

Gastrointestinální toxicita protinádorové terapie

Jelínek P., Vyskočil J.
ARO, MOU, Brno



- Protinádorová léčba je zatížena vysokým množstvím nežádoucích účinků a s nimi souvisejících komplikací
- Společný jmenovatel
 - snížená obranyschopnost
 - agresivita terapie

- Ohrožení života
- Přerušení nebo oddálení další onkologické terapie - horší prognoza
- Psychologický dopad - úzkost, deprese a sociální izolace
- Ekonomický dopad - významně přispívá k nárůstu nákladů na léčbu

Slizniční toxicita



- Častá a nezřídka i fatální komplikace protinádorové terapie
- Typicky u pokročilého typu nádorového onemocnění
- Chemotherapy-induced diarrhea (CID).
- Incidence CID je 50 - 80% v závislosti na charakteru léčby.

- Postižení sliznice GIT jako nežádoucí účinek terapie onkologické léčby
- Široká škála závažnosti - mukositida až těžký průjem
- Intenzivní péče - postižení tenkého nebo tlustého střeva

- Stále je předmětem výzkumu
- Rozmanitá - v závislosti na léčebné modalitě

Irinotekan



- Bezprostřední typ průjmu
- Pozdní typ průjmu

Irinotekan - bezprostřední typ



- Souvisí s cholinergním účinkem
- Do 30 min po aplikaci cytostatika
- Spojen s dalšími cholinergními příznaky
- Dobrá reakce na atropin

Irinotekan - pozdní typ



- Průjem nastupující po 24 hodinách od aplikace cytostatika
- Závažnější z hlediska ovlivnění další protinádorové terapie
- Irinotecan je metabolizován na 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38) a na SN38-glucuronid (SN38G)
- Jak SN-38 tak SN-38G jsou vylučovány močí a žlučí.
- Oba metabolity nacházející se ve střevním lumen jsou odpovědné za irinotecanem navozenou CID.

Irinotekan - pozdní typ



- Diskutované příčiny postižení irinotekanem:
 1. Volný SN38 ve střevním lumen vede k přímému poškození mukosy s vodní a elektrolytovou malabsorpací a slizniční hypersekrecí (potvrzeno na krysách).
 2. Narušení rovnováhy střevní mikroflory s důsledkem přerůstání jiných druhů bakterií

- Fluoropyrimidiny či inhibitory tyrozikináz
 - jde podle aktuálních výzkumů o blokádu mitotického cyklu se snížením podílu vilozních enterocytů a povrchu resorbční oblasti
- Radioterapie
 - poškozuje enterocyty i v malých dávkách a může se objevit i při radioterapii cílené například na L páteř

- Ipilimumab
- Odlišná patofyziologie vzniku kolitidy
- Nepřiměřená autoimunní odpověď po bloádě inhibice cytotoxických lymfocytů (CTLA-4).

- Průjem - od několika řídkých stolic denně až po obraz těžké kolitidy.
- Dehydratace, iontová dysbalance a obraz hypovolemického šoku
- Rozvoj reaktivní paralýzy GIT přecházející do obrazu toxického megakolon
- Vysoké riziko bakteriální translokace a rozvoje sepse, která v těchto případech bývá fatální.

Problémy:



- 1. Dehydratace
- 2. Prohloubení malnutrice - další zhoršení obranyschopnosti
- 3. Narušení slizniční bariéry - translokace - sepse

Klasifikace závažnosti CID



- 1. stupeň: méně než 4 stolice za den
- 2. stupeň: 4 - 6 stolic za den - lze zvládnout perorálním příjmem tekutin v domácím prostředí
- 3. stupeň: 7 a více stolic denně, inkontinence, vyžaduje hospitalizaci s nitrožilním hrazením ztrát
- 4. stupeň: oběhové selhání ohrožující život

Terapie



- Intenzivní péči vyžadují pacienti počínaje 3. stupněm
- Nefarmakologický postup
- Farmakologická terapie
- Podpůrná terapie

Nefarmakologické postupy



- V úvodu terapie mírné formy CID
- Dietní úprava - vyloučení potravin obsahujících laktosu
- Důsledná perorální rehydratace
- BRAT dieta (banán, rýže, ananas, toast)
- Příjem potravy v malých a častějších porcích

Farmakologické postupy



- Octreotid - syntetický analog somatostatinu
 - snižuje sekreci řady hormonů (např. vazoaktivní střevní peptid)
 - redukuje sekreci tekutin

- Loperamid
 - opioid, snižující střevní motilitu
 - úvodní fáze (2. stupeň)
 - max 48 hod - riziko tox. megakolon
 - inic.d. 4 mg, pak 2 mg á 4 h nebo po každé neformované stolici
 - max. 16 mg/d

Farmakologické postupy



- ATB - v případě rozvoje sepse
- Jednoznačné dop. není - každé širokospektré ATB může způsobit dysmikrobii
- obecně jsou doporučovány fluorochinolony, aminoglykosidy a cefalosporiny,

Podpůrná terapie



- Zajištění kvalitního žilního přístupu ideálně centrálního
- Rehydratace
- Plná parenterální výživa
- Korekce vnitřního prostředí

Léčebný protokol MOU



- Počínaje 3. stupněm jsou pacienti hospitalizováni na lůžku intenzivní péče
- Rehydratace
- Parenterální výživa
- Octreotid - buď jako bolus sc/iv 3x denně po v dávce 100-150mg nebo u těžších stavů kontinuálně i.v. v dávce 25-50 mg/hod.

