

Kardio-onkološki dan

STROKOVNO SREČANJE
MARIBOR, 9. 5. 2025

Kardio-onkološki dan

Zbornik povzetkov

Strokovni odbor:

Marina Čakš, dr. med.
Ana Demšar, dr. med.
dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
dr. Matej Horvat, dr. med.
Marija Ivanović, dr. med.
Jasna Knez Arbeiter, dr. med.
Matej Pernek, dr. med.
Maja Ravnik, dr. med.

Organizacijski odbor:

Marina Čakš, dr. med.
dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
Marija Ivanović, dr. med.
Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Urednica zbornika:

dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.

Založnik:

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Priprava:

Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Objavljeno:

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>
Maribor, 2025
Elektronska izdaja

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.1:616-006(082)(0.034.1)

KARDIO-onkološki dan (strokovno srečanje) (2025 ; Maribor)

Kardio-onkološki dan : strokovno srečanje : Maribor, 9. 5. 2025 / [urednica zbornika Nina Fokter Dovnik]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2025

Dostopno tudi na: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-85-6 (Pdf)

COBISS.SI-ID 234875907

Program srečanja

Petek, 9. 5. 2025

Sklop 1	Uvod	
14:00 – 14:05	Uvodni pozdrav	Dr. Matej Horvat, dr. med.
14:05 – 14:25	Kardiotoksičnost onkoloških zdravil	Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm.
	Akutni koronarni sindrom in srčno popuščanje	Moderatorja: Marina Čakš, dr. med., Matej Pernek, dr. med.
14:25 – 14:35	Prikaz primera 1: bolnik z akutnim koronarnim sindromom	Rok Gorenšek, dr. med., Jasna Knez Arbeiter, dr. med.
14:35 – 14:50	Komentar kardiologa	Doc. dr. David Šuran, dr. med.
14:50 – 15:00	Prikaz primera 2: bolnik s srčnim popuščanjem	Evelin Jezeršek, dr. med., Marina Čakš, dr. med.
15:00 – 15:15	Komentar kardiologa	Doc. dr. David Šuran, dr. med.
15:15 – 15:40	Diskusija z osnutkom klinične poti	
15:40 – 16:10	Odmor + satelitno predevanje (15 min)	
Sklop 2	Spremembe v EKG in krvnem tlaku	Moderatorja: dr. Matej Horvat, dr. med., dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
16:10 – 16:20	Prikaz primera 3: bolnik s hipertenzijo	Jasna Knez Arbeiter, dr. med.
16:20 – 16:35	Komentar kardiologa	Jasmina Rehar, dr. med.
16:35 – 16:45	Prikaz primera 4: bolnik z bradikardijo	Marija Ivanović, dr. med.
16:45 – 17:00	Komentar kardiologa	Danijela Oikonomidis, dr. med.
17:00 – 17:25	Diskusija z osnutkom klinične poti	
17:25 – 17:55	Odmor + satelitno predavanje (15 min)	
Sklop 3	Venski trombembolizmi	Moderatorji: Ana Demšar, dr. med., Marija Ivanović, dr. med.
17:55 – 18:05	Prikaz primera 5: bolnik z venskim trombembolizmom	Dr. Matej Horvat, dr. med., Rok Gorenšek, dr. med.
18:05 – 18:15	Prikaz primera 6: bolnik s tumorskim trombom	Ana Demšar, dr. med.
18:15 – 18:30	Komentar kardiologa	Danijela Oikonomidis, dr. med.
18:30 – 18:55	Diskusija z osnutkom klinične poti	
18:55 – 19:00	Zaključek	Dr. Matej Horvat, dr. med.

Avtorji (po abecednem vrstnem redu):

Marina Čakš, dr. med.

Ana Demšar, dr. med.

Rok Gorenšek, dr. med.

Dr. Matej Horvat, dr. med.

Marija Ivanović, dr. med.

Evelin Jezeršek, dr. med.

Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Danijela Oikonomidis, dr. med.

Matej Pernek, dr. med.

Jasmina Rehar, dr. med.

Doc. dr. David Šuran, dr. med.

