

# Protocollo assistenziale: tossicità della pelle

## Valutazione

### Osservazione:

- Il paziente appare a disagio?
- Il paziente sembra stare poco bene?
- C'è un'eruzione cutanea evidente?
- Il paziente si sta grattando durante la visita?
- L'integrità della pelle è intatta?
- Ci sono cambiamenti della pelle?
  - o Xerosi (pelle secca)
  - o Cambiamenti nel pigmento o nel colore della pelle
- C'è un coinvolgimento orale dell'eruzione cutanea?
- L'eruzione cutanea coinvolge la regione genitale-vaginale? Il cuoio capelluto?

### Ascolto:

- Il paziente ha prurito con o senza eruzione cutanea?
- C'è un'eruzione cutanea con o senza prurito?
- I sintomi interferiscono con le attività quotidiane?
- Con il sonno?
- I sintomi sono peggiorati?

### Riconoscimento:

- Esiste una storia di dermatite, problemi cutanei preesistenti (psoriasi, eczema, ferite, trattamenti radioterapici precedenti nella regione, ecc.)?
- Anomalie di laboratorio coerenti con altre eziologie (ad es. eosinofili sull'esame emocromocitometrico, anomalie della funzionalità epatica)

## Classificazione della tossicità

### **ESANTEMA MACULOPAPOLARE (noto anche come eruzione cutanea morbilliforme)**

Definizione: Un disturbo caratterizzato dalla presenza di macule (piatte) e papule (rilevate); colpisce frequentemente il tronco superiore, diffondendosi verso il centro e associato al prurito

#### Livello 1 (Lieve)

Macule/papule che coprono <10% della superficie corporea con o senza sintomi (ad es. prurito, bruciore, senso di tensione)

#### Livello 2 (Moderato)

Macule/papule che coprono il 10-30% della superficie corporea con o senza sintomi (ad es. prurito, bruciore, senso di tensione); avere effetti psicologici e limitare le attività quotidiane strumentali; eruzione cutanea > 30% della superficie corporea con o senza sintomi lievi

#### Livello 3 (Grave)

Macule/papule che coprono >30% della superficie corporea con o senza sintomi associati; limitazione delle attività quotidiane per la cura di sé; distacco epidermico che copre <10% della superficie corporea

#### Livello 4 (Potenzialmente letale)

Papule/pustole che coprono qualsiasi % di superficie corporea con o senza sintomi e associate a sovrainfezione che richiede antibiotici per via endovenosa; distacco epidermico che copre il 10-30% della superficie corporea

#### Livello 5 (Morte)

### PRURITO

Definizione: Un disturbo caratterizzato da un'intensa sensazione di prurito

#### Livello 1 (Lieve)

Lieve o localizzata; indicata terapia topica

#### Livello 2 (Moderato)

Diffuso e intermittente; alterazioni della pelle da graffi (ad es. edema, papule, escoriazioni, lichenificazione [pelle spessa e coriacea], trasudamento/croste); limitazione delle attività quotidiane strumentali; indicata terapia per os

#### Livello 3 (Grave)

Diffuso e costante; limita le attività quotidiane per la cura di sé o il sonno; Indicata terapia con corticosteroidi sistemici o immunosoppressiva

#### Livello 4 (Potenzialmente letale)

## Gestione

### Strategia generale

- Valutare altre eziologie dell'eruzione cutanea: chiedere al paziente nuovi farmaci, erbe, integratori, terapie alternative, lozioni, ecc.

#### Interventi in pazienti a rischio

- Consigliare una cura delicata della pelle:
  - o Evitare il sapone. Invece, usare detergenti senza sapone che sono privi di profumo e coloranti (usare sapone delicato su ascelle, genitali e piedi)
  - o Applicazioni quotidiane di creme idratanti non steroidee o emollienti contenenti umettanti (urea, glicerina)
  - o Applicare idratanti ed emollienti nella direzione della crescita dei capelli per ridurre al minimo lo sviluppo della follicolite
- Consigliare misure di protezione solare
- Valutare la comprensione del paziente e della famiglia delle strategie e delle motivazioni di prevenzione
  - o Individuare le barriere all'aderenza

#### Livello 1 (Lieve)

- Continuare con l'immunoterapia
- Antistaminici per via orale possono essere utilizzati in alcuni pazienti
- Corticosteroidi topici di potenza moderata possono essere utilizzati in alcuni pazienti
- Consigliare una cura attenta della pelle:
  - o Aumentare le applicazioni di creme idratanti non steroidee o emollienti a due volte al giorno sulla pelle umida
  - o Si consigliano idratanti con ceramidi e lipidi; tuttavia, se il costo è un problema, anche la vaselina è efficace
  - o Metodi rilassanti
    - Applicazioni di panni refrigeranti
    - Topici con agenti refrigeranti come mentolo o canfora
    - Prodotti refrigeranti prima dell'applicazione
  - o Evitare l'acqua calda; fare il bagno o la doccia con acqua tiepida
  - o Tenere le unghie corte
  - o Temperatura fresca per dormire
- Consigliare una protezione solare rigorosa
- Monitorare con attenzione. Informare il paziente e la famiglia di chiamare la clinica qualora sopraggiunga qualsiasi segno di peggioramento dell'esantema/dei sintomi. Anticipare la visita in ambulatorio per la valutazione
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni in merito alla cura della pelle
  - o Individuare le barriere all'aderenza

