

Léčebný algoritmus akutních průjmových onemocnění po chemoterapii, cílené léčbě, radioterapii

Zhodnocení celkového stavu pacienta a rizikových faktorů

*Anamnéza - délka trvání průjmu, počet, množství, konzistence a barva stolic, krev ve stolici, křeče v břiše, nauzea a zvracení, teploty, slabost, závratě, p.o. příjem tekutin a diuréza, přidružená medikace (ATB...), dietní chyba průjmové onemocnění v rodině

Průjem G1-2 dle CTCAE v4.0. bez přidružených rizikových faktorů

Dietní opatření

- omezení vysoce osmolární stravy, vynechat potraviny s laktosou, alkohol, černá káva, tučná jídla, ovocné džusy, potenciálně nadýmavé potraviny
- dostatečná p.o. hydratace, jíst často po malých porcích (rýže, banány, suchary)

Medikamentózní terapie

- Loperamid: iniciační dávka 4mg, dále 2 mg á 4 hodiny, nebo po každé průjmové stolici, max. 6 mg pro die
- při průjmu G2 zastavit chemoterapii do úpravy stavu a zvážit redukci dávky cytostatik

Průjem G3-4 dle CTCAE v4.0 nebo G1-2 s jedním nebo více následujících rizik. faktorů

- křeče v břiše, nauzea a vracení G2 a více
- zhoršení PS
- horečka nad 38 st. C, sepse, neutropenie G3-4
- dehydratace, krev ve stolici

Zhodnocení efektu léčby po 12 – 24 hod.

Průjem progreduje G3-4 nebo G1-2 s rizikovými faktory

Průjem ustoupil

- pokračovat v dietních opatřeních a postupně zatěžovat tuhou stravou
- Loperamid možno vysadit po 12 hod. bez průjmu

*RT indukovaný průjem – pokračovat v Loperamidu v adekvátní dávce

Průjem stacionární (G1-2, bez rizikových faktorů)

- zvýšit dávkovou intenzitu Loperamidu 2 mg á 2 hod.
- podpůrně možno Hylak gtt. a Smecta plv.

*RT indukovaný průjem – p.o. ATB nejsou obecně doporučena

Zhodnocení efektu léčby po 12 - 24hod.

Průjem progreduje G3-4 nebo G1-2 s rizikovými faktory

Průjem stacionární (G1-2, bez rizikových faktorů)

- Laboratorní vyš. (KO+diff.,FW, CRP, biochemie, stolice B+C včetně vyš. na toxiny Clostridium difficile)
- fyzikální vyš., korekce vnitř. prostředí
- vysadit Loperamid a zahájit léčbu 2. linie

*Tinctura opii v dávce 10-15 gtt. á 4 hod.

*Octreotid v dávce 100-150ug s.c. 3x denně s možnou eskalací na 500ug s.c. 3x denně, CAVE – zvyšuje efekt inzulínu a PAD

- vyš. i léčba u spolupracujícího pac. v dobrém stavu možná ambulantně
- *RT indukovaný průjem – pokračovat v loperamidu v adekv. dávce

Průjem G3-4 nebo G1-2 s jedním nebo více rizikových faktorů, viz výše

- léčba za hospitalizace, monitorace vitál. funkci
- kompletní labor. vyš. (KO, FW, CRP, koagulace, biochemie včetně albuminu, CB, Ca, P, Mg v séru)
- kultivační vyš. stolice včetně toxinů clostridium difficile, u imunokompromitovaných pac. zvážit vyš. stolice na plísň, viry a parazity, pátrat po přidružených infekcích (respir., urogenit.) s cílenými odběry na mikrob. Vyš. hemokultury při TT nad 38°.
- dietní opatření, při závažném stavu převedení pac. na **totální parenterální výživu**
- i.v. hydratace a i.v. ATB (při teplotách, neutropenii, hypotenzi, krev ve stolici)

*Octreotid v dávce 100-150ug s.c. 3x denně s možnou eskalací na 500ug s.c. 3x denně nebo při závažné dehydrataci kont. i.v. 25-50ug/hod.

*RT indukovaný průjem - nasazení i.v. ATB léčby a octreotidu dopor. jen při závažných doprovodných symptomech (dehydratace, infekce).

Léčebný algoritmus akutních průjemových onemocnění po imunoterapii (irAE)

Stupeň toxicity
NCI-CTCAE v4.0

Vstupní vyšetření a léčba

Vstupní vyšetření a léčba

Stupeň 1

< 4 stolice denně
nad běžný stav
(baseline)
Asymptomatická
kolitida

Pokračování v léčbě
s imunoterapií

Vyloučení jiné příčiny (infekce,
dietní chyba, léky)
Dietní opatření (ex mléko,
projímová a tučná jídla)
Symptomatická léčba, hydratace
p.o.

**Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6
hodin)**



- Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů
- Při zhoršení: viz stupeň 2-4

Stupeň 2

4-6 stolic denně
nad baseline
Symptomatická
kolitida – křeče a
bolesti břicha,
hlen a/nebo krev
ve stolici



Přerušeni léčby s imunoterapií

Vyloučení jiné příčiny (infekce,
dietní chyba, léky)
Základní laboratorní vyšetření
Dietní opatření (ex mléko,
projímová a tučná jídla)
Symptomatická léčba, hydratace
p.o.

**Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6
hodin)**



Při zlepšení do stupně 1 nebo baseline

- Pokračování v léčbě s imunoterapií

Při přetrvávání potíží > 3 dny nebo zhoršení potíží

- Zvážit konzultaci gastroenterologa a sigmoideoskopii (krev ve stolici)
- Nasadit p.o. kortikoidy (prednison 0,5 - 1 mg/kg/den), po zlepšení postupně vysazovat po dobu 1 měsíce
- Při zlepšení do stupně 1 nebo baseline možné pokračování v léčbě s imunoterapií

Stupeň 3 a 4

7 a více stolic
denně nad
baseline,
inkontinence
stolice
Symptomatická
kolitida – vážná
nebo trvalá bolest
břicha, teplota,
ileus, známky
peritoneálního
dráždění
Život ohrožující
stav

Trvalé ukončení léčby
s imunoterapií

- Nutná hospitalizace, dle stavu na JIP, podpůrná terapie, infuze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa
- Vyloučit jinou etiologii (Clostridium difficile)
- Vyloučit střevní perforaci, ileus, sepsi
- Konzultace gastroenterologa, zvážit sigmoideoskopii
- Zahájit léčbu s i.v. kortikoidy – **metylprednisolon 1-2 mg/kg (1-2x denně) nebo ekvivalentní jiný i.v. kortikoid**
- CAVE - oportunní infekce



Zlepšení stavu do 3 dní při zavedené léčbě

- Převod na p.o. kortikoidy a při poklesu do stupně 1 zahájit jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 1 měsíce
- Kontroly u gastroenterologa
- Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží)



Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávek

- *Infliximab 5 mg/kg i.v. a pokračování v i.v. kortikoterapii
- Stav zlepšen – převod na p.o. kortikoidy a při toxicitě stupně 1 jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 1 měsíce (lépe 6-8 týdnů)
- Stav nezlepšen – možno opakovat infliximab 1x za 2 týdny nebo volit jiné imunosupresivum - mykofenolát mofetil (dávka 0,5 – 1,0 g p.o. 2x denně)
- Pokud se nedostaví léčebná odpověď - konzultace lékařů se zkušenostmi z transplantologie, spolupráce s gastroenterologem

1 ATB terapie u vysoce rizikových pacientů s průjemovým onemocněním

- jednoznačné doporučení není, každé širokospektré ATB může způsobit dysmikrobii, obecně jsou doporučovány fluorochinolony, aminoglykosidy a cefalosporiny,
- dle některých zdrojů je vhodná kombinace výše uvedených ATB s metronidazolem jako jistá forma prevence klostridiové superinfekce GIT, není však standardem
- z ATB nepodávat - klindamycin, oxacilin, ampicilin - zvyšují riziko clostridiové superinfekce

2 Léčba klostridiové kolitis

Při průkazu toxinů *Clostridium difficile* ve stolici je indikován:

Metronidazol – 500 mg každých 8 hodin, po 10 dní, toto schéma platí pro tabletové i infuzní přípravky. Vhodný jen pro nekomplikované, málo závažné kolitidy.

Vankomycin – 125 mg vankomycinu (1/4 obsahu lahvičky obsahující 500 mg antibiotika) p.o. (nestřebává se) po 6 hodinách, po 10 dní. Zvýšené dávkování (250-500 mg po 6 hodinách) se používá jen v případech, kdy není zaručeno dobré promísení vankomycinu se střevním obsahem.

Fidaxomicin – 1 tbl (200 mg) po 12 hodinách, po 10 dní, nevstřebává se z GIT, účinek tohoto antibiotika je rychlejší než účinek metronidazolu i vankomycinu

Fekální bakterioterapie („transplantace stolice“) u mnohočetných recidiv klostridiové kolitidy - před fekální bakterioterapií jsou pacienti léčeni 10-14 dní vankomycinem (125 mg 4× denně p.o.).

Při klostridiové kolitis je nutné přijmout opatření jako při nozokomiální nákaze (izolace, desinfekce) !!! Cave – kontraindikace opoidních analgetik, spasmolytik a opoidních antidiaroidů při paralytickém ileu!!!

3 Literatura

1. Benson III A.B, Ajani J.A., Catalano R.B., et. al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea, JCO Jul 15, 2004;29:2918-2926; DOI:10.1200/JCO.2004.04.132.
2. Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worthington J, et al. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer: a review article., Acta Gastroenterol Belg. 2009 Jul-Sep;72(3):289-95. Review.
3. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol 2014; 15:e447.
4. Haanen J.B.A.G., Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. No abstract available. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
6. Lakomý R, Poprach A. [Side effects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics]. Klin Onkol. 2015;28 Suppl 4:4S103-14. Review. Czech.
7. Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*, verze z 17.6.2014. Dostupné z: <http://www.infekce.cz/dpCDI14.htm>.