Kazalo

Kazalo	5
Kardiotoksičnost onkoloških zdravil	6
Bolnik z akutnim koronarnim sindromom: prikaz primera	8
Bolnik z akutnim koronarnim sindromom: komentar kardiologa	9
Bolnica s srčnim popuščanjem: prikaz primera	10
Bolnik s srčnim popuščanjem: komentar kardiologa	11
Bolnik z arterijsko hipertenzijo: prikaz primera	12
Bolnik z arterijsko hipertenzijo: komentar kardiologa	14
Bolnik z bradikardijo: prikaz primera	15
Bolnik z bradikardijo: komentar kardiologa	16
Bolnik z venskim trombembolizmom: prikaz primera	18
Bolnik s tumorskim trombom: prikaz primera	20
Bolnik s trombembolizmi: komentar kardiologa	22

Kardiotoksičnost onkoloških zdravil

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec. klin. farm.

Centralna lekarna

Univerzitetni klinični center Maribor

Z napredkom sistemskega onkološkega zdravljenja je tudi preživetje bolnikov z rakom daljše, ob tem pa je vse pomembnejša prepoznava tako akutnih kot poznih neželenih učinkov onkološkega zdravljenja, ki lahko bistveno vplivajo na kvaliteto življenja in celokupno preživetje po zaključenem zdravljenju. Med tovrstne neželene učinke sodi tudi srčno-žilna toksičnost sistemskega onkološkega zdravljenja, znotraj katere najpogosteje govorimo o disfunkciji miokarda in srčnem popuščanju, miokarditisu, žilni toksičnosti, arterijski hipertenziji, aritmijah in podaljšanju QT intervala.

Z disfunkcijo miokarda in srčnim popuščanjem najpogosteje povezujemo zdravljenje z antraciklini, katerih kardiotoksični učinki zaradi izgube mase kardiomiocitov veljajo za nepovratne. Prevladuje predvsem pozna antraciklinska kardiotoksičnost, ki se klinično praviloma pokaže kot sindrom srčnega popuščanja nekaj let po zaključenem zdravljenju. Življenje ogrožajoče kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika kardiomiopatije, ki jo povzročajo antraciklini, in predstavlja kumulativno toksičnost zdravila, ki omejuje odmerke. Motnje v delovanju srca povezujemo tudi z anti-HER2 terapijo, kjer pa zaradi drugačnega mehanizma kardiotoksičnosti učinki načeloma niso nepovratni. Ob zdravljenju s trastuzumabom se kardiotoksičnost tako večinoma izrazi kot akutno znižanje iztisnega deleža levega prekata ali kot srčno popuščanje s simptomi, ki pa ob prekinitvi zdravljenja ter uvedbi podporne terapije praviloma izzveni.

Miokarditis sodi med resne imunsko pogojene neželene učinke zdravljenja z imunoterapijo, pojavi pa se lahko tudi ob zdravljenju z nekaterimi klasičnimi citostatiki, kot so doksorubicin, 5-fluorouracil, ciklofosfamid (hemoragični miokarditis).

Žilna toksičnost sistemske onkološke terapije je širok pojem z različno klinično sliko, ki pa je v splošnem posledica spremenjene žilne reaktivnosti (vazokonstrikcija/vazodilatacija), pojava tromboze, ateroskleroze ali vaskulitisa. Žilno toksičnost med drugim povezujemo z uporabo 5-fluorouracila, preparatov platine, ciklofosfamida, gemcitabina, vinka alkaloidov, everolimusa, zaviralcev VEGF/VEGFR. Fluoropirimidini predstavljajo pogost vzrok kardiotoksičnosti, ki večinoma nastopi kot posledica ishemije zaradi vazospazma koronarnih arterij. Klinični simptomi in znaki kardiotoksičnosti fluoropirimidinov so različni, pogosta je netipična angina pectoris (pojavi se v mirovanju, izzveni po prekinitvi infuzije 5-FU), beležimo lahko spremembe v EKG (vključno z redkimi primeri podaljšanja intervala QT), poslabšanje urejenosti arterijske hipertenzije, akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje, kardiogeni šok in drugo.

Pojav arterijske hipertenzije povezujemo predvsem z uporabo zaviralcev VEGF/VEGFR, med drugim pa se lahko pojavi tudi ob zdravljenju z brigatinibom, ibrutinibom, cisplatinom, abirateronom, bikalutamidom, enzalutamidom.

