

# Priporočila za obravnavo diareje ob sistemskem onkološkem zdravljenju

Nežka Hribernik in Martina Reberšek

Diarejo definiramo kot pogosto odvajanje redkega, neformiranega ali vodenega blata več kot trikrat v 24 urah. Je eden izmed najpogostejših neželenih simptomov, s katerimi se srečujejo onkološki bolniki. Diareja lahko vodi v dehidracijo, elektrolitske in metabolne motnje, ledvično odpoved, v hudih oblikah tudi v hemodinamsko nestabilnost, ki zahteva hospitalizacijo. Ovira lahko nemoten potek specifičnega onkološkega zdravljenja z vplivom na kvaliteto življenja bolnikov, zmanjšano complianco za zdravljenje in krajše preživetje. Splošna priporočila za obravnavo diareje ob onkološkem zdravljenju so bila prvič objavljena leta 1998, dopolnjena in prilagojena so izšla leta 2004 v reviji *Journal of Clinical Oncology* (1). Zaenkrat še ni posodobljenih, mednarodno sprejetih navodil. Prispevek povzema priznana in splošno sprejeta priporočila, z razlikovanjem obravnave diareje ob zdravljenju s citostatiki in tarčnimi zdravili.

## Etiologija diareje pri onkoloških bolnikih

Možni vzroki za pojav diareje pri onkološkem bolniku so številni. Pogosto je vzrok v prejetem sistemskem zdravljenju (ki vključuje tako citostatike kot tarčna zdravila), radioterapija, boleznin presadka proti gostitelju (graft versus host disease – GVHD), operativni posegi gastrointestinalnega trakta, okužbe, slabše splošno stanje bolnika in s tem večja dovzetnost za okužbe (1,2,3). Nenazadnje pa je vzrok lahko sama rakava bolezen.

## Pogostost diareje ob sistemskem zdravljenju

Diareja ob prejetem citostatikom se pojavi kar v 50-80% (stopnja 3-5 v 30%), pogostost je odvisna od sheme zdravljenja (2,3). Najpogosteje se pojavlja ob shemah s fluoropirimidini in z irinotekanom. Tudi pri zdravljenju s tarčnimi zdravili je diareja pogost neželen pojav (v 60%), vendar je le-ta večinoma nižje stopnje. (4) Tabela 1 prikazuje pogostost diareje višje stopnje pri nekaterih vrstah sistemskega zdravljenja.

## Patofiziologija nastanka diareje ob sistemskem onkološkem zdravljenju

V nastanek diareje vodijo različni mehanizmi. Klasičen mehanizem vključuje neposredno toksično okvaro sluznice ter posredno okvaro sluznice preko vpliva zdravil na celični cikel. Zaustavi se mitotična kriptična celica, zmanjša se število zrelih enterocitov, ki ne zmorejo več absorbirati vse tekočine, kar vodi v diarejo(2).

Irinotekan zaradi svoje strukturne podobnosti acetilholinu deluje na parasimpatične ganglije v steni črevesa in lahko povzroči poleg klasično pogojene diareje tudi holinergično

**Tabela 1:** Pogostost diareje stopnje 3 in 4 pri nekaterih vrstah sistemskega zdravljenja

Terapija	Diareja (stopnja 3 in 4)	
	Monoterapija	Kombinirana terapija
5-FU (bolus)	32%	26% XELIRI
5-fluorouracil	6-13%	25-28% IFL
irinotekan	16-22%	11-14% FOLFIRI
kapecitabin	11%	
taksani	4%	14% docetaxel+kapecitabin
antiEGFR-monoklonalna protitelesa	1-2%	15% cetuximab+FOLFIRI
antiEGFR-TKI	6-14%	13% lapatinib+kapecitabin 15% lapatinib+paklitaxel
lapatinib	1.3%	
pertuzumab	3%	
afatinib	14.4%	
trastuzumab	3.7%	
pazopanib	<4%	
mTOR inhibitorji	1-4%	
sorafenib/sunitinib	2-8%	
dabrafenib	1%	
vemurafenib	5-6%	
MEK inhibitorji	4%	
bevacizumab	3.9- 6.7%	
Ziv- aflibercept	19%	
imatinib	1%	
regorafenib	7%	
ipilimumab	8-23%	

