Drama mit dem Darm – Behandlung & Pflege bei Diarrhoe/immunvermittelte Kolitis

DGHO Jahrestagung Hämatologie & Onkologie, Basel

Daniela Haselmayer

12.10.2024

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Wiener Gesundheitsverbund
Universitätsklinikum AKH Wien

JAHRESTAGUNG 2024 BASEL 11.–14. Oktober

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition Keine

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit Keine

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds Keine

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz Keine

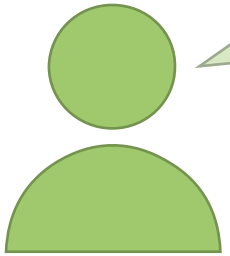
5. Honorare Keine

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen Keine

7. Andere finanzielle Beziehungen Keine

8. Immaterielle Interessenkonflikte Keine

„Ich habe die ganze Zeit Durchfall und die Tablette die sie mir verschrieben haben wirkt nicht!“

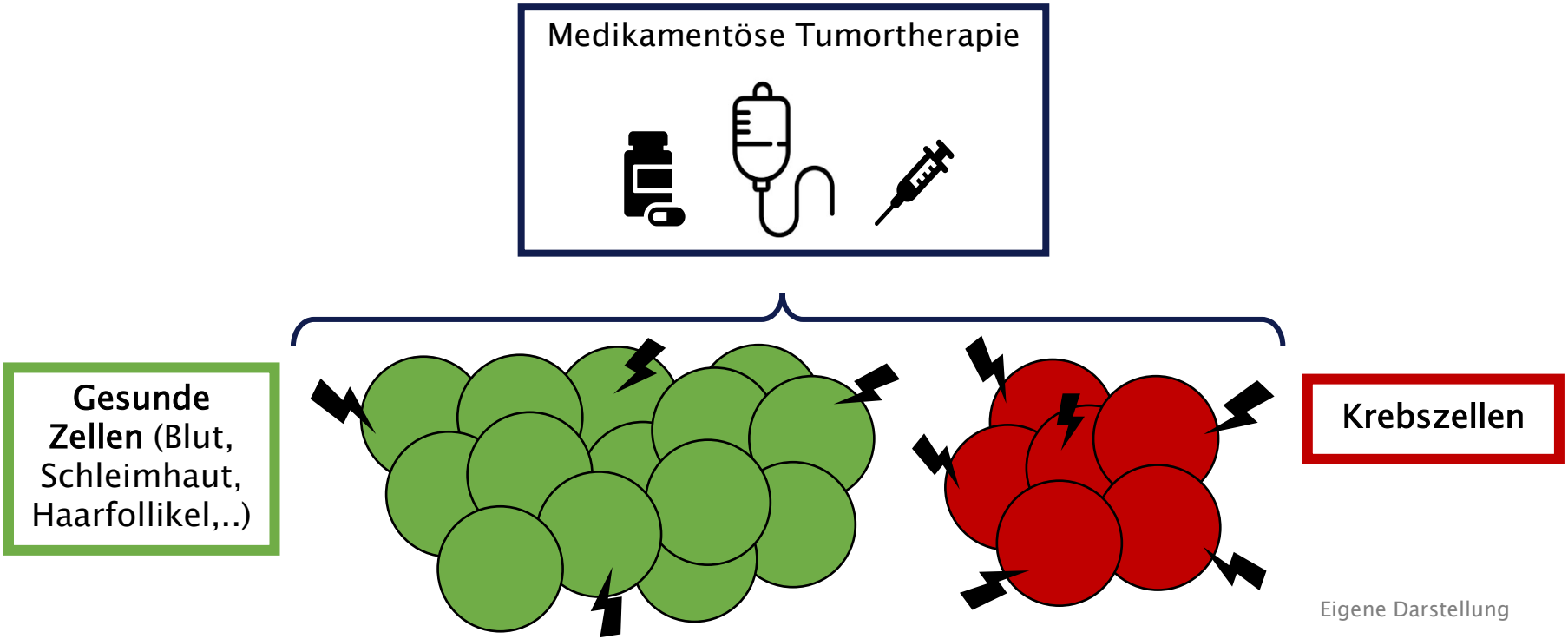


Begriffsklärung „Immuntherapie“

- „klassische“ Chemotherapie (+zielgerichtete Therapien) → Ziel: direkte Beeinträchtigung von Wachstum/Vermehrung von Tumorzellen
