

01

20
20



ONKO NEFROLOGIJA

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE
PRI BOLNIKI H Z RAKOM

OBRAVNAVA BOLNIKOV
Z ZMANJŠANIM DELOVANJEM LEDVIC

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-06(082)
616.151.5-085(082)

ONKO-NEFROLOGIJA : protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z rakom :
obrnava bolnikov z zmanjšanim delovanjem ledvic / lurednik področja
onko-nefrologije Tomaž Milanez, urednica področja onkologije Janja
Ocvirk, urednik področja nefrologije Miha Arnol. - Ljubljana : Slovensko
zdravniško društvo, delovna skupina za onko-nefrologijo, 2020

ISBN 978-961-7092-12-7
1. Milanez, Tomaž
COBISS.SI-ID 40397059

Strokovna monografija je širši javnosti dostopna tudi v
elektronski obliki na
<http://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=12873>

ONKO NEFROLOGIJA

Protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z rakom
Obravnavna bolnikov z zmanjšanim delovanjem ledvic

Odgovorni urednik in urednik
področja onko-nefrologije
Tomaž Milanez

Urednica področja onkologije
Janja Ocvirk

Urednik področja nefrologije
Miha Arnol

Recenzija
Miha Arnol
Mišo Šabovič

Jezikovni pregled
Aleša Rakar

Oblikovanje in prelom
Damjana Sušnik

Tisk
Peakprint

Naklada
100 izvodov

Izdalo
Slovensko zdravniško društvo,
delovna skupina za onko-nefrologijo
Ljubljana, 2020

ONKO NEFROLOGIJA

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE
PRI BOLNIKIHZ RAKOM

OBRAVNAVA BOLNIKOV
Z ZMANJŠANIM DELOVANJEM LEDVIC



AVTORJI:

**dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.,
specialistka interne medicine**

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**Urška Bokal, dr. med., specialistka
internistične onkologije**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

**doc. dr. Mojca Božič Mijovski, spec.
med. biokem.**

Laboratorij za hemostazo in
aterotrombozo, Klinični oddelek za žilne
bolezni, Interna klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

**prof. dr. Jadranka Buturovič Ponikvar,
dr. med., specialistka interne medicine
in nefrologije, višja svetnica**

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

**asist. dr. Rok Devjak, dr. med., specialist
internistične onkologije**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

**Reina Dovč-Dimec, dr. med.,
specialistka interne medicine**

Nefrodial Slovenija

**dr. Mirjam Gubenšek, dr. med.,
specialistka interne medicine**

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**prim. Zdenko Kikec, dr. med., specialist
internist in gastroenterolog**

Oddelek za interno medicine, Splošna
bolnišnica Slovenj Gradec

**doc. dr. Nika Kojc, dr. med., specialistka
patologije**

Inštitut za patologijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani

**doc. dr. Alenka Mavri, dr. med.,
specialistka interne medicine ter
kardiologije in vaskularne medicine**

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**mag. Tomaž Milanez, dr. med., specialist
interne medicine**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana
Oddelek za nefrologijo, Interna Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

**dr. Marko Miklič, dr. med., specialist
interne medicine ter kardiologije in
vaskularne medicine**

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**Tanja Ovčariček, dr. med., specialistka
internistične onkologije**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

**prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med.,
specialist interne medicine**

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**asist. dr. Samo Rožman, mag. farm.
spec.**

Lekarna, Onkološki inštitut Ljubljana

**doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.,
specialist urologije**

Klinični oddelek za urologijo, Kirurška
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**mag. Živojin Stevanović, dr. med.,
specialist interne medicine**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

**asist. dr. Matevž Škerget, dr. med.,
specialist internist in hematolog**

Klinični oddelek za hematologijo, Interna
Klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

**dr. Alijana Trošt Rupnik, dr. med.,
specialistka interne medicine**

Nefrodial Slovenija

**asist. dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr.
med., specialistka interne medicine ter
kardiologije in vaskularne medicine**

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

ODGOVORNI UREDNIK IN UREDNIK
PODROČJA ONKO-NEFROLOGIJA:

**mag. Tomaž Milanez, dr. med., specialist
interne medicine**

Sektor za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana
Oddelek za nefrologijo, Interna Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

UREDNIKA PODROČJA ONKOLOGIJE:

**prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.,
specialistka interne medicine in
internistične onkologije**

Sektor internistične onkologije, Onkološki
inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UREDNIK PODROČJA NEFROLOGIJE:

**prof. dr. Miha Arno, dr. med., specialist
interne medicine in nefrologije**

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

RECEZENTA:

**prof. dr. Miha Arno, dr. med., specialist
interne medicine in nefrologije**

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

**prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.,
specialist interne medicine ter
kardiologije in vaskularne medicine**

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

Kazalo

Spremna beseda odgovornega urednika in predstavitev področja onko-nefrologije TOMAŽ MILANEZ	10
Hemostaza MATEVŽ ŠKERGET	14
Protitrombotično zdravljenje in njegove indikacije ALENKA MAVRI, TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN	19
Laboratorijske preiskave pri protitrombotičnem zdravljenju MOJCA BOŽIČ MIJOVSKI	22

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE OB SISTEMSKEM ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU 27

Pogled specialista za žilne bolezni ALENKA MAVRI, TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN	28
Pogled onkologa TANJA OVČARIČEK	29
Pogled kliničnega farmacevta SAMO ROŽMAN	31
Ukrepi pri prekomernem učinku protitrombotičnih zdravil in krvavitvah MARKO MIKLIČ	33
Preprečevanje venske trombembolije pri bolnikih z rakom ZDENKO KIKEC, TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN, ALENKA MAVRI	36
Pomen učinkovitega zgodnjega zdravljenja proti kastraciji odpornega raka prostate URŠKA BOKAL	39

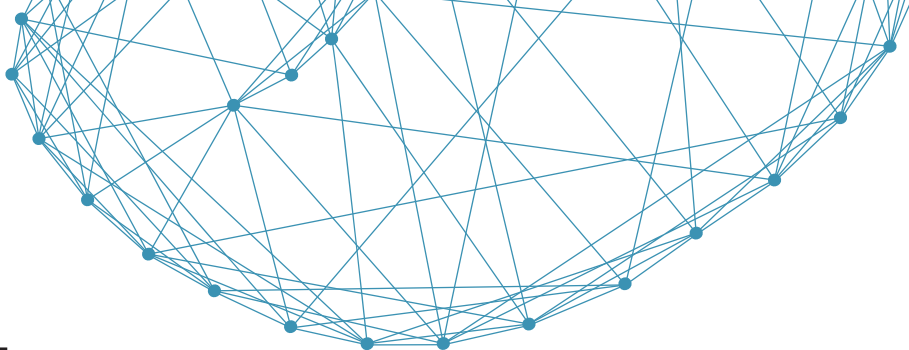
ANTIKOAGULACIJSKO IN PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKIHZ LEDVIČNO OKVARO 43

Antikoagulacijsko zdravljenje pri onkoloških bolnikih z ledvično okvaro ŽIVOJIN STEVANOVIČ	44
--	----

Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo – pogled nefrologa ANDREJA ALÉŠ RIGLER	48
Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo - pogled specialista za žilne bolezni MIRJAM GUBENŠEK	51
Protitrombotično zdravljenje pri končni ledvični odpovedi RAFAEL PONIČVAR	56
Protitrombotično zdravljenje ob sistemskem onkološkem zdravljenju - pogled specialista za žilne bolezni TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN, ALENKA MAVRI	62
Protitrombotično zdravljenje pri bolniku, ki prejema simptomatsko zdravljenje TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN, ROK DEVJAK	65

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z ZMANJŠANIM DELOVANJEM LEDVIC **71**

Obravnavanje bolnika z zmanjšanim delovanjem ledvic – pogled nefrologa ALIJANA TROŠT RUPNIK, REINA DOVČ-DIMEC	72
Obravnavanje bolnika z zmanjšanim delovanjem ledvic – pogled urologa TOMAŽ SMRKOLJ	76
Biopsija ledvice JADRANKA BUTUROVIČ PONIČVAR	81
Ledvična okvara - pogled patologa NIKA KOJC	89



Spremna beseda odgovornega urednika in predstavitev področja onko-nefrologije

Področji onkologije in nefrologije sta med seboj tesno povezani in soodvisni. Pri sodobnem zdravljenju onkološkega bolnika je nujno sodelovanje strokovnjakov različnih področij, posebej pri sprejemanju odločitev, ki niso podprte s trdnimi dokazi. Onko-nefrologija je nova, multidisciplinarna veda, ki povezuje znanja strokovnjakov različnih vej medicine.

Tarčna populacija interdisciplinarne obravnave so bolniki z rakom, ki imajo pridruženo ledvično okvaro ali končno ledvično odpoved. Velja tudi obratno: celosten pristop potrebujejo tudi bolniki z okvaro ledvic, pri katerih sumimo, da je vzrok ledvične okvare povezan z malignim obolenjem, ter bolniki s kronično ledvično boleznijo ali končno odpovedjo ledvic, ki imajo zaradi kronične bolezni ter dodatnih zdravljenj večje tveganje za nastanek rakavih bolezni.

Rak je v Evropi drugi najpogostejši vzrok obolenosti in umrljivosti. Srednja starost bolnikov ob postavitvi onkološke diagnoze je 65 let. Pojavnost raka se je od petdesetih let preteklega stoletja povečala za več stokrat, tako pri moških kot pri ženskah. Zmanjšano delovanje ledvic je pri bolnikih z rakom zelo razširjeno. Retrospektivne analize so pokazale, da ima več kot polovica bolnikov s čvrstim rakom zmanjšano delovanje ledvic z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF) po enačbi raziskave MDRD, manjšo od $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, približno 12 % bolnikov pa ima oGF manjšo od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Če tem bolnikom prištejemo tudi bolnike s hematološkimi in limfoproliferativnimi obolenji, je odstotek bolnikov z rakom in pridruženo ledvično okvaro še bistveno večji.

Ocena razširjenosti ledvične okvare v populaciji bolnikov z rakom je podcenjena tudi zaradi neprimernih in premalo točnih ter natančnih metod, ki se uporabljajo za vrednotenje delovanja ledvic. Ocena delovanja ledvic v klinični praksi največkrat temelji na serumski koncentraciji kreatinina, ki pa delovanje ledvic pri onkoloških bolnikih pogosto preceni.

Zaradi velike razširjenosti zmanjšanega delovanja ledvic, ki lahko spremeni farmakokinetiko različnih učinkovin, ter zaradi uporabe številnih zdravil z ozkim terapevtskim oknom, je pri bolnikih z rakom v klinični praksi potrebno pogosto prilagajati odmerke zdravil. Še posebej to velja za bolnike, ki se bistveno razlikujejo od populacije, pri kateri so bila zdravila preučevana v kliničnih raziskavah (kot so na primer bolniki s končno odpovedjo ledvic

na nadomestnem zdravljenju z dializo). Sočasno se zaradi kompleksnosti zdravljenja soočamo tudi z izzivom polifarmacije in povečanim tveganjem za medsebojno delovanje zdravil, zaradi česar je mnogokrat potrebno prilagoditi načrt zdravljenja. Ob sistemskem zdravljenju raka smo običajno osredotočeni predvsem na vpliv drugih zdravil na delovanje protirakavih zdravil, a velja tudi obratno: treba je upoštevati tudi vpliv protirakavih zdravil na zdravila z ozkim terapevtskim oknom (na primer protitrombotična zdravila), saj lahko medsebojno delovanje omenjenih zdravil privede do življenje ogrožajočih stanj, ki so lahko posledica toksičnih učinkov ali neučinkovitosti zdravljenja.

Poznavanje meja in omejitev testov (bioloških označevalcev), ki mnogokrat ne dosegajo želene točnosti in natančnosti, je pogoj za učinkovito in varno zdravljenje bolnikov. Pri onko-nefrološkem bolniku z ledvično okvaro je ocena delovanja ledvic s primerno metodo ključnega pomena za optimalno odmerjanje protirakavih in podpornih zdravil, natančnejše spremljanje delovanja ledvic ter ustreznejšo oceno tveganja za srčno-žilne dogodke, ki so sicer v populaciji brez raka tesno povezani s stopnjo ledvične okvare.

Ocena delovanja ledvic lahko bistveno vpliva na učinkovitost in varnost zdravljenja bolnikov z ledvično okvaro, posebej to velja za večtirno kompleksno zdravljenje krhkih bolnikov. Ker imajo ledvice najpomembnejšo vlogo pri izločanju zdravil iz organizma, lahko pride ob precenjenem delovanju ledvic do prekomernega kopičenja učinkovine v organizmu in posledično večje toksičnosti zdravila, podcenjeno delovanje ledvic pa lahko zaradi prevelikega izločanja zdravila privede do slabše učinkovitosti zdravljenja.

Referenčne metode (točne in natančne), s katerimi ocenjujemo delovanje ledvic, temeljijo na merjenju glomerulne filtracije (GF). Te metode so drage, dolgotrajne in tehnično zahtevne, zato v klinični praksi GF pogosto ocenimo z uporabo različnih enačb, ki temeljijo na serumski koncentraciji kreatinina in so standardizirane na telesno površino. S pomočjo 24-urnega zbiranja

urina lahko izračunamo očistek endogenega kreatinina ali pa ga ocenimo z enačbo po Cockcroft-Gaultu.

Pri odmerjanju večine sistemskih onkoloških zdravil ter podpornih zdravil upoštevamo navodilo FDA iz leta 1998, ki temelji na dogovoru, da je ocena očistka kreatinina standardna metoda vrednotenja delovanja ledvic. V kolikor ni podatkov o rezultatih raziskav, ki bi podprle kakšno drugo, točnejšo in/ali natančnejšo metodo za oceno delovanja ledvic z namenom ustreznega odmerjanja zdravila, upoštevamo priporočila proizvajalca zdravila, ki sledi navodilom FDA.

Pri krhkih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic je treba nujno izdelati načrt zdravljenja z jasnimi cilji. Za odmerjanje zdravil z ozkim terapevtskim oknom je pri bolnikih z ledvično okvaro potrebna kritična presoja ocene delovanja ledvic ter potencialnih tveganj za farmakokinetične interakcije.

Namen prvega dela knjižice 4. onko-nefrološke šole je prikazati integriran pristop h kompleksnemu zdravljenju onkoloških bolnikov, ki potrebujejo protitrombotično zdravljenje, s poudarkom na skupini bolnikov z zmanjšanim delovanjem ledvic. Iz različnim zornih kotov smo osvetlili tveganja, povezana z učinkovitostjo in varnostjo zdravljenja, ter predlagali možne rešitve ob izpostavljenih kliničnih stanjih.

V drugem delu knjižice smo zajeli mnenja različnih strokovnjakov, ki v klinični praksi najpogosteje sodelujejo pri obravnavi in zdravljenju onkoloških bolnikov z ledvično okvaro. Svoje poglede na obravnavo onkoloških bolnikov so predstavili onkologi, nefrologi, urolog in patolog.

Tomaž Milanez,
*odgovorni urednik,
predsednik delovne skupine
za onko-nefrologijo*

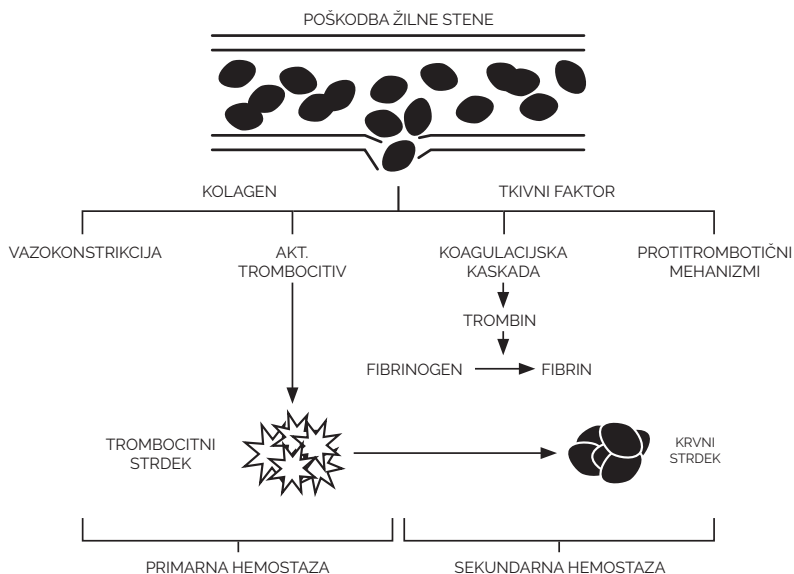
Hemostaza



Hemostaza je strogo uravnavan proces, ki ob poškodbi žilne stene vodi do tvorbe strdka in prepreči nadaljnjo izgubo krvi in izkrvavitvev. V hemostazo so vpeti različni mehanizmi. Poškodba žilne stene povzroči vazokonstrikcijo, ki zmanjša pretok in izgubo krvi. Sledita adhezija in agregacija trombocitov ter sproženje koagulacijske kaskade. Končni produkt je fibrinski strdek, v katerega so vpete krvne celice. Hkrati ob koagulaciji poteka tudi fibrinoliza, to je proces razgradnje krvnega strdka, s čimer telo skuša omejiti krvni strdek zgolj na mesto poškodbe. V kolikor ne bi bilo fibrinolize in učinkovitega sistema za zaustavitev koagulacije, bi ob poškodbi prišlo do sistemske koagulacije, kar bi povzročilo, da bi se celotna kri strdila. Rakave bolezni in njihovo zdravljenje vplivajo na ravnovesje hemostaze, kar lahko vodi do trombotičnih zapletov in prekomernih krvavitvev. Poenostavljeno hemostazo delimo na primarno in sekundarno (Slika 1).