Ob sistemskem onkološkem zdravljenju moramo biti pozorni tudi na možnost podaljšanja QT intervala, ki lahko vodi v ventrikularno aritmijo in pojav »torsade de pointes«, še posebej ob pridruženih dejavnikih tveganja, kot so ženski spol, višja starost, genetska predispozicija, pridružena bolezen srca, ledvična ali jetrna okvara, elektrolitske motnje (hipokalemija, hipomagnezemija), bradikardija, sočasna zdravila z vplivom na QT interval. Med klasičnimi citostatiki večje tveganje pripisujemo oksaliplatinu in fluoropirimidinom, medtem ko zdravljenje s paklitakselom predstavlja tveganje za asimptomatske bradikardije in pojav različnih aritmij. Podaljšanje intervala QT in popoln atrioventrikularni blok lahko povzroči tudi arzenov trioksid, ki se uporablja v hemato-onkologiji.

Podaljšanje QT intervala pogosteje srečamo ob uporabi različnih zaviralcev protein kinaz, kot so zaviralci CDK4/6 (ribociklib), EGFR zaviralci (osimertinib – podaljšanje QT intervala, spremembe v krčljivosti srca), ALK zaviralci (krizotinib, ceritinib; dodatna pozornost zaradi večje pojavnosti sinusne bradikardije in arterijske hipertenzije, predvsem pri brigatinibu), BRAF/MEK zaviralci (predvsem BRAF zaviralci – vemurafenib, potencialno dabrafenib), VEGFR zaviralci (sunitinib, vandetanib, pazopanib), HER2 zaviralci (lapatinib), zaviralci BCR-ABL kinaze (dasatinib). Podaljšanje QT intervala lahko zasledimo tudi pri uporabi antagonistov estrogenskih receptorjev – tamoksifena, prav tako je tveganje večje v primeru hormonskega zdravljenja raka prostate, saj lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgenov vodi v podaljšanje intervala QT.

Pri obvladovanju srčno-žilne toksičnosti sistemskega onkološkega zdravljenja pa je pozornost potrebno nameniti tudi sočasni terapiji, ki jo bolniki prejemajo tekom onkološkega zdravljenja. Tako zdravila v redni kot tudi podporni terapiji lahko vodijo v pojav klinično pomembnih interakcij in povečajo tveganje za srčno-žilne zaplete.

Bolnik z akutnim koronarnim sindromom: prikaz primera

Rok Gorenšek, dr. med., Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Kolorektalni rak je eden najpogostejših rakov pri odraslih, pri čemer sistemsko zdravljenje v dopolnilni obliki ali pa kot osnova v primeru razsejane oblike pogosto vključuje kemoterapijo na osnovi fluoropirimidinov, kot sta 5-fluorouracil (5-FU) ali peroralni kapecitabin. Čeprav redko, lahko povzročita potencialno resne kardiotoksične učinke. Med njimi je pomembno izpostaviti koronarni vazospazem, ki lahko vodi do ishemičnih dogodkov, vključno z nestabilno angino ali akutnim miokardnim infarktom.

47-letnega bolnika s primarno metastatskim adenokarcinomom descendnega kolona in peritonealnimi zasevki, z ileusom ob diagnozi, smo dva meseca po urgentni operaciji ileusa prvič obravnavali v ambulantni internistične onkologije.

Na podlagi izvidov je pričel sistemsko terapijo v kombinaciji kapecitabina in oksaliplatina, ki smo ji priključili panitumumab. Zaradi podaljšane slabosti in bruhanja, ki je zahtevalo dodaten premor po prvem krogu, smo intenzivirali antiemetično terapijo in nadaljevali s popolno parenteralno shemo, v kateri smo kapecitabin zamenjali s fluorouracilom. Neželene učinke zdravljenja smo dalje zadovoljivo nadzorovali s podporno terapijo. Prve kontrolne slikovne preiskave so pokazale stagnacijo bolezni.

Bolnik je bil po 7. aplikaciji terapije prvega reda hospitaliziran zaradi encefalopatije s hiperamoniemijo, ki smo jo pripisovali toksičnemu učinku sistemske terapije ob okvari elastomerne črpalke. Po izboljšanju stanja smo nadaljevali sistemsko zdravljenje, zaradi večje varnosti ob postopnem doziranju smo ponovno prešli na peroralni kapecitabin, ki smo ga izhodiščno reducirali na polovično priporočeno vrednost, kasneje pa ob dobrem prenašanju povečali na 80 %.

