapy in the perioperative setting. *AORN J* 2010;91:435-53.  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2010626247&site=ehost-live>.
36. NIOSH. NIOSH Alert. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. [Internet]. Dep Heal Hum Serv Centers Dis Control Prev Natl Inst Occup Saf Heal 2004 [accessed on 2014 Dec 28]. p. 1-58.  
<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.
37. Merck (Merck Sharp & Dohme). OncoTICE [Internet]. spc SPCONC14UK4035-UV52 2014 [accessed on 2014 Dec 24]. p. 1-6.  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1399>.
38. Medac. EC safety data sheet - BCG-medac [Internet]. UMCO Umwelt Consult GmbH 2010 [accessed on 2014 Dec 14]. p. 1-4.  
[http://www.medac.de/medac\\_international/data/SDS/BCG\\_E.pdf](http://www.medac.de/medac_international/data/SDS/BCG_E.pdf).
39. Kastango ES. USP <797>: making the case for increasing environmental controls in pharmaceutical compounding. *Infus Suppl* 2005;1-11.  
[https://www.nhia.org/Members/documents/kastango\\_supplement.pdf](https://www.nhia.org/Members/documents/kastango_supplement.pdf).
40. Landeck L, Gonzalez E, Koch OM. Handling chemotherapy drugs-Do medical gloves really protect? *Int J Cancer* 2014;  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978061>.
41. Fransman W, Huizer D, Tuerk J, et al. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:396-403.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021843>.
42. Organon Teknika Corporation LLC. BCG Live (for intravesical use) TICE® BCG [Internet]. spc 2009 [accessed on 2014 Dec 14]. p. 1-11.  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM163039.pdf>.
43. Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, et al. Effects of intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology* 2005;65:765-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833524>.
44. Garg M, Sankhwar SN, Goel A, et al. Effect of intravesical immunotherapy on sperm parameters in young patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma: prospective analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e83-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2441194>.
45. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg* 2014;11:728-40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766408>.

46. Vahr S, Cobussen-Boekhorst H, Eikenboom J, et al. Catheterisation, Urethral intermittent in adults - adults - Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care [Internet]. 1st ed. Arnhem, The Netherlands: EAUN Office; 2013. p. 96.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/2013\\_EAUN\\_Guideline\\_Milan\\_2013-Lr\\_DEF.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/2013_EAUN_Guideline_Milan_2013-Lr_DEF.pdf).
47. Roper N, Logan WW, Tierney AJ. The Roper-Logan-Tierney Model of Nursing: Based on Activities of Living. [Internet]. 1st ed. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2000.  
<http://books.google.co.uk/books?id=Rj21kAZQQ4C>.
48. Cliff AM, Heatherwick B, Scoble J, et al. The effect of fasting or desmopressin before treatment on the concentration of mitomycin C during intravesical administration. *BJU Int* 2000;86:644-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069370>.
49. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:1201-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442>.
50. Sfakianos JP, Shariat SF, Favaretto RL, et al. Impact of smoking on outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for urothelial carcinoma not invading muscle of the bladder. *BJU Int* 2011;108:526-30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114611>.
51. Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:285-90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15669587>.
52. Stone MM, Vannier AM, Storch SK, et al. Meningitis Due to latrogenic Bcg Infection in Two Immunocompromised Children – *NEJM*. *N Engl J Med* 1995;333:561-3.  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199508313330905>.
53. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: A systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36:195-205.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079574>.
54. Badalament RA, Farah RN. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1997;13:335-41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259089>.
55. Johnson MH, Nepple KG, Peck V, et al. Randomized controlled trial of oxybutynin extended release versus placebo for urinary symptoms during intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment. *J Urol* 2013;189:1268-74.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123375>.
56. Shah JB, Kamat AM. Strategies for Optimizing Bacillus Calmette-Guerin. *Urol Clin North Am* 2013;40:211-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540779>.
57. Switters DM, Soares SE, White RW V. Nursing care of the patient receiving intravesical chemotherapy. *Urol Nurs* 1992;12:136-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1465638>.
58. Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, et al. Adjuvant intravesical bacillus calmette-guerin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract* 2013;9:92-8.  
<http://www.jop.ascopubs.org/content/9/2/92.short>.
59. Lim D, Izawa JI, Middlebrook P, et al. Bladder perforation after immediate postoperative intravesical instillation of mitomycin C. *Can Urol Assoc J* 2010;4:E1-3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174483>.
60. Akbulut Z, Canda AE, Atmaca AF, et al. BCG sepsis following inadvertent intravenous BCG administration for the treatment of bladder cancer can be effectively cured with anti-tuberculosis medications. *N Z Med J* 2010;123:72-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317964>.