SLIKA 1:

OSNOVNA DELITEV HEMOSTAZE.



V klinični praksi sta za motnjo primarne hemostaze pomembna predvsem število trombocitov in njihovo delovanje. Kot presejalne teste uporabljamo hemogram (število trombocitov) in zapiralne čase (preiskavo s PFA-100). Pri tej preiskavi v in vitro pogojih sprožimo nastajanje trombocitnega strdka na kolagenski membrani z dodatkom trombocitnega agonista epinefrina (za zapiralni čas Col/Epi) ali ADP (za zapiralni čas Col/ADP). Zapiralni čas s Col/Epi je podaljšan ob delovanju aspirina in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), kjer je zapiralni čas s Col/ADP normalen. Kadar sta podaljšana oba časa, je treba pomisliti na prirojeno motnjo trombocitnega delovanja in uremijo. V takšnih primerih so potrebni specializirani testi za oceno trombocitnega delovanja, predvsem standardna agregometrija. Pri zapiralnih časih (s PFA-100) je potrebna pozornost ob interpretaciji pri bolnikih s trombocitopenijo ($< 100 \times 10^9/l$) in znižanem hematokritu ($< 0,2$), kjer so zapiralni časi lažno podaljšani in ne pomenijo motnje v delovanju trombocitov. Zapiralni časi so pokazali majhno napovedno vrednost za tveganje za krvavitve med operativnim posegom. Pri tem nam največ pomaga predvsem natančna anamneza o krvavitvah ob predhodnih posegih in operacijah ter prekomernih krvavitvah pri manjših poškodbah ali ob menstruacijskih krvavitvah pri ženskah.

Koagulacijsko kaskado zgodovinsko in za lažje razumevanje presejalnih testov hemostaze ločimo na intrinzično (»kontaktno«), ki jo ocenjujemo preko aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), in ekstrinzično (»aktivirano s tkivnim faktorjem«), ki jo ocenjujemo s protrombinskim časom (PČ). APTČ je odvisen od faktorjev strjevanja XII, XI, X, IX, VIII, V, II in I. Podaljšan je pri prirojenem pomanjkanju enega izmed faktorjev (npr. hemofiliji A ali B), delovanju heparina, moteni sintezi faktorjev strjevanja (jetrne okvari) in povečani porabi faktorjev strjevanja (diseminirani intravaskularni koagulaciji – DIK-u). PČ je odvisen od faktorjev strjevanja X, VII, V, II in I. Najpogosteje je podaljšan zaradi delovanja antagonistov vitamina K (npr. varfarina), pomanjkanja vitamina K, jetrne okvare (jetrne ciroze) in povečane porabe faktorjev strjevanja.

Med presejalne teste štejemo tudi določitev ravni fibrinogena (faktorja

strjevanja I). Ta je osnovni gradnik fibrinskega strdka, to je končnega produkta tako intrinzične kot ekstrinzične poti. Nekatere bolezni in večje poškodbe lahko zaradi porabe fibrinogena vodijo do njegovega pomanjkanja. V kolikor tega ne nadomeščamo, lahko pride do pomembnih življenje ogrožajočih krvavitev. D-dimer nastane ob razgradnji fibrina. Njegova povečana vrednost kaže na pospešeno koagulacijo in posledično razgradnjo. Poveča se predvsem pri DIK-u in pri večjih strdkih (npr. globoki venski trombozi in pljučni trombemboliji), lahko pa so vrednosti D-dimera povečane tudi v okviru fiziološke fibrinolize in ne kažejo na patološki proces.

Tabela 1:

OSNOVNI PRESEJALNI TESTI HEMOSTAZE.

Primarna hemostaza	Število trombocitov
	Zapiralni časi
Sekundarna hemostaza	Aktivirani parcialni tromboplastinski čas
	Protrombinski čas
	Fibrinogen
Fibrinoliza	D-dimer

Pri bolnikih z rakavim obolenjem je tveganje za trombotični zaplet pomembno povečano. Na to tveganje vplivajo trije dejavniki. Prvi dejavnik je bolnik s svojimi značilnostmi: starostjo, pokretnostjo, predhodnimi trombotičnimi zapleti in morebitnimi prirojenimi nagnjenji k trombozi. Drugi dejavnik je rakava bolezen. Določene rakave bolezni imajo večje trombotično tveganje. Tveganje za trombotični zaplet je tudi sorazmerno z razširjenostjo bolezni. Tretji dejavnik je zdravljenje. Nekatera zdravila so povezana s trombotičnimi zapleti, prav tako tudi operativno zdravljenje bolezni s posledično nepokretnostjo.

Poleg tromboze bolnike ogroža tudi povečano tveganje za krvavitev. Najpogosteje gre za pridobljene trombocitopenije zaradi zdravljenja s citostatiki ali zaradi DIK-a. Poleg tega lahko rak vrašča v velike žile, jih

poškoduje in tako neposredno mehansko povzroča pomembne krvavitve. Razširjena bolezen z zasevki v jetrih s posledično odpovedjo jetrne sinteze lahko povzroči pomanjkanje faktorjev koagulacije, to pa krvavitve.

Hemostaza je skrbno uravnavan proces. Pri rakavem obolenju je ta pogosto moten, kar lahko vodi do tromboz in krvavitev. Pristop do bolnika je pogosto zapleten. Hiter razvoj zdravljenja rakavih obolenj narekuje sodelovanje zdravnikov različnih specialnosti. Nujno je sodelovanje onkologa, ki natančno pozna bolnikovo bolezen in specifično zdravljenje, saj to vpliva na tveganje za trombozo in krvavitve. V obravnavo bolnika se glede na težave vključita še zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem trombotičnih zapletov (angiolog), in hematolog.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017; 130: 1499-506.
- Košnik M, Štajer D, ur. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018.

Protitrombotično zdravljenje in njegove indikacije



Protitrombotična zdravila delimo na antiagregacijska in antikoagulacijska. Med antiagregacijska zdravila sodijo acetilsalicilna kislina, dipiridamol ter zaviralci receptorjev P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel in ticagrelor). Antiagregacijska zdravila vplivajo predvsem na funkcijo trombocitov in jih uporabljamo v sekundarni preventivi aterotrombotičnih dogodkov.

Antikoagulacijska zdravila posredno ali neposredno vplivajo na faktorje koagulacije in zavrejo tvorbo fibrina ter s tem nastajanje strdkov. Antikoagulacijska zdravila uporabljamo za različne indikacije. Najpogosteje jih predpisujemo v primarni ali sekundarni preventivi trombemboličnih dogodkov ob atrijski fibrilaciji, sledita zdravljenje venske trombembolije ter preprečevanje trombemboličnih zapletov ob prisotnosti umetnih mehanskih srčnih zaklopk.

Antikoagulacijska zdravila delimo na peroralna in parenteralna. Med parenteralnimi antikoagulacijskimi zdravili najpogosteje posegamo po heparinih (nefrakcioniranem ali nizkomolekularnih). Med peroralna antikoagulacijska zdravila sodijo zaviralci vitamina K (kumarini, pri nas varfarin in acenokumarol) ter neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila ali NOAK (neposredni zaviralci faktorja Xa, pri nas apiksaban in rivaroksaban, ter neposredni zaviralci trombina, pri nas dabigatran). NOAK imajo hiter in predvidljiv učinek ter podobno učinkovitost in varnost kot zaviralci vitamina K, niso pa primerni za vse bolnike – tako se niso izkazali pri bolnikih z umetnimi mehanskimi srčnimi zaklopkami ter pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom. NOAK tudi ne predpisujemo bolnikom z napredovalo ledvično okvaro (z ocenjeno glomerulno filtracijo manj kot 30 ml/min) ter tistim s hudo jetrno okvaro.

Vsi bolniki, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila, so vodeni v antikoagulacijskih ambulantah, ki delujejo v vseh bolnišnicah v Sloveniji ter tudi v številnih zdravstvenih domovih. Izven terminov rednih kontrolnih pregledov lahko bolniki pridejo na posvet tudi brez

dodatnega naročanja. Pomembno je, da se oglasijo na izrednem kontrolnem pregledu, če pride do hemoragičnih ali tromboemboličnih zapletov, če je potrebna priprava na invazivne posege ali so uvedena nova zdravila, ki bi lahko vstopala v interakcije z antikoagulacijskimi zdravili.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Mavri A. ur. Antikoagulacijsko zdravljenje. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. Ljubljana, 2017.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: e89S-e119S.



Laboratorijske preiskave pri protitrombotičnem zdravljenju

Med protitrombotična zdravila uvrščamo tri skupine zdravil; to so protitrombocitna (antiagregacijska) in antikoagulacijska zdravila (AKZ), ki preprečujejo nastanek strdka, ter trombolitike, ki strdek raztapljajo. V izvlečku so omenjene laboratorijske preiskave, ki se uporabljajo za spremljanje zdravljenja s prvima dvema skupinama zdravil.

Najpogosteje uporabljene protitrombocitne učinkovine so acetilsalicilna kislina in zaviralci trombocitnega receptorja P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor...). Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo zdravljenje s protitrombocitnimi zdravili smiselno spremljati z laboratorijskimi preiskavami. Če nas pri določenem (bolj ogroženem) bolniku vseeno zanima učinkovitost protitrombocitne terapije, imamo na voljo več preiskav trombocitne funkcije, ki temeljijo na različnih principih in zato med seboj niso primerljive. Ne glede na izbrano preiskavo rezultat znotraj normalnega referenčnega območja pomeni, da protitrombocitna zdravila niso zavrla trombocitne funkcije.

Najbolj razširjena in dostopna preiskava trombocitne funkcije je zapiralni čas (ZČ), ki ga izmerimo s pomočjo različnih merilnih celic; pri zdravljenju z acetilsalicilno kislino pričakujemo podaljšan ZČ z merilno celico »kolagen/adrenalin«, pri zdravljenju z zaviralci P2Y₁₂ pa podaljšan ZČ z merilno celico »P2Y«. Zaradi slabe specifičnosti in ponovljivosti ZČ ni preiskava prvega izbora. Bolj specifične so agregometrične metode, npr. impendancijska agregometrija in optična agregometrija z analizatorjem VerifyNow. Pri obeh pričakujemo zavrto agregacijo trombocitov, sproženo z arahidonsko kislino, kadar bolnik prejema acetilsalicilno kislino, oziroma zavrto agregacijo trombocitov, sproženo z ADP, kadar bolnik prejema katerega od zaviralcev P2Y₁₂.

AKZ posredno ali neposredno zavirajo faktorje strjevanja krvi. Najpogosteje uporabljena peroralna AKZ so antagonisti vitamina K (pri nas varfarin), najpogosteje uporabljena parenteralna AKZ pa heparin in njegovi derivati; vsa sodijo med posredne zaviralce. V zadnjih letih so se

v klinični praksi uveljavili neposredni peroralni antikoagulanti (NOAK), ki zavirajo faktor strjevanja Xa (rivaroksaban in apiksaban) ali faktor IIa (dabigatran).

Uporaba varfarina zaradi ozkega terapevtskega okna in številnih interakcij zahteva reden laboratorijski nadzor. Ustrezna laboratorijska preiskava je protrombinski čas (PČ), ki ga izvedemo bodisi z metodo po Quicku bodisi z metodo po Owrenu. PČ izražamo v mednarodnem umerjenem razmerju (International Normalized Ratio, INR), ki upošteva različno občutljivost reagentov na zmanjšano aktivnost koagulacijskih faktorjev. Z uvedbo enote INR so postali rezultati PČ, dobljeni z različnimi kombinacijami reagentov in analizatorjev, primerljivejši med seboj, vendar pa medsebojna primerljivost zaradi številnih drugih vzrokov še vedno ni najboljša, česar se moramo zavedati, kadar bolnik prehaja med zdravstvenimi ustanovami.


Tudi uporaba nefrakcioniranega heparina (NH) zahteva reden laboratorijski nadzor in ustrezno prilagajanje odmerkov; ustrezna laboratorijska preiskava je aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ). Podobno kot pri PČ se tudi pri APTČ srečujemo z različno občutljivostjo reagentov na zavrto aktivnost faktorjev strjevanja, zato je treba vsak reagent umeriti na koncentracijo heparina 0,3–0,7 i.e./ml, izmerjeno z anti-Xa.

Uporaba nizkomolekularnih heparinov (NMH), fondaparina in NOAK ne zahteva rednega laboratorijskega nadzora, v določenih primerih pa moramo poznati njihovo koncentracijo v krvi. Za vse zaviralce faktorja Xa (NMH, fondaparin, rivaroksaban in apiksaban) lahko uporabimo preiskavo anti-Xa, ki mora biti posebej umerjena za vsako vrsto AKZ, zato mora laboratorij nujno imeti podatek o vrsti AKZ, ki ga bolnik prejema. Anti-Xa ne loči med različnimi zaviralci faktorja Xa, zato te preiskave ni smiselno naročati, kadar bolnika prevajamo z enega na drugo AKZ, ki zavira ta faktor strjevanja.

Za merjenje koncentracije dabigatrana uporabljamo prilagojeni trombinski čas ali ustrezno kromogeno metodo. Dabigatran že v majhnih (subterapevtskih) koncentracijah podaljšuje trombinski čas (TČ) nad zgornjo referenčno mejo, pri pričakovanih terapevtskih koncentracijah dabigatrana pa je TČ nemerljiv. TČ tako ne moremo uporabiti za spremljanje zdravljenja z dabigatranom, vendar pa TČ v mejah normalnih referenčnih vrednosti zanesljivo izključuje prisotnost dabigatrana v krvi.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Božič Mijovski M. Laboratorijsko spremljanje antikoagulacijskega zdravljenja. V: Antikoagulacijsko zdravljenje. Urednica Mavri A. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Ljubljana, 2017.
- Michelson AD, Bhatt DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood*. 2017; 130: 713-21.



**PROTITROMBOTIČNO
ZDRAVLJENJE
OB SISTEMSKEM
ONKOLOŠKEM
ZDRAVLJENJU**

Pogled specialista za žilne bolezni

Pojem protitrombotičnega zdravljenja zajema tako antiagregacijsko kot antikoagulacijsko zdravljenje. Indikacije za antiagregacijsko oziroma antikoagulacijsko zdravljenje so številne, pogosto se tudi prepletajo, zato lahko bolniki prejemajo prehodno tudi več vrst protitrombotičnih zdravil hkrati. Pri bolnikih z rakom je pogosto pridružena tudi ledvična bolezen, ki zahteva prilagajanje tako protitrombotičnega kot onkološkega zdravljenja. Za varno in učinkovito obravnavo bolnikov sta zato nujna interdisciplinarna obravnava ter dobro povezovanje med specialisti, ki bolnika zdravijo. Pričujoči prispevki razkrivajo stališča različnih specialistov in nudijo vpogled v kompleksnost kliničnih situacij, s katerimi se pri teh bolnikih srečujemo.

Pogled onkologa

Bolniki z rakom, ki prejemajo sistemske zdravljenje, imajo 5- do 7-krat večje tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov kot osebe brez raka. Trombembolije predstavljajo tudi drugi najpogostejši vzrok smrti pri teh bolnikih. Dejavniki tveganja za pojav trombemboličnih dogodkov pri bolnikih z rakom so številni, med njimi so tudi določena zdravila za zdravljenje raka (tarčna zdravila, usmerjena proti VEGF, Bcr Abl, EGFR, imunomodulatorji, določeni citostatiki).

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) je pri bolniku z rakom, ki prejema sistemske protirakavo zdravljenje, zahtevno. Potrebno je upoštevati možen vpliv sistemskega zdravljenja na trombembolične dogodke in krvavitve, njegov vpliv na učinkovitost antikoagulacijskega zdravljenja ter zaplete sistemskega zdravljenja. Zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom (NMH) je prvi izbor zdravljenja VTE pri teh bolnikih. Številne klinične raziskave so potrdile večjo učinkovitost NMH v primerjavi z varfarinom za preprečevanje VTE brez pomembno povečanega tveganja za krvavitve.

Nove raziskave so pokazale boljšo učinkovitost zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom z novjšimi neposrednimi peroralnimi antikoagulantami (NOAK) v primerjavi z dalteparinom, vendar z večjim tveganjem za pomembne krvavitve zlasti pri bolnikih s tumorji prebavil, sečil in spolovil. V tej skupini bolnikov je zdravljenje VTE z NOAK kontraindicirano tudi pri tistih, ki imajo zaplete specifičnega onkološkega zdravljenja (mukozitis, bruhanje, trombocitopenijo, ledvično odpoved) ali prejemajo zdravila, pri katerih obstaja možnost interakcij z NOAK.