- immunonkologische Medikamente → Ziel: die körpereigene Immunantwort gegen Krebs nutzen = Fähigkeit des Immunsystems, den Krebs anzugreifen und zu vernichten
- 2 Hauptkategorien immunonkologischen Ansätze
  - Passive Immuntherapie: Diese fördert und steigert die bestehende körpereigene Immunantwort; dazu zählen z. B. Checkpoint-Inhibitoren
  - Aktive Immuntherapie: Bei dieser werden körpereigene Immunzellen trainiert, um Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und zu vernichten; dazu zählen z. B. Impfstoffe gegen Krebs, sog. Tumorvakzine.

(ESMO-Patientenleitlinienprogramm, 2017)

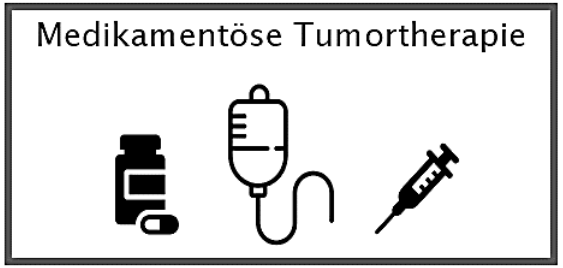
Pathogenese Tumortherapie-induzierte Diarrhoe



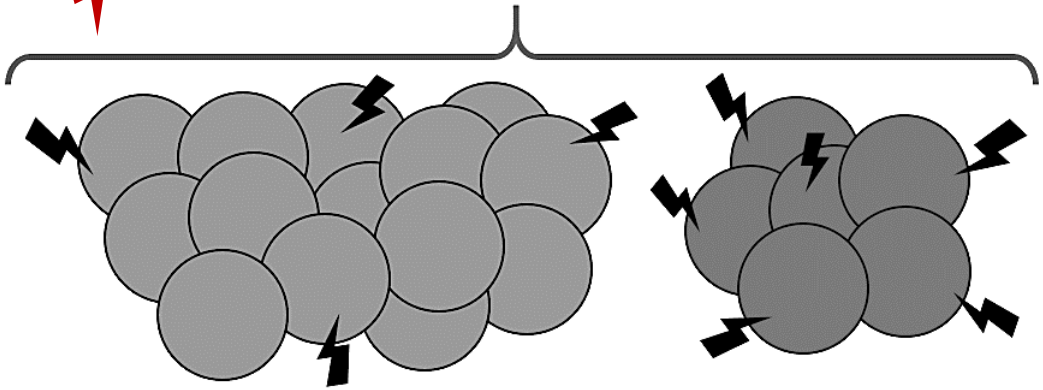
Eigene Darstellung

Pathogenese Tumortherapie-induzierte Diarrhoe

Diarrhoe/Kolitis bei *Immuntherapie* → Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion des körpereigenen Immunsystems



Gesunde Zellen (Blut, Schleimhaut, Haarfollikel,..)