Léčebný protokol MOU



- V případě imunopatologické etiologie vzniku kolitidy - prednison v dávce 1mg/kg
- Postupné snižování dávky dle efektu a závažnosti.
- Vzhledem k tomu, že většina pacientů s kolitidou současně splňuje kritéria neutropenické sepse, je nezbytnou součástí antibiotická terapie (tazocin+gentamycin + metronidazol)

Léčebný protokol MOU

Léčebný algoritmus akutních průjmovitých onemocnění způsobených onkologickou léčbou – chemoterapie, radioterapie

Zhodnocení celk. stavu pacienta a rizikových faktorů

*anamn. - délka trvání průjmu, počet, množství, konzistence a barva stolice, krev ve stolici, křeče v břiše, nauzea a zvracení, teploty, slabost, závratě, p.o. příjem tekutin a diureza, přidružená medikace (ATB...), dietní chyba, průjmovitá onem. v rodině
*fyzik. vyš. - TK, P, DF, stav hydratace, horečka, přidružená inf., vyš. břicha s cílem vyloučit NPB, stav peristaltiky, vyš. p. rectum

Průjem G1-2 dle NCI, bez přidružených rizikových faktorů

Dietní opatření

- omezení vysoce osmolární stravy, vynechat potraviny s laktosou, alkohol, čemá, 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 až 4hod. nebo po každé neformované stolici, max. 16mg pro die
- při průjmu G2 zastavit chemoterapii do úpravy stavu a zvážit redukci dávky cytostatik

Zhodnocení efektu léčby po 12 – 24hod..

Průjem ustoupil

- pokračovat v dietních opatřeních a postupně pac. zatěžovat tuhou stravou
- Loperamid možno vysadit po 12 hod. bez průjmu
* **RT induk. průjem** - pokračovat v Loperamidu v adekvátní dávce

Průjem stacionární (G1-2 dle NCI), bez rizikových faktorů

- zvýšit dávkovou intenzitu **Loperamidu** 2mg až 2hod.
- nasadit p.o. **ATB** (př. fluorochinolony), podpůrně možno Hylac gtt. a Smecta plv.
* **RT induk. průjem** - p.o. ATB nejsou obecně dop.

Zhodnocení efektu léčby po 12 – 24hod..

Průjem ustoupil

- pokračovat v dietních opatřeních a postupně pac. zatěžovat tuhou stravou
- Loperamid možno vysadit po 12 hod. bez průjmu
* **RT induk. průjem** - pokračovat v Loperamidu v adekvátní dávce

Průjem stacionární (G1-2 dle NCI), bez rizikových faktorů

- laboratorní vyš. (KO+diff., FW, CRP, biochemie, stolice B+C včetně vyš. na toxiny Clostridium difficile)
- fyzikální vyš., korekce vnitr. prostředí
- vysadit Loperamid a zahájit **léčbu II. linie**
* **Tinctura opii** - 10-15gtt. až 4hod.
* **Ocreotid** 100-150ug s.c. 3 x denně s možnou eskalací dávky na 500ug s.c. 3 x denně, **CAVE** - zvyšuje efekt inzulínu a PAD
- vyš. i léčba u spolupracujícího pac. v dobrém stavu možná ambulantně
* **RT induk. průjem** - pokračovat v Loperamidu v adekv. dávce, při nedostateč. efektu Tinctura opii

Průjem G3-4 dle NCI nebo G1-2 s jedním nebo více následujícími rizik. faktory

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

Průjem progreduje (G3-4 dle NCI nebo G1-2 s rizikovými faktory)

Průjem progreduje (G3-4 dle NCI nebo G1-2 s rizik. faktory)

Průjem G3-4 dle NCI nebo G1-2 s jedním nebo více následujícími rizik. faktory, viz. výše

- léčba za hospitalizace, monitorace vitál. funkcí
- kompletní labor. vyš. (KO, FW, CRP, koagulace, biochemie včetně albuminu, CB, Ca, P, Mg v séru)
- kulturní vyš. stolice včetně toxinů Clostridium difficile, u imunokompromitovaných pac. zvážit vyš. stolice na plísň, vřvy 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
- **Lv. hydratace** a * **ATB** (př. fluorochinolony)
- **Ocreotid** v dávce 100-150ug s.c. 3x denně s možnou eskalací na 500ug s.c. 3x denně nebo při závažné dehydrataci kont. Lv. 25-50ug/hod.
* **RT induk. průjem** - nasazení i.v. ATB léčby a ocreotidu dopor. jen při závažných doprovodných symptomech (dehydratace, infekce).

- Predikce
- Včasnost
- Konzultace oš. lékaře
- <https://www.mou.cz/>
- pro odborníky

**„Byl by stvořen svět, kdyby se
jeho stvořitel bál komplikací?“**

George Bernard Shaw

Děkuji za pozornost