Razmislek o preventivnem zdravljenju z NMH je potreben pri visoko rizičnih bolnikih z rakom (pri doseganju 3 ali več točk po točkovniku Khorana), ki prejemajo sistemsko zdravljenje ambulantno. Preventivno zdravljenje z NOAK pri teh bolnikih ni indicirano.

Obravnava bolnika z VTE in trombocitopenijo, povzročeno s sistemskim zdravljenjem, zahteva individualni pristop. Ob upoštevanju časa nastanka VTE in tveganja za ponovitev VTE se odločimo bodisi za nadaljevanje zdravljenja s polnim odmerkom NMH ob transfuzijah trombocitov bodisi za prilagoditev odmerka NMH ali v redkih primerih za začasno vstavitev filtra v spodnjo veno kavo.

Pri bolniku z rakom in VTE, ki masivno krvavi, zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom začasno prekinemo. Glede na oceno tveganja za ponovitev VTE se individualno odločamo za začasno vstavitev filtra v spodnjo veno kavo.

Pogled kliničnega farmacevta

Protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z rakom lahko predstavlja velik izziv, saj takšni bolniki običajno prejemajo številna zdravila. Z večjim številom uporabljenih zdravil narašča tudi tveganje za interakcije med zdravili.

Klinično pomembne interakcije med zdravili so tiste, kjer je spremenjena učinkovitost ali varnost enega izmed zdravil v takšni meri, da je potrebna prilagoditev režima odmerjanja ali celo ukinitvev zdravljenja. Pomembne so zlasti pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom, kamor sodijo tako protitrombotična kot onkološka zdravila. Glede na mehanizem ločimo farmakokinetične in farmakodinamične interakcije med zdravili. Farmakokinetične so tiste na ravni procesov ADME (absorpcija, distribucija, metabolizem, eliminacija) in se merijo s spremembami farmakokinetičnih parametrov (kot so razpolovni čas, površina pod krivuljo, maksimalna serumska koncentracija ...), pri farmakodinamičnih pa gre za sočasno uporabo zdravil z aditivnim, sinergističnim ali antagonističnim delovanjem. Pri bolnikih, ki prejemajo protitrombotično in onkološko zdravljenje, je največja verjetnost za klinično pomembne interakcije na ravni metabolizma, saj se večina protitrombotičnih zdravil presnavlja preko jetrnih encimov citokroma P450. Številna zdravila so

bodisi inhibitorji bodisi induktorji encimov citokroma P450, med drugim tudi onkološka zdravila.

Interakcije med zdravili navadno preverimo v povzetku glavnih značilnosti zdravila ali v podatkovnih zbirkah (Lexicomp® Drug Interactions, IBM Micromedex® Drug Interactions, Drugs.com itd.). Zavedati se moramo, da imajo tako povzetki glavnih značilnosti zdravila kot podatkovne zbirke svoje omejitve, zato sta nujni velika pozornost in kritična presoja pri interpretaciji in ukrepanju ob interakcijah med zdravili.



Ukrepi pri prekomernem učinku protitrombotičnih zdravil in krvavitvah

Protitrombotična zdravila so ena izmed najpogosteje predpisanih zdravil in hkrati eden izmed najpogostejših vzrokov za sprejem v bolnišnico zaradi zapletov zdravljenja, kot so krvavitve. Onkološki bolniki in bolniki z ledvično okvaro imajo večje tveganje tako za trombotične kot za hemoragične zaplete, zato je smiselno, da zdravniki dobro poznajo ukrepe za zavrtje učinka protitrombotičnih zdravil. Slednje je predvsem pomembno v primeru pojava velikih krvavitev in ob nujnih invazivnih posegih. V prispevku so predstavljeni ukrepi ob pojavu krvavitev ob jemanju najpogostejših protitrombotičnih zdravil, kot so: aspirin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, heparin, nizkomolekularni heparin, varfarin, dabigatran, apiksaban in rivaroksaban.

Ob pojavu krvavitve je treba natančno izvedeti, katero protitrombotično zdravilo je bolnik jemal, v kakšnem odmerku in kdaj ga je nazadnje zaužil. Poiskati je treba razlog za nastop krvavitve in usmerjeno povprašati po dodatnih dejavnikih tveganja za krvavitev, kot so sočasno jemanje nesteroidnih antirevmatikov, prekomerno uživanje alkohola, neurejen krvni tlak itd. Ob pojavu krvavitve je potrebno čim prej določiti hemogram, ledvično in jetrno funkcijo ter izmeriti učinek protitrombotičnih zdravil z ustreznimi preiskavami. Upoštevati je treba predvideni čas delovanja zdravila oziroma njegovo razpolovno dobo, ki pa je lahko odvisna od trenutne ledvične funkcije.

Majhno krvavitev zaustavimo z lokalnimi hemostatskimi ukrepi, zato prekinitev zdravljenja večinoma ni potrebna, zadošča le kratkotrajna opustitev 1 do 2 odmerkov zdravila. Pri veliki krvavitvi pa je v prvi vrsti poleg hemostatskih ukrepov potrebna hemodinamska stabilizacija bolnika z nadomeščanjem tekočin in krvnih pripravkov. Če je bolnik zaužil protitrombotično zdravilo v zadnjih 2 urah, lahko nadaljnjo absorpcijo zdravila iz prebavil preprečimo z aktivnim ogljem.

Učinek klopidogeta in prasugeta zavremo s transfuzijo svežih trombocitov, medtem ko je slednja neučinkovita pri zdravljenju s ticagrelorjem.

Učinek nefrakcioniranega heparina popolnoma zavremo s protaminijevim sulfatom (1 mg protaminijevega sulfata zavre 100 i.e. heparina, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 2 urah), zavrtje učinka nizkomolekularnega heparina s protaminijevim sulfatom pa je nepopolno (približno za 60-70 %), zato lahko sočasno uporabimo koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC).

Učinek varfarina zavremo z dodatkom vitamina K, vendar se njegov učinek pokaže šele po 6-12 urah, zato se priporoča hkratna aplikacija koncentrata PCC, ki v nekaj minutah popravi moteno hemostazo. Učinek dabigatrana popolnoma in hitro zavremo z aplikacijo idarucizumaba, medtem ko za peroralne zaviralce faktorja Xa v Sloveniji še nimamo specifičnega antidota. V primeru življenje ogrožajoče krvavitve tako priporočamo uporabo PCC v odmerku 25-50 i.e./kg telesne mase.

Pri urgentni oskrbi bolnika z veliko krvavitvijo lahko uporabimo tudi metodo trombelastografije, s katero dodatno opredelimo motnjo v hemostazi ter z ustrezno korekcijo zmanjšamo izgubo krvi in potrebo po nadomestnem zdravljenju s krvnimi pripravki.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Mavri A. Ukrepi ob krvavitvi. In: Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 43-50.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 3042-67.



Preprečevanje venske trombembolije pri bolnikih z rakom

Venska trombembolija (VTE) se pojavi pri približno 15 % bolnikov z malignim obolenjem, kar je 4- do 7-krat pogostejše kot pri zdravi populaciji, in je drugi najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih z rakom. Predhodna VTE, starost, debelost, dodatne bolezni, slabša gibljivost, hospitalizacija, operativni poseg, zdravljenje s kortikosteroidi, eritropoetinom in sistemsko onkološko zdravljenje povečujejo verjetnost nastanka trombemboličnega zapleta. Oboleli za rakom trebušne slinavke, želodca, pljuč ali možganov so še posebej ogroženi. Z namenom zmanjšanja pojavnosti VTE so izdelana priporočila za preprečevanje VTE pri hospitaliziranih in ambulantno vodenih bolnikih z rakom.

V času hospitalizacije vsi bolniki z rakom prejemajo preventivne odmerke antikoagulacijskih zdravil. Preventivne odmerke antikoagulacijskih zdravil prejemajo tudi vsi operirani bolniki vsaj 7 do 10 dni po posegu. Štiritedenska pooperativna antikoagulantna preventiva je indicirana po večjih kirurških posegih zaradi raka v abdomnu ali mali medenici, pri slabo pokretnih bolnikih in bolnikih, ki so že bili zdravljeni zaradi VTE. Uporabljamo preventivne odmerke nizkomolekularnih heparinov (nadroparina, dalteparina, enoksaparina), izjemoma lahko tudi standardni heparin ali fondaparin. Odmerke zdravil je treba zmanjšati za četrtnino ali polovico v primeru slabšega delovanja ledvic (pri ocenjeni glomerulni filtraciji manj kot 30 ml/min), razen pri dalteparinu in standardnem heparinu. Neposrednih peroralnih antikoagulantov (NOAK) v preprečevanju VTE pri bolnikih z rakom zaenkrat ne uporabljamo. Antikoagulantna preventiva je kontraindicirana pri aktivni krvavitvi, neobvladani arterijski hipertenziji, trombocitopeniji (pri številu trombocitov manj kot $30 \times 10^9/l$) in akutni možganski kapi.

Pri ambulantnih bolnikih rutinska antikoagulantna preventiva ni indicirana, če je verjetnost nastanka VTE majhna ali če gre za bolnike z veliko verjetnostjo za krvavitev. Prisotnost centralnega venskega katetra prav tako ni indikacija za antikoagulantno preventivo. Po drugi strani pa je ta indicirana pri bolnikih z napredovalim rakom trebušne slinavke na kemoterapiji ter pri obolelih

za plazmocitomom ali ne-Hodgkinovim limfomom, ki so zdravljeni s talidomidom oziroma lenalidomidom. Indicirana je tudi pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, ki dosegajo 3 ali več točk po točkovniku Khorana (Tabela 1). Ti imajo več kot 7-odstotno verjetnost za nastanek VTE v nekaj mesecih.

Tabela 1:

TOČKOVNIK KHORANA.

Bolnikove značilnosti	Točke
Rak želodca, trebušne slinavke	2
Rak pljuč, mod, mehurja, rodil ali limfom	1
Trombociti $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin ≤ 100 g/l ali eritropoetin	1
Levkociti $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Indeks telesne mase ≥ 35 kg/m ²	1

PRIPOROČENA LITERATURA

- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism. J Thrombolysis. 2016; 41: 81-91.
- Bauer KA. Risk and prevention of venous thromboembolism in adult with cancer. (www.uptodate.com)



Pomen učinkovitega zgodnjega zdravljenja proti kastraciji odpornega raka prostate

Študija PREVAIL je dokazala podaljšanje celokupnega preživetja ob zdravljenju z enzalutamidom v primerjavi s placebom pri bolnikih z razsejanim proti kastraciji odpornim rakom prostate z minimalnimi simptomi bolezni ali brez njih, ki niso bili zdravljeni s kemoterapijo. Tako kot enzalutamid sta tudi apalutamid in darolutamid antiandrogena druge generacije. Ti so učinkovitejši od antiandrogenov prve generacije, ker imajo večjo afiniteto do androgenih receptorjev, ne učinkujejo kot njihovi agonisti in delujejo nanje na več načinov; poleg tega, da preprečujejo vezavo androgenih hormonov na receptorje, preprečujejo tudi translokacijo receptorja v jedro in njegovo vezavo na DNK.

Ali imajo dobrobit od zdravljenja z antiandrogeni druge generacije tudi bolniki z nerazsejanim proti kastraciji odpornim rakom prostate (nrKORP), so proučevali v raziskavah PROSPER, SPARTAN in ARAMIS. V randomizirano, s placebom nadzorovano, dvojno slepo raziskavo faze III PROSPER je bil vključen 1401 bolnik z nrKORP z večjim tveganjem za razsoj bolezni (z izhodiščno ravnjo PSA $2 \geq$ ng/ml in podvojitvenim časom PSA ≤ 10 mesecev). Raziskava je potrdila statistično značilno daljše preživetje brez razsoja bolezni v roki z enzalutamidom v primerjavi s placebom, kar je bil njen primarni cilj (mediana 36,6 meseca proti 14,7 meseca; razmerje ogroženosti za razsoj ali smrt 0,29; $p < 0,001$). Podatki za analizo celokupnega preživetja ob prvi analizi še niso bili zreli, se je pa pokazal trend k izboljšanju preživetja (razmerje ogroženosti 0,80; $p = 0,15$). Ob zdravljenju z enzalutamidom so bili doseženi tudi statistično značilno pogostejši odziv PSA, daljši čas do napredovanja bolezni glede na raven PSA in daljši čas do prve uporabe novega protitumorskega zdravljenja (sekundarni cilji raziskave). Kakovost življenja bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, je bila podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, varnostni profil enzalutamida pa je bil podoben profilu iz predhodnih raziskav, v katerih so proučevali zdravljenje z enzalutamidom pri bolnikih s proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Podobno sta podaljšanje preživetja brez razsoja bolezni pri bolnikih z nrKORP potrdili raziskava z apalutamidom (SPARTAN) in raziskava z darolutamidom

(ARAMIS). V kolikor bo v prihodnje v omenjenih raziskavah dokazano tudi podaljšanje celokupnega preživetja, bo dobrobit zdravljenja bolnikov z nrKORP z antiandrogeni druge generacije še jasneje prepoznavna.

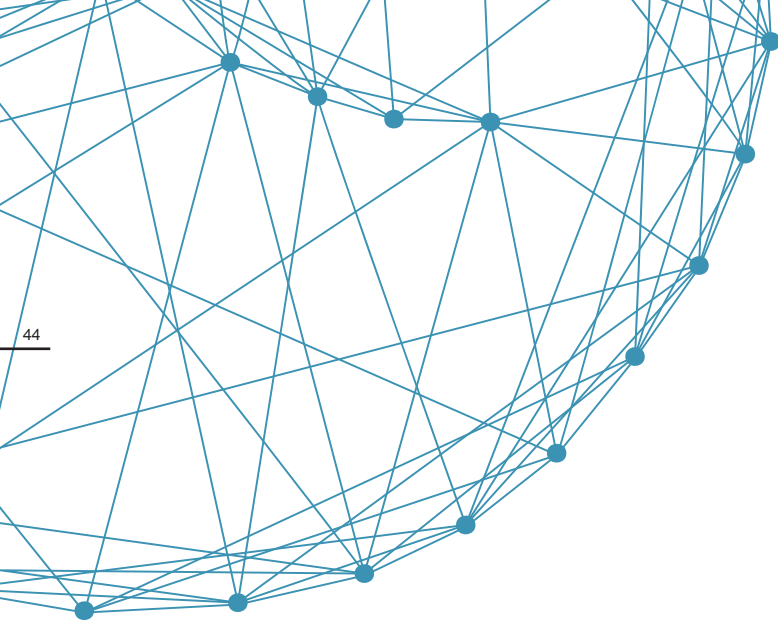
PRIPOROČENA LITERATURA

- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017; 71: 151-4.
- El-Amm J, Aragon-Ching JB. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2019; 13: 1-5.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465-74.
- Smith M, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408-18.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1235-46.



**ANTIAGOAGULACIJSKO
IN PROTITROMBOTIČNO
ZDRAVLJENJE PRI
BOLNIKI H Z LEDVIČNO
OKVARO**





Antikoagulacijsko zdravljenje pri onkoloških bolnikih z ledvično okvaro

Trombembolični (TE) dogodki so pri onkoloških bolnikih pogosti zapleti. Zaradi njih je včasih nujno treba prekiniti specifično onkološko zdravljenje, kar vodi k slabšemu končnemu izidu. Za zdravljenje in preprečevanje TE dogodkov uporabljamo ista zdravila kot za bolnike, ki nimajo raka, in sicer zaviralce vitamina K (varfarin), nizkomolekularne heparine (NMH) in neposredne peroralne antikoagulate (NOAK).

NIZKOMOLEKULARNI HEPARINI (NMH)

V več pomembnih kliničnih študijah, v katerih so neposredno primerjali NMH in zaviralce vitamina K, se je pokazalo, da so NMH primerljivo učinkovita in varna zdravila za zdravljenje in preprečevanje ponovitev TE dogodkov pri bolnikih z rakom. Zato so NMH razvrščeni kot zdravilo prve izbire po smernicah evropskih in ameriških onkoloških združenj (*European Society for Medical Oncology, NCCN, International Clinical Practice itd.*).

Ker se NMH v precejšnji meri presnavljajo oziroma izločajo preko ledvic, je pri bolnikih z ledvično boleznijo višje stopnje potrebno odmerke NMH prilagoditi. Prilagajanje odmerkov NMH oziroma spremljanje bolnikov z ledvično boleznijo, ki prejemajo NMH, se izvaja s pomočjo laboratorijskega testa anti-Xa (aktivnost proti aktiviranemu faktorju X). Anti-Xa se določi 4 ure po aplikaciji NMH. Ciljne vrednosti anti-Xa so 0,6–1,0 i.e./ml pri odmerjanju dvakrat na dan oziroma 1,0–2,0 i.e./ml pri odmerjanju enkrat na dan. Ciljne vrednosti so specifične za področni laboratorij. Vsekakor je smiselno, da se lečeči onkolog o zdravljenju posvetuje s specialistom v antikoagulacijski ambulanti.

NEPOSREDNI PERORALNI ANTIKOAGULANTI (NOAK)

V zadnjih letih so se antikoagulacijskim zdravilom pridružili NOAK. Med njimi so na slovenskem trgu trenutno dostopni dabigatran, rivaroksaban, apiksaban in edoksaban. Prednosti NOAK pred varfarinom so širše terapevtsko okno, bistveno hitrejši pričetek delovanja (že v 2-4 urah po zaužitju), krajši razpolovni čas (5-15 ur) in pomembno manj interakcij s hrano in zdravili kot pri varfarinu.