Bolnik je po pričetku 3. kroga ponovnega zdravljenja obiskal urgentni center zaradi dalj časa trajajočih bolečin v prsnem košu. Ugotavljali so NSTEMI in tekom hospitalizacije opravili PCI D1. Zdravljenje s kapecitabinom je bilo nemudoma prekinjeno. Zaradi poinfarktne rehabilitacije je bilo specifično onkološko zdravljenje za daljše obdobje prekinjeno in ob pregledu po štirih tednih smo na kontrolnih slikovnih preiskavah beležili progres bolezni. Pričeli smo s sistemsko terapijo 2. reda v kombinaciji tegafur/gimeracil/oteracil + irinotekan, ki smo ga prilagodili poslabšani ledvični funkciji. Po 1. krogu smo ob dodatnem poslabšanju splošnega stanja terapijo zaključili in prešli na podporno simptomatsko zdravljenje. Simptome smo urejali preko elastomerne protibolečinske črpalke. Po dveh mesecih, eno leto po diagnozi, je bolnik umrl.

Bolnik z akutnim koronarnim sindromom: komentar kardiologa

Doc. dr. David Šuran, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Bolnike z akutnim koronarnim sindromom (AKS) razvrščamo glede na EKG-spremembe v dve skupini: bolnike z obstojnim dvigom veznice ST (STEMI) in tiste brez dviga veznice ST (NSTEMI). Bolniki s STEMI potrebujejo takojšnjo napotitev na koronarografijo in revaskularizacijsko zdravljenje (perkutano koronarno intervenco ali redkeje urgentno kirurško premostitveno operacijo). Pri bolnikih z NSTEMI čas do invazivne diagnostike temelji na oceni tveganja. Če po začetnem zdravljenju bolečina izzveni in ni znakov hemodinamske nestabilnosti ali aritmij, lahko koronarografijo opravimo znotraj 24–72 ur.

Vsem bolnikom z AKS damo aspirin v odmerku 250 mg per os, nitroglicerina, morfin v primeru hude bolečine in kisik, če je prisotna hipoksemija ($SpO_2 < 90\%$). Bolniki s STEMI že na terenu poleg aspirina prejmejo še drugi peroralni antiagregacijski zaviralec P2Y₁₂ – praviloma tikagrelor v začetnem odmerku 180 mg ali prasugrel 60 mg (če ni kontraindiciran) in nefrakcionirani heparin 5000 IE i.v. oz. 70 IE/kg i.v. Vzdrževalni odmerek tikagrelorja je 2x90 mg in prasugrela 10 mg dnevno. Bolniki z NSTEMI prejmejo fondaparin 2,5 mg s.c. dnevno (prva izbira) ali nizkomolekularni heparin (npr. enoksaparin) v terapevtskem odmerku do invazivne obravnave.

Zdravilo kalcipitabin lahko povzroči vazospazem koronarnih arterij, kar se lahko klinično kaže kot AKS z ali brez dviga ST-veznice. V tem primeru za zdravljenje uporabljamo nitrate in zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem ali verapamil).

Bolnica s srčnim popuščanjem: prikaz primera

Evelin Jezeršek, dr. med., Marina Čakš, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

33-letna bolnica brez pridruženih bolezni je bila obravnavana v naši ustanovi zaradi raka desne dojke. Pri bolnici je bila primarno opravljena operacija desne dojke z rekonstrukcijo, histološki izvid je govoril za hormonsko odvisen, HER2 pozitiven rak dojke. Po sklepu konzilija je bila indicirana dopolnilna KT z antraciklini in dopolnilno antiHer2 zdravljenje s trastuzumabom. Pred uvedbo kardiotoksičnih zdravil je opravila UZ srca, ki je bil v mejah normale (EF 60 %). Po zaključenem zdravljenju s KT je UZ srca pokazal blag upad srčne funkcije (EF 46 %). Nadaljevala je dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom. Po 1. aplikaciji zdravila se je razvilo simptomatsko srčno popuščanje, sistolna funkcija levega prekata se je pomembno zmanjšala (EF 25 %). Gospa je bila hospitalizirana, uvedena so bila zdravila za srčno popuščanje. Napotena je bila v ambulantno za srčno popuščanje, kontrolni UZ čez šest mesecev je beležil izboljšanje srčne funkcije (EF 45-50 %).