**posredovano diarejo.** Le-ta je lahko akutna, v sklopu akutnega holinergičnega sindroma z začetkom nekaj ur po infuziji, ali pa zapoznela, ki se lahko pojavi tudi do 5 dni po infuziji. Ipilimumab, biološko zdravilo za zdravljenje metastatskega melanoma, se vpleta v imunski sistem in preko aktivacije T limfocitov povzroča **imunsko pogojeno diarejo** (2,3,5).

Zaradi pogostih **genetskih polimorfizmov encimskih poti**, ki po pomembne pri metaboliziranju nekaterih citostatikov, lahko pride do kopičenja metabolitov in zvišane toksičnosti. Zato so bolniki z zmanjšano izraženostjo encimov, kot sta dihidropirimidinska dehidrogenaza in timidilatna sintetaza, toliko bolj ogroženi za diarejo višje stopnje ob prejetem fluoropirimidinov (1,2,3).

**Obravnavo diareje ob zdravljenju s citostatiki**

Pred odločitvijo o načinu zdravljenja diareje najprej opredelimo stopnjo oziroma »gradus« le- te po CTCAE kriterijih (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (6). Stopnje diareje po CTCAE kriterijih so navedene v tabeli 2. Pri oceni stopnje upoštevamo število odvajanj blata dnevno, formiranost blata, vpliv na dnevne aktivnosti in spanje. Ocenimo tudi splošno stanje bolnika ter dodatne dejavnike tveganja, kot so dehidriranost, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu in krči, oslabelost, nevtropenija (1,2,3,4).

Glede na simptome in znake ločimo nezapleteno in zapleteno diarejo ob sistemskem onkološkem zdravljenju, kar je vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnika. Shematski prikaz obravnave diareje je prikazan v tabeli 3.

Stopnjo diareje 1 ali 2 brez drugih težav obravnavamo kot nezapleteno diarejo. Pristopimo tako z nefarmakološkimi kot s farmakološkimi ukrepi. Bolnikom svetujemo dietni režim.

Uživajo naj hrano, kot je npr. riž, jabolčna kaša, prepečenec, banane, izogibajo naj se mastni, začinjeni in cvrti hrani, mleku in hrani, bogati z vlakninami. Potrebna je zadostna hidracija, 3 do 4 litre tekočine dnevno, nekaj tekočine naj vsebuje sladkor ali sol (3,4,7). V obravnavo bolnika je vključen tudi tim za prehransko svetovanje. V kolikor so priporočena posebna navodila glede prehrane oziroma določene vrste hrane za specifično onkološko zdravilo, mora onkolog, ki to zdravilo predpiše, bolnika posebej na to opozoriti in zapisati v pisna navodila bolniku za domov.

V primeru diareje stopnje 2 je potrebno prehodno prekiniti specifično onkološko sistemsko zdravljenje do prenehanja simptomov, v nadaljevanju zdravljenja se odločamo o znižanju doze citostatika oziroma tarčnega zdravila.

Kot prvo linijo farmakološkega zdravljenja uporabljamo loperamid, ki je močan antidiaroič, učinkuje na več različnih mehanizmih gastrointestinalne poti, med drugim tudi na opi- atne receptorje mezenteričnega plexusa. Začetna doza je 4 mg, sledi 2 mg ob vsakem tekočem odvajanju blata oziroma 2 mg na 4 ure, do maksimalnega odmerka 16 mg dnevno. Z loperamidom prekinemo, ko bolnik 12 ur ne odvaja tekočega blata. Če po 24 urah ni izboljšanja, intenziviramo odmerek loperamida na 2 mg na 2 uri in uvedemo antibiotično terapijo. Če diareja kljub temu po 24 urah še vedno vztraja, je potrebna hospitalizacija, dodatna evalvacija in razširjena diagnostika, ki vključuje pregled krvi, pregled blata na patogene bakterije in viruse, slikovno diagnostiko. Prekinemo z loperamidom in nadaljujemo z drugo linijo farmakološkega zdravljenja, z oktreatidom. Oktreatid je sintetični dolgo delujoči analog somatostatina, ki zmanjša sekrecijo gastroin- testinalnih hormonov, zmanjša sekrecijo vode in zviša njeno absorpcijo. Priporočena začetna doza je 100 do 150 mcg s.c., trikrat dnevno. Kot drugo linijo antidiaroičkov uporabljamo tudi tinkturo opija (10 mg/ml morfina, 10-15 kapljic/3-4 ure), budezonid (3x3 mg/dan), v kliničnih raziskavah preučujejo tudi korist uživanja protivnetnih zdravil in probiotikov.