Vsi NOAK se vsaj deloma izločajo preko ledvic, kar pri napredovanju ledvične okvare lahko vodi do kopičenja zdravila in posledično povečanega tveganja za krvavitve. Pri izbiri antikoagulacijskega zdravila je zato treba upoštevati stopnjo ledvične okvare in dobro poznati farmakokinetiko zdravila. Pri onkoloških bolnikih z višjo stopnjo ledvične okvare se NOAK zaradi pomanjkanja dokazov v redni klinični praksi še niso uveljavili. Večino dokazov črpamo iz podskupinskih analiz, ki so zajele onkološke bolnike. Delež slednjih je bil v velikih randomiziranih kliničnih študijah, v katerih so med seboj primerjali zaviralce vitamina K in NOAK, zelo majhen (do 6-odstoten). Delež onkoloških bolnikov z ledvično okvaro višje stopnje je bil še manjši, in sicer 1- do 2-odstoten.

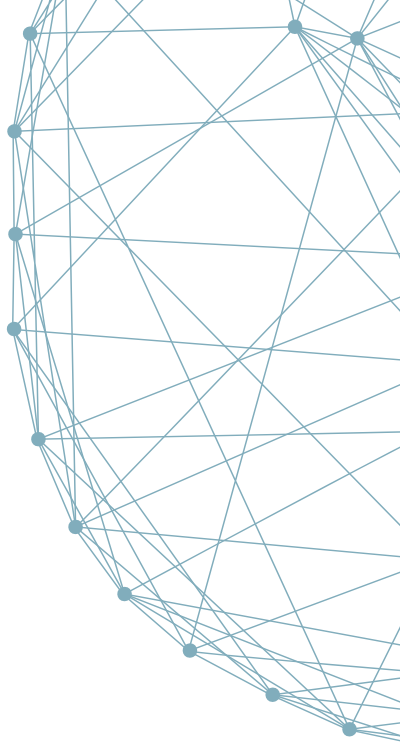
Ameriška agencija za zdravila (FDA) je za razliko od Evropske agencije za zdravila (EMA) odobrila uporabo NOAK pri vseh stopnjah ledvične okvare (vključno s stopnjo V) kljub pomanjkanju trdnih kliničnih dokazov. Dokaze so črpali predvsem iz farmakokinetičnih analiz, ki so vključevale majhno število bolnikov.

V najnovejših študijah so pri onkoloških bolnikih primerjali učinke NMH in NOAK. Rezultati nakazujejo, da so NOAK potencialno uporabna zdravila tudi za onkološke bolnike.

NOAK na splošno lahko uporabljamo za zdravljenje onkoloških bolnikov z zmerno in stabilno ledvično okvaro. Pred uvedbo NOAK se svetuje ocena bazalne ledvične funkcije, ki jo je treba redno spremljati, prav tako je treba iskati klinične in laboratorijske znake krvavitve. Ponovna ocena bolnika (ledvične funkcije) je potrebna pri vsaki akutni obravnavi zaradi okužbe, poslabšanja srčnega popuščanja, akutnih ishemičnih dogodkov, dehidracije itd. Uporaba vseh NOAK se odsvetuje pri bolnikih na hemodializi. Pri slednjih je indicirana uporaba zaviralcev vitamina K, in to ob upoštevanju indikacij za antikoagulacijsko zdravljenje ob hemodializi.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146-53.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1729-35.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119: 1062-72.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e24S-e43S.
- Tratar G. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z ledvično boleznijo. V: Mavri A (ud). Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana, 2017, 54-57.
- Kim SA, Yhim HY, Bang SM. Current Management of Cancer-associated Venous Thromboembolism: Focus on Direct Oral Anticoagulants. *J Korean Med Sci.* 2019; 34: e52.
- Yhim HY, Choi WI, Kim SH, et al. Long-term rivaroxaban for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer in a prospective multicenter trial. *Korean J Intern Med.* 2019; 34: 1125-35.



Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih s kronično ledvično bolezniijo – pogled nefrologa

Pojavnost atrijske fibrilacije (AF) in kronične ledvične bolezni (KLB) s starostjo narašča. Približno tretjina bolnikov s KLB, starejših od 65 let, ima kronično AF. Ta predstavlja poleg venskih tromboembolizmov (VTE) najpogostejšo indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje.

Nizkomolekularni heparini se v celoti izločajo skozi ledvice, nefrakcionirani («standardni») heparin pa le, če ga apliciramo v velikih odmerkih. Pri bolnikih z napredovalo KLB je tako nefrakcionirani heparin varnejše antikoagulacijsko zdravilo. Varfarin se presnavlja v jetrih, zato ga bolniki s KLB lahko prejemajo. Pomembno je vedeti, da pogosto za doseganje terapevtskega INR bolniki s KLB potrebujejo manjše odmerke varfarina kot bolniki brez KLB. To pripisujejo manjši učinkovitosti citokroma P450 pri bolnikih s KLB. Varfarin zmanjšuje pojavnost ishemične kapi pri bolnikih z AF in KLB. Ko pa KLB napreduje do končne ledvične odpovedi in nadomestnega zdravljenja, tega zaščitnega učinka ni več, močno pa se poveča pojavnost krvavitev. Zato bolnikom s kronično AF, ki so zdravljeni s hemodializo, predpišemo acetilsalicilno kislino in ne varfarina. Tega predpišemo le, če gre za AF in akutne tromboembolične dogodke ali mitralno stenozo.

Novejša antikoagulacijska zdravila, ki delujejo neodvisno od vitamina K (NOAK), se z različno afiniteto vežejo na beljakovine plazme, v različnem odstotku se izločajo skozi ledvice in se odstranjujejo z dializnim zdravljenjem. V največji meri se skozi ledvice izloča dabigatran. V več randomiziranih raziskavah so dokazali, da so NOAK pri preprečevanju ishemičnih dogodkov pri bolnikih z AF in blago KLB vsaj enako učinkoviti kot varfarin, tudi glede pojavnosti krvavitev so z njim primerljivi (raziskave RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE). Pri bolnikih z zmerno KLB je treba odmerek NOAK zmanjšati. Priporočila ameriške in evropske agencije za zdravila glede zmanjšanja odmerka pri KLB se nekoliko razlikujejo, ameriška agencija dovoljuje uporabo NOAK pri nižjih stopnjah ocenjene glomerulne filtracije kot evropska. Apiksaban se po ameriških smernicah lahko uporablja tudi pri bolnikih, ki so na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, kar v Evropi ni dovoljeno. Večjih randomiziranih raziskav glede uporabe NOAK pri bolnikih z

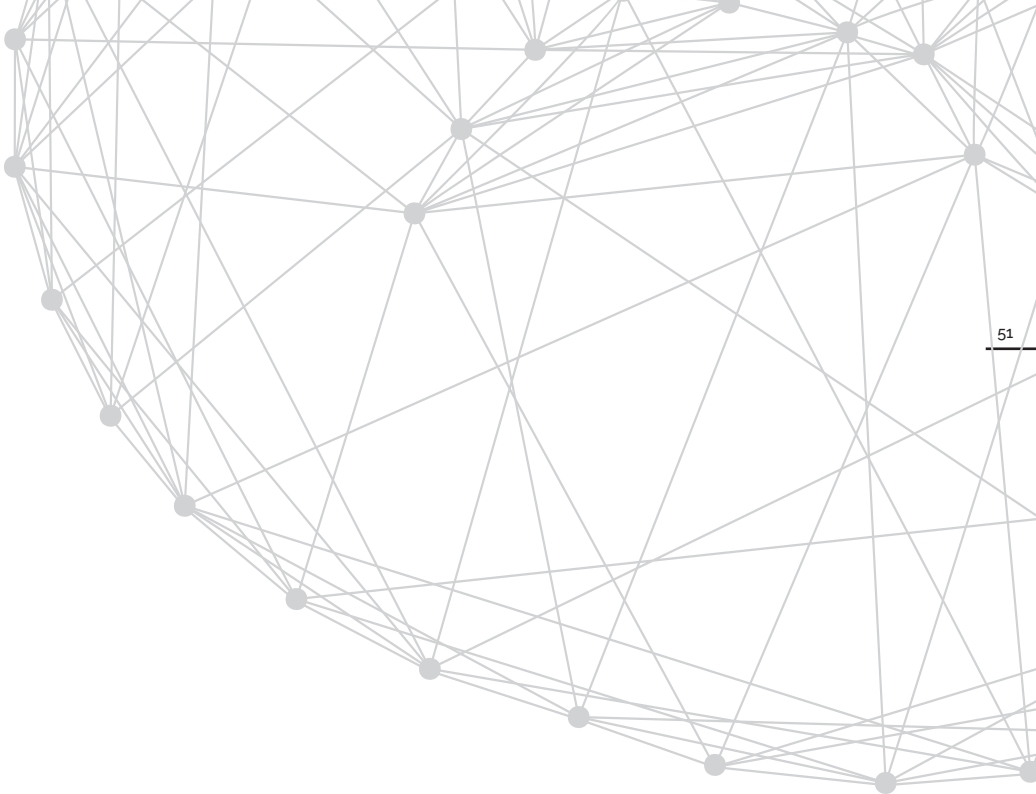
napredovalo KLB in bolnikov na nadomestnem zdravljenju s hemodializo še ni.

Vsi bolniki s kronično AF, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje, imajo hitrejši upad hitrosti glomerulne filtracije (GFR) kot bolniki brez antikoagulacijskega zdravljenja. Podanalize velikih raziskav pa so pokazale, da imajo bolniki, ki prejemajo varfarin, hitrejši upad GFR kot bolniki, ki prejemajo dabigatran ali rivaroksaban. Za apiksaban tega niso dokazali.

K hitrejšemu upadu GFR prispeva tudi nefropatija, ki lahko nastane v povezavi z antikoagulacijskim zdravljenjem. Ta nastane zaradi povečane prepustnosti predhodno blago okvarjene filtracijske bariere za eritrocite in sočasnega prekomernega antikoagulacijskega zdravljenja. Ponavadi se pojavi v prvih 3 mesecih po pričetku antikoagulacijskega zdravljenja, predvsem pri bolnikih, pri katerih je prisoten prekomeren antikoagulacijski učinek. Kaže se z mikrohematurijo ali makrohaturijo, oligurijo, hipervolemijo, hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja. Pojavi se pri bolnikih, ki imajo tudi druge dejavnike tveganja za slabše ledvično delovanje. V vzorcu, odvzetem z ledvično biopsijo, so prisotni številni eritrocitni čepi v tubulih in posledično tubulo-intersticijsko vnetje, ki ga zdravimo z metilprednizolonom. Če antikoagulacijsko zdravljenje ni nujno potrebno, ga prehodno ukinemo, sicer pa ga vzdržujemo ob čim manjši aktivnosti, a še v terapevtskem območju.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ*. 2018; 360: k342.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330-93.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893-62.
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2481-93.
- Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016; 134: 37-47.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2621-32.



Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih s kronično ledvično okvaro - pogled specialista za žilne bolezni

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) sta povečani tako tveganje za tromboembolične dogodke kot tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za tromboembolične dogodke je posledica povečane aktivacije trombocitov, aktivacije vnetja, povečane koncentracije koagulacijskih faktorjev in fibrinogena ter aktivacije endotela. Povečano tveganje za krvavitve je predvsem posledica motenega delovanja trombocitov. Število bolnikov s KLB, ki prejemajo antikoagulacijsko (AK) zdravljenje, hitro narašča.

Izbira AK zdravljenja pri bolnikih s KLB je odvisna od tega, ali gre za zdravljenje ob akutnem tromboemboličnem dogodku, za dolgotrajno AK zdravljenje ali za preventivo venskih tromboembolizmov (VTE).

Akutno arterijsko ali venosno tromboembolijo (TE) v začetnem obdobju (7-10 dni po akutnem dogodku) praviloma zdravimo z nefrakcioniranim ali nizkomolekularnim heparinom (NMH). Zdravljenje potrebujejo vsi bolniki ne glede na stopnjo okvare ledvičnega delovanja.

Nefrakcionirani heparin se le v manjši meri (10 %) izloča skozi ledvice, zato ga uporabljamo pri bolnikih, pri katerih pričakujemo možne hitre spremembe ledvičnega delovanja (akutno ledvično okvaro, akutno poslabšanje KLB), ali če imajo bolniki še posebej veliko tveganje za krvavitve. Nefrakcionirani heparin se uporablja v obliki trajne infuzije, tako kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, odmerek prilagajamo glede na vrednost aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ).

NMH uporabljamo vse pogosteje tudi pri bolnikih s KLB, čeprav se NMH izločajo pretežno skozi ledvice. Osnovno pravilo je, da NMH uporabimo pri bolnikih s stabilno KLB, ki nimajo povečanega tveganja za krvavitve. Odmerek NMH prilagodimo ledvičnemu delovanju. Dnevni odmerek običajno razdelimo na dva odmerka. Prvi odmerek predpišemo glede na telesno težo kot pri normalnem delovanju ledvic, nadaljne odmerke pa je potrebno prilagoditi ledvičnemu delovanju. Prilagajanje odmerkov NMH glede na ledvično delovanje prikazuje Tabela 1.

PRILAGAJANJE ODMERKOV NMH GLEDE NA OCENJENO GLOMERULNO FILTRACIJO (oGF).

	oGF (mL/min/1,73 m ²)	Deljeni dnevni terapevtski odmerek
Dalteparin	> 60	100 i.e./kg TM/12 ur s.c.
	≤ 60	zmanjšamo za 25-30 %
Nadroparin	> 60	0,1 mL/10 kg TM/12 ur s.c.
	≤ 60	zmanjšamo za 25-30 %
Enoksaparin	> 60	1 mg/kg TM/12 ur sc.
	30-60	zmanjšamo za 25-30 %
	< 30	zmanjšamo za 45-50 %

TM - telesna masa.

Učinek NMH moramo spremljati z laboratorijskim testom anti-Xa. Štiri ure po drugem ali tretjem odmerku NMH določimo raven anti-Xa. Terapevtske vrednosti so med 0,6 in 1,0 i.e./mL. Kadar vrednosti niso v terapevtskem območju, novi prilagojeni odmerek izračunamo po enačbi:

$$\text{novi odmerek} = \text{predhodni odmerek} \times (\text{ciljni anti-Xa} / \text{izmerjeni anti-Xa})$$

Na enak način prilagodimo odmerke NMH ob kontroli anti-Xa pri bolnikih, zdravljenih z dializo. Bolnik naj odmerek NMH vedno prejme takoj po končani dializi.

Akutno arterijsko ali venosko TE praviloma zdravimo 3-6 mesecev. Za nadaljevalno zdravljenje uporabimo peroralno AK zdravilo; izjema so bolniki z VTE in rakom, pri katerih nadaljujemo z NMH.

Med peroralnimi AK zdravili obstajajo pomembne razlike v izločanju skozi ledvice. Najmanj oziroma skoraj nič se skozi ledvice izločajo kumarini. Rivaroksaban in apiksaban, zaviralca faktorja X, se v 25-30 % izločata skozi ledvice, medtem ko se dabigatran, zaviralec trombina, skozi ledvice izloči v 80 %. Odmerjanje neposrednih peroralnih antikoagulantov (NOAK) prikazuje

Tabela 2. Pri večini raziskav z NOAK so za oceno ledvičnega delovanja uporabili očistek kreatinina po Cockroft-Gaultu (CrCl). Pri CrCl > 50 ml/min odmerkov dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana ne spreminjamo. Pri CrCl 30-50 ml/min predpišemo zmanjšan odmerek dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana (Tabela 2). Pri atrijski fibrilaciji (AF) so bili zmanjšani odmerki preizkušeni v raziskavah in so dokazano učinkoviti in varni. Pri zdravljenju venske tromboze zmanjšani odmerki NOAK niso bili preizkušeni, zato glede na rezultate podanaliz raziskav uporabljamo običajne odmerke. Pri CrCl < 30 ml/min zaenkrat predpisujemo kumarine. V bližnji prihodnosti pričakujemo rezultate raziskav, ki bodo odgovorile na nerazjasnjena vprašanja glede učinkovitosti in varnosti zdravljenja z NOAK pri bolnikih z napredovalo KLB in bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi.

Tabela 2

ODMERJANJE NOAK GLEDE NA INDIKACIJO IN OCENJENI OČISTEK KREATININA (CrCl, ENAČBA PO COCKROFT-GAULTU).

		Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
AF	osnovni odmerek	150 mg/12 ur	20 mg/24 ur	5 mg/12 ur
	zmanjšani odmerek	110 mg/12 ur (ob CrCl < 50 ml/min, starost > 75 let)	15 mg/24 ur (ob CrCl < 50 ml/min)	2,5 mg/12 ur (če sta prisotna vsaj 2 sledеča dejavnika: • starost > 80 let • kreatinin > 133 μmol/L • teža < 60 kg)
VTE	začetno zdravljenje	5 dni NMH	15 mg/12 ur 21 dni	10 mg/12 ur 7 dni
	nadaljevalno zdravljenje	150 mg/12 ur	20 mg/24 ur	5 mg/12 ur

AF – atrijska fibrilacija, VTE – venska tromboembolija, CrCl – očistek kreatinina, NMH – nizkomolekularni heparin.

