

# Care Step Pathway — Hepatotoxizität (immuntherapie-induzierte Entzündung des Lebergewebes)

## Beurteilung

### Auftreten des Patienten:

- Erscheint der Patient müde oder lustlos?
- Scheint der Patient Gelbsucht zu haben?
- Hat der Patient Gelbfärbung der Augen?
- Scheint der Patient Juckreiz zu verspüren?
- Scheint der Patient zu schwitzen?
- Hat der Patient Aszites?

### Hören Sie zu:

- Änderung im Energieniveau?
- Veränderung der Hautfarbe? Gelbfärbung?
- Änderung der Stuhlfarbe (blasser)?
- Veränderung der Urinfarbe (dunkler/Tee-Farbe)?
- Bauchschmerzen: Schmerzen speziell im rechten oberen Quadranten?
- Blutergüsse oder blutet schneller?
- Fieber?
- Erhöhter Juckreiz?
- Veränderung des psychischen Status?
- Vermehrtes Schwitzen?

### Erkrankung erkennen:

- LFTs erhöht
  - o AST/SGOT
  - o ALT/SGPT
  - o Bilirubin (insgesamt/direkt)
- Änderung der GI-Funktion
- Symptome wie Bauchschmerzen, Aszites, Schläfrigkeit und Gelbsucht
- Andere mögliche Ursachen (virale, toxische Wirkstoffe, Fortschreiten der Erkrankung)

## Beurteilung Toxizität ULN

### Grad 1 (Leicht)

AST oder ALT: >ULN – 3,0× ULN  
AST oder ALT Abn. Ausgangswerte: > 1,5 × — 3,0 × ULN  
Bilirubin: >ULN – 1,5× ULN

### Grad 2 (Mittelschwer)

AST oder ALT: >3,0× – 5,0× ULN  
Bilirubin: >1,5× – 3,0× ULN

### Grad 3 (Schwer)

AST oder ALT: >5,0× – 20,0× ULN  
Bilirubin: >3,0× – 10,0× ULN

### Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich) Grad 5 (Tod)

AST oder ALT: >20× ULN  
Bilirubin: >10× ULN

## Behandlung von Transaminitis (ohne erhöhtes Bilirubin)

Behandlung von Transaminitis mit Bilirubin Grad 2 oder schlechter > 1,5x ULN: Befolgen Sie die Empfehlungen von Grad 4

### Gesamtstrategie:

- LFTs sollten vor jeder Dosis der Immuntherapie überprüft werden
- Ausschließen infektiöser, nicht-infektiöser und bösartiger Ursachen. Beurteilung eines erneuten Auftretens oder einer Reaktivierung einer viralen Hepatitis, der Medikamente (Acetaminophen, Statine und anderen hepatotoxische Medikamente oder Ergänzungs-/pflanzliche Mittel), von Freizeitdrogen (Alkohol); das Fortschreiten der Krankheit in Betracht ziehen

**Infliximab Infusionen werden aufgrund möglicher hepatotoxischer Wirkungen nicht empfohlen**

### Grad 1 (Leicht)

- Die Immuntherapie kann zurückgehalten werden, wenn LFTs nach oben gehen; LFTs innerhalb von ~ 1 Woche erneut überprüfen

### Grad 2 (Mittelschwer)

- Immuntherapie pausieren; LFTs täglich 3 Tage lang oder alle 3 Tage erneut überprüfen; nach vollständiger Erholung der Nebenwirkungen wieder fortsetzen (Grad 0/1)
- Abgesetzt werden Immuntherapie für Ereignisse des Grades 2 mit einer Dauer von  $\geq 6$  (Ipilimumab) oder  $\geq 12$  Wochen (Pembrolizumab, Nivolumab) oder wegen Unfähigkeit, Steroid\* Dosierung auf 7,5 mg Prednison oder gleichwertig pro Tag zu reduzieren
- Initiierung von Steroiden\* 0,5 mg — 1 mg/kg/Tag Prednison oder äquivalent täglich (i.v. Methylprednisolon 125 mg Gesamtdosis) erwägen
- Krankenhausaufenthalt für IV Steroide\* in Betracht ziehen
- Wenn LFTs normalisiert und Symptome behoben sind, sollten Steroide\* über  $\geq 4$  Wochen ausgeschlichen werden, wenn die Funktion wiedererlangt wird
- Sobald der Patient zum Ausgangswert oder Grad 0-1 zurückkehrt, sollten Sie die Behandlung wieder aufnehmen

