

# Protocollo assistenziale: epatotossicità (infiammazione del tessuto epatico indotta da immunoterapia)

## Valutazione

### Osservazione:

- Il paziente appare affaticato o apatico?
- Il paziente appare itterico?
- Il paziente ha gli occhi gialli?
- Il paziente sembra avvertire prurito?
- Il paziente appare diaforetico?
- Il paziente presenta ascite?

### Ascolto:

- Cambiamenti nel livello di energia?
- Cambiamenti nel colore della pelle? ittero?
- Cambiamento di colore delle feci (più chiaro)?
- Variazione nel colore delle urine (più scuro/color tè o coca-cola)?
- Dolore addominale: in particolare, dolore al quadrante superiore destro?
- Lividi o sanguinamenti spontanei?
- Febbre?
- Prurito aumentato?
- Cambiamenti nello stato mentale?
- Aumento della sudorazione?

### Riconoscimento:

- Elevazione in test di funzione epatica
  - o AST/SGOT
  - o ALT/SGPT
  - o Bilirubina (totale/diretta)
- Alterazione della funzionalità gastrointestinale
- Sintomi quali dolore addominale, ascite, sonnolenza e ittero
- Altre potenziali cause (virale, tossicità da farmaci, progressione della malattia)

## Classificazione della tossicità ULN

### Livello 1 (Lieve)

AST o ALT: >ULN – 3.0× ULN  
AST o ALT Abn. Valore basale: >1.5× – 3.0× ULN  
Bilirubina: >ULN – 1.5× ULN

### Livello 2 (Moderato)

AST o ALT: >3.0× – 5.0× ULN  
Bilirubina: >1.5× – 3.0× ULN

### Livello 3 (Grave)

AST o ALT: >5.0× – 20.0× ULN  
Bilirubina: >3.0× – 10.0× ULN

### Livello 4 (Potenzialmente letale)

AST o ALT: >20× ULN  
Bilirubina: >10× ULN

### Livello 5 (Morte)

## Gestione dell'ipertransaminasemia (senza bilirubina elevata)

Gestione dell'ipertransaminasemia di Livello 2 o peggiore con bilirubina >1,5x ULN: seguire le raccomandazioni del Livello 4

### Strategia generale:

- Gli esami di funzione epatica dovrebbero essere controllati e i risultati dovrebbero essere riesaminati prima di ogni dose di immunoterapia
- Escludere cause infettive, non infettive e maligne. Considerare la possibilità di valutare un'epatite acuta o la riattivazione dell'epatite virale, farmaci (paracetamolo, statine e altri medicinali epatotossici o integratori/erbe), sostanze tossiche (alcol); considerare la progressione della malattia

**Le infusioni di Infliximab non sono raccomandate a causa dei potenziali effetti epatotossici**

### Livello 1 (Lieve)

- L'immunoterapia può essere bloccata se gli esami epatici tendono ad aumentare; ricontrollare i test di funzione epatica entro ~ 1 settimana

### Livello 2 (Moderato)

- Interrompere l'immunoterapia; ricontrollare gli esami di funzione epatica quotidianamente x 3 giorni oppure ogni 3 giorni; riprendere in caso di risoluzione completa/parziale della reazione avversa (Livello 0/1)
- L'immunoterapia deve essere interrotta se gli eventi di livello 2 persistono per ≥6 settimane (ipilimumab) o ≥12 settimane (pembrolizumab, nivolumab) o per incapacità di ridurre la dose di steroidi\* a 7,5 mg di prednisone o equivalente al giorno
- Considerare di iniziare gli steroidi con \*0,5 mg - 1 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente (dosaggio giornaliero totale di metilprednisolone ev di 125 mg)
- Considerare il ricovero ospedaliero per somministrare steroidi\* ev
- Se gli esami di funzione epatica si normalizzano e i sintomi si risolvono, gli steroidi\* devono essere ridotti durante ≥4 settimane quando la funzionalità si ripristina
- Una volta che il paziente torna al valore basale o al Livello 0-1, prendere in considerazione la ripresa del trattamento

### Livello 3 (Grave)

- Steroidi\* da iniziare a 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente per via orale
- Nivolumab dovrà essere sospeso definitivamente in caso di eventi di Livello 3. Sospensione di Ipilimumab per qualsiasi evento di Livello 3 o pembrolizumab per qualsiasi evento di Livello 3 ricorrente o di Livello 3 persistente per ≥12 settimane
- Ricovero per somministrazione di steroidi\* ev
- Escludere epatite virale (infezione acuta o riattivazione)
- Ripetere esami di funzione epatica ogni 1-2 giorni
- Se l'elevazione prolungata è significativa e/o refrattaria agli steroidi\* si potrebbe AGGIUNGERE al regime di steroidi\* un immunosoppressore:
  - o CellCept® (micofenolato mofetile) 500 mg - 1000 mg PO ogni 12 ore OPPURE
  - o Infusione di globulina antitumore
- Consultare epatologo/gastroenterologo
- Considerare una biopsia epatica
- Se gli esami di funzione epatica sono stabili/in calo giornalmente per 5 giorni consecutivi: ridurre i controlli ogni 3 giorni, quindi settimanalmente
- Se gli esami di funzione epatica si normalizzano e i sintomi si risolvono, gli steroidi\* devono essere ridotti durante ≥4 settimane

### Livello 4 (Potenzialmente letale)

- L'immunoterapia deve essere definitivamente interrotta
- Ricovero ospedaliero
- Steroidi\* da iniziare a 2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente per via endovenosa
- Escludere epatite virale
- Controllo quotidiano di esami di funzione epatica
- Se l'elevazione prolungata è significativa e/o refrattaria agli steroidi\* si potrebbe AGGIUNGERE al regime di steroidi\*:
  - o CellCept® (micofenolato mofetile) 500 mg - 1000 mg PO o ev ogni 12 ore OPPURE
  - o Infusione di globulina antitumore
- Consultare epatologo/gastroenterologo
- Considerare una biopsia epatica
- Se gli esami di funzione epatica sono stabili/in calo giornalmente per 5 giorni consecutivi: ridurre i controlli ogni 3 giorni, quindi settimanalmente

## Esecuzione:

- Controllare gli esami di laboratorio relativi all'epatite in qualsiasi paziente con una anamnesi di epatite
- Iniziare identificazione e valutazione precoce dei sintomi del paziente
- Iniziare intervento precoce con esami di laboratorio e visita ambulatoriale se si sospetta epatotossicità
- Valutare gli esami di funzione epatica e altri sintomi associati
- Come osservato nella strategia generale, non usare infliximab a causa di effetti epatotossici
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni
- Individuare le barriere all'aderenza

## \*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:

- **Dolore addominale grave, ascite, sonnolenza, ittero, cambiamenti dello stato mentale**

