



# 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 odmerik 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.