Po 19 letih je pri bolnici prišlo do ponovitve hormonsko odvisnega, Her2 pozitivnega raka dojke z zasevki v kosteh in pljučih. Svetovano je bilo sistemsko onkološko zdravljenje. Glede na stabilno srčno funkcijo ter pričakovano učinkovitost antiHer2 zdravil smo pričeli sistemsko zdravljenje s pertuzumabom, trastuzumabom in kemoterapijo. Z zdravljenjem je bila dosežena delna remisija bolezni, brez pomembnega poslabšanja srčne funkcije.

Bolnik s srčnim popuščanjem: komentar kardiologa

Doc. dr. David Šuran, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Bolnike s srčnim popuščanjem delimo na skupino z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (nad 50 %), znižanim iztisnim deležem (pod 40 %) in vmesno skupino. Simptomi in znaki srčnega popuščanja se lahko pojavijo pri vseh treh skupinah in pogosto ne korelirajo s stopnjo znižanja iztisnega deleža.

Bolnikom, ki prejemajo kardiotoksična onkološka zdravila, spremljamo delovanje srca s transtorakalno ehokardiografijo. Pomembno je spremljanje okvare sistoličnega delovanja levega prekata, predvsem iztisnega deleža in vzdolžne deformacije (globalnega longitudinalnega straina). V primeru znižanja iztisnega deleža levega prekata pod 50 % moramo kardiotoksična zdravila ukiniti oziroma pretehtati koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja. Podobno je potrebno korist zdravljenja pretehtati v primeru pomembnega znižanja vzdolžne deformacije levega prekata za več kot 15 % od izhodiščne vrednosti. Bolnikom z znižanim iztisnim deležem predpišemo štiri temeljne skupine zdravil: zaviralce receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze/sartane/sacubitril-valsartan, zaviralce mineralokortikoidnih receptorjev in SGLT2 zaviralce. Bolniki z levokračnim blokom in močno razširjenim QRS kompleksom so primerni za resinhronizacijsko zdravljenje. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce imunskih nadzornih točk, se lahko pojavijo znaki miokarditisa in akutnega srčnega popuščanja. Te bolnike še posebej ogrožajo motnje srčnega ritma, zato moramo srčni ritem spremljati s telemetrijo ter predpisati visoke odmerke kortikosteroidov.

Bolnik z arterijsko hipertenzijo: prikaz primera

Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Multikinazni zaviralci (MKI) z močnim anti-angiogenim delovanjem (anti-VEGFR) so v uporabi na področju številnih rakov. Pri zdravljenju razširjenega svetloceličnega raka ledvice so najpogostejše predpisano zdravilo, samostojno ali v kombinaciji z imunoterapijo. Zdravljenje s kombinacijo zaviralcev VEGFR in zaviralcev PD-1 (kot tudi kombinacija zaviralcev PD-1 in zaviralcev CTLA-4), npr. lenvatinib + pembrolizumab, omogoča pomembno podaljšanje srednjega preživetja bolnikov za več kot 4 leta ne glede na prognostično podskupino.

V različnih študijah so bili kot najpogostejši neželeni učinki opredeljeni arterijska hipertenzija (AH), diareja, inapetenca, hujšanje, utrujenost, proteinurija. Običajno se razvijejo v prvih mesecih zdravljenja in pri večini bolnikov, pogosto je potrebno nižanje odmerka ali celo ukinitve zdravljenja. AH ima v registracijski študiji kombinacije lenvatinib + pembrolizumab (CLEAR) drugo najvišjo incidenco (57.4 %) za diarejo, po odstotku bolnikov z neželenim učinkom $G \geq 3$ pa je na prvem mestu (29 %). Odmerek lenvatiniba je v povezavi z incidenco AH, vendar ne statistično pomembno. Potrebno je dosledno merjenje krvnega tlaka s strani bolnika in natančno spremljanje dinamike vrednosti s strani zdravnika ter obvladovanje AH s ciljem po čim manjši potrebi nižanja odmerka oz. prekinitve zdravljenja z MKI. Specifičnih smernic za zdravljenje z MKI povzročene AH nimamo. V klinični praksi najpogostejše predpišemo zdravila, ki so sicer splošno uveljavljena. Capdevila et al. so podali priporočilo, da se v prvi liniji uporabijo zaviralci angiotenzinske konvertaze, čemur sledijo zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci receptorjev beta.

