

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 průjmovité 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 průjmovité 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 průjmových onemocnění po imunoterapii (irAE)

Stupeň toxicity NCI-CTCAE v4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Vstupní vyšetření a léčba
<p>Stupeň 1 < 4 stolice denně nad běžný stav (baseline) Asymptomatická kolitida</p>	<p>Pokračování v léčbě s imunoterapií Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky) Dietní opatření (ex mléko, projímavá a tučná jídla) Symptomatická léčba, hydratace p.o. Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6 hodin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů - Při zhoršení: viz stupeň 2-4
<p>Stupeň 2 4-6 stolic denně nad baseline Symptomatická kolitida – křeče a bolesti břicha, hlen a/nebo krev ve stolici</p>	<p>Přerušeni léčby s imunoterapií Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky) Základní laboratorní vyšetření Dietní opatření (ex mléko, projímavá a tučná jídla) Symptomatická léčba, hydratace p.o. Loperamid 2 mg p.o. dlp. (á 4-6 hodin)</p>	<p>Při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pokračování v léčbě s imunoterapií <p>Při přetrvávání potíží > 3 dny nebo zhoršení potíží</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>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</p>	<p>Trvalé ukončení léčby s imunoterapií</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<p>Zlepšení stavu do 3 dní při zavedené léčbě</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávek</p> <ul style="list-style-type: none"> - *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 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 klostridiové 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.I.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, 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, Carbonnel 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>.