Dolgotrajno AK zdravljenje je tisto, ki traja več kot 6 mesecev in pri katerem uporabljamo izključno peroralna AK zdravila. Odločitev je odvisna od indikacije za AK zdravljenje.

Ob VTE se pri bolnikih s KLB odločimo za podaljšano zdravljenje le ob ponovitvi

dogodka in praviloma nadaljujemo z zdravilom, ki ga je bolnik prejemal v začetnem obdobju. Pri AF se za AK zdravljenje odločimo pri večini bolnikov. Pri CrCl > 30 mL/min lahko uporabljamo NOAK v prilagojenem odmerku ali varfarin, pri CrCl < 30 mL/min uporabljamo le varfarin. Za bolnike na dializnem zdravljenju ni prepričljivih dokazov, da je korist varfarina večja od tveganja. Pri bolnikih na dializi se zato za varfarin odločimo le po prebolelem TE dogodku ali ob AF in sočasni mitralni stenozi.

Ob umetnih srčnih zaklopkah pri vseh bolnikih z ledvično okvaro uporabljamo varfarin, enako tudi pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom.

Odmerjanje NMH za preprečevanje VTE pri bolnikih s KLB prikazuje Tabela 3.

Tabela 3

PRILAGAJANJE ODMERKOV NMH ZA PREPREČEVANJE VTE GLEDE NA OCENJENO GLOMERULNO FILTRACIJO (oGF).

	oGF (mL/min/1,73 m ²)	Preventivni odmerek
Dalteparin	> 30	5.000 i.e./24 ur s.c.
	≤ 30	5.000 i.e./24 ur s.c.
Nadroparin	> 30	0,3-0,6 mL/24 ur s.c.
	≤ 30	0,3 mL/24 ur s.c.
Enoksaparin	> 30	40 mg/24 ur s.c.
	≤ 30	20 mg/24 ur s.c.

Pri KLB lahko uporabljamo vsa AK zdravila. Odmerke večine zdravil pa je treba prilagoditi glede na ledvično delovanje. Pri bolnikih na dializi se za AK zdravljenje odločimo le v akutnem obdobju po TE dogodku ter ob ponovitvi dogodka, pri AF pa le, če je bolnik že doživel TE dogodek ali ima sočasno mitralno stenozo. Pri bolnikih na dializi so NOAK zaenkrat kontraindicirani.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Antikoagulacijsko zdravljenje (urednica Mavri A), Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2017.
- Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, et al. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdrav Vestn. 2008; 77: 299–305.



Protitrombotično zdravljenje pri končni ledvični odpovedi

ANTIKOAGULACIJA PRI HEMODIALIZI

Pri kontaktu krvi z umetno snovjo (kot so dializator, krvne linije, hemodializni katetri) po določenem času vedno pride do koagulacije krvi. Za preprečevanje koagulacije krvi v zunajtelesnem obtoku med hemodializo (HD) je trenutno na voljo več zdravil in postopkov: nefrakcionirani heparin (heparin), nizkomolekularni heparini (NMH), brezheparinska HD, prostaciklin (PGI₂) in trinatrijev citrat (citrat).

Zgodovinsko gledano so ob prvih hemodializah pri živalih (v letih 1913 in 1914) in pri človeku kot antikoagulant uporabljali hirudin, ki so ga pridobili iz pijavk. Hirudin je bil toksičen, njegovo odmerjanje je bilo nenatančno, postopek pa je bil v celoti zelo zapleten.

Leta 1928 je Nemeč Georg Haas (ki je leta 1924 opravil prvo HD pri človeku) v HD uvedel **heparin**. Njegov razpolovni čas je $\frac{3}{4}$ -1 ure, antikoagulantni učinek lahko preverimo s koagulacijskim časom na urnem stekelcu ali z določitvijo aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ). Metabolizira se v jetrih in retikuloendotelnem sistemu. Izloča se tudi preko ledvic, vendar kljub temu pri končni ledvični odpovedi prilagajanje njegovega odmerka ni potrebno. Ob normalni ledvični funkciji je njegovo izločanje pomembno le pri zelo velikih odmerkih. Deluje tako, da zavre trombin - faktor IIa (heparin se veže z antitrombinom in povzroči njegovo konformacijsko spremembo, ki omogoči vezavo na trombin in njegovo zavoro) in faktor Xa. Antidot je protaminijev sulfat; 1 mg protaminijevega sulfata nevtralizira 100 i.e. heparina, daje se i.v. v bolusu v 5-10 minutah, največji odmerek je 50 mg, učinkuje po 5 minutah.

Nizkomolekularni heparini (NMH) se vežejo na antitrombin in mu spremenijo konformacijo molekule, ki se odlično veže na faktor Xa, slabše pa na trombin (z daljšo molekulo NMH je vezava na trombin boljša, pri krajši pa slabša), najkrajša veriga, sestavljena samo iz pentasaharida (fondaparin) pa zavira samo faktor Xa. Razpolovni čas je 2- do 4-krat daljši kot pri standardnem heparinu, to je 2-4 ure pri i.v. in 3-6 ur pri s.c. aplikaciji. Antidot je protaminijev

sulfat, ki zavre 60-70 % učinka NMH, 1 mg protaminijevega sulfata zavre 100 i.e. NMH. Leta 1989 je J. Buturovič v okviru registracijske študije uvedla nizkomolekularni heparin v UKC Ljubljana kot antikoagulant pri HD. Kasneje smo pričeli uporabljati nadroparin (Fraxiparine): priporočeno je, da se pri telesni teži < 50 kg uporabi 0,3 ml, pri 50-70 kg 0,4 ml in pri > 70 kg 0,6 ml nadroparina (0,1 ml nadroparina = 950 i.e. anti-Xa), v praksi je njegov odmerek 0,1 ml/10 kg telesne teže pri 4-urni HD.

Brezheparinska hemodializa je HD brez antikoagulanta, vsakih 30 minut se zunajtelesni krvni obtok »izpere« s 100-250 ml fiziološke raztopine, koagulacija v sistemu pa je tem manjša, čim večja je hitrost toka krvi in čim manjši je hematokrit.

Prostaciklin (PGI₂) učinkovito preprečuje agregacijo trombocitov in se je v preteklosti uporabljal pri HD bolnikih z nevarnostjo za krvavitev. Uporablja se kontinuirana infuzija v odmerku 5 ng/kg/min. Razpolovni čas je 2-3 minute. Odkril ga je Anglež John Vane leta 1976. Sprva so ga zaradi izjemnega vazodilatatornega učinka uporabljali za zdravljenje pljučne hipertenzije. Po uvedbi citratne HD se pri HD skoraj ne uporablja več.

Trinatrijev citrat so kot antikoagulant pri HD prvič uporabili leta 1984, v Sloveniji pa v Centru za akutno in komplicirano dializo leta 1993 (J. Buturovič). Na voljo so različne koncentracije citrata, 4-, 8- in 15-odstotna. Za učinkovito antikoagulacijo se uporablja 2-6 mmol citrata na liter krvi, priporočena koncentracija ioniziranega kalcija pred hemodializatorjem pa je 0,2-0,4 mmol/L. Citratna HD, pri kateri se uporablja dializna raztopina brez kalcija in pri kateri je potrebno kalcij nadomeščati, je varna le pri strogem spoštovanju protokolov, ki natančno določajo HD postopek in določanje serumske koncentracije elektrolitov, predvsem ioniziranega kalcija. Citratna HD, hemodialfiltracija, kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje in plazmafereza se v Centru za akutno in komplicirano dializo v UKC Ljubljana izvajajo že 26. leto, v letu 2018 so jih izvedli več kot 12.000.

ATRIJSKA FIBRILACIJA (AF)

Prevalenca AF je v splošni populaciji enoodstotna, pri ljudeh, mlajših od 55 let, je 0,1-odstotna, pri starejših od 80 let pa 9-odstotna. Prevalenca pri dializnih bolnikih je 9-odstotna. Zanimivo je, da je prevalenca AF pri HD bolnikih, starejših od 75 let, v Združenih državah in Kanadi 22-odstotna, v Evropi, Avstraliji in Novi Zelandiji 27-odstotna, na Japonskem pa samo 9-odstotna.

Zaradi okvarjene trombocitne funkcije in hemostaze je do nedavnega veljalo, da dializni bolniki z AF, ki nimajo zapletov, antikoagulantne terapije ne potrebujejo. V literaturi so navedeni celo podatki o povečani umrljivosti in obolevnosti pri zdravljenju s kumarini, večja je tudi nagnjenost h kalcifikaciji žilja (Chan KE et al., JASN 2009). Pri bolnikih, starejših od 75 let, se je celo pomembno - za več kot dvakrat - povečalo tveganje za možgansko kap (Wizemann V et al., KI 2010). Drugi raziskovalci pa navajajo vsaj tendenco k boljšem preživetju HD bolnikov z AF, ki jemljejo kumarine (Genovesi S, NDT 2015). Burlacu et al. (NDT 2019) posreduje priporočila Evropskega združenja za kardiologijo, ki na osnovi dokazane koristi pri preživetju priporoča kumarine v soglasju z bolnikom, če ni prisotno veliko tveganje za krvavitev in če je bolnik skrben in uspešen pri vzdrževanju terapevtskega INR.

Razen kumarinov se pri bolnikih z AF postopoma uvajajo tudi neposredni peroralni antikoagulantni (NOAK).

KORONARNA BOLEZEN

Antiagregacijska zdravila se pri dializnih bolnikih za primarno preventivo ne priporočajo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s HD, ki imajo povečano tveganje za srčno-žilne bolezni (ob prisotnosti naslednjih dejavnikov: starost nad 50 let, družinska anamneza o zgodnji aterosklerozi ali srčno-žilni bolezni, dislipidemija, kajenje, albuminurija), je priporočen aspirin v odmerku 75-162 mg dnevno.

Pri stabilni koronarni bolezni je priporočen aspirin v odmerku 75-162 mg dnevno.

Pri akutnem koronarnem sindromu (AKS) je priporočeno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom ali aspirinom in ticagrelorjem (12-36 mesecev), če je nevarnost za krvavitev majhna. Odsvetujejo prasugrel.

Pri perkutani koronarni intervenciji (PCI) z vstavitvijo žilne opornice ob stabilni koronarni bolezni je priporočeno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, pri AKS z majhno nevarnostjo za krvavitev z aspirinom v kombinaciji bodisi s klopidogetrelom, ticagrelorjem ali prasugrelom, če pa je nevarnost za krvavitev velika, pa z aspirinom v kombinaciji s klopidogetrelom ali ticagrelorjem.

Pri resorbilnih žilnih opornicah je priporočen aspirin v kombinaciji s prasugrelom ali ticagrelorjem.

Pri zdravljenju AF in AKS (z ali brez PCI) in izbiri antitrombotičnih zdravil upoševamo prevladujočo nevarnost bodisi za krvavitev oziroma za ishemijo.

Pri velikem tveganju za krvavitev ne uporabljamo trojnega protitrombotičnega zdravljenja, pač pa NOAK in klopidogetrel 12 mesecev, nato pa samo NOAK.

Pri zmerno velikem tveganju za krvavitev je priporočeno enomesečno trojno protitrombotično zdravljenje (z NOAK, aspirinom in klopidogetrelom), nato 12 mesecev zdravljenje z NOAK in aspirinom ter potem samo z NOAK.

Kadar je nevarnost za trombozo večja kot nevarnost za krvavitev, uvedemo za 6 mesecev trojno protitrombotično zdravljenje (z NOAK, aspirinom in klopidogetrelom), nato za nadaljnjih 6 mesecev dvojno zdravljenje (z NOAK in aspirinom), po 12 mesecih pa samo NOAK (Burlacu et al., NDT 2019).

ŽILNI PRISTOPI ZA HD

Edina priporočila za uporabo antiagregacijskih zdravil pri žilnih pristopih za HD so priporočila Multidisciplinarne španske skupine za žilne pristope (GEMAV), ki pri arteriovenskih fistulah priporočajo individualni pristop (antiagregacijska

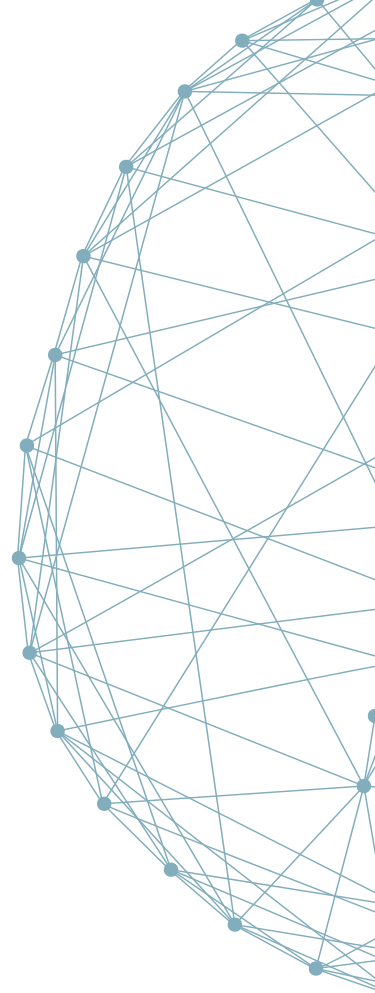
zdravila zmanjšajo tveganje za trombozo), pri arteriovenskih presadkih pa antiagregacijskih zdravil ne priporočajo, ker ne preprečujejo tromboze, razen tega njihovi stranski učinki niso jasni (Burlacu et al., NDT 2019).

KAROTIDNA ARTERIJA IN ARTERIJE NOG

Pri stenozni karotidne arterije, asimptomatski ali po operaciji, svetujejo aspirin ali klopidogetrel. Kadar je zaradi stenoze vstavljena žilna opornica, je priporočeno enomesečno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, nato pa bodisi z aspirinom bodisi s klopidogetrelom.

Pri periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOB) nog, ki je asimptomatska, antiagregacijskih zdravil ne priporočajo. Pri simptomatski PAOB ali simptomatski PAOB po operaciji svetujejo aspirin ali klopidogetrel. Po vstavitvi žilne opornice je priporočeno enomesečno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, nato pa bodisi z aspirinom bodisi s klopidogetrelom (Burlacu et al., NDT 2019).

Protitrombotično zdravljenje izbire pri umetnih zaklopkah, v nosečnosti in pri ledvični odpovedi pa so še vedno heparini in antagonisti vitamina K.



Protitrombotično zdravljenje ob sistemske onkološkem zdravljenju - pogled specialista za žilne bolezni

Bolniki z rakom imajo različne indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje – med najpogostejše sodijo venska trombembolija, atrijska fibrilacija in prisotnost umetne mehanske srčne zaklopke. Kadar ti bolniki potrebujejo sistemsko onkološko zdravljenje, se lahko protitrombotično zdravljenje zaplete. Potencialni zapleti izvirajo iz interakcij med onkološkimi in protitrombotičnimi zdravili ter iz učinkov nekaterih onkoloških zdravil, ki lahko povzročajo trombocitopenijo ali imajo toksičen vpliv na sluznico prebavne cevi, kar lahko vodi v hemoragične zaplete.

Pri bolniku, ki potrebuje sistemsko onkološko zdravljenje in hkrati tudi protitrombotično zdravljenje, je zato izjemnega pomena dobro sodelovanje med onkologom in zdravnikom, ki antikoagulacijsko zdravljenje vodi. Odločitev o najustrenejšem načinu antikoagulacijskega zdravljenja v času systemskega onkološkega zdravljenja je namreč odvisna od indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje in tveganja za tromboembolične dogodke ter vrste in trajanja onkološkega zdravljenja. Vedno skrbno preučimo interakcije med antikoagulacijskimi in onkološkimi zdravili in upoštevamo tudi pričakovane stranske učinke onkoloških zdravil, ki bi lahko povečali tveganje za krvavitev.

Bolnike z vensko tromboembolijo in rakom v prvih 3 do 6 mesecih po postavitvi diagnoze praviloma zdravimo z nizkomolekularnim heparinom (NMH), nato pa, če za to ni zadržkov, preidemo na neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) ali zaviralce vitamina K. Glede na izsledke najnovejših raziskav lahko pri nekaterih bolnikih že v prvih mesecih posežemo po NOAK (preizkušena sta bila le rivaroksaban in edoksaban), vendar morajo biti bolniki skrbno izbrani. Za začetno zdravljenje z NOAK so primerni le bolniki z majhnim tveganjem za krvavitev, ki nimajo raka prebavil, sečil ali spolovil, nimajo ulkusne bolezni prebavil ali kolitisa in pri katerih izbrano sistemsko onkološko zdravilo ne vstopa v interakcije z NOAK.

Bolniki z atrijsko fibrilacijo praviloma dolgotrajno prejemajo bodisi NOAK bodisi zaviralce vitamina K. Kadarti bolniki potrebujejo sistemsko onkološko zdravljenje, ki bodisi zaradi načina zdravljenja, interakcij ali pričakovane trombocitopenije

onemogoča nadaljevanje zdravljenja s peroralnimi zdravili, se za uvedbo terapevtskih odmerkov NMH odločamo le pri izbranih bolnikih. To so bolniki z velikim tveganjem za arterijsko tromboembolijo, predvsem tisti, ki so v zadnjih 3 mesecih doživeli arterijski tromboembolični dogodek, in tisti, ki po točkovniku CHADS₂ dosežejo 5 oziroma 6 točk. Pri ostalih peroralno antikoagulacijsko zdravljenje praviloma prekinemo za čas onkološkega zdravljenja.