#### Livello 2 (Moderato)

- Valutare di interrompere pembrolizumab o nivolumab e monitorare settimanalmente il miglioramento. In caso di nessun miglioramento, iniziare il trattamento con prednisone da 1 mg/kg per 4 settimane
- Ipilimumab da interrompere per qualsiasi evento di Livello 2
- Utilizzare corticosteroidi topici ad alta potenza
- Corticosteroidi orali\* (0,5 mg / kg – 1,0 mg / kg) e antistaminici orali possono essere utilizzati (i corticosteroidi topici ad alta potenza possono essere considerati solo per l'eruzione cutanea)
- Considerare la valutazione dermatologica
- Educazione del paziente:
  - o Corretta somministrazione di corticosteroidi orali
    - Assumere a stomaco pieno
    - Assumere all'inizio della giornata
    - Possono essere prescritti farmaci concomitanti
      - H2 antagonisti
      - Profilassi antibiotica
- Consigliare una cura attenta della pelle:
  - o Cura delicata della pelle
  - o Bagni tiepidi; bagni con latte d'avena
- Consigliare una protezione solare rigorosa
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia della tossicità e delle motivazioni del trattamento
  - o Individuare le barriere all'aderenza

#### Livello 3/4 (Grave o pericoloso per la vita)

- Nivolumab o pembrolizumab devono essere interrotti per qualsiasi evento di Livello 3 (grave) e sospesi per le condizioni cutanee di Livello 4 (potenzialmente letali) o SJS o TEN confermati; Ipilimumab deve essere sospeso definitivamente per qualsiasi evento di Livello 3/4
- Utilizzare corticosteroidi topici ad alta potenza; prevedere il ricovero e l'inizio dei corticosteroidi IV\* (0,1-1 mg/kg/giorno)
- Urgente consulenza dermatologica +/- biopsia
- Fornire indicazioni preventive:
  - o Principi fondamentali per il ricovero e l'interruzione del trattamento
  - o Principi fondamentali per diminuzione prolungata degli steroidi
  - o Effetti collaterali degli steroidi ad alto dosaggio
  - o Rischio di infezione opportunistica e necessità di profilassi antibiotica
  - o Effetti sugli zuccheri nel sangue, atrofia muscolare, ecc.
- Per prurito di Livello 3/4
  - o Dosaggio di 0,5-1,0 mg/kg/giorno di corticosteroidi\*
  - o Prendere in considerazione l'agonista GABA, aprepitant o omalizumab
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia della tossicità e dei principi fondamentali dell'interruzione del trattamento

### \*Somministrazione di corticosteroidi:

Istruzioni/calendario di decalage degli steroidi sono un riferimento ma non una regola assoluta

- Il decalage dovrebbe considerare l'attuale profilo dei sintomi del paziente
- Attento follow-up di persona o per telefono, in base alle esigenze e alla sintomatologia individuale
- Gli steroidi causano eventi avversi gastrointestinali (ipercloridria); fornire quotidianamente una terapia antiacido come prevenzione dell'ulcera gastrica durante la somministrazione di steroidi (ad es. inibitore della pompa protonica o antagonista dell'H2 se il dosaggio di prednisone è >20 mg/giorno)
- Riesaminare gli effetti collaterali dei farmaci contenenti steroidi: cambiamenti dell'umore (rabbia, reattività, iperattività, euforia, maniacalità), aumento dell'appetito, insonnia, mugugno orale, ritenzione idrica
- Prestare attenzione ai sintomi ricorrenti durante il decalage e segnalarli (potrebbe essere necessario un decalage graduale)

#### Steroidi ad alto dosaggio a lungo termine:

- Prendere in considerazione la profilassi antimicrobica (sulfametossazolo/trimetoprim doppia dose tre volte a settimana (lun-mer-ven); singola dose se usata quotidianamente) o alternativa in caso di allergia (ad es. Atovaquone [Mepro@] 1500 mg PO al giorno)
- Prendere in considerazione un'ulteriore copertura antivirale e antimicotica
- Evitare l'alcool/il paracetamolo o altri farmaci epatotossici
- In caso di uso prolungato di steroidi, rischio di osteoporosi; avviare integratori di calcio e vitamina D

### ALLARME ROSSO:

- **Eruzione cutanea estesa (> 50% della superficie corporea) o rapidamente progressiva**
- **Coinvolgimento della mucosa anale, genito-urinaria, vaginale o di altro tipo**
- **Preoccupazione per sovrainfezione**