### Grad 3 (Schwer)

- Steroide\* 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder äquivalent täglich oral initiieren
- Nivolumab bei Ereignissen von Grad 3 dauerhaft abbrechen. Ipilimumab wird für jedes Ereignis von Grad 3 eingestellt, oder Pembrolizumab für jedes wiederkehrende Ereignis von Grad 3 oder Grad 3, das  $\geq 12$  Wochen andauert
- Aufnahme für i.v. Steroide\*
- R/O -Hepatitis-Infektion (akute Infektion oder Reaktivierung)
- LFTs alle 1-2 Tage
- Wenn anhaltende Erhöhung signifikant ist und/oder nicht auf Steroide\* anspricht, kann Steroidtherapie mit durch folgende Immunsuppressiva erweitert werden:
  - o CellCept® (Mycophenolatmofetil) 500 mg - 1000 mg po alle 12 Stunden ODER
  - o Antithymozyten-Globulin-Infusion
- Beratung mit Hepatologe/Gastroenterologe
- Leberbiopsie in Betracht ziehen
- Wenn LFTs an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich stabil sind/absinken: Verringerung der LFT-Tests auf alle 3 Tage, dann wöchentlich
- Wenn sich die LFTs normalisieren und die Symptome behoben sind, sollten Steroide\* über  $\geq 4$  Wochen ausgeschlichen werden

### Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

- Immuntherapie wird dauerhaft abgesetzt
- Einweisung ins Krankenhaus
- Steroide\* mit 2 mg/kg/Tag Prednison oder äquivalent täglich intravenös initiieren
- R/O -Hepatitis-Infektion
- Tägliche LFTs
- Wenn anhaltende Erhöhung und nicht auf Steroide\* anspricht, kann Therapie durch folgende Zusatztherapien erweitert werden:
  - o CellCept® (Mycophenolatmofetil) 500 mg - 1000 mg po oder i.v. alle 12 Stunden ODER
  - o Antithymozyten-Globulin-Infusion
- Beratung mit Hepatologe/Gastroenterologe
- Leberbiopsie in Betracht ziehen
- Wenn LFTs an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich stabil sind/absinken: Verringerung der LFT-Tests auf alle 3 Tage, dann wöchentlich
- Wenn sich die LFTs normalisieren und die Symptome behoben sind, sollten Steroide\* langsam über  $\geq 4$  Wochen ausgeschlichen werden

## Implementierung:

- Überprüfen Sie Hepatitis-Laborergebnisse bei jedem Patienten mit einer Hepatitis-Anamnese
- Frühzeitige Identifizierung und Auswertung von Patientensymptomen
- Frühzeitige Intervention mit Laboranalyse und Praxisbesuch bei Verdacht auf Hepatotoxizität
- LFTs und andere begleitende Symptome einstufen
- Wie in der Gesamtstrategie erwähnt, verwenden Sie Infliximab nicht wegen hepatotoxischer Wirkungen
- Bewertung des Patienten- und Familienverständnisses der Empfehlungen und der Begründung dafür
- Identifizieren von Hindernissen bei der Adhärenz

## \* 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 Sodbrennen; 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 Hepatoxine
- Bei verlängerter Steroid-Anwendung, Risiko für Osteoporose; Calcium- und Vitamin D- Ergänzungs Mittel einleiten

## WARNSIGNAL:

- **Starke Bauchschmerzen, Aszites, Schläfrigkeit, Gelbsucht, Bewusstseinsänderung**