Bolnike z umetnimi mehanskimi srčnimi zaklopkami zdravimo z zaviralci vitamina K. Kadar potrebujejo sistemsko onkološko zdravljenje, ki bodisi zaradi načina zdravljenja, interakcij ali pričakovane trombocitopenije onemogoča nadaljevanje zdravljenja s peroralnimi zdravili, uvedemo terapevtske odmerke NMH.

Za vse onkološke bolnike, ki prejemajo peroralna antikoagulacijska zdravila, je pred uvedbo sistema onkološkega zdravljenja potreben posvet v antikoagulacijski ambulanti. Pri tem zdravnik v antikoagulacijski ambulanti potrebuje podatek o vrsti predvidenega onkološkega zdravila ter načinu in predvidenem trajanju zdravljenja. Odločitev o ustreznem antikoagulacijskem zdravljenju v času onkološkega zdravljenja je vedno individualna, bolnika pa v tem času skrbno spremljamo klinično (zaplete, težo, splošno stanje, krvavitve, ponovitve) in laboratorijsko (krvno sliko in ledvično funkcijo). V primeru zapletov ali nejasnosti imata onkolog in izbrani zdravnik tudi možnost predstavitve bolnika na konziliju antikoagulacijske ambulante.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Mavri A, ur. Antikoagulacijsko zdravljenje. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. Ljubljana, 2017.
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1891–4.
- Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Pract Thromb Haemost*. 2018; 2: 664–9.
- Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open* 2017; 2: e000188.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 00: 1–64.



Protitrombotično zdravljenje pri bolniku, ki prejema simptomatsko zdravljenje

Pri bolnikih z napredujočim rakom so trombembolični zapleti pogosti. Ocenjujejo, da pride do globoke venske tromboze in pljučne embolije pri skoraj polovici onkoloških bolnikov v terminalni fazi bolezni. Večinoma gre za asimptomatske dogodke, neredko pa je njihov izid usoden. Pri bolnikih, ki prejemajo simptomatsko zdravljenje, je v ospredju kakovost preostalega življenja, ki je omejena z napredujočim rakom. S stališča protitrombotičnega zdravljenja so pri teh bolnikih pogosto odprta naslednja vprašanja: ali uvesti zdravila za preprečevanje trombembolije in kdaj jih ukiniti ter kdaj nadaljevati ali uvesti protitrombotično zdravljenje ob potrjenem trombemboličnem dogodku in kdaj ga zaključiti. Jasnih smernic za obravnavo ni, predlagana pa je individualna odločitev, ki temelji na oceni razmerja med koristjo in zapleti, ob čemer je treba upoštevati kakovost preostalega življenja.

Bolniki, ki prejemajo simptomatsko zdravljenje, imajo zaradi napredujočega raka in slabše pokretnosti oziroma nepokretnosti zvečano tveganje za trombembolične dogodke. Tveganje dodatno zvečujejo pridružena obolenja in nekatera zdravila, ki se uporabljajo za simptomatsko zdravljenje (antibiotiki, kortikosteroidi, antikonvulzivi, nesteroidni antirevmatiki). Kadar se onkolog in specialist za antikoagulacijsko zdravljenje skupaj odločita za nadaljevanje antikoagulacijskega zdravljenja v obdobju simptomatskega zdravljenja, uporaba varfarina zaradi težav pri vodenju zdravljenja ni priporočena. Prednost ima nizkomolekularni heparin, ki je pri teh bolnikih verjetno učinkovitejši od varfarina. V zadnjem času se pri onkoloških bolnikih uveljavlja tudi zdravljenje z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti.

Priporočila glede tromboprolifakse pri bolnikih v simptomatski obravnavi niso povsem jasna. Njen namen je preprečevanje simptomov, ki bi nastali ob pojavu globoke venske tromboze in pljučne embolije in bi poslabšali kakovost življenja. Vendar pa tromboprolifaksa zveča nevarnost za krvavitve. Tveganje za krvavitve je pri bolnikih, ki prejemajo simptomatsko zdravljenje, zvečana. Raziskave kažejo, da je ob prejemanju zdravil za preprečevanje trombembolije krvavitev utrpela kar četrtina simptomatsko zdravljenih bolnikov. Če so bili

bolniki nepokretni, se je krvavitev pojavila pri tretjini bolnikov. V drugi raziskavi je bila pogostnost krvavitev še večja, pojavila se je pri 42 % bolnikov. Analiza razmerja med koristjo (preprečitvijo globoke venske tromboze in pljučne embolije) in zapleti (krvavitvami) pri bolnikih, ki prejemajo simptomatsko zdravljenje, je pokazala, da se ob preprečitvi ene simptomatske globoke venske tromboze pojavi 3,5 krvavitve. Zato tromboprofilaksa v celotni skupini ni smiselna, je pa lahko smiselna v določenih okoliščinah. Pri odločitvi je vsekakor treba pretehtati vse dejavnike.

Bolnike z že uvedenim protitrombotičnim zdravljenjem lahko glede na stopnjo tveganja za trombembolične zaplete razvrstimo v tri skupine: z majhnim, srednjim in velikim tveganjem. V skupino z velikim tveganjem spadajo bolniki z umetno srčno zaklopko, antifosfolipidnim sindromom, atrijsko fibrilacijo ob mitralni stenozi ali atrijsko fibrilacijo z oceno 5 do 6 po točkovniku CHADS₂ ter bolniki, pri katerih je od trombemboličnega dogodka preteklo manj kot tri mesece. Menimo, da so ti bolniki kandidati za protitrombotično zdravljenje, tudi ko so v simptomatski obravnavi, pri čemer je smiselna uporaba nizkomolekularnega heparina. Ukrepanje pri ostalih bolnikih je individualno. Odločitev o ukinitvi protitrombotičnega zdravljenja sprejmeta v skupnem dogovoru onkolog in specialist za antikoagulacijsko zdravljenje.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Noble SIR, Finlay IG. Is long term low molecular weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thrombembolism? *Palliat Med.* 2005; 19: 197-29.
- Gartner V et al. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. *Support Care Cancer.* 2012; 20: 2183 -7.
- Johnson MJ et al. Primary thromboprophylaxis in hospices: the association between risk of venous thromboembolism and development of symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48: 56-64.
- Chambers JC. Prophylactic heparin in palliative care: ...to a challenging idea. *BMJ.* 2006; 332: 729.



REZULTATI ŠTUDIJE CARD:

Sekvenciranje zdravljenja pri bolnikih z mKORP*

Rezultati študije CARD, ki je ocenjevala učinkovitost in varnost **kabazitaksela** v primerjavi s tarčnim zdravilom, usmerjenim proti androgenemu receptorju (AR) – abirateron acetatu oziroma enzalutamidu - pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom, ki so v obdobju zadnjih 12 mesecev ob zdravljenju z drugim proti AR-usmerjenim tarčnim zdravilom imeli napredovanje bolezni.

Kabazitaksel je pokazal robustno superiornost nad abirateron acetatom oziroma enzalutamidom v tej populaciji bolnikov.¹

Preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS): 46 % relativno zmanjšanje tveganja za radiografsko potrjeno napredovanje¹

Celokupno preživetje (OS): 36 % relativno zmanjšanje tveganja za smrt¹

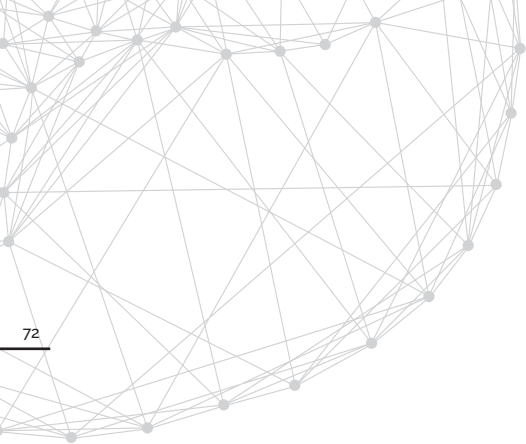
*mKORP: metastatski na kastracijo odporen rak prostate

1. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [published online ahead of print September 30, 2019]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1911206



OBRAVNAVA BOLNIKOV Z ZMANJŠANIM DELOVANJEM LEDVIC





Obravnava bolnika z zmanjšanim delovanjem ledvic – pogled nefrologa

Zmanjšano delovanje ledvic v ožjem pomenu enačimo z zmanjšanim očistkom kreatinina oziroma zmanjšano glomerulno filtracijo. Če pa ta pojem razširimo na okvaro ledvičnega delovanja, lahko sem prištevamo še nepravilnosti urinskega izvida (albuminurijo in/ali proteinurijo in/ali eritrociturijo), morfološke spremembe in patohistološke spremembe. Pri diagnosticiranju morebitne ledvične bolezni se ne moremo opirati na en sam izvid, pač pa je potrebna vsaj ena kontrolna preiskava. Če spremembe trajajo več kot tri mesece, lahko govorimo o kronični ledvični bolezni (KLB), ki jo glede na oceno glomerulne filtracije (oGF) delimo na pet stopenj.

V nefrološki obravnavi je ključna preiskava seča, ki nam je v pomoč pri opredelitvi vrste ledvične bolezni. Opredelimo fizikalne, kemične in mikroskopske lastnosti seča. Poleg ostalih krvnih preiskav je ključna določitev serumske koncentracije kreatinina, na podlagi katere nam laboratorij avtomatsko izračuna očistek kreatinina po eni od enačb - v zadnjih letih MDRD ali CKD-EPI, ki je najbolj natančna. Kljub vsemu najnatančnejša metoda ostaja merjenje očistka kreatinina iz vzorca 24-urnega urina. Bolnika usmerimo na eno ali več slikovnih preiskav: UZ z dopplerjem ali brez njega, CT(A), MR(A) ali DSA; glede na najdbe in klinično utemeljen sum pa tudi na ostale diagnostične preiskave: nuklearnomedicinske preiskave, ledvično biopsijo in patohistološko analizo ter imunoserološke preiskave.

PROTEINURIJA pomeni izločanje beljakovin s sečem. Ta je pomembna, ko je količina beljakovin večja od 150 mg dnevno. Proteinurija je lahko glomerulna ali tubulna. Zaradi poškodbe v steni glomerulne kapilare pride do nenormalne filtracije plazemskih beljakovin, ki spodbujajo izločanje kemoatraktantov in adhezivnih molekul ter aktivacijo komplementa. Intersticij infiltrirajo vnetnice, sproži se proces fibroze, ki končno vodi v samodestrukcijo nefronov in ledvice.

Ko s testnim lističem ugotovimo albuminurijo ali proteinurijo, je to potrebno kvantitativno ovrednotiti. Dnevno proteinurijo lahko po formuli izračunamo iz enkratnega vzorca (iz drugega jutranjega urina; rezultat je oDP – ocena dnevne

proteinurije) ali jo izmerimo iz vzorca 24-urnega urina, kar je natančnejše.

Rezultati številnih študij so pokazali, da je dnevna količina izločenih beljakovin edina spremenljivka, ki pomembno korelira z upadom oGF in napredovanjem v končno ledvično odpoved pri diabetični in nediabetični ledvični bolezni. Poleg tega se je proteinurija izkazala tudi kot znak sistemske okvare žilnega endotelija: je enako pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke kot povišana serumska koncentracija kreatinina ali predhodni miokardni infarkt. Zato ima zmanjšanje proteinurije zaščitni učinek na številne organske sisteme. Poleg tega je večje zmanjšanje proteinurije pri isti vrednosti krvnega tlaka povezano z boljšim preživetjem ledvice, učinek pa je opaznejši pri večji izhodiščni proteinuriji. Pri zmanjšanju proteinurije za 1 g/dan se napredovanje KLB upočasni za 80 %. Pomembna pa je tudi rezidualna proteinurija, saj se je ta izkazala za najmočnejši napovedni dejavnik napredovanja KLB: KLB najpočasneje napreduje pri zmanjšanju proteinurije in majhni rezidualni proteinuriji. Zato je cilj zmanjšanje proteinurije pod 0,5 g/dan.

Ledvični stranski učinki novejših tarčnih zdravil, ki se uporabljajo v onkologiji:

Pojavnost, resnost in način poškodbe ledvic so odvisni od tarče delovanja zdravil. Najpogostejši stranski učinki so metabolne in elektrolitne motnje (47,3 %), okvara ledvičnega delovanja (42,2 %) in arterijska hipertenzija (10,5 %). Najpogostejša elektrolitna motnja je hipokaliemija, sledijo hipofosfatemija, hipomagneziemija in hiponatriemija. Moški in ženske naj bi bili prizadeti v enaki meri, čeprav opažanja kažejo tendenco k večjemu številu stranskih učinkov pri moških. Kot najbolj nefrotoksična sta se izkazala ipilimumab in cetuksimab.

Proteinurija je večinoma posledica zdravljenja z zdravili, ki delujejo na VEGF in receptor za VEGF. Variira lahko od asimptomatske albuminurije pa vse do nefrotskega sindroma. Dejavniki, ki vplivajo na pojavnost in resnost proteinurije, niso povsem jasni; lahko gre za posledico prej obstoječe KLB, pogosteje naj bi se pojavljala tudi pri raku ledvičnih celic. Patohistološke spremembe so različne: trombotična mikroangiopatija, glomerulonefritis z minimalnimi spremembami in fokalna segmentna glomeruloskleroza.

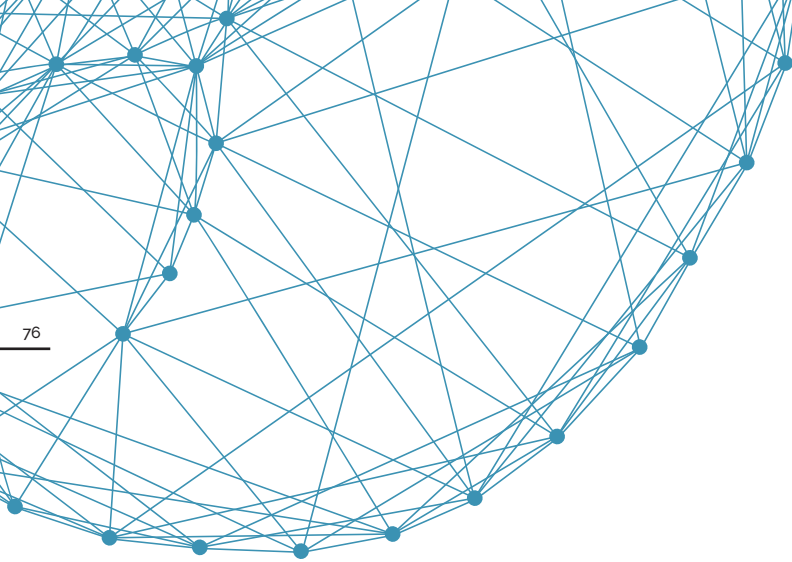
Onkološka obravnava: Onkološki bolniki so tako kot ostala populacija vse starejši in imajo zato več pridruženih bolezni, med drugim tudi KLB. Prevalenca KLB je večja pri določenih oblikah raka, zlasti pri raku ledvičnih celic in urotelnem karcinomu. Zato se je pred začetkom zdravljenja pomembno zavedati, da lahko onkološko zdravljenje ledvično funkcijo (bolezen) še poslabša: v raziskavi je 17,7 % bolnikov, ki so imeli ob začetku zdravljenja KLB 2. stopnje, imelo ob koncu zdravljenja KLB 3. ali 4. stopnje.

Poleg tega ledvična funkcija vpliva na odločitev o primernosti za kirurško zdravljenje in postopke, povezane z operacijo (kot so izdatnejša hidracija, uporaba antibiotika v ustreznem odmerku ...), ukrepe pred kontrastnimi preiskavami, izbiro zdravljenja in prilagoditev odmerka kemoterapevtikov. Vse to pomeni, da lahko KLB poslabša prognozo rakavega bolnika.

Ob prvem obisku v onkološki ambulanti in pri načrtovanju zdravljenja je zato pomembna natančna ocena ledvične funkcije. Priporoča se izračun oGF po formuli CKD-EPI ali še raje merjenje očistka kreatinina, saj so onkološki bolniki specifični tudi z vidika hranjenosti (prisotni sta lahko sarkopenija, kaheksija). Zato vrednost kreatinina velikokrat ne odraža realnega stanja. Nikakor ne gre pozabiti na pregled vzorca urina, saj se lahko v ozadju skriva ledvična bolezen, ki se klinično še ni manifestirala, jo bo pa onkološko zdravljenje verjetno poslabšalo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 2254-61.
- Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int.* 2016; 90: 705-7.
- Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, Gligorov J, Ray-Coquard I, Oudard S, Pourrat X, Morere JF, Beuzebec P, Deray G; Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 70: 124-33.