**Tabela 2:** Stopnje diareje po CTCAE kriterijih (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 5
≤ 4 odvajanja blata dnevno več kot običajno	4-6 odvajanj blata več kot običajno; ne moti dnevnih aktivnosti	7 ≥ odvajanj blata dnevno kot običajno, inkontinenca; motnje dnevnih aktivnosti	Življenje ogrožajoče stanje, hemodinamska nestabilnost	Smrt

Zapletena diareja vključuje diarejo stopnje 1 in 2 s pridruženim enim ali več znakov ali simptomov, kot so krči, slabost in bruhanje, slabše splošno stanje bolnika, febrilno stanje, nevtropenija, dehidracija, sepsa, krvavitev, ter vsako diarejo stopnje 3 ali 4. Obravnava bolnika z zapleteno diarejo sodi v hospitalno obravnavo zaradi nadzora in primerne nadomeščanja tekočin in elektrolitov, uvedbe parenteralne antibiotič- ne terapije in po potrebi dodatne diagnostike. Kot antidiaroič se kot prvo izbiro priporoča oktreatid, loperamid se namreč pri zapleteni diareji v kliničnih raziskavah ni izkazal za dovolj učinkovitega. Specifično onkološko sistemsko zdravljenje prekinemo do prenehanja vseh simptomov in znakov, ob ponovni uvedbi je potrebno citostatik oz. tarčno zdravilo uvesti v znižanem odmerku, primeru diareje stopnje 3 in 4 zdravljenje zaključimo (1,3,4).

**Tabela 3:** Shema obravnave diareje ob zdravljenju s citostatiki glede na simptome in znake

NEZAPLETENA	ZAPLETENA
– stopnja 1 in 2, brez drugih težav	– stopnja 1 in 2 + krči, slabost, bruhanje ↓PS, ↑TT, ↓N, dehidracija, krvavitev; – stopnja 3 in 4
– dieta + loperamid – če po 24h ni izboljšanja, višji odmerek loperamida + ATB – če po 24h intenzivne terapije ni izboljšanja – evalvacija, razširjena laboratorijska diagnostika – oktreatid, tinktura opija, budezonid – i.v. hidracija	– i.v. hidracija, korekcija elektrolitskih motenj – oktreatid – antibiotik (širokospektralni)

PS: splošno stanje bolnika, TT: telesna temperatura, ATB: antibiotik, N: nevtrofilni granulociti

### Obravnava diareje ob zdravljenju s tarčnimi zdravili

V onkologiji smo priča hitremu razvoju novih tarčnih zdravil. Poleg velike učinkovitosti ta vrsta zdravljenja večkrat povzroči številne neželene učinke, med drugim prav diarejo. Pogostost, stopnja in vzrok diareje se razlikujejo glede na tarčno zdravilo. Le-ta je večinoma nižje stopnje, vendar dolgotrajnejša. Mehanizmi nastanka še niso docela poznani, vemo pa, da so specifično drugačni od mehanizmov diareje pri zdravljenju s klasičnimi citostatiki. Predvideva se, da se v nastanek vključeni različni mehanizmi: sekrecijski (npr. večina anti-EGFR tarčnih zdravil), direktno ishemično okvaro sluznice (npr. sorafenib) ali imunsko-posredovan (npr. ipilimumab). Pogostost diareje 3 in pri nekaterih tarčnih zdravilih je prikazana v tabeli 1. Zaenkrat še ni izoblikovanih posebnih specifičnih smernic za obravnavo diareje ob zdravljenju s tarčnimi zdravili. Priporočila za obravnavo bolnikov z neza-

pleteno in zapleteno diarejo ob tarčnih zdravilih so enaka kot pri diareji ob sistemskem onkološkem zdravljenju. Loperamid ostaja prvo zdravilo izbora zdravljenja diareje ob zdravljenju s tarčnimi zdravili (4).

