

Protocollo assistenziale: Artralgie e artrite

Valutazione

Osservazione:

- Il paziente appare a disagio?
- Il paziente sembra stare poco bene?
- È affetto da gotta?
- Articolazioni evidentemente gonfie o deformate?
- Il paziente ha difficoltà a salire e scendere le scale?

Ascolto:

- I sintomi sono peggiorati?
- I sintomi stanno limitando le attività quotidiane?
- I sintomi aumentano il rischio di caduta del paziente? Altri problemi di sicurezza?
- Sintomi associati?
 - o Spossatezza (nuova o in peggioramento)

Riconoscimento:

- Esiste una disfunzione autoimmune preesistente?
- Esiste uno storico di precedenti lesioni ortopediche, artrosi, osteoartrite, artrite reumatoide?
- Altri effetti avversi immunocorrelati
- Tre sottotipi di artrite infiammatoria associati agli inibitori dei checkpoint:
 1. Poliartrite simile all'artrite reumatoide
 2. Vera artrite reattiva con congiuntivite, uretrite e oligoartrite
 3. Sottotipo simile alla spondiloartrite sieronegativa con rachialgia su base infiammatoria e coinvolgimento articolare prevalentemente più ampio

Classificazione della tossicità

Artralgia

Definizione: Un disturbo caratterizzato da una sensazione di disagio in un'articolazione

Livello 1 (Lieve)

Dolore lieve

Livello 2 (Moderato)

Dolore moderato; limitazione delle attività quotidiane

Livello 3 (Grave)

Dolore forte; limitazione delle ADL per la cura di sé

Livello 4 (Potenzialmente letale)

Livello 5 (Morte)

Artrite

Definizione: Un disturbo caratterizzato dall'infiammazione di un'articolazione

Livello 1 (Lieve)

Dolore lieve con infiammazione, eritema o gonfiore articolare

Livello 2 (Moderato)

Dolore moderato associato a segni di infiammazione, eritema o gonfiore articolare; limitazione delle attività quotidiane strumentali

Livello 3 (Grave)

Dolore forte associato a segni di infiammazione, eritema o gonfiore articolare; danno articolare irreversibile; disabilità e limitazione delle attività quotidiane strumentali

Livello 4 (Potenzialmente letale)

Livello 5 (Morte)

Gestione

Strategia generale:

- Valutare altre eziologie, come metastasi litiche od ossee
- Intervento precoce per mantenere o migliorare la funzione fisica e l'impatto sulla qualità della vita; il controllo dei sintomi attraverso il trattamento dell'infiammazione e del dolore si ottiene spesso con FANS, corticosteroidi e altre terapie aggiuntive

Livello 1 (Lieve)

- Prevedere di continuare con l'immunoterapia
- Incoraggiare l'attività fisica
 - o 30 minuti di attività fisica di intensità da bassa a moderata per 5 giorni alla settimana possono migliorare il condizionamento muscolare, il sonno e ridurre la percezione del dolore
 - o Per i pazienti fisicamente inattivi, consigliare esercizi supervisionati, allenamento di resistenza
 - o Altro: yoga, tai chi, qi gong, pilates, esercizio acquatico, programma di danza mirato
- Prevedere l'uso dell'analgesia
 - o FANS a basse dosi
 - Topico: diclofenac (gel o cerotto). Ideale per infiammazione localizzata, limitata, superficiale delle articolazioni o per l'uso in pazienti che non tollerano i FANS per via orale
 - Per via orale: ibuprofene, naprossene, celecoxib
 - Indicazioni preventive sulla corretta somministrazione
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni
 - o Individuare le barriere all'aderenza

Se i sintomi non migliorano in 4-6 settimane, passare al livello successivo della terapia

Livello 2 (Moderato)