61-letni polimorbidni bolnik z metastatskim svetloceličnim rakom ledvice, izhodiščno ob lokalno omejeni bolezni zdravljen z nefrektomijo pred 4 leti, je pričel zdravljenje prvega reda s kombinacijo lenvatiniba (tirozin kinazni zaviralec) in pembrolizumaba (zaviralec PD-1). Že več let prisotna arterijska hipertenzija je bila ob tem anamnestično relativno dobro urejena z antihipertenzivno terapijo. Ob prvi kontroli, 14 dni po uvedbi kombiniranega zdravljenja, je bolnik navajal, da je zadnja dva dneva izmeril izraziteje povišane vrednosti krvnega tlaka (sist. v rangu 160-180 mm Hg, diast. 100-110 mm Hg). Vrednosti pulza ob tem so bile v območju normokardije, bolečin v prsih ni imel, ni izgubil zavesti, ni opazal otekanja, ni ga sililo na bruhanje, ni opazal zamegljenega vida ali oteženega dihanja/dušenja, prisotni pa so bili mravljinici v levi roki. V ambulantni smo izmerili tlak 195/114 mm Hg, pulz 70/min, v EKG ni bilo klinično pomembnih odstopanj. Gospod je prejel gliceriltrinitrat. Po predhodnem dogovoru smo ga napotili v ambulantno INP, kjer je po prejeti terapiji tlak primerno upadel, odpustili so ga s

prilagojeno antihipertenzivno terapevtsko shemo. Terapijo z lenvatinibom smo ob neželenem učinku G3 začasno prekinili, nadaljevali smo z aplikacijami imunoterapije. Ob ponovni uvedbi lenvatiniba po 6 tednih in prilagojeni antihipertenzivni terapiji so vrednosti krvnega tlaka ostale urejene, gospod je nadaljeval kombinirano zdravljenje. Kontrolne slikovne preiskave so pokazale dober odgovor na zdravljenje z zmanjšanjem vseh lokalizacij metastatske bolezni. Gospod je terapijo dalje dobro prenašal.

Bolnik z arterijsko hipertenzijo: komentar kardiologa

Jasmina Rehar, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Arterijska hipertenzija pri bolnikih z rakom je lahko posledica njihovih onkoloških zdravljenj (npr. zaviralci VEGFR, zaviralci BCR-ABL druge in tretje generacije, brigatinib, ibrutinib, fluoropirimidini, cisplatin, abirateron, bikalutamid, enzalutamid), zdravil, ki niso namenjena zdravljenju raka (npr. kortikosteroidi, nesteroidna protivnetna zdravila), ter drugih dejavnikov, kot so stres, bolečina, pretirano uživanje alkohola, okvara ledvic, nezdravljena spalna apneja, debelost in zmanjšana telesna dejavnost. Pri vseh bolnikih z rakom, pri katerih se pojavi na novo odkrito povišan krvni tlak, je pomembno, da se najprej obravnavajo in odpravijo ti dejavniki, preden se razmisli o prekinitvi onkološkega zdravljenja.

Za onkološke bolnike, ki razvijejo arterijsko hipertenzijo ob onkološkem zdravljenju, nimamo kliničnih raziskav, ki temeljijo na dokazih. Zdravljenje hipertenzije začnemo z ACE-inhibitorjem (ACE-I) ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev (ARB). Kombinacija ACE-I ali ARB z dihidropiridinskim zaviralcem kalcijevih kanalčkov (CCB) je priporočena pri bolnikih z rakom, ki imajo sistolični tlak ≥ 160 mmHg in diastolični tlak ≥ 100 mmHg, saj kombinirano zdravljenje omogoča hitrejše znižanje krvnega tlaka v primerjavi z monoterapijo z ACE-I ali ARB. Pri bolnikih z odporno hipertenzijo, povezano z onkološkim zdravljenjem, je smiselno razmisliti o spironolaktonu, oralnih ali transdermalnih nitratih in/ali hidralazinu. Pri bolnikih z rakom, ki kažejo znake povišanega simpatičnega tonusa, stresa in/ali bolečine, naj se razmisli o uporabi beta-blokatorjev, kot sta karvedilol ali nebivolol. Diuretiki, po možnosti spironolakton, so lahko smiselni pri bolnikih z rakom in hipertenzijo ob prisotnosti zadrževanja tekočine, pri čemer je potrebno redno spremljanje krvnega tlaka, elektrolitov in delovanja ledvic.

