

Prevence

Farmakologická profylaxe CRD není až na výjimky (irinotekan, neratinib) standardně doporučována. Stanovení genotypu některých enzymů asociovaných s vyšším rizikem průjmu před zahájením léčby se rutinně provádí u enzymů UGT (irinotekan), DPYD (fluoruracil, kapecitabin, tegafur) u ostatních v českém prostředí výjimečně (TPMT 6-merkaptopurin, thioguanin, CYP, PgP, popř. další). Terapeutické monitorování hladin onkologických léčiv v ČR není více rozšířeno (až na výjimky jako je methotrexát), přestože např. u mnoha molekul cílené léčby je prokázán vztah mezi hladinami a léčebnou odpovědí/toxicitou (např. imatinib, sunitinib, pazopanib a některé další) (15).

Management CRD

Management CRD zahrnuje nefarmakologická a farmakologická opatření. Součástí je průběžné a opakované hodnocení efektu léčby, vyloučení významné objemové deplece nebo jiných rizikových faktorů, které by vyžadovaly cílenou intervenci. Jako **nekomplikovaný** je označován průjem G1/2 při absenci středních/závažných abdominálních křečí, bez nauzey/zvracení závažnosti $\geq$ G2, bez sníženého performance statu (PS), zjevného krvácení a dehydratace. Tito pacienti mohou být léčeni primárně v domácím prostředí. Indikována je orální rehydratace a antidiarika (obvykle loperamid). Dietní opatření zahrnují vyloučení některých tekutin a potravin (mléčné výrobky, kořeněné potraviny, alkohol, nápoje s obsahem kofeinu, potraviny s vysokým obsahem vlá-

niny či tuku, některé džusy – švestkový, pomerančový, nejsou vhodné čerstvé ovoce a zelenina). Vysazují se léčiva či potravní doplňky, které mohou průjem vyvolat či precipitovat. Vhodné jsou např. banány, rýže, suché těstoviny, jablečné pyré, toust (16). **Komplikovaný** je průjem G3/4 nebo průjem G1/2 za přítomnosti středních/závažných abdominálních křečí, nauzey/zvracení stupně $\geq$ G2, zhoršeného performance statu (PS), horečky, sepse, neutropenie, zjevného krvácení nebo dehydratace. Zpravidla je nutná hospitalizace, agresivní léčba, pečlivý monitoring a další došetřování. Z farmakologických opatření je podávána intravenózní rehydratační terapie, hradí se elektrolyty, při neúčinnosti loperamidu/opioidů se aplikuje oktreotid, podávají se antibiotika, pokud jsou indikována. Dle okolností mohou být indikována další klinická, laboratorní (biochemická a mikrobiologická) či zobrazovací vyšetření.

Management onkologické léčby při výskytu průjmu

Pro mnohá léčiva je v SPC uveden postup korekce dávkování při různých typech a stupních toxicity, pro různé typy režimů, monoterapii či kombinované režimy nebo i typ výskytu (první, opakovaný). Jednotlivá zdravotnická zařízení mají zpravidla zpracována vlastní interní postupy/doporučení pro používané léčebné režimy. Obecně lze říci, že u nekomplikovaného průjmu G1 nebo G2 obvykle není nutné léčbu přerušit, průjem se řeší podle zásad uvedených výše a pokračuje se ve stejném, případně redukováném dávkování. Při průjmu závažnosti $\geq$ G3 se léčba přeruší, dokud nedojde k jeho zmírnění ($\leq$ G2) či návrat k normě a dále lze

Tab. 4. Modifikace dávkování při výskytu průjmů po irinotekanu (17)

kolorektální karcinom, monoterapie				kolorektální karcinom, kombinovaný režim	
grade	během cyklu	na začátku dalších cyklů léčby (po adekvátním zotavení), v porovnání s počáteční dávkou v předchozím cyklu		během cyklu	na začátku dalších cyklů léčby (po adekvátním zotavení), v porovnání s počáteční dávkou v předchozím cyklu
	režim 1x týdně	režim 1x týdně	režim 1x za 3 týdny		
G1	stejná dávka	stejná dávka	stejná dávka	pozdržet dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom pokračovat stejnou dávkou	stejná dávka
G2	$\downarrow$ o 25 mg/m ²	stejná dávka	stejná dávka	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 1 stupeň*	stejná dávka
G3	vynechat dávku dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G2, potom $\downarrow$ o 25 mg/m ²	$\downarrow$ o 25 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 1 stupeň*	$\downarrow$ o 1 stupeň*
G4	vynechat dávku dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G2 potom $\downarrow$ o 50 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 2 stupně*	$\downarrow$ o 2 stupně*

Pečlivý monitoring pacienta a promptní léčba; může být potřeba podání elektrolytů, tekutin. Při výskytu průjmu nepodávat diuretika, laxancia. Pac. by měl mít loperamid vždy u sebe pro případ výskytu opožděného průjmu. Pozdržet irinotekan (režim 1x týdně) dokud nedojde k návratu k normě po nejméně 24 h (bez antidiaroiik).

*příklad stupňovité redukce dávkování – kolorektální karcinom, metastatický, režim FOLFIRI: 180 mg/m² (normální dávka) $\rightarrow$ 150 mg/m² $\rightarrow$ 120 mg/m² $\rightarrow$ event. další snížení o cca 20 %

Tab. 5. Modifikace dávkování při výskytu průjmů/kolitidy po alpelisibu (18)

závažnost	opatření
G1	Není nutná korekce dávkování; zahájit léčbu průjmu, monitoring.
G2	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat stejnou dávkou. Po rekurentním $\geq$ G2 průjmu $\rightarrow$ přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat dávkou redukovanou o jednu úroveň*. Zahájit/intenzifikovat léčbu průjmu, monitoring. Zvážit další léčebné modalitty (enterálně působící a/nebo systémové kortikosteroidy).
G3	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat dávkou redukovanou o jednu úroveň*. Zahájit/intenzifikovat léčbu průjmu, monitoring. Zvážit další léčebné možnosti (enterálně působící a/nebo systémové kortikosteroidy).
G4	Permanentní ukončení léčby.

Vhodná jsou dietní opatření, viz část nekomplikovaný průjem.

*Úroveň redukce dávkování (karcinom prsu): 300 mg/den (normální dávka) $\rightarrow$ 250 mg/den $\rightarrow$ 200 mg/den $\rightarrow$ definitivní vysazení.