Krebszellen

Eigene Darstellung

Ursachen & Klinisches Erscheinungsbild

- Diarrhoe ist eine häufige, die Patient*innen belastende und bedrohliche Nebenwirkung
- **Ursachen in der Onkologie**: Chemotherapien/Immuntherapien (abhängig von Wirkstoff, Dosierung), Infektionen, Folgen der Strahlentherapie oder OP,…
- **Einteilung Schweregrad nach den CTCAE**:

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of >=7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements.					
Navigational Note: -					

(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017, S.28)

Ursachen & Klinisches Erscheinungsbild

- Diarrhoe ist eine häufige, die Patient*innen belastende <u>und bedrohliche</u> Nebenwirkung
- **Ursachen in der Onkologie**: Chemotherapien/Immuntherapien (abhängig von Wirkstoff, Dosierung), Infektionen, Folgen der Strahlentherapie oder OP,…
- **Einteilung Schweregrad nach den CTCAE**:

				Grade 5
Diarrhe				Death
Definitio				
Navigatio				

(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017, S.28)

Zusatz-Fragen:
- Dauer, Häufigkeit und Konsistenz des Stuhlgangs
- Trinken und Essen (noch) möglich?
- Übelkeit und Erbrechen? Fieber? Schmerzen?
- Gewichtsverlauf?
- Einschätzung Flüssigkeitsverlust: Trinkmenge, Urinfarbe, Kreislaufparameter

Inzidenz Therapie-assoziierter Diarrhoe/Colitis

Therapeutikum/ Therapieregime Chemotherapie: Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)	**Therapeutikum Immune checkpoint Inhibitor (ICI):** Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)
FOLFOXIRI: 20%* FOLFIRI: 12%* CapeIRI: 47%* Docetaxel: 5%* Docetaxel mit Capecitabin: 14%* Cetuximab (mit FOLFIRI):16 %* Cetuximab (mit FOLFOX): 17 %* FOLFOXIRI= Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil, Folinsäure (Leucovorin) FOLFIRI= Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan CapeIRI= Capecitabin und Irinotecan	**CTLA-4**: ~30%** (z.B. Ipilimumab) **PD-1**: ~10%** (z.B. Nivolumab, Pembrolizumab) **PD-L1**: ~10%** (z.B. Atezolizumab, Durvalumab) **Kombination ICI**: bis 37%**

(*Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, 2020; **Nielsen et al, 2022)

Maßnahmenableitung

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

SPECIAL ARTICLE

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆

J. Haanen[1†], M. Obeid[2,3,4†], L. Spain[5,6,7], F. Carbonnel[8,9], Y. Wang[10], C. Robert[11,12], A. R. Lyon[13,14], W. Wick[15,16], M. Kostine[17], S. Peters[4], K. Jordan[18,19] & J. Larkin[20], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

[1]Division of Medical Oncology, Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, The Netherlands; [2]Immunology and Allergy Service, CHUV, Lausanne; [3]Lausanne Center for Immuno-oncology Toxicities (LCIT), CHUV, Lausanne; [4]Department of Oncology, CHUV, Lausanne, Switzerland; [5]Medical Oncology Department, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne; [6]Department of Medical Oncology, Eastern Health, Melbourne; [7]Monash University Eastern Health Clinical School, Box Hill, Australia; [8]Gastroenterology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre; [9]Université Paris Saclay 11, Le Kremlin-Bicêtre, France; [10]Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA; [11]Department of Medicine, Gustave Roussy Cancer Centre, Villejuif; [12]Paris-Saclay University, Villejuif, France; [13]Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London; [14]National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; [15]Neurology Clinic and National Centre for Tumour Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg; [16]DKTK and Clinical Cooperation Unit NeuroOncology, DKFZ, Heidelberg, Germany; [17]Department of Rheumatology, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; [18]Department of Haematology, Oncology and Palliative Medicine, Ernst von Bergmann Hospital Potsdam, Potsdam; [19]Department of Haematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; [20]Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

LINK

Maßnahmenableitung
(Auszug ESMO Guideline)