Če je diagnosticirana huda hipertenzija (sistolični krvni tlak ≥ 180 mmHg ali diastolični ≥ 110 mmHg), naj multidisciplinarna ekipa oceni sorazmerna tveganja raka in srčno-žilnega sistema. Vsako onkološko zdravljenje, ki je povezano s hipertenzijo, naj se preloži ali začasno prekine, dokler krvni tlak ni pod nadzorom – pod 160 mmHg sistolično in 100 mmHg diastolično. Ko je krvni tlak ustrezno urejen, je možna ponovna uvedba onkološkega zdravljenja, po potrebi z zmanjšanjem odmerka.

Odločitev o začetku zdravljenja hipertenzije in ciljne vrednosti krvnega tlaka v kontekstu hipertenzije, povzročene z onkološkimi zdravili, so odvisne od vrste raka in prognoze.

Bolnik z bradikardijo: prikaz primera

Marija Ivanović, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Podaljšanje QT dobe je znan stranski učinek mnogih kardioloških kot tudi ne-kardioloških zdravil. Podaljšanje QT dobe je lahko prisotno npr. pri določenih antibiotikih, antidepresivih, antihistaminikih pa tudi pri onkoloških specifičnih zdravilih in pri zdravilih, ki jih v onkologiji uporabljamo v podporni terapiji. Običajno je vpliv posameznega zdravila za bolnika, ki nima znanih motenj prevajanja, zanemarljiv in klinično ni pomemben. Ko pa so ta zdravila uporabljena v kombinaciji ali pa pri bolnikih z že prisotnimi motnjami prevajanja, pa lahko pride tudi do življenjsko nevarnih motenj ritma. V opisanem primeru je kombinacija dveh zdravil, ki podaljšujeta QT dobo, verjetno privedla do izrazite bradikardije, ki je zahtevala vstavev srčnega spodbujevalnika.

Bolnik brez pomembnih pridruženih bolezni je zbolel s primarno razsejanim rakom prostate z zasevki v bezgavkah medenice in zasevki v kosteh v juliju 2022. Še isti mesec je pričel terapijo z LH-RH analogom pri lečečem urologu, ob čemer specifičnih težav ni opazal. Dva meseca kasneje smo terapiji priključili še specifično onkološko terapijo z apalutamidom v standardnem odmerku. Gospod ob zdravljenju neželenih učinkov ni opazal, počutil se je dobro. Vsakodnevne življenjske aktivnosti je zmozel normalno. Kondicija je ostajala zadovoljiva. Slikovna diagnostika je govorila v prid dobrega odgovora na zdravljenje, beležili smo tudi padajočo vrednost PSA.

V marcu 2024 je gospod 3 dni opazal izrazito vrtoglavico z zanašanjem in oteženo hojo. Ob tem slabosti in bruhanja ni opazal, prav tako je zanikal drugo simptomatiko. Pomoč je poiskal v urgentni službi. V statusu so ugotavljali izrazito zvišan krvni tlak (210/105 mmHg) ter bradikardijo s pulzom 46 utripov/min. Klinični status je pokazal tudi težave z ravnotežjem in zanašanje pri hoji. Izhodiščni EKG je pokazal sinusni ritem s frekvenco 45/min, brez druge patologije. Na kontrolnem EKG pa so opisali sinusni ritem s frekvenco 32/min in AV blok II. stopnje Mobitz 2. Nadaljnja nevrološko usmerjena diagnostika je izključila dogajanje v področju centralnega živčnega sistema, gospod pa je bil ob vztrajni bradikardiji sprejet na oddelek za kardiologijo. Ob sprejemu so v terapijo gospodu uvedli atropin in dobutamin, nato pa so bolniku vstavili trajni srčni spodbujevalnik. Po vstavitvi spodbujevalnika se je srčna frekvenca stabilizirala, ob čemer so tudi težave z vrtoglavicami izzvenele. V odpustu sicer kolegi