

Protocollo assistenziale: tossicità gastrointestinale Diarrea e colite

Valutazione

Osservazione:

- Il paziente appare debole?
- Il paziente ha perso peso?
- Il paziente appare disidratato?
- Il paziente appare sofferente?

Ascolto:

- Quantità e qualità dei movimenti intestinali (ad es. variazione/aumento della frequenza rispetto al valore basale): diarrea morbida o liquida; feci scure o con sangue; o feci che galleggiano
- Febbre
- Dolore addominale o crampi
- Maggiore spossatezza
- Mal di stomaco, nausea o vomito
- Gonfiore/aumento del gas
- Diminuzione dell'appetito o avversioni alimentari

Riconoscimento:

- Anomalie biochimiche/ematologiche sierologiche
- Causata da eventi infettivi vs avversi immuno-correlati
- Segni peritoneali di perforazione intestinale (ad es. dolore, indolenzimento, gonfiore)

Classificazione della tossicità

Diarrea (aumento della frequenza; feci molli, voluminose o liquide)

Livello 1 (Lieve)

- Aumento di <4 evacuazioni/giorno rispetto al valore basale
- Lieve aumento della produzione dalla stomia rispetto al valore basale

Livello 2 (Moderato)

- Aumento di 4–6 evacuazioni/giorno rispetto al valore di riferimento
- Moderato aumento della produzione dalla stomia addominale rispetto al valore basale
- Limitazione delle attività quotidiane strumentali

Livello 3 (Grave)

- Aumento di ≥7 evacuazioni/giorno rispetto al valore basale; incontinenza
- Ricovero indicato
- Grave aumento della produzione dalla stomia rispetto al valore basale
- Limitazione delle attività quotidiane per la cura di sé

Livello 4 (Potenzialmente letale)

- In pericolo di vita (ad es. perforazione, sanguinamento, necrosi ischemica, megacolon tossico)
- È richiesto un intervento urgente

Livello 5 (Morte)

Colite (infiammazione del rivestimento intestinale)

Livello 1 (Lieve)

- Asintomatico; solo osservazioni cliniche o diagnostiche; intervento non indicato

Livello 2 (Moderato)

- Dolore addominale; sangue o muco nelle feci

Livello 3 (Grave)

- Forte dolore addominale; segni peritoneali; intervento medico indicato

Livello 4 (Potenzialmente letale)

- Potenzialmente letale (ad es. collasso emodinamico); indicato un intervento urgente

Livello 5 (Morte)

Gestione (comprese indicazioni preventive)

Strategia generale:

- Escludere eziologie infettive, non infettive, correlate alla malattia
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni
- Individuare le barriere all'aderenza

Livello 1 (Lieve)

- Può continuare l'immunoterapia
- Considerare loperamide

Modifiche alla dieta (molto importanti):

- Seguire una dieta leggera; ridurre fibre, frutta/verdura cruda, carni rosse, grassi, latticini, olio, caffeina, alcool, zucchero
- Assicurare un'adeguata idratazione

Livello 2 (Moderato)

- Inviare un campione di feci per test *C difficile*, coltura, cisti e parassiti.
- A seconda della disponibilità istituzionale, considerare la lattoferrina/calprotectina fecale
- Considerare consulenza gastroenterologica (per sigma/colonscopia/endoscopia)
- Prendere in considerazione la TC addominale/pelvica (con contrasto)
- Immunoterapia da interrompere fino al ritorno al Livello ≤1 o al valore di riferimento del paziente (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)
- Prendere in considerazione antidiarroici: Imodium® (loperamide) o Lomotil® (difenossilato/atropina)
- Se i sintomi gastrointestinali superiori o inferiori persistono > 5 giorni
 - o Iniziare steroidi per via orale* (prednisone 1 mg/kg/giorno o equivalente)
 - o Dopo il controllo dei sintomi, verrà avviato un decalage di steroidi* di 4 settimane
 - o In caso di nessuna risposta ai corticosteroidi* in 3 giorni, trattare come steroido*-refrattario (vedere le raccomandazioni specifiche ai Livelli 3/4)
- L'immunoterapia deve essere interrotta se i sintomi di livello 2 persistono per ≥6 settimane (ipilimumab) o ≥12 settimane (pembrolizumab, nivolumab) o per incapacità di ridurre la dose di steroidi* a ≤7,5 mg (ipilimumab) o ≤10 mg di prednisone o equivalente (pembrolizumab, nivolumab) entro 12 settimane

Modifica della dieta:

- Seguire dieta leggera povera di fibre, residui e grassi (dieta BRAT [banane, riso, salsa di mele, toast])
- Diminuire fibre, frutta e verdura cruda, carni rosse, grassi, latticini, olio, caffeina, alcool, zucchero
- Assicurare un'adeguata idratazione
- Evitare lassativi o emollienti delle feci
- Arricchire lentamente la dieta mentre gli steroidi vengono *ridotti a basse dosi e valutare la presenza di feci molli o liquide per diversi giorni o più
- Steroidi* da scalare lentamente per almeno 4 settimane