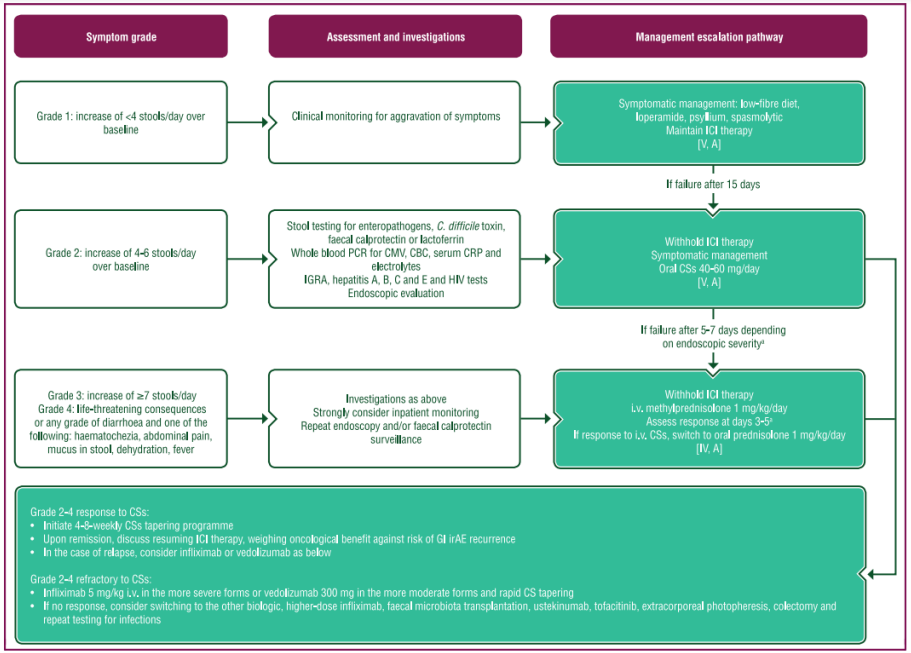


Figure 5. Management of IR-diarrhoea and enterocolitis.

(ESMO Guideline, 2022)

Maßnahmenableitung

Chemotherapie (z.B. Irinotecan, Docetaxel, 5-FU,…)

Chemotherapie-induzierte Diarrhoe*	CTC-Grad	Symptome	Maßnahmen
	1	< 4 flüssige Stühle/d über Baseline	• Loperamid 4mg initial, danach 2mg nach jedem flüssigen Stuhl oder alle 4 h Chemotherapie kann fortgesetzt werden
	2	4-6 Stühle/d über Baseline	• Loperamid 4mg initial, danach 2mg nach jedem flüssigen Stuhl oder alle 2 h • Wenn nach 24h unverändert → Checkup (Mikrobiologie, Labor), Rehydratation, evtl. Opium • ggf. orale Antibiotika
	3	≥ 7 Stühle/d über Baseline; Stuhlinkontinenz; Hospitalisation indiziert; ATLs limitiert	• stationären Aufnahme • i.v. Hydrierung • Weitere Diagnostik (Stuhlkultur, Labor,…) • Gabe von Octreotid/Somatostatin 100-150 µg s.c. 3x täglich., Dosiseskalation 500 µg s.c. 3x täglich (Off-Label-Use)) • Antibiotika erwägen Chemotherapie muss pausiert werden
	4	Lebensbedrohliche Situation; dringende Intervention indiziert	
	Bei Grad 1/Grad 2 **mit Zusatzsymptome** (Nausea, Emesis, Neutropenie, Fieber) → Maßnahmen wie bei Grad 3/Grad 4		

Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Ipilimumab, Nivolumab,…)