61. Kamel AI, El Baz AG, Abdel Salam WT, et al. Low dose BCG regimen in T1 transitional cell carcinoma of the bladder: long term results. *J Egypt Natl Canc Inst* 2009;21:151-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057566>.
62. Geng V, Cobussen-Boekhorst H, Farrell J, et al. Catheterisation, Indwelling catheters in adults, Urethral and Suprapubic – Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care [Internet]. 1st ed. Arnhem, The Netherlands: EAUN Office; 2012. p. 112.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/EAUN\\_Paris\\_Guideline\\_2012\\_LR\\_online\\_file.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/EAUN_Paris_Guideline_2012_LR_online_file.pdf).
63. Pugliese JM, Greene RN, Peterson AC. Intravesical therapy use in the high risk patient: practice patterns in an equal access healthcare institution before and after national guidelines. *Can J Urol* 2009;16:4927-31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003671>.
64. Bischoff CJ, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21:272-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370808>.
65. Cindolo L, Palmieri EA, Autorino R, et al. Standard versus hydrophilic catheterization in the adjuvant treatment of patients with superficial bladder cancer. *Urol Int* 2004;73:19-22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15263787>.
66. Hedlund H, Hjelmås K, Jonsson O, et al. Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:49-53.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11291688>.
67. De Ridder DJMK, Everaert K, Fernández LG, et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol* 2005;48:991-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137822>.
68. Loertzer H, Brake M, Horsch R, et al. Do bacteriostatic urethral lubricants affect the clinical efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy? *Urology* 2001;57:900-5.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337290](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337290).
69. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:36-44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981672>.
70. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42:167-74.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>.
71. Serretta V. Optimizing intravesical chemotherapy in patient with non muscle invasive bladder carcinoma. *Arch Ital di Urol e Androl* 2008;80:143-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235430>.
72. De Bruijn EA, Sleeboom HP, van Helsdingen PJ, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon different dwelling times. *Int J Cancer* 1992;51:359-64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592527>.
73. Griffin JG, Holzbeierlein J. Side Effects of Perioperative Intravesical Treatment and Treatment Strategies for These Side Effects. *Urol Clin North Am* e-mail: jgriffin3@kumc.edu; 2013;40:197-210.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540778>.
74. Au JL-S, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: Results of a randomized phase III trial [Internet]. *J Natl Cancer Inst* JL-S Au, Ohio State University, 496 W 12th Ave, Columbus, OH 43210, United States E-mail: au1@osu.edu: Oxford University Press; 2001. p. 597-604.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2001167063>.

75. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:568-78.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006279>.
76. Biering-Sørensen F, Bagi P, Høiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs* 2001;61:1275-87.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511022>.
77. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord* 2002;40:432-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185603>.
78. Kapoor R, Vijjan V, Singh P. Bacillus Calmette-Guerin in the management of superficial bladder cancer. [Internet]. *Indian J Urol* 2008. p. 72-6.  
<http://www.indianjuro.com/article.asp?issn=0970-1591;year=2008;volume=24;issue=1;page=72;epage=76;aulast=Kapoor>.
79. Katz G, Hackett RL, Wajzman Z. Bladder wall fibrosis following intravesical mitomycin treatment for superficial bladder cancer. *Urology* 1996;47:928-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677595>.
80. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:529-39.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636237>.
81. Drago PC, Badalament RA, Lucas J, et al. Bladder wall calcification after intravesical mitomycin C treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1989;142:1071-2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2507794>.
82. Inglis JA, Tolley DA, Grigor KM. Allergy to mitomycin C complicating topical administration for urothelial cancer. *BJU Int* 1987;59:547-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3120846>.
83. Wajzman Z, McGill W, Englander L. Severely contracted bladder following intravesical mitomycin C therapy. *J Urol* 1983;130:340-1.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6410085>.
84. Fiore AA, Iorio B, Vennarecci G, et al. Papillary-like bladder calcifications following intravesical mitomycin C. A case report. *Minerva Urol e Nefrol* 1993;45:171-3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023227>.
85. Llopis M, Moreno J, Botella R, et al. Incrusted cystitis after intravesical mitomycin C treatment. *Acta Urol Belg* 1993;61:21-3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256682>.
86. De Groot AC, Conemans JMH. Systemic allergic contact dermatitis from intravesical instillation of the antitumor antibiotic mitomycin C. *Contact Dermatitis* 1991;24:201-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1831098>.
87. Arregui MA, Aguirre A, Gil N, et al. Dermatitis due to mitomycin C bladder instillations: Study of 2 cases. *Contact Dermatitis* 1991;24:368-70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1832619>.
88. Eijsten A, Knonagel H, Hotz E, et al. Reduced bladder capacity in patients receiving intravesical chemoprophylaxis with mitomycin C. *BJU Int* 1990;66:386-8.
89. Baker WC, Russo MA, DeVere White RW. Severe bladder contracture in patient receiving intravesical mitomycin C for superficial bladder cancer. *Urology* 1987;30:357-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3116739>.
90. Stoehr B, Mueller T, Granig T, et al. Increasing patient comfort by optimized postoperative administration of intravesical mitomycin C. *BJU Int* 2008;102:1556-9.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.07898.x/full>.

91. Mertens LS, Meinhardt W, Rier WB, et al. Extravasation of intravesical chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Int* 2012;89:332-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965138> .
92. Wilson JRF, Turney BW, LeMonnier K, et al. A comparison of two BCG instillation regimens for non-muscle invasive bladder cancer: A retrospective cohort analysis of side effect profiles. *Br J Med Surg Urol* 2010;3:241-8.  
<http://uro.sagepub.com/content/3/6/241>.
93. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>.
94. Malhotra P, Farber BF. Isoniazid resistance among Bacillus Calmette Guerin strains: implications on bladder cancer immunotherapy related infections. *Can J Urol* 2011;18:5671-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703038> .
95. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy-Associated Adverse Events. *Eur Urol Suppl* 2008;7:667-74.  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905608001103>.
96. Hidoussi A, Slama A, Jaidane M, et al. Eosinophilic Cystitis Induced by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Intravesical Instillation. *Urology* 2007;70:591.
97. Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S, et al. The Safety and Efficacy of Different Doses of Bacillus Calmette Guerin in Superficial Bladder Transitional Cell Carcinoma. *Urology* 2007;70:1075-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158020>.
98. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705640438>.
99. Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial urothelial cancer: Clinical analysis and implications. *Int J Clin Oncol* 2002;7:289-93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402062> .
100. Palou J, Rodriguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001;33:485-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277>.
101. Vegt PDJ, Van Der Meijden APM, Sylvester R, et al. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 30911. *J Urol* 1997;157:1246-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120912> .
102. Galvan L, Ayani I, Arrizabalaga MJ, et al. Intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer: Study of adverse effects. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:101-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8071388>.
103. Rawls WH, Lamm D, Lowe BA, et al. Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. *J Urol* 1990;144:1328-30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231917>.
104. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, et al. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer* 1987;60:326-33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594369>.
105. Fouka E, Angelis N, Stefanopoulou P, et al. BCG pneumonitis with a miliary radiological pattern complicating intravesical BCG immunotherapy. *Pneumon* 2010;23:388-91.  
<http://www.pneumon.org/index.php?section=716&newsid640=361>.

106. Lamm D, Van der Meijden APM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>.
107. Joaquim A, Custodio S, Pimentel FL, et al. Bacillary prostatitis after intravesical immunotherapy: A rare adverse effect. *Case Rep Oncol* 2012;5:80-3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337736/>.
108. LaFontaine PD, Middleman BR, Graham Jr SD, et al. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology* 1997;49:363-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9123699>.
109. Linn R, Klimberg IW, Wajzman Z. Persistent acid-fast bacilli following intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1989;141:1197-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2709508>.
110. Oates RD, Stilmant MM, Freedlund MC, et al. Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol* 1988;140:751-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3418796>.
111. Stilmant M, Siroky MB, Johnson KB. Fine needle aspiration cytology of granulomatous prostatitis induced by BCG immunotherapy of bladder cancer. *Acta Cytol* 1985;29:961-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3866459>.
112. Nelson HL, Wallis CJ, Pommerville PJ. Isolated tuberculous epididymitis: A rare complication after intravesical bacillus calmette-guerin therapy. *Curr Urol* 2011;5:106-8.  
<http://www.karger.com/Article/Pdf/327461>.
113. Hoag N, Pommerville PJ, Kibsey PC, et al. Tuberculous epididymitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Can J Urol* 2009;16:4589-91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364433>.
114. Bulbul MA, Hijaz A, Beaini M, et al. Tuberculous epididymo-orchitis following intravesical BCG for superficial bladder cancer. *J Med Liban* 2002;50:67-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841318>.
115. Muttarak M, Lojanapiwat B, Chaiwun B, et al. Preoperative diagnosis of bilateral tuberculous epididymo-orchitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Australas Radiol* 2002;46:183-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12060159>.
116. Truelson T, Wishnow KI, Johnson DE. Epididymo-orchitis developing as a late manifestation of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy and masquerading as a primary testicular malignancy: A report of 2 cases. *J Urol* 1992;148:1534-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433567>.
117. Maundrell J, Fletcher S, Roberts P, et al. Mycotic aneurysm of the aorta as a complication of Bacillus Calmette-Guerin instillation. *J R Coll Physicians Edinb* 2011;41:114-6.  
[http://www.rcpe.ac.uk/journal/issue/journal\\_41\\_2/lambie.pdf](http://www.rcpe.ac.uk/journal/issue/journal_41_2/lambie.pdf).
118. Witjes JA, Vriesema JLJ, Brinkman K, et al. Mycotic aneurysm of the popliteal artery as a complication of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer: Case report and literature review. *Urol Int* 2003;71:430-2.  
<http://www.karger.com/Article/Abstract/74100>.
119. Al Khalifa M, Elfving P, Månsson W, et al. The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37 Suppl 1:26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575269>.

120. Schreinemachers LMH, Van der Meijden APM, Wagenaar J, et al. Intravesical and intradermal Bacillus Calmette-Guerin application. A phase I study to the toxicity of a Dutch Bacillus Calmette-Guerin preparation in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1988;14:15-21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963745> .
121. Pardalidis NP, Papatsoris AG, Kosmaoglou EV, et al. Two cases of acute polyarthritis secondary to intravesical BCG adjuvant therapy for superficial bladder cancer. *Clin Rheumatol Springer-Verlag London Ltd*; 2002;21:536-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447643> .
122. Schwartzberg JM, Smith DD, Lindsley HB. Bacillus Calmette-Guerin associated arthropathy mimicking undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1999;26:933-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229421>.
123. Onur O, Celiker R. Polyarthritis as a complication of intravesical Bacillus Calmette- Guerin immunotherapy for bladder cancer. *Clin Rheumatol* 1999;18:74-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10088958>.
124. Guerra CE, Betts RF, O'Keefe RJ, et al. Mycobacterium bovis osteomyelitis involving a hip arthroplasty after intravesicular bacille Calmette-Guerin for bladder cancer. *Clin Infect Dis* 1998;27:639-70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770167>.
125. Fishman JR, Walton DT, Flynn NM, et al. Tuberculous spondylitis as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* cine, University of California, Sacramento, CA, United States; 1993;149:584-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437271>.
126. Desmet M, Moubax K, Haerens M. Multiple organ failure and granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation. *Acta Clin Belg* 2012;67:367-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189546>.
127. Eccles S, Mehta R. Disseminated BCG disease: A case report. *Respir Med CME* 2011;4:112-3.  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S175500171100008X>.
128. Kaklamanos M, Hardavella G, Trigidou R, et al. Multi-organ failure with atypical liver granulomas following intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation. *World J Hepatol* 2011;3:79-82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487539> .
129. Lyons D, Miller I, Jeffers A. Systemic hypersensitivity reaction to intravesical BCG. *Scott Med J* 1994;39:49-50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8720760>.
130. Skoutelis A, Melekos MD, Bassaris HJ. Miliary tuberculosis secondary to transurethral bacillus Calmette-Guerin administration for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1219-20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2362292>.
131. Sakamoto GD, Burden J, Fisher D, et al. Systemic bacillus Calmette-Guerin infection after transurethral administration for superficial bladder carcinoma. *J Urol Urology Section, Department of Surgery, Columbus Hospital, Northwestern University, Chicago, IL United States*; 1989;142:1073-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795734>.
132. Topazio L, Miano R, Maurelli V, et al. Could hyaluronic acid (HA) reduce Bacillus Calmette-Guérin (BCG) local side effects? Results of a pilot study. *BMC Urol* 2014;14:64.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4137267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
133. Colombel M, Saint F, Chopin D, et al. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890660>.



134. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus calmette-guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance [Internet]. *Eur Urol* 2013. p. 462-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>.
135. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose an. *Eur Urol* 2014;65:69-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233>.
136. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values [Internet]. [www.groupsEORTC.be](http://www.groupsEORTC.be) Brussels: EORTC; 2008. p. 1-427. [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference\\_values\\_manual2008.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf).
137. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>.
138. Singer S, Ziegler C, Schwalenberg T, et al. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer. *Support Care Cancer* 2013;21:1383-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238655>.
139. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: An SF-36 survey. *Urology* 2005;65:290-4. [http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(04\)01116-1/fulltext](http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(04)01116-1/fulltext).
140. Matsuda T, Marche H, Grosclaude P, et al. Participation behavior of bladder cancer survivors in a medical follow-up survey on quality of life in France. *Eur J Epidemiol* 2004;19:313-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180101>.
141. Mack D, Frick J. Quality of life in patients undergoing bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1996;78:369-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881944>.
142. Wei L, Li Q, Liang H, et al. The quality of life in patients during intravesical treatment and correlation with local symptoms. *J Chemother* 2014;26:165-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090459>.
143. Koga H, Ozono S, Tsushima T, et al. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol* 2010;17:759-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604814>.
144. Schmidt S, Francés A, Lorente Garin JA, et al. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: One-year results of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol* 2015;33:19.e7-19.e15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443270>.
145. Gontero P, Oderda M, Mehner A, et al. The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose bacillus Calmette-Guerin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: Results of a prospective, randomized, phase II trial [Internet]. *J Urol* 2013. p. 857-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545101>.
146. Chowdhury AR, Dey RK. Penile tuberculosis following intravesical Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Indian J Urol Medknow Publications and Media Pvt Ltd* (B9, Kanara Business Centre, off Link Road, Ghatkopar (E), Mumbai 400 075, India); 2013;29:64-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671370>.

147. Lestre SIA, Gameiro CD, Joao A, et al. Granulomas of the penis: a rare complication of intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin. *An Bras Dermatol* 2011;86:759-62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987145>.
148. French CG, Hickey L, Bell DG. Caseating granulomas on the glans penis as a complication of bacille calmette-guerin intravesical therapy. *Rev Urol* 2001;3:36-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985688>.
149. Yu D-S, Chang S-Y, Yang T-H, et al. Granulomatous balanitis as an unusual complication after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Asian J Surg* 1996;19:246-8.
150. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012;187:435-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154>.
151. Strock V, Dotevall L, Sandberg T, et al. Late bacille Calmette-Guerin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* 2011;107:1592-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166754>.
152. Spirnak JP, Lubke WL, Thompson IM, et al. Dystrophic bladder wall calcifications following intravesical BCG treatment for superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1993;42:89-92.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009042959390350J>.
153. Cheung JMK, Hou SSM, Yip SKH, et al. An unusual cause of retention of urine after intravesical bacillus calmette-guerin therapy for superficial bladder cancer. *Hong Kong Med J* 2011;17:492-4.  
[http://www.hkmj.org/abstracts/v17n6/492\\_fulltext.html](http://www.hkmj.org/abstracts/v17n6/492_fulltext.html).
154. Senes AT, Badet L, Lyonnet D, et al. Granulomatous renal masses following intravesical bacillus Calmette Guerin therapy: the central unaffected calyx sign. *Br J Radiol* 2007;80:e230-3.  
<http://bjr.birjournals.org/content/80/958/e230.long>.
155. Garcia JE, Thiel DD, Broderick GA. BCG pyelonephritis following intravesical therapy for transitional cell carcinoma. *Can J Urol* 2007;14:3523-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466161>.
156. Damm O, Briheim G, Hagstrom T, et al. Ruptured mycotic aneurysm of the abdominal aorta: A serious complication of intravesical instillation bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1998;159:984.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474201>.
157. Lowther C, Miedler JD, Cockerell CJ. Id-like reaction to BCG therapy for bladder cancer. *Cutis* 2013;91:145-51.  
<http://www.cutis.com/PDF/091030145.pdf>.
158. Costiniuk CT, Sharapov AA, Rose GW, et al. Mycobacterium bovis abdominal aortic and femoral artery aneurysms following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:e29-32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026573>.
159. Martinez-Caceres P, Rubio-Briones J, Palou J, et al. Prevesical and inguinal abscess following intravesical BCG instillation. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:409-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925006>.
160. Gonzalez JA, Marcol BR, Wolf MC. Complications of intravesical Bacillus Calmette-Guerin: A case report. *J Urol* 1992;148:1892-3.
161. Hristea A, Neacsu A, Ion DA, et al. BCG-related granulomatous hepatitis. *Pneumologia* 2007;56:32-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491206>.
162. Thevenot T, Di Martino V, Lagrange A, et al. Granulomatous hepatitis and hemophagocytic syndrome after bacillus Calmette-Guerin bladder instillation. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:480-2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633319>.

163. Iantorno R, Nicolai M, Storto ML, et al. Miliary tuberculosis of the lung in a patient treated with bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol* 1998;159:1639-40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554372>.
164. Arzt MR, Forouhar F. Granulomatous hepatitis as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma [Internet]. *Ann Clin Lab Sci* 1995. p. 409-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7486816>.
165. Pancaldi P, Van Linthoudt D, Alborinom D, et al. Reiter's syndrome after intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder carcinoma. *Br J Rheumatol* 1993;32:1096-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252321>.
166. Smith RL, Alexander RF, Aranda CP. Pulmonary granulomata: A complication of intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder carcinoma. *Cancer* 1993;71:1846-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8448747>.
167. Molina J-M, Rabian C, D'Agay M-F, et al. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guerin: Successful treatment with steroids [Internet]. *J Urol* 1992. p. 695-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538462>.
168. Graziano DA, Jacobs D, Lozano RG, et al. A case of granulomatous hepatitis after intravesical bacillus Calmette-Guerin administration. *J Urol* 1991;146:1118-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895437>.
169. Gao CQ, Mithani R, Leya J, et al. Granulomatous hepatitis, choroiditis and aortoduodenal fistula complicating intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy: Case report. *BMC Infect Dis* 2011;11.  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/260>.
170. Ozbakkaloglu B, Tunger O, Surucuglu S, et al. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int Urol Nephrol* 1999;31:49-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408303>.
171. Josephson CB, Al-Azri S, Smyth DJ, et al. A case of Pott's disease with epidural abscess and probable cerebral tuberculoma following Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21:e75-8.  
[http://www.pulsus.com/journals/pdf\\_frameset.jsp?jnlKy=3&atlKy=9393&isArt=t&jnlAdvert=Infdis&adverifHC Tp=\\_NP&sTitle=A case of Pott's disease with epidural abscess and probable cerebral tuberculoma following Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial](http://www.pulsus.com/journals/pdf_frameset.jsp?jnlKy=3&atlKy=9393&isArt=t&jnlAdvert=Infdis&adverifHC Tp=_NP&sTitle=A case of Pott's disease with epidural abscess and probable cerebral tuberculoma following Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial).
172. Jose Manzanera Escibano M, Morales Ruiz E, Odriozola Grijalba M, et al. Acute renal failure due to interstitial nephritis after intravesical instillation of BCG. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:238-40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891353>.
173. Geldmacher H, Taube C., Markert U, et al. Nearly fatal complications of cervical lymphadenitis following BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Respiration* 2001;68:420-1.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464093>.
174. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005;65:175.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898>.
175. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: A systematic review. *Rheumatol Int* 2006;4:81-8.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006154803>.
176. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:147-54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347659>.
177. Dahlgren Memorial Library's Research Guides. Evidence-based Medicine Resource Guide. [Internet]. [accessed on 2014 Dec 28].  
<http://researchguides.dml.georgetown.edu/ebmclinicalquestions>.
178. Yuki M, Sekine S, Takase K, et al. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:208-17.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060485>.



Se avete domande o osservazioni riguardanti questa pubblicazione, siete pregati di  
contattare: The EAUN Central Office  
P.O. Box 30016  
6803 AA Arnhem -The Netherlands E-mail: [eaun@uroweb.org](mailto:eaun@uroweb.org)  
Potete anche visitare il sito web di EAUN: [www.eaun.uroweb.org](http://www.eaun.uroweb.org)

### **Ringraziamenti**

L' European Association of Urology Nurses (EAUN) desidera ringraziare tutti coloro che hanno contribuito a queste linee guida, compresi coloro che si sono occupati della correzione delle bozze e della revisione di questa pubblicazione.

Desideriamo inoltre ringraziare i consulenti che si sono prestati a consigliare il gruppo di lavoro riguardo i temi della sicurezza e della salute professionale:

Sig. Paul Sessink, Exposure Control Sweden AB (sicurezza)

e

a nome della Dutch Society of Hospital Pharmacists, Sig.ra. Cunera Van Der Linden,  
Paesi Bassi (salute professionale).

**2015**

ISBN 978-90-79754-84-7

Stampato da

GLD Grafimedia Arnhem - Paesi Bassi

© EAUN.

I contenuti di questa pubblicazione sono di proprietà di EAUN. Chiunque ne prenda visione online può eseguire una stampa del materiale ed utilizzarla solo per suo riferimento personale e non a fini commerciali. Il presente materiale non può essere altrimenti scaricato, copiato, stampato, memorizzato, trasmesso o riprodotto su alcun mezzo, già noto o inventato in futuro, salvo previa autorizzazione.

scritta da parte di EAUN. Contattare [eaun@uroweb.org](mailto:eaun@uroweb.org) per le domande riguardanti il copyright e/o le richieste di autorizzazione.

European Association  
of Urology Nurses

PO Box 30016  
6803 AA Arnhem  
Paesi Bassi

T +31 (0)26 389 0680  
F +31 (0)26 389 0674

[eaun@uroweb.org](mailto:eaun@uroweb.org)  
[www.eaun.uroweb.org](http://www.eaun.uroweb.org)



**European  
Association  
of Urology  
Nurses**