Sintomi (moderati) persistenti o recidivanti con diminuzione graduale steroidea*

- SI consideri consulenza gastroenterologica per eventuali scansioni per immagini
- Steroidi* ev da iniziare a 1 mg/kg/giorno
- Continuare immunoterapia fino a ≤ Livello 1
- Controllare i sintomi, poi la diminuzione graduale degli steroidi* nell'arco di 4 settimane
- Una diarrea ricorrente è più probabile al riavvio del trattamento

Livello 3/4 (Grave o pericoloso per la vita)

- Insorgenza:
 - o Modifica continua della dieta, antidiarroici e titolazione steroidea*
- Immunoterapia:
 - o Livello 3: Pembrolizumab o nivolumab da bloccare se usati come agenti singoli; considerare la possibilità di riprendere quando la tossicità si risolve in ≤ Livello 1
 - o Livello 3: Ipilimumab deve essere sospeso come singolo agente e nivolumab deve essere sospeso se somministrato con ipilimumab
 - o Livello 3 (ricorrente): Interrompere in via permanente pembrolizumab o nivolumab
 - o Livello 4: Ipilimumab e/o inibitore PD-1 devono essere definitivamente sospesi
- Dose di steroidi* da aumentare (da orale a IV):
 - o Steroidi* 2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente
- Ricovero
- Consulenza gastroenterologica
- Valutare i segni peritoneali, la perforazione (digiuno e radiografia addominale, consulenza chirurgica)
- Usare cautela con analgesici (oppioidi) e farmaci antidiarroici
- Diminuzione graduale degli steroidi* per includere la transizione da ev a orale

Steroido*-refrattario: (se non risponde entro 72 ore all'infusione di steroidi* ev ad alte dosi)

- È possibile prendere in considerazione l'infliximab (Remicade®) 5 mg/kg in infusione ev
- Può richiedere un'infusione di infliximab ≥1 per gestire i sintomi (può essere somministrata nuovamente alla settimana 2 e 6)
- Evitare perforazione intestinale o sepsi
- Test PPD (tubercolina) non richiesto in questa impostazione
- Il ritardo nell'infusione di infliximab può avere conseguenze potenzialmente letali
- Se infliximab non è efficace, considerare vedolizumab da 300 mg

Modifica della dieta:

- Molto severa in presenza di sintomi acuti: liquidi chiari; residui molto blandi, basso contenuto di fibre e basso residuo (dieta BRAT)
- Potrebbe richiedere un completo riposo intestinale
- Arricchire lentamente la dieta con gli steroidi* ridotti a basse dosi
- Steroidi* da diminuire lentamente per almeno 4 settimane
- **Farmaci di supporto per la gestione sintomatica:**
 - o Considerare loperamide: 2 capsule all'inizio e 1 dopo ogni scarica di diarrea in seguito, per un massimo di 6 al giorno
 - o Considerare di assumere 1-4 compresse di difenossilato/atropina
 - o Simeticone quando necessario

Esecuzione:

- Confrontare la valutazione basale: valutare e documentare frequenza intestinale e consistenza delle feci
- Identificazione e valutazione precoce dei sintomi del paziente
- Valutare sintomo e determinazione del livello di cura e degli interventi richiesti
- Usare con cautela gli antidiarroici, poiché un uso eccessivo nei pazienti con colite può portare a megacolon tossici e perforazione intestinale
- Intervento precoce con esami di laboratorio e visita ambulatoriale se si sospettano sintomi di colite
- La diarrea e la colite possono verificarsi insieme o separatamente

*Somministrazione di corticosteroidi:

Istruzioni/calendario di decalage degli steroidi sono un riferimento ma non una regola assoluta

- Il decalage dovrebbe considerare l'attuale profilo dei sintomi del paziente
- Attento follow-up di persona o per telefono, in base alle esigenze e alla sintomatologia individuale
- Gli steroidi causano eventi avversi gastrointestinali (ipercloridria); fornire quotidianamente una terapia antiacido come prevenzione dell'ulcera gastrica durante la somministrazione di steroidi (ad es. inibitore della pompa protonica o antagonista dell'H2 se il dosaggio di prednisone è >20 mg/giorno)
- Riesaminare gli effetti collaterali dei farmaci contenenti steroidi: cambiamenti dell'umore (rabbia, reattività, iperattività, euforia, maniacalità), aumento dell'appetito, insonnia, mughetto orale, ritenzione idrica
- Prestare attenzione ai sintomi ricorrenti durante il decalage e segnalarli (potrebbe essere necessario un decalage graduale)

Steroidi ad alto dosaggio a lungo termine:

- Prendere in considerazione la profilassi antimicrobica (sulfametossazolo/trimetoprim doppia dose tre volte a settimana (lun-mer-ven); singola dose se usata quotidianamente) o alternativa in caso di allergia (ad es. Atovaquone [Mepron®] 1500 mg PO al giorno)
- Prendere in considerazione un'ulteriore copertura antivirale e antimicotica
- Evitare l'alcool/il paracetamolo o altri farmaci epatotossici
- In caso di uso prolungato di steroidi, rischio di osteoporosi; avviare integratori di calcio e vitamina D

ALLARME ROSSO:

- Rapido cambiamento della funzione gastrointestinale, diminuzione dell'appetito
- Gonfiore, nausea
- Feci più frequenti, cambiamento di consistenza da molle a liquido
- Dolore addominale persistente
- Febbre