Diarrhoe / immunvermittelte Kolitis**	CTC-Grad	Symptome	Maßnahmen
	1	bis 3 flüssige Stühle/d mehr als vor Behandlungsbeginn	• Engmaschig klinische Überwachung • Ausschluss infektiöse Ursachen • Symptom. Behandlung: ballaststoffarme Diät, Loperamid, Spasmolytika Immuntherapie kann fortgesetzt werden
	2	4-6 flüssige Stühle/Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, oder Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl oder Übelkeit	• Evtl. symptomatische Behandlung mit Loperamid • Weiterführende Tests (z.B. endoskopische Diagnostik, fäkales Calprotectin,…) • Orale Kortikosteroide (0,5 bis 1 mg/kg/Tag) dann Ausschleichen über 4-6 Wochen **Immuntherapie pausieren** bis Symptome abklingen
	3	> 6 flüssige Stühle/Tag mehr als vor Behandlungsbeginn oder Symptome setzen innerhalb 1 Std. nach Mahlzeiten ein oder Fieber	• Stationäre Aufnahme • Empfehlung wie bei Grad 2 • bei steroidrefraktärem Verlauf (keine Besserung innerhalb von 72 h): Gabe von monoklonaler Antikörper (Infliximab oder Vedolizumab) Diese **Immuntherapie dauerhaft absetzten**.
	4		

* Leitlinienprogramm Onkologie, 2022,
** ESMO Guideline, 2022

Maßnahmenableitung bei Immuntherapie

Diarrhoe / immunvermittelte Kolitis (z.B. bei Ipilimumab, Nivolumab)

CTC-Grad	Symptome	Maßnahmen
1	bis 3 flüssige Stühle/d mehr als vor Behandlungsbeginn	• Ausschluss infekt. Ursachen • Symptom. Behandlung: ballaststoffarme Diät, Loperamid, Spasmolytika → Immuntherapie kann fortgesetzt werden
2	4-6 flüssige Stühle/d mehr als vor Behandlungsbeginn, oder Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl oder Übelkeit	• Weiterführende Test (z.B. Colo) • Orale Kortikosteroide (0,5 bis 1 mg/kg/Tag) dann Ausschleichen über 4-6 Wochen • Evtl. symptomatische Behandlung mit Loperamid → Immuntherapie pausieren bis Symptome abklingen
3 4	> 6 flüssige Stühle/d mehr als vor Behandlungsbeginn oder Symptome setzen innerhalb 1 Std. nach Mahlzeiten ein oder Fieber	• Stationäre Aufnahme • i.v. Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag) • Weiterführende Test (z.B. Colo) • bei steroidrefraktärem Verlauf (keine Besserung innerhalb von 72 h): Gabe von Antikörpern (Infliximab oder Vedolizumab) → Immuntherapie dauerhaft absetzten

(ESMO Guideline, 2022)

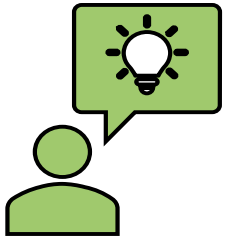
Maßnahmenableitung bei Immuntherapie

Diarrhoe / immunvermittelte Kolitis (z.B. bei Ipilimumab, Nivolumab)

CTC Gra		Maßnahmen
1	als	• Ausschluss infekt. Ursachen • Symptom. Behandlung: ballaststoffarme Diät, Loperamid, Spasmolytika → Immuntherapie kann fortgesetzt werden
2	s n	• Weiterführende Test (z.B. Colo) Orale Kortikosteroide (0,5 bis 1 mg/kg/Tag) dann Ausschleichen über 4-6 Wochen • Evtl. symptomatische Behandlung mit Loperamid → Immuntherapie **pausieren** bis Symptome abklingen
3	s vor 1	• Stationäre Aufnahme • i.v. Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag) • Weiterführende Test (z.B. Colo)
4	er	• bei steroidrefraktärem Verlauf (keine Besserung innerhalb von 72 h): Gabe von Antikörpern (Infliximab oder Vedolizumab) → Immuntherapie **dauerhaft absetzten**

Wichtig

Patient*innen müssen wissen ob sie einen Checkpoint-Inhibitor („Immuntherapie“) bekommen → hat Auswirkung auf die adäquate Behandlung bei Adverse Events!



(ESMO Guideline, 2022)

Nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Diarrhoe

Karottensuppe nach Moro[1]

Zutaten: 500g Karotten, 1000ml Wasser, 3g (1 TL) Salz

Zubereitung: Karotten raspeln, in Wasser mindestens 1 Stunde lange kochen, pürieren und gegebenenfalls auf 1 Liter auffüllen. 1 Teelöffel Salz hinzugeben. In kleinen Schlucken lauwarm trinken.

Alternativ können auch Frühkarotten (aus Kindergläschen) mit Wasser und Salz bzw. Karotten-Reisschleim (z.B. Hipp | ORS 200) verwendet werden.

Isotone Getränke[1]

Zutaten: 60ml Fruchtsirup (z.B. Holunderblüten, Himbeere, Weichsel, Maracuja,...), 940ml Leitungswasser, ½ - 1 TL Kochsalz

Zubereitung: Alle Flüssigkeiten sollen genau 1 Liter ergeben

Weitere Möglichkeiten[1]:

- **Tee trinken:** Empfohlene Teesorten sind getrocknete Heidelbeeren, Schwarztee (min. 15 Min. ziehen lassen!), Pfefferminz-, Kamillen- und Fencheltee

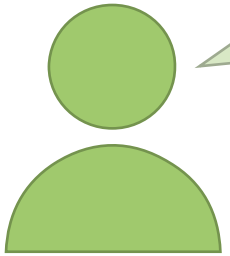
- **Geriebener Apfel:** 5-mal täglich einen halben Apfel (mit Schale!) reiben, braun werden lassen und dann essen
- **Aufgeschlagene Banane:** 2-mal täglich eine kleine Banane mit der Gabel zerdrücken oder pürieren und dann essen

- **Heidelbeermus:** 20 g Heidelbeeren mit Nelken und Zimtrinde in 250 ml Wasser kochen, pürieren und nach Wunsch süßen

[1] Quelle: Österreichische Krebshilfe, Broschüre „Ernährung bei Krebs", 2021

Wie würden Sie reagieren?

„Ich habe die ganze Zeit Durchfall und die Tablette die sie mir verschrieben haben wirkt nicht!“

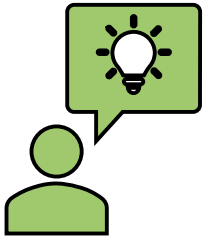


ESMO-Patientenleitlinienprogramm
auf Grundlage der ESMO-Leitlinie
für die klinische Praxis

Take-home Message

Leitlinien
- kennen UND gemeinsam umsetzen

Screening
- Risko einschätzen
- Häufigkeit/Schweregrad bei jeder Wiedervorstellung erheben



Patient*innen-Edukation
- (Vor)Wisssen prüfen
- Info. zu Diarrhoe & Handlungsempfehlung nach Schweregrad

Multiprofessionelle Zusammenarbeit
- Kommunikation
- Hinzuziehen von Expert*innen
- Rezepte für Med. ausgestellt?
- nicht-Med. Maßnahmen besprochen?

Drama mit dem Darm – Behandlung & Pflege bei Diarrhoe/immunvermittelte Kolitis

DGHO Jahrestagung Hämatologie & Onkologie, Basel

Daniela Haselmayer

12.10.2024

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Wiener Gesundheitsverbund
Universitätsklinikum AKH Wien

Quellen

- ESMO (European Society for Medical Oncology) (2022). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Volume 33, Issue 12, 1217 – 1238, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001
- ESMO (European Society for Medical Oncology) (2017). Patientenleitlinienprogramm auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis. https://www.esmo.org/content/download/133758/2490221/1/DE-ESMO-Patientenleitlinie-Immuntherapie-bedingte-Nebenwirkungen-und-ihr-Management.pdf
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/
- Nielsen, D.L, Juhl, C.B, Chen, I.M (2022) Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: incidence and management. A systematic review and meta analysis. Cancer Treat Rev 109:102440. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102440
- Öösterreichische Krebshilfe. Broschüre: Ernährung bei Krebs, 09/2022, Abgerufen von: https://www.krebshilfe.net/beratung-hilfe/leben-mit-krebs/ernaehrung-bei-krebs