Obravnava bolnika z zmanjšanim delovanjem ledvic - pogled urologa

IZVLEČEK

Prispevek obravnava pomen ustrezne urološke obravnave bolnika z zmanjšanim delovanjem ledvic oziroma opisuje urološko obravnavo, ki ima za cilj preprečiti poslabšanje ledvične funkcije.

UVOD

Urološke bolezni, pri katerih lahko pride do zmanjšanja ledvične funkcije, so benigne ali maligne. Med najpogostejše benigne bolezni štejemo tiste, ki povzročijo hidronefrozo, to so na primer: kamni v sečilih, benigne zožitve sečevoda, napredovalo benigno povečanje prostate z zapleti in nosečnost. Rakave bolezni, pri katerih se lahko poslabša ledvična funkcija, pa so rak ledvic, pri katerem je zmanjšana funkcija posledica raka ali kirurškega zdravljenja, ter maligne urološke in ne-urološke bolezni, ki povzročajo hidronefrozo.

HIDRONEFROZA IN OBSTRUKCIJA

V zvezi s hidronefrozo je treba poudariti, da ni sinonim za obstrukcijo urina. Hidronefroza je radiološka diagnoza, ki opisuje razširjen votli sistem ledvice, in je lahko posledica obstrukcije v preteklosti, trenutno prisotne obstrukcije ali pa je posledica vezikoureteralnega refluksa, kjer obstrukcije sploh ni. Obstrukcijo praviloma razrešujemo in zdravimo, razen v primeru asimptomatske afunkcije oziroma hipofunkcije ledvice s separatnim deležem pod 15 % (določenim z dinamično scintigrafijo ledvic). Prav tako ne zdravimo asimptomatske hidronefroze brez obstrukcije ali vezikoureteralnega refluksa.

V primeru obstrukcije je potrebna čimprejšnja razbremenitev votlega sistema ledvice. Absolutni indikaciji za takojšnjo (urgentno) razbremenitev sta okužba sečil in predhodna ledvična okvara. Za razbremenitev imamo na voljo dve metodi, ki sta enako učinkoviti, in sicer retrogradno vstavitve dvojnega J stenta (DJ) ali perkutano vstavitve nefrostome. Za katero metodo se bomo (najprej) odločili, je odvisno od vzroka obstrukcije, stanja in želja bolnika, preferenc urologa ter dostopnosti posegov v zdravstveni ustanovi. Če se odločimo za vstavitve DJ stenta, moramo ob okužbi poskrbeti tudi za sproten odtok urina

iz sečnega mehurja z vstavitvijo stalnega katetra, saj DJ stent omogoča retrogradni refluks urina. Razbremenitev s perkutano nefrostomo ima sicer prednost, da omogoča nadzor diureze obolele ledvice, selektivni odvzem kužnin in možnost dodatne slikovne diagnostike z aplikacijo kontrasta, vendar pa je hkrati tudi invazivnejša in lahko povzroči hujšo krvavitev iz ledvičnega parenhima ali dodatne septične zaplete.

Vstavev DJ stenta in vstavev perkutane nefrostome sta večinoma začasna načina razbremenitve obstrukcije. Za trajno rešitev je potrebno odstraniti vzrok obstrukcije (ki je lahko kamen, tumor, retroperitonealna fibroza) ali kirurško odstraniti del zoženega sečevoda, če gre za intrinzični vzrok obstrukcije (kot so pieloplastika, ureterouretero anastomoza, ureterocistoneostomija, zamenjava dela sečevoda s črevesjem).

RAK LEDVICE IN LEDVIČNEGA MEHA

Zdravljenje raka ledvičnih celic se razlikuje od zdravljenja raka ledvičnega meha zaradi patomorfoloških značilnosti. Rak ledvičnega meha vznikne iz celic prehodnega epitela – urotela, zato je razen pri majhnih začetnih tumorjih skoraj vedno potrebno odstraniti celotno ledvico s sečevodom vse do sečnega mehurja. Delna odstranitev ledvice v tem primeru ni indicirana, je pa pri majhnih tumorjih nižjega gradusa možno narediti lasersko koagulacijo tumorja z retrogradnim pristopom.

Kadar ima bolnik raka ledvičnih celic, se glede na velikost, lego in druge dejavnike odločamo med radikalno odstranitvijo ledvice ter delno nefrektomijo. Glavni cilj zdravljenja je optimalen onkološki rezultat, kar pomeni odstranitev tumorja v celoti. Sekundarna cilja sta ohranitev čim večjega števila zdravih nefronov z izvedbo delne nefrektomije ter zaščita zdravih nefronov v času operativne ishemije med delno nefrektomijo. Indikacije za oba načina operacije raka ledvičnih celic so se v zadnjih 20 letih močno spremenile. V preteklosti je bilo opravljenih bistveno več radikalnih odstranitvev ledvice ne glede na velikost in lego tumorja, medtem ko smernice Evropskega združenja

za urologijo (EAU) za leto 2019 priporočajo delno nefrektomijo pri vseh tumorjih do velikosti 7 cm (stadij T1) in glede na razmere (lego tumorja, odnos do žilnih struktur in votlega sistema) tudi pri večjih tumorjih (stadij T2), sploh če ima bolnik anatomsko ali funkcionalno solitarno ledvico ali predhodno ledvično insuficienco. Pri delni nefrektomiji v zadnjem desetletju vodilno vlogo dobivajo malo invazivne kirurške metode (laparoskopija in robotsko asistirana operacija), ki omogočajo enukleacijo tumorja z minimalnim varnostnim kirurškim robom oziroma največjo možno stopnjo ohranitve mase zdravih nefronov, možna je tudi selektivna ishemija segmenta ledvice s tumorjem ter manjša izguba krvi zaradi nadtlaka v trebušni votlini. Slabosti se pokažejo pri kompleksnih tumorjih, kjer je potrebno zaradi dolgega časa operativne ishemije ledvico ohladiti, kar je pri minimalno invazivnih metodah težje.

Odločitev glede ohladitve ledvice med operacijo je odvisna od načrtovanega časa operativne ishemije, ki je neposredno povezan z velikostjo tumorja in kompleksnostjo odstranitve zaradi sosednjih žilnih struktur in votlega sistema. V primeru, da pričakujemo operativno ishemijo daljšo od 20 do 25 minut, je smiselna ohladitev ledvice v izoliranem operativnem polju z mešanico fiziološke raztopine v trdnem in tekočem stanju (srež), kar po 10-15 minutah ohlajanja omogoča operativno ishemijo do 180 minut brez trajnih okvar ledvične funkcije. Pred prekinitvijo arterijskega dotoka do ledvice bolnik prejme manitol intravensko, po ponovni vzpostavitvi pa furosemid intravensko. Možno je opraviti tudi operativni poseg z odstranitvijo, perfuzijo in ohladitvijo obolele ledvice, odstranitvijo tumorja izven bolnikovega telesa na preparirni mizi ter avtotransplantacijo ledvice.

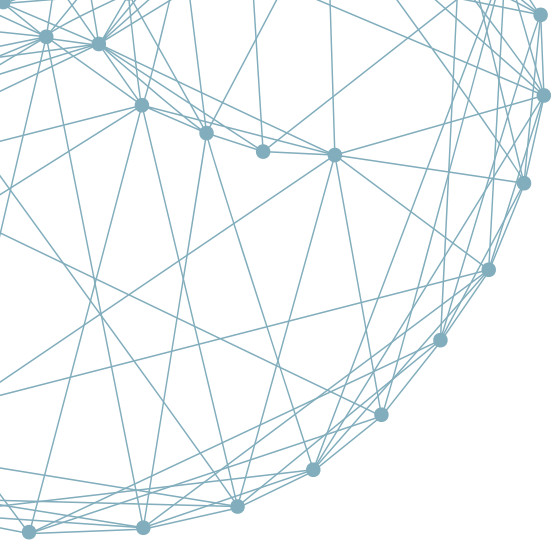
ZAKLJUČEK

Moderna urološka obravnava stremi k ohranitvi ledvične funkcije pri benignih in malignih boleznih, ki zaradi poteka ali zapletov povzročijo zmanjšanje mase zdravih nefronov, njihovo ishemično okvaro ali okvaro zaradi obstrukcije urina.



PRIPOROČENA LITERATURA

- Singh I, Strandhoy JW, Assimos DG. Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. Campbell-Walsh urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1085-169.
- Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan NC, Gontero P, et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. Presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
- Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. Presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
- Kenney PA, Wotkowicz IC, Libertino IJA. Contemporary Open Surgery of the Kidney. Campbell-Walsh urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1555-628.



Biopsija ledvice

UVOD

Perkutana ledvična biopsija je integralni del kliničnega in raziskovalnega dela v nefrologiji in pri transplantaciji ledvice. Histološka preiskava ledvice daje pomembne informacije o patološkem procesu, kroničnosti in reverzibilnosti okvare ter možnosti terapevtskih intervencij. Razvoj ledvične biopsije v petdesetih letih prejšnjega stoletja je bil eden najpomembnejših tehnoloških dosežkov, ki so vodili k razvoju nefrologije kot subspecialnosti. Pred tem so se ledvične biopsije izvajale le med kirurškim posegom. Danes je perkutani ledvični poseg varen tudi pri najbolj zapletenih bolnikih. Z ledvično biopsijo opredeljujemo difuzne parenhimske bolezni ledvic. Punktiramo le eno ledvico.

Ledvično biopsijo lahko izvajamo večkrat. S ponovnimi biopsijami ocenjujemo stopnjo napredovanja bolezni, stopnjo ireverzibilne okvare, prognozo bolezni ter odziv na zdravljenje.

BIOPSIJA NATIVNE LEDVICE

Danes biopsijo native ledvice izvajamo v lokalni anesteziji pod ultrazvočnim nadzorom z uporabo avtomatske biopsijske naprave (»pištole«). Bolnik med posegom leži na trebuhu, punktiramo spodnji pol ledvice, praviloma leve. Bolniku pod trebuh pogosto podstavimo manjšo valjasto blazino, da bi ledvico približali in fiksirali. Med odvzemom vzorca je bolnik v srednjem ali globokem vdihu. Desno ledvico punktiramo le, če je ta solitarna ali če so v levi ledvici spremembe (na primer ciste, hudo zmanjšana ledvica), zaradi katerih biopsija ni mogoča ali ne bi bila reprezentativna. Biopsija solitarne ledvice je varen poseg, če jo opravi izkušen izvajalec.

Uporabljamo avtomatski sistem s punkcijsko pištolo in igle »tru-cut«, ki omogočajo odvzem vzorca tkiva dolžine do 17 mm. Za biopsijo uporabljamo biopsijske igle dveh velikosti: 18G (tanjša igla zunanega premera 1,27 mm) in 16G (debelejša igla zunanega premera 1,65 mm). Debelejša igla omogoča odvzem ustrežnejšega vzorca tkiva z več glomeruli, je pa povezana z večjim tveganjem

za krvavitev. Pri bolnikih z večjim tveganjem za krvavitev uporabljamo tanjšo iglo. Včasih poseg začnemo s tanjšo iglo in če po prvem odvzemu prvega vzorca ni aktivne krvavitve (to ocenimo z dopplersko preiskavo), preidemo na debelejšo. Vzorec tkiva razdelimo na tri dele: za svetlobnomikroskopsko, imunofluorescenčno in elektronsko mikroskopijo. Vsaka metoda zahteva specifično shranjevanje vzorca.

V Sloveniji ledvično biopsijo pri odraslih bolnikih izvajamo nefrologi, pri otrocih pa rentgenologi. V svetu je opazen trend, da se ledvična biopsija vse bolj prepušča rentgenologom. Po drugi strani pa vse bolj razširjeno učenje ultrazvočno-dopplerske diagnostike med nefrologi lahko ta trend obrne. Dejstvo, da je prav perkutana ledvična biopsija predstavljala predpogoj za razvoj nefrologije kot subspecialnosti, je eden od razlogov za to, da izvedba ledvične biopsije ostane v rokah nefrologov. Za varno izvedbo ledvične biopsije pri vse bolj zapletenih bolnikih sta nujna dobro poznavanje ultrazvočno-dopplerske diagnostike in ustrezna frekvenca posegov.

Pogoji za ledvično biopsijo: Ledvična biopsija je invaziven poseg s potencialno velikim tveganjem. Za varno izvedbo posega mora biti bolnik pripravljen. Pred posegom naredimo ultrazvočno-dopplersko preiskavo, da ocenimo, katero in kakšno ledvico bomo punkturali. Preveriti je treba laboratorijske izvide, hemogram in teste hemostaze. Ker ledvično biopsijo pogosto izvajamo pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo, ki jo lahko spremlja disfunkcija trombocitov, poleg standardnih testov hemostaze (protrombinskega časa, INR, parcialnega tromboplastinskega časa) in preverjanja števila trombocitov ocenimo tudi njihovo funkcijo z določitvijo zapiralnih časov. Želimo, da ima bolnik pred biopsijo krvni tlak nižji od 160/100 mmHg in koncentracijo hemoglobina več kot 100 g/L. Visok krvni tlak je namreč povezan z večjim tveganjem za krvavitev. Ustrezna raven hemoglobina pred biopsijo je pomembna v primeru, če pride do krvavitve, pa tudi zato, ker je trombocitna disfunkcija pri kronični ledvični bolezni ob višji ravni hemoglobina manj izrazita. Ugoden vpliv hemoglobina na zapiralne čase opazamo do njegove ravni 110 g/L, pri višjih vrednostih pa ne več.

Po biopsiji nativne ledvice bolnik leži vsaj 24 ur v bolniški postelji. Neposredno po posegu na punkcijsko mesto za tri ure postavimo vrečko s peskom. Potrebno je meriti krvni tlak in opazovati vzorec seča, da bi zaznali morebitno makrohematuro, ter nadzorovati hemogram. Čeprav v nekaterih državah, predvsem v ZDA, biopsije izvajajo tudi ambulantno, oziroma v dnevnem hospitalu, je analiza časovne pojavnosti zapletov (krvavitev) po biopsiji nativne ledvice pokazala, da se pomemben delež zapletov pojavi po osmi uri od opravljenega posega. Zato sta zaželeno 24-urno opazovanje ter kontrolna ultrazvočno-dopplerska preiskava naslednji dan po biopsiji. S kontrolnim ultrazvočnim pregledom opredelimo prisotnost morebitnega hematoma ali arteriovenske fistule. Dva do tri tedne po biopsiji odsvetujemo hujše obremenitve (dvigovanje težkih bremen, naporno telovadbo) ali obremenitve, ki povzročajo tresenje (na primer vožnjo z motorjem). Razlog za to je možnost poznih krvavitev iz punkcijskega mesta, ki se sicer zgodijo zelo redko.

Za izvedbo ledvične biopsije na KO za nefrologijo v UKC Ljubljana sledimo klinični poti. Posebno klinično pot imamo za izvedbo ledvične biopsije pri bolnikih, ki niso hospitalizirani na KO za nefrologijo. Največkrat gre za bolnike s KO za revmatologijo Interne klinike. Ti bolniki pridejo z matičnega oddelka na poseg pred osmo uro zjutraj, po posegu in krajšem opazovanju ter kontrolnem ultrazvočno-dopplerskem pregledu se v spremstvu mlajšega zdravnika vrnejo na matični oddelek. V primeru, da gre za visoko rizične bolnike (zdravljene z antikoagulantnimi zdravili, ob zahtevni tehnični izvedbi posega), so ti po ledvični biopsiji za en dan sprejeti na hospitalni oddelek KO za nefrologijo, naslednji dan pa premeščeni na matični oddelek.

BIOPSIJA PRESAJENE LEDVICE

Izvedba biopsije presajene ledvice je praviloma enostavnejša od biopsije nativne ledvice. Ledvični presadek leži plitvo pod kožo in se z dihanjem ne premika. Ob ultrazvočnem nadzoru je biopsijska igla zelo dobro vidna. Neugodna je lahko bližina iliakalnega ožilja, pa tudi prisotnost črevesnih

vijug na poti biopsijske igle. Biopsija je lahko zahtevnejša tudi pri atipičnem položaju ali rotaciji presajene ledvice.

Pri presajeni ledvici poleg indiciranih biopsij (najpogosteje zaradi poslabšanja delovanja presadka ali povečanja proteinurije) izvajamo tudi nadzorne biopsije, in sicer v vnaprej določenih časovnih razmikih (v Sloveniji po enem letu od presaditve). Z nadzorno biopsijo lahko diagnosticiramo subklinično zavrnitev presadka in temu prilagodimo imunosupresivno zdravljenje. Urologi izvajajo tako imenovano ničelno biopsijo presadka, preden ga vsadijo v telo prejemnika. Izvid nam pomaga oceniti morebitne histološke spremembe pri darovalcu. V redkih primerih histološki izvid potrebujemo nujno, da ocenimo, ali je organ sploh primeren za presaditev.

Biopsijo presajene ledvice izvajamo tako, da bolnik leži na hrbtu. Izjemoma bolnik leži na boku (če drugače do ledvice ne moremo dostopiti). Večinoma punktiramo spodnji pol ledvice, če pa ta ni optimalno dostopen, punktiramo na mestih, na katerih najlažje dostopimo do ledvičnega parenhima. V primeru aktivne krvavitve iz punkcijskega mesta to lahko komprimiramo z biopsijsko sondo ali ročno.

