

# Léčebný algoritmus akutních průjemových 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 průjemité onemocnění v rodině

\*Fyzik. vyš. - TK, P, DF, stav hydratace, horečka, přidružená infekce, vyš. břicha s cílem vyloučit NPB, stav peristaltiky, vyš. per rectum

### 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: iniciální dávka 4mg, dále 2mg á 4 hodiny, nebo po každé průjemové stolici, max. 16 mg pro die**

- při průjmu G2 zastavit chemoterapii do úpravy stavu a zvážit redukcí dávky cytostatik

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

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

Zhodnocení efektu léčby po 12 - 24hod.

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 2mg 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 10-15gtt. 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)

- kulturační vyš. stolice včetně toxinů clostridium difficile, u imunokompromitovaných pac. zvážit vyš. stolice na plísňe, viry a parazity, pátrat po přidružených infekcích (respir., urogenit.) s cílenými odběry na mikrob. Vyš. hemokultury při TT nad 38st.

- dietní opatření, při závažném stavu převedení pac. na **totální parenterální výživu**

- i.v. hydratace a i.v. ATB (při teplotách, neutropenii, hypotenzii, 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 průjmových onemocnění po imunoterapii (irAE)

| Stupeň toxicity<br>NCI-CTCAE v4.0  | Vstupní vyšetření a léčba  | Další postup a follow-up  |
|--|--|---|
| <p><b>Stupeň 1</b><br/>&lt; 4 stolice denně nad běžný stav (baseline)<br/>Asymptomatická kolitida</p>  | <p><b>Pokračování v léčbě s imunoterapií</b><br/>Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky)<br/>Dietní opatření (ex mléko, projímavá a tučná jídla)<br/>Symptomatická léčba, hydratace p.o.<br/><b>Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6 hodin)</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů</li> <li>Při zhoršení: viz stupeň 2-4</li> </ul>   |
| <p><b>Stupeň 2</b><br/>4-6 stolic denně nad baseline<br/>Symptomatická kolitida – křeče a bolesti břicha, hlen a/nebo krev ve stolici</p>  | <p><b>Přerušování léčby s imunoterapií</b><br/>Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky)<br/>Základní laboratorní vyšetření<br/>Dietní opatření (ex mléko, projímavá a tučná jídla)<br/>Symptomatická léčba, hydratace p.o.<br/><b>Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6 hodin)</b></p>   | <p><b>Při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pokračování v léčbě s imunoterapií</li> </ul> <p><b>Při přetrvávání potíží &gt; 3 dny nebo zhoršení potíží</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zvážit konzultaci gastroenterologa a sigmoidoskopii (krev ve stolici)</li> <li>Nasadit p.o. kortikoidy (<b>prednison 0,5 - 1 mg/kg/den</b>), po zlepšení postupně vysazovat po dobu 1 měsíce</li> <li>Při zlepšení do stupně 1 nebo baseline možné pokračování v léčbě s imunoterapií</li> </ul>  |
| <p><b>Stupeň 3 a 4</b><br/>7 a více stolic denně nad baseline, inkontinence stolice<br/>Symptomatická kolitida – vážná nebo trvalá bolest břicha, teplota, ileus, známky peritoneálního dráždění<br/>Život ohrožující stav</p> | <p><b>Trvalé ukončení léčby s imunoterapií</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutná hospitalizace, dle stavu na JIP, podpůrná terapie, infúze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa</li> <li>Vyloučit jinou etiologii (Clostridium difficile)</li> <li>Vyloučit střevní perforaci, ileus, sepsi</li> <li>Konzultace gastroenterologa, zvážit sigmoidoskopii</li> <li>Zahájit léčbu s i.v. kortikoidy – <b>metylprednisolon 1-2 mg/kg (1-2x denně) nebo ekvivalentní jiný i.v. kortikoid</b></li> <li>CAVE - oportunní infekce</li> </ul> | <p><b>Zlepšení stavu do 3 dní při zavedené léčbě</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Převod na p.o. kortikoidy</b> a při poklesu do stupně 1 zahájit jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 1 měsíce</li> <li>Kontroly u gastroenterologa</li> <li>Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží)</li> </ul> <p><b>Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>*Infliximab 5 mg/kg i.v. a pokračování v i.v. kortikoterapii</b></li> <li>➤ <b>Stav zlepšen</b> – převod na p.o. kortikoidy a při toxicitě stupně 1 jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 1 měsíce (lépe 6-8 týdnů)</li> <li>➤ <b>Stav nezlepšen</b> – možno <b>opakovat infliximab 1x za 2 týdny</b> nebo volit jiné imunosupresivum - mykofenolát mofetil (dávka 0,5 – 1,0 g p.o. 2x denně)</li> <li>- Pokud se nedostaví léčebná odpověď - konzultace lékařů se zkušenostmi z transplantologie, spolupráce s gastroenterologem</li> </ul> |

\*Infliximab není vhodný v případě střevní perforace nebo sepse, navíc je potenciálně hepatotoxický

## **ATB terapie u vysoce rizikových pacientů s průjmovým 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

## **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 4x denně p.o.).

při klostridiové kolitis je nutné přijmout opatření jako při nozokomiální nákaze (izolace, desinfekce) !!! Cave - kontraindikace opioidních analgetik, spasmolytik a opioidních antidiaroidik při paralytickém ileu!!!

## **Literatura**

1. Benson III Al.B, Ajani J.A., Catalano R.B., et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea, JCO Jul 15, 2004;2918-2926; DOI:10.1200/JCO.2004.04.132.
2. Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worlding 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 JBAG, 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>.

**Vypracoval: MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.**

**V Brně dne 18.4.2020**