

Algoritmus léčby akutního průjmu 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, příjem tekutin a diuréza, přidružená medikace, dietní chyba, průjmy 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: vynechat potraviny s laktózou, alkohol, černá káva, tučná jídla, ovocné džusy, potenciálně nadýmavé potraviny, dbát na dostatek tekutin, jíst často po malých porcích (rýže, banány, suchary)

Medikamentózní terapie: loperamid: iniciační dávka 4 mg, dále 2 mg po 4 hodinách, nebo po každé průjmovité stolici, max. 16 mg za den

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

Průjem G3-4 dle CTCAE v4.0 nebo G1-2 s následujícími rizik. faktory

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

Zhodnocení efektu léčby po 12 – 24 hod.

Průjem progreduje do G3-4 nebo rizikové faktory

Průjem ustoupil

- dietní opatření a postupně zatěžovat tuhou stravou
- Loperamid možno vysadit po 12 hod. bez průjmu

*RT indukovaný průjem – pokračovat v Loperamidu

Průjem stacionární (G1-2, bez rizikových faktorů)

- zvýšit dávkovou intenzitu Loperamidu 2 mg á 2 hod. (max 16 mg za den)
- podpůrně možno Hylak gtt. a Smecta plv.

Zhodnocení efektu léčby po 12 - 24hod.

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

Průjem stacionární (G1-2, bez rizikových faktorů)

- Fyzikální a I. vyš. (KO+diff.,FW, CRP, biochemie, stolice B+C včetně vyš. na toxiny Cl. difficile)
- korekce vnitř. prostředí

vysadit loperamid a zahájit léčbu 2. linie

***Octreotid v dávce 100-150ug s.c. 3x denně až 500ug s.c. 3x denně, CAVE – zvyšuje efekt inzulinu 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 rizikovými faktory, viz výše

- léčba za hospitalizace, monitorace vitál. funkcí
- labor. vyš. (KO, FW, CRP, koagulace, biochemie včetně albuminu, CB, Ca, P, Mg v séru)
- kultivační vyš. stolice včetně toxinů Cl. difficile, u imunokompromitovaných pac. zvážit vyš. stolice na plísně, viry a parazity, pátrat po přidružených infekcích (respir., urogenit.), hemokultury při TT nad 38°C.
- 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 až 500ug s.c. 3x denně nebo při závažné dehydrataci kont. i.v. 25-50ug/hod.**

Algoritmus léčby 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 imunoterapií Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky) Dietní opatření Symptomatická léčba, hydratace 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>Přerušování léčby imunoterapií Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba, léky) Základní laboratorní vyšetření Dietní opatření Symptomatická léčba, hydratace 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 imunoterapií</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nutná hospitalizace (event.. JIP), podpůrná terapie, infúze, 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 dávky</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 - vedolizumab 300 mg i.v. (týden 0,2,6), případně mykofenolát mofetil (dávka 0,5-1g p.o. 2x denně) při současně ir-hepatitis - Pokud se nedostaví léčebná odpověď -

1 ATB terapie u vysoce rizikových pacientů s průjmovým onemocněním

- jednoznačné doporučení není, každé širokospektré ATB může způsobit dysmikrobiu, obecně jsou doporučovány, makrolidy, sulfonamidy, rifaximin
- dle některých zdrojů je vhodná kombinace výše uvedených ATB s metronidazolem jako jistá forma prevence klostridiové superinfekce GIT, není však standardem
- z ATB nepodávat - aminopeniciliny vč. inhibitorů betalaktamázy, cefalosporiny 2. a 3. generace, klindamycin, ciprofloxacin - zvyšují riziko klostridiové superinfekce
- probiotická profylaxe při ATB terapii před klostridiovou kolitidou není jednoznačně (pro nedostatek důkazů) doporučena americkými ani evropskými guidelines

2 Léčba klostridiové kolitis

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

Fidaxomicin – lékem první volby, 1 tbl (200 mg) po 12 hodinách na 10 dní, nevstřebává se z GIT, účinek tohoto antibiotika je rychlejší než účinek metronidazolu i vankomycinu, hrazen pouze za hospitalizace

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

Metronidazol – 500 mg každých 8 hodin, po 10 dní, toto schéma platí pro tabletové i infuzní přípravky. Dle posledních doporučení indikován pouze u lehkého průběhu a první ataky klostr. kolitidy.

Tigecyklin – při úplné nemožnosti perorálního příjmu, dvě dávky 100 mg po 6 hodinách a následně 50 mg po 12 hodinách i.v., případně do kombinace s fidaxomicinem u zpomalené peristaltiky

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 bariérová opatření jako při nozokomiální nákaze (izolace, desinfekce)!

CAVE – kontraindikace opioidních analgetik, spasmolytik a opioidních antidiarhoik při podezření na paralytický ileus!

3 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, 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. [Sideeffects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics]. Klin Onkol. 2015;28 Suppl 4:4S103-14. Review. Czech.
7. Beneš J, Stebel R, Musil V, et al. Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile*, verze 2022. Dostupné z: <https://infektologie.cz/DoporPostupy/DP-dg-th-CDI-2022.pdf>
8. Aktuální verze MK, kapitola 46