Biopsijo presajene ledvice lahko izvedemo ambulantno oziroma v dnevnem hospitalu. Biopsijo naredimo čimprej zjutraj. Bolnika, ki leži do okrog 14. ure, nadzorujemo, pred odpustom naredimo še kontrolni ultrazvočno-dopplerski pregled presadka. Tudi v tem primeru sledimo klinični poti.

ZAPLETI PO BIOPSIJI

Po biopsiji so zapleti možni, vendar redki. Eritrociturija se pojavi pri večini bolnikov in je tudi znak, da je igla prebodla ledvični parenhim, zato je ne štejemo med zaplete. K zapletom pa štejemo makrohematurijo, ki se pojavi v 3,5 % primerov. Če nastanejo strdki, se lahko pojavijo kolike in obstrukcija s hidronefrozo. Hipotenzija in močna bolečina v predelu ledvice sta lahko znak večjega perirenalnega hematoma. Hujša krvavitev s potrebo po transfuziji

se pojavi pri 0,9 % primerov. Danes hude krvavitve obravnavajo interventni radiologi, običajno naredijo embolizacijo arterije, iz katere bolnik aktivno krvavi. Kirurški poseg je potreben le izjemoma, zelo redko je potrebna nefrektomija.

Danes izvajamo ultrazvočno-dopplersko kontrolo punktirane ledvice neposredno po opravljeni biopsiji ali po vsakem vbodu, občasno opazimo aktivno krvavitev iz vbodnega mesta. Takšna krvavitev se po nekajminutni kompresiji in opazovanju praviloma ustavi, včasih nastane hematoma.

Drugi zapleti biopsije native ledvice so redkejši: arteriovenska fistula se pojavi pri približno 1 % bolnikov, zelo redko pa pride do punkcije plevre ali trebušnih organov (jeter, vranice ali črevesa).

Pri biopsiji presajene ledvice je najpogostejši zaplet arteriovenska fistula, ki se pojavi pri 8,3 % bolnikov. Večinoma se arteriovenske fistule spontano zaprejo, večje fistule pa lahko vztrajajo. V segment presadka, ki vsebuje arteriovensko fistulo, ne punktiramo več.

MESTO BIOPSIJE LEDVIC V ONKO-NEFROLOGIJI

Pri onkoloških bolnikih se biopsije redko izvajajo. Videti je, da so pri teh bolnikih nefrologi zadržani pri indikacijah za biopsijo. Tubulointersticijski nefritis je med zdravljenjem z različnimi protitumorskimi zdravili prepoznan prereditko, njegova diagnoza je le histološka. Ob sumu na tubulointersticijski nefritis bi bilo smiselno pogosteje indicirati biopsijo, ker lahko to obolenje učinkovito zdravimo z glukokortikoidi. Tudi če punktiramo solitarno ledvico, je v rokah izkušenega izvajalca poseg varen.

Verjetno bo mesto ledvične biopsije pri onkoloških bolnikih v prihodnosti vse bolj pomembno. Ledvična biopsija v okviru precizne medicine lahko postane ključna komponenta personaliziranega profila nefrološke bolezni v integraciji z genomiko in proteomiko ter molekularno analizo tkivnega vzorca, krvi in urina. Vse to lahko pomembno vpliva na obravnavo onkoloških bolnikov.

Pri biopsiji presajene ledvice je opisan fascinanten primer, ko so ob biopsiji zaradi suma zavrnitve organa nepričakovano odkrili infiltrat prenešenega okultnega karcinoma dojke darovalke, in to več let po presaditvi.

ZAKLJUČKI

- Perkutano ledvično biopsijo v Slovenij izvajamo nefrologi, tudi pri najbolj zahtevnih bolnikih. Pri otrocih ledvično biopsijo izvajajo pediatrični radiologi.
- Mesto ledvične biopsije pri onkoloških bolnikih je (poleg klasičnih indikacij) šele potrebno doreči. Čeprav so nefrologi zadržani pri indikacijah za ledvično biopsijo pri teh bolnikih, kaže da bo mesto ledvične biopsije v onkologiji v prihodnosti pomembno.
- Ob uvedbi ledvične biopsije pri onkoloških bolnikih se lahko prenesejo dobre prakse iz transplantacijske dejavnosti (ničelna biopsija, nadzorna biopsija, indicirana biopsija, biobanka s hranjenjem vzorca krvi, urina in ledvičnega tkiva).
- Klinična pot za varno izvedbo ledvične biopsije pri bolnikih, ki niso hospitalizirani na KO za nefrologijo, se uspešno uporablja v klinični praksi, potrebna je minimalna prilagoditev za bolnike z Onkološkega inštituta.
- Poseben izziv so onkološki bolniki s solitarno ledvico. Tudi pri njih je ob izkušenem izvajalcu ledvična biopsija varna.
- Z dobro organizirano logistiko in varno izvedbo biopsij nativnih in presajenih ledvic v UKC Ljubljana tudi pri najbolj zahtevnih bolnikih, preizkušeno klinično potjo, odličnim sodelovanjem z Inštitutom za patologijo Medicinske fakultete in Onkološkim inštitutom ter z mednarodnimi povezavami imamo možnost, da na področju onko-nefrologije v Sloveniji naredimo premike, ki bodo lahko pomembni tudi za mednarodno stroko.



PRIPOROČENA LITERATURA

- Korbet SM. Nephrology and percutaneous renal biopsy: a procedure in jeopardy of being lost along the way. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1545-7.
- Kristin M et al. Bleeding complications of native kidney biopsies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 62-73.
- Whittier et al. Timing of complications in percutaneous renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 140-7.
- Schwartz et al. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am J Transplant.* 2008; 8: 826-31.
- Gilber SJ. Does the kidney biopsy portend the future of nephrology? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 1: 681-2.
- Mattser YAH et al. Transmission of breast cancer by a single multiorgan donor to 4 transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018; 18: 1810-4.
- Assayag M et al. Renal failure during chemotherapy: renal biopsy for assessing subacute nephrotoxicity in pemetrexed. *BMC Cancer.* 2017; 17: 770.
- Capasso A et al. AI. Summary of the international conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int.* 2019; 96: 555-67.
- Cohen EP et al. Onco-Nephrology. Core curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 869-83.
- Luciano RL et al. Update in native kidney biopsy: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73: 404-15.



Ledvična okvara - pogled patologa

Za bolezni ledvičnega parenhima so značilni različni klinični znaki in sindromi, ki nakazujejo, kateri kompartment ledvic je primarno prizadet, za katero ledvično bolezen gre in kakšno bo ustrezno zdravljenje. Pogosto pa zgolj na osnovi kliničnih znakov ni mogoče postaviti natančne diagnoze, saj lahko gre za kronične in/ali aktivne spremembe ledvičnega parenhima v več kompartmentih hkrati, zato je za natančno diagnozo ledvične bolezni potrebna ledvična biopsija. Edino ledvična biopsija z integracijo imunofluorescenčnih, elektronskomikroskopskih, svetlobnomikroskopskih in po potrebi drugih preiskav omogoča natančno diagnozo ledvične bolezni, vpogled v aktivnost, kroničnost ter razsežnost sprememb ledvičnega parenhima in opredeli vzrok bolezni, kar je podlaga za zdravljenje, kakor tudi za napoved ledvičnega delovanja.

Pri bolnikih, ki prejemajo sistemsko zdravljenje z zaviralci tirozin kinaz, lahko pride do različnih škodljivih učinkov, ki prizadenejo različne kompartmente ledvičnega parenhima: žile, tubule/intersticij ali glomerule. Receptorji za tirozin kinaze so v ledvici normalno prisotni predvsem v endotelu žil, predvsem arteriol in arterij, ter na podocitih. Škodljivi učinki pri jemanju zaviralcev tirozin kinaz se najpogosteje kažejo s prizadetostjo žil, kar se klinično odraža z arterijsko hipertenzijo in hemolitično anemijo, pod svetlobnim mikroskopom pa vidimo žilno trombotično mikroangiopatijo. Prizadetost intersticija/tubulov ima za posledico akutni tubulointersticijski nefritis, ki pogosto preide v intersticijsko fibrozo, kar vodi v kronično ledvično bolezen. Prizadetost podocitov v glomerulih lahko privede do idiopatskega nefrotskega sindroma z minimalnimi spremembami ali fokalne segmentne glomeruloskleroze, kar se ultrastrukturno odraža z difuznim zlitjem nožic podocitov. V redkih primerih se pojavi membranski glomerulonefritis, povzročen z imunskimi kompleksi, ki nastajajo subepitelno med zlitimi nožicami podocitov in glomerulno bazalno membrano.

Glede na znane zaplete pri jemanju zaviralcev tirozin kinaz se postavlja vprašanje, kako ovrednotiti dejavnike tveganja pri posameznem bolniku,

da bi dosegli največji učinek zdravljenja in hkrati preprečili pojav škodljivih ireverzibilnih stranskih učinkov. Trenutno se škodljive učinke zaviralcev tirozin kinaz pri bolnikih obravnava zgolj empirično z modifikacijo terapije, čeprav pojav hipertenzije hkrati služi kot biomarker učinka na tumor. Označevalci, s katerimi bi lahko neinvazivno zanesljivo opredelili endotelno okvaro, ki je najpogostejši zaplet terapije z zaviralci tirozin kinaz, trenutno še niso znani. Zato pri opredelitvi škodljivih učinkov zaviralcev tirozin kinaz igra ledvična biopsija ključno vlogo, saj omogoča oceno sprememb ledvičnega parenhima in bistveno pripomore k odločitvi o nadaljevanju oziroma prekinitvi zdravljenja.

Novartis Onkologija



Medicino usmerjamo na nove poti

V Novartisu uporabljamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.



REZULTATI ŠTUDIJE CARD:

Sekvenciranje zdravljenja pri bolnikih z mKORP*

Rezultati študije CARD, ki je ocenjevala učinkovitost in varnost **kabazitaksela** v primerjavi s tarčnim zdravilom, usmerjenim proti androgenemu receptorju (AR) – abirateron acetatu oziroma enzalutamidu - pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom, ki so v obdobju zadnjih 12 mesecev ob zdravljenju z drugim proti AR-usmerjenim tarčnim zdravilom imeli napredovanje bolezni.

Kabazitaksel je pokazal robustno superiornost nad abirateron acetatom oziroma enzalutamidom v tej populaciji bolnikov.¹

Preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS): 46 % relativno zmanjšanje tveganja za radiografsko potrjeno napredovanje¹

Celokupno preživetje (OS): 36 % relativno zmanjšanje tveganja za smrt¹

*mKORP: metastatski na kastracijo odporen rak prostate

1. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [published online ahead of print September 30, 2019]. N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMoa1911206



1408 DOGODKI, KI ŠTEJEJO

Z ZAŠČITO, KI JO OMOGOČATE SVOJIM BOLNIKOM Z VTE

Zdravilo Xarelto® zagotavlja vašim bolnikom dolgoročno zaščito pred ponovnim pojavom venske trombeboliije (VTE), kar je bilo dokazano tudi pri bolnikih z aktivnim rakom.^{2,7} Zato se bolniki lahko osredotočijo na tisto, kar je v življenju res pomembno kot na primer nedeljska kosila z vnuki.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) in preprečevanje ponovne globoke venske tromboze in pljučne embolije pri odraslih.⁴
Referenca: 1. Konstantinides SV, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:543–603. 2. Weitz I, et al. *Lancet Haematol*. 2014;1:e37–46. 4. Young AM, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–2023. 5. Streiff MB, et al. *Hematol*. 2018;93:664–671. 6. Ageno W, et al. *Thromb J*. 2017;13:433–442. 7. Bach M and Bauersachs R. *Thromb Haemost*. 2016;116:524–532. 8. Xarelto® (rivaroksaban). Povzetek glasnih značilnosti zdravila.

Skrjanjan povzetek glavnih značilnosti zdravila Xarelto 10mg / 15mg / 20mg filmske oblike tablet
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek zdravila
Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.
KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmska obložena tableta vsebuje 10mg/15mg/20mg rivaroksabana. Pomembne snovi: **židlo**, židlo: mikrokristalna celuloza, premazna natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lauril sulfat, magnezijev stearat. **Filmska obloga:** makrogol 350, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** 10mg: Preprečevanje venske trombeboliije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zameritvi kolka ali kolena. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. 15mg/20mg: Preprečevanje možganske kile in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost > 75 let, sladkorna bolezen, predhodno možganska kap ali prehodni ishemični napad. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Posebne skupine bolnikov:** samo za 15mg/20mg: za bolnike z zmanjšano ali hudo okvarjeno ledvico veljajo posebna priporočila za odmerjanje. Ta priporočila veljajo tudi za bolnike z GVT in PE, pri katerih je ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Zdravilo Xarelto se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioravna. Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija (PCI) - Percutaneous Coronary Intervention) v skladu z ilne opombe: pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulaško zdravljenje, in pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija v skladu z vsaj eno opombo, so običajno v uporabi zmanjšane doze zdravila Xarelto 15 mg enkrat na dan (ali zdravila Xarelto 10 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvarjeno ledvico) (očitek kreatinina 30 – 49 ml/min) skupaj z zaviralcem P2Y12 12 mesecev obkrožno. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** **Priprečevanje venske trombeboliije pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zameritvi kolka ali kolena.** Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Pri odraslih naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu. Če je zagotavljanje ustreza hemostaza. Po velikiem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5 tedenska zaščita. Po velikiem kirurškem posegu na kolenu se

priporoča 2 tedenska zaščita. **Preprečevanje možganske kile in sistemske embolije.** Priporočeni odmerek je 20 mg enkrat na dan, kar je tudi priporočeni največji odmerek. **Zdravljenje GVT in preprečevanje ponovne GVT in PE:** Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je grde tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg enkrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE. **Bolniki z različno srčno kardiogeno:** Pri bolnikih s kardioravno, vodeno s transkateterjalnim ehokardiogramom (TEE), ali predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulanti, je treba zdravljenje z zdravilom Xarelto začeti najmanj 4 ure pred kardioravno ali zagotavljanje ustreznih antikoagulacij. Pri vseh bolnikih je treba pred kardioravno prebrati potrebnosti, da je bolnik jenal zdravilo Xarelto tako, kot je predpisano. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožni snov, klinično pomembna akutna krvavitev; poslabšane ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulaškim zdravilom (npr. retikocionarnimi heparinom, nikonokleularnimi heparini (enoksaparinom, dalteparinom in drugimi), derivati heparina (fondaparinkom in drugimi), peroralnim antikoagulantom (varfarinom, apikabazonom, delagatidom in drugimi) razen v primerih zmanjave zdravilne z deli na rivaroksaban ali kakor se reflektirano heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje celovitosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; boljenje jetar, zati hkratni zdravljenje s kalijevimi pripravki ali katerega koli znaka preobutljivosti, ki se pojavja hkrat s spremembami na sluznicah. **Uporaba zdravila Xarelto se ne uporablja:** pri bolnikih s hudo okvarjeno ledvico (očitek kreatinina < 15 ml/min); pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP2A4 in CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma. Rivaroksaban se ne sme uporabljati za trombolitiko pri bolnikih, ki so pred kratkim prešli transkateterjsko zamerjavo aortne zaklopke (TAVR - transcatheter aortic valve replacement).

Zaradi majo podobnosti se uporablja zdravilo Xarelto na priporočilo: pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let; pri bolnikih, sočasno zdravljenih z dnosionami; pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali so morda na trombolizu ali pljučni embolizaciji. **Posebna opozorila:** Pri starih bolnikih, tje obstaja povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih s hudo okvarjeno ledvico (očitek kreatinina 15 – 29 ml/min), pri bolnikih z okvarjeno ledvico (Xarelto 15mg/20mg) in zmerno okvarjeno ledvico (očitek kreatinina 30 – 49 ml/min) (Xarelto 10mg), ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevaskularni anesteziji ali spinalni epiduralni punkciji. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba ramišiti tudi u ustrezno profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indoceno, se lahko vrednosti rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-Xa. Zdravilo Xarelto vsebuje laktozo. **NEŽELJENI UČINKI:** anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipertenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dnu, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhi, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje; povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osep, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v usti, krvavitve v urogenitalnem traktu (menoragija so opazili zlasti poogozni pri ženskah <55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferi edem, splošna oslabelost in pomajanje energije, krvavitve po posegu, kontuzija, nekroza in rane. **Občutni:** trombotična, trombolitična, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, otekanje in alergijski edem, cembrih in intrakranialna krvavitev, sklopka, tahikardija, suha usta, okvara jetar, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti GG^t, urikarija, hematocrit, suha plačnja, povečane vrednosti LDH, lipaze, amilaze. **Bolniki:** znižena, povečane vrednosti konjugirane bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, labiliran edem, vaskularna pseudoanarizma. **Zelo redki:** analifiticheske reakcije vključno z analifitichim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. **Navedena opozorila:** omejujejo umetno ali akutno odzovno ledvico po krvavitvi. **Način jenzanja zdravila:** tableta zdravila je le za reept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija. **Za nadaljnje informacije o zdravilu Xarelto, se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Branikova 13, 1000 Ljubljana. **Verzija:** EU/1 (06/2019)

Samo za strokovno javnost.
 PP-XAR-SI-0831_03/2020



Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest
5.300 knjig
6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica



