

# Care Step Pathway- Arthralgien und Arthritis

## Beurteilung

### Auftreten des Patienten:

- Scheint der Patient sich in seiner Haut nicht wohl zu fühlen?
- Scheint es dem Patienten schlecht zu gehen?
- Ist der Gang betroffen?
- Offensichtlich geschwollene/s oder verformte/s Gelenk(e)?
- Hat der Patient Probleme, Treppen hoch und runter zu gehen?

### Hören Sie zu:

- Haben sich die Symptome verschlechtert?
- Schränken Symptome ADLs ein?
- Erhöhen die Symptome das Sturzrisiko des Patienten? Andere Probleme, die mit der Sicherheit assoziiert sind?
- Assoziierte Symptome?
  - o Ermüdung (neu oder verschlechtert)

### Erkrankung erkennen:

- Gibt es eine bereits bestehende Autoimmunerkrankung?
- Gibt es eine Vorgeschichte von orthopädischen Verletzungen, DJD, OA, RA?
- Sonstige immunbedingte Nebenwirkungen
- Drei Subtypen von entzündlicher Arthritis, die mit Checkpoint-Inhibitoren assoziiert sind:
  1. Polyarthritis ähnlich der RA
  2. Echte reaktive Arthritis mit Konjunktivitis, Urethritis und Oligoarthritis
  3. Subtyp ähnlich der seronegativen Spondyloarthritis mit entzündlichen Rückenschmerzen und überwiegend größerer Gelenkbeteiligung

## Beurteilung Toxizität

### Arthralgie

Definition: Eine Erkrankung, die durch ein Gefühl von ausgeprägten Beschwerden in einem Gelenk gekennzeichnet ist

#### Grad 1 (Leicht)

Leichte Schmerzen

#### Grad 2 (Mittelschwer)

Moderater Schmerz; Einschränkung der instrumentellen ADL

#### Grad 3 (Schwer)

Starke Schmerzen; Begrenzung der Selbstversorgungs-ADL

#### Grad 4 (potentiell lebensbedrohlich)

#### Grad 5 (Tod)

### Arthritis

Definition: Eine Erkrankung, die durch eine Entzündung eines Gelenks gekennzeichnet ist

#### Grad 1 (Leicht)

Leichte Schmerzen mit Entzündungen, Erythem oder Gelenkschwellung

#### Grad 2 (Mittelschwer)

Moderate Schmerzen im Zusammenhang mit Anzeichen von Entzündungen, Erythem oder Gelenkschwellung; Einschränkungen der instrumentellen ADL

#### Grad 3 (Schwer)

Starke Schmerzen im Zusammenhang mit Entzündungen, Erythem oder Gelenkschwellung; irreversiblen Gelenkschäden; invalidisierend; Einschränkung der Selbstversorgungs-ADL

#### Grad 4 (potentiell lebensbedrohlich)

#### Grad 5 (Tod)

## Behandlung

### Gesamtstrategie:

- Bewertung für andere Ätiologien, wie Knochenmetastasen
- Frühe Intervention zur Aufrechterhaltung oder Verbesserung der körperlichen Funktion und Auswirkungen auf die Lebensqualität; Symptomkontrolle durch die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen wird oft mit NSAIDs, Kortikosteroiden und anderen Therapien erreicht

#### Grad 1 (Leicht)

- Antizipieren, dass Immuntherapie fortgesetzt wird
- Zu körperlicher Aktivität ermutigen
  - o 30 Minuten niedrige bis mittlere Intensität — körperliche Aktivität 5 Tage pro Woche verbessert die körperliche Konditionierung, den Schlaf und verringert die Schmerzwahrnehmung
  - o Für körperlich inaktive Patienten, beaufsichtigte Übungen und Krafttraining empfehlen
  - o Sonstiges: Yoga, Tai Chi, Qigong, Pilates, Wassergymnastik, konzentriertes Tanzprogramm
- Die Verwendung von Analgesie antizipieren
  - o Niedrig-dosierte NSAIDs
    - Topisch: Diclofenac (Gel oder Pflaster). Einsatz am besten bei lokalisierten, begrenzten, oberflächlichen Gelenkentzündungen oder bei Patienten, die keine oralen NSAIDs vertragen können
    - Oral: Ibuprofen, Naproxen, Celecoxib
      - Vorbereitende Leitlinien für die ordnungsgemäße Verabreichung
- Bewertung des Patienten- und Familienverständnisses der Empfehlungen und der Begründung dafür
  - o Identifizieren von Hindernissen bei der Adhärenz

**Wenn sich die Symptome in 4— 6 Wochen nicht verbessern, Sie auf die nächste Therapiestufe eskalieren.**

#### Grad 2 (Mittelschwer)

- Ipilimumab wird für jedes Ereignis des Grades 2 (bis Grad 0/1) pausiert und für Ereignisse, die  $\geq 6$  Wochen andauern, oder wenn es nicht möglich ist, die Steroiddosis auf 7,5 mg Prednison oder gleichwertig pro Tag zu reduzieren, eingestellt.
- Dosis von Pembrolizumab oder Nivolumab pausieren, um die Symptome nicht zu verschlimmern
- Pembrolizumab oder Nivolumab wird für Ereignisse von Grad 2, die  $\geq 12$  Wochen andauern, eingestellt
- Patienten daran erinnern, weiterhin körperlich aktiv zu bleiben
- Die Verwendung von Analgesie antizipieren
  - o NSAIDs
    - Oral: Ibuprofen, Naproxen, Celecoxib
      - Vorbereitende Leitlinien für die ordnungsgemäße Verabreichung
- Die Überweisung zu einem Rheumatologen für die kooperative Behandlung und die Erwägung einer Zusatzbehandlung antizipieren
- Beobachtung nach Diagnose von Arthritis/Arthralgien (alle 4 — 6 Wochen nach Behandlungsbeginn): BB, BSG, CRP, BUN/Krea & Aminotransferasen, ANA, RF
- Intraartikuläre Steroide für signifikante Symptome in den Gelenken
- Niederdosierte Kortikosteroide\* (0,5 mg/kg/Tag) einsetzen
  - o Vorbereitende Leitlinien für die ordnungsgemäße Verabreichung
  - o Die Dauer der Kortikosteroid-Therapie\* ist in der Regel begrenzt und dauert etwa 4-6 Wochen, wobei die Symptome innerhalb von Wochen bis Monaten nach der Behandlung möglicherweise verschwunden sind.
- Bewertung des Patienten- und Familienverständnisses von Toxizität und die Begründung für die Therapie (falls zutreffend)
  - o Identifizieren von Hindernissen bei der Adhärenz

**Wenn sich die Symptome in 4— 6 Wochen nicht verbessern, Sie auf die nächste Therapiestufe eskalieren.**

#### Grad 3/4 (schwer oder lebensbedrohlich)

- Pembrolizumab oder Nivolumab für das erste Auftreten von Grad 3/4 Ereignissen pausieren und dauerhaft einstellen, wenn:
  - o Wenn ein Ereignis des Grades 3/4 auftritt
  - o Es  $\geq 12$  Wochen andauert
- Ipilimumab bei Ereignissen von Grad 3 dauerhaft abbrechen.
- Hochdosierte Steroide (1 mg/kg) täglich (schnelle Wirkung innerhalb von Tagen)
  - o Vorbereitende Leitlinien für die ordnungsgemäße Verabreichung
  - o Wirkungseintritt ist schnell, in der Regel innerhalb von Tagen
- Wenn keine Verbesserung mit Kortikosteroiden in 2 Wochen erfolgt, Infliximab oder Tocilizumab erwägen
- Die Überweisung zu einem Rheumatologen für die kooperative Behandlung und einer Zusatzbehandlung antizipieren
  - o Non-Biologica (eher empfohlen)
    - Herkömmliche synthetische DMARDs (csDMARDs), die eine verzögerte Wirkung haben und erst innerhalb von Wochen wirken
      - Methotrexat
      - Sulfasalazin †
      - Hydroxychloroquin
      - Leflunomid
  - o Biologica Mittel (weniger wahrscheinlich empfohlen)
    - Biologica DMARDs (bdMARDs)
      - TNF-Hemmer
        - Infliximab
        - Etanercept
        - Adalimumab
        - Golimumab
        - Certolizumab Pegol
      - Anti-B-Zellen-Mittel (Blockierung von CD-20)
        - Rituximab
    - o Wirkstoffe NICHT empfohlen
      - JAK-Inhibitoren (Tofacitinib) aufgrund des Risikos einer Kolonperforation
      - T-Zell-Modulation (Abatacept), da es direkt gegen den Mechanismus von Checkpoint-Blockierungsmitteln wirkt
  - Bewertung des Patienten- und Familienverständnisses von Toxizität und die Begründung für den Abbruch der Therapie
  - Identifizieren von Schwierigkeiten bei der Adhärenz, besonders hinsichtlich der Medikamentencompliance, körperlicher Aktivität

† Sulfasalazin wurde mit Hautausschlag assoziiert; nicht bei Patienten einsetzen, die eine Anamnese oder aktuell unter einer behandlungsbedingten Dermatitis leiden

## Implementierung:

- Identifizieren Sie Hochrisiko-Patienten und Personen mit einer zugrundeliegenden Autoimmunfunktionsstörung
- Informieren Sie Patienten, dass Arthralgien und Arthritis die am häufigsten berichteten rheumatischen und muskuloskeletalen IRAE mit Checkpoint-Inhibitoren sind
- Arthritis-ähnliche Symptome können von leichten (gut mit NSAIDs und niedrig dosierten Kortikosteroiden behandelbar) bis hin zu schweren und erosiven (die mehrere immunsuppressive Medikamente erfordern) reichen.
- Antizipieren, dass die Steroid-Anforderungen zur Verwaltung von Arthralgien viel höher sein können (dh bis zu 1,5 mg/kg/Tag) als typischerweise erforderlich, um „klassische“ entzündliche Arthritis zu behandeln
- Aufklärung der Patienten darüber, dass die Symptome über den Abschluss der Behandlung oder das Absetzen der Behandlung hinaus bestehen können

## \* Verabreichung von Kortikosteroiden:

Anweisungen/Kalender zum Ausschleichen der Steroid-Therapie als Leitfaden, aber keine zwingende Vorgabe

- Ausschleichen sollte das aktuelle Symptomprofil des Patienten berücksichtigen
- Enge persönlich Nachkontrolle oder per Telefon, basierend auf individuellen Bedürfnissen und Symptomen
- Steroide verursachen Verdauungsstörungen; anbieten einer täglichen Antazidtherapie zur Prävention von Magengeschwüren während der Einnahme von Steroiden (z. B. Protonenpumpenhemmer oder H2-Blocker, wenn Prednison-Dosierung > 20 mg/Tag beträgt)
- Nebenwirkung der Steroide: Stimmungsschwankungen (wütend, reaktiv, hyperbewusst, euphorisch, manisch), erhöhter Appetit, unterbrochener Schlaf, Mundsoor, Flüssigkeitsretention
- Beim Ausschleichen der Steroide auf Wiederkehren der Symptome achten und diese melden (Ausschleichen muss möglicherweise angepasst werden)

Langfristige hochdosierte Steroide:

- Antimikrobielle Prophylaxe (Sulfamethoxazol/Doppeldosis Trimethoprim Mo/Mi/Fr; Einzeldosis bei täglicher Anwendung)
- Zusätzliche antivirale und antimykotische Wirkung beachten
- Vermeiden Sie Alkohol/Acetaminophen oder andere Hepatotoxine
- Bei verlängerter Steroid-Anwendung, Risiko für Osteoporose; Calcium- und Vitamin D- Ergänzungsmittel einleiten

## WARNSIGNAL:

- **Sturzgefahr aufgrund von Mobilitätsproblematik**



ADLs = Aktivitäten des täglichen Lebens; ANA = antinukleare Antikörper; Harnstoff; BB- großes Blutbild; Krea = Kreatinin; CRP = C-reaktives Protein; DJD = degenerative Gelenkerkrankung; DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BSG - Blutsenkungsgeschwindigkeit; iRAE = immunbedingtes unerwünschtes Ereignis ; JAK = Janus Kinase; NSAID = nichtsteroidales entzündungshemmendes Medikament; OA = Osteoarthritis; po = oral; QOL = Lebensqualität; RA = rheumatoide Arthritis; RF = Rheumatoider Faktor; TNF = Tumornekrose