- Ipilimumab deve essere interrotto per qualsiasi evento di Livello 2 (fino al Livello 0/1) e sospeso per eventi che persistono per ≥ 6 settimane o per incapacità di ridurre il dosaggio di steroidi a 7,5 mg di prednisone o equivalente al giorno
- La dose di pembrolizumab o nivolumab deve essere mantenuta per non peggiorare i sintomi
- Pembrolizumab o nivolumab da sospendere per eventi di Livello 2 che persistono per ≥ 12 settimane
- Continuare a incoraggiare l'attività fisica
- Prevedere l'uso dell'analgesia
 - o FANS
 - Per via orale: ibuprofene, naprossene, celecoxib
 - Indicazioni preventive sulla corretta somministrazione
- Prevedere la richiesta di una consulenza reumatologica per la gestione collaborativa e la considerazione di eventuale trattamento aggiuntivo
- Monitoraggio di follow-up in seguito a diagnosi di artrite/artralgie (per bocca ogni 4-6 settimane dopo l'inizio del trattamento): emocromo, VES, PCR, urea/creatinina e aminotransferasi, ANA, Fattore Reumatoide
- Steroidi intraarticolari da utilizzare per articolazioni sintomatiche significative
- Utilizzare corticosteroidi* a basso dosaggio (0,5 mg/kg/giorno)
 - o Indicazioni preventive sulla corretta somministrazione
 - o La durata della terapia con corticosteroidi* è generalmente limitata a circa 4-6 settimane, con possibile risoluzione dei sintomi entro settimane o mesi di trattamento
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia della tossicità e delle motivazioni per la continuazione del trattamento (se del caso)
 - o Individuare le barriere all'aderenza

Se i sintomi non migliorano in 4-6 settimane, passare al livello successivo della terapia

Livello 3/4 (Grave o potenzialmente letale)

- Pembrolizumab o nivolumab devono essere interrotti in caso di eventi di Livello 3/4 di prima occorrenza e interrotti definitivamente se:
 - o L'evento di livello 3/4 si ripete
 - o Persiste per ≥ 12 settimane
- Ipilimumab da interrompere permanentemente per qualsiasi evento di Livello 3/4
- Usare dosi elevate di steroidi (1 mg/kg) al giorno (effetto rapido in pochi giorni)
 - o Indicazioni preventive sulla corretta somministrazione
 - o L'azione è rapida, in genere entro pochi giorni
- In caso di nessun miglioramento con corticosteroidi in 2 settimane, prendere in considerazione infliximab o tocilizumab
- Prevedere la richiesta di consulenza reumatologica per la gestione collaborativa ed eventuale trattamento aggiuntivo
 - o Agenti non biologici (più probabilità di essere raccomandati)
 - DMARD sintetici convenzionali (csDMARDs), che hanno un effetto ritardato e richiedono settimane per funzionare:
 - Methotrexato
 - Sulfasalazina †
 - Idrossiclorochina
 - Leflunomide
 - o Agenti biologici (meno probabilità di essere raccomandati)
 - DMARD biologici (bdDMARD)
 - Inibitori del TNF
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Adalimumab
 - Golimumab
 - Certolizumab pegol
 - Agenti anti-cellula B (blocco CD-20)
 - Rituximab
 - o Agenti NON raccomandati
 - Inibitori della JAK (tofacitinib) a causa del rischio di perforazione del colon
 - Inibitore della co-stimolazione delle cellule T (abatacept) in quanto si oppone direttamente al meccanismo degli agenti di blocco dei checkpoint
 - o Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia della tossicità e delle motivazioni dell'interruzione del trattamento
 - o Identificare le barriere all'aderenza, in particolare la conformità ai farmaci, l'attività fisica

† La sulfasalazina è associata a eruzione cutanea; non usare nei pazienti con anamnesi di dermatite correlata al trattamento o attuale

*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 [Mepron®] 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

Esecuzione:

- Identificare gli individui ad alto rischio e quelli con disfunzione autoimmune sottostante
- Informare i pazienti in merito al fatto che l'artralgia e l'artrite sono le irAEs (serie di eventi avversi immunocorrelati) reumatiche e muscoloscheletriche più comunemente riportate con inibitori dei checkpoint
- I sintomi simili all'artrite possono variare da lievi (gestiti bene con FANS e corticosteroidi a basso dosaggio) a gravi ed erosivi (che richiedono più farmaci immunosoppressori)
- Prevedere che le dosi di steroidi richieste per gestire l'artralgia possono essere molto più elevate (ossia fino a 1,5 mg/kg/giorno) di quelle normalmente richieste per gestire l'artrite infiammatoria "classica"
- Informare i pazienti in merito al fatto che i sintomi possono persistere oltre il completamento o l'interruzione del trattamento

ALLARME ROSSO:

- **Rischio di caduta a causa di problemi di mobilità**



DMARD = farmaco antireumatico modificante la malattia; VES = velocità di eritrosedimentazione; irAE = evento avverso immunocorrelato; JAK = Janus chinasi; FANS = farmaco antinfiammatorio non steroideo; po = per bocca; TNF = fattore di necrosi tumorale