Določeni mehanizmi delovanja novejših zdravil zahtevajo drugačno obravnavo diareje. Tak primer je na področju imunoterapije zdravljenje z že omenjenim ipilimumabom. Ipilimumab je monoklonsko protitelo proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu (anti-CTLA-4) za zdravljenje metastatskega melanoma. S svojim vplivom na imunski sistem lahko povzroči imunsko-posredovan enterokolitis, ki v primeru diareje stopnje 3 in 4 zahteva zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov. Obravnava takega bolnika sodi v specializirano ustanovo (4,5).

### ***Obravnava diareje ob zdravljenju s sistemsko terapijo v kombinaciji z radioterapijo***

Radioterapija medenice in trebuha pogosto povzroči akutni enteritis z diarejo in krči v trebuhu. Incidenca diareje ob obsevanju teh področij je v 50%, ob konkomitantni kemoterapiji pa je odstotek še višji. Simptomi in znaki se običajno pojavijo drugi do tretji teden od začetka obsevanja. Loperamid je standardna terapija pri nezapleteni diareji in je učinkovita pri večini bolnikov. V primeru vztrajanja diareje po dveh dneh terapije z loperamidom z le-tem nadaljujemo in ne prehajamo na drugo linijo antidaroidov. Ob zapleteni diareji so priporočila enaka kot pri diareji ob sistemskem onkološkem zdravljenju (1). Zdravljenje diareje po obsevanju vodi radioterapevt onkolog.

### **Profilaktična terapija diareje**

Na področju preventive diareje ob sistemskem onkološkem zdravljenju so objavili malo kliničnih raziskav. Preučevali so vlogo profilaktičnega jemanja aktivnega oglja, alkalizacije gastrointestinalnega trakta in uživanja probiotikov. Kljub nakazani dobrobiti zdravljenja diareje z le- temi pa še ni sprejete standardnega pristopa preventive diareje. Pričakujemo dodatne klinične raziskave za natančnejšo opredelitev (2).

### **Zaključek**

Diareja ob sistemskem onkološkem zdravljenju je pogost neželen učinek, ki bistveno vpliva na kvaliteto življenja in na samo preživetje onkoloških bolnikov. Obravnava diareje je odvisna od tega ali gre za zapleteno ali nezapleteno diarejo. Osnova zdravljenja nezapletene diareje so nefarmakološki pristopi v kombinaciji z loperamidom, ki je zdravilo prvega izbora. Bolniki z zapleteno diarejo sodijo v hospitalno obravnavo zaradi agresivnejšega zdravljenja z oktreetidom, antibiotiki in primernem nadomeščanju tekočin. Določena novejša tarčna zdravila zahtevajo bolj specifično obravnavo diareje. Potrebne bodo še nadaljnje klinične raziskave za boljše obravnavo in morebitno preventivno zdravljenje diareje ob sistemskem onkološkem zdravljenju.

### **Viri:**

1. Benson III AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918-2926.
2. Krishnamurthi SS. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. UpToDate. Dosegljivo 24.06.2014 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
3. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2(1):51-63.
4. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(2):165-79.
5. Ipilimumab: Drug information. Lexicomp. 2014. UpToDate. Dosegljivo 24.06.2014 s spletne strani: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
6. CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events–CTCAE v4.03:2010.
7. Borštnar S, Bernot M, Čufer T, et al. V: Pajk B (ur.). Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka. Kaj morate vedeti? Onkološki inštitut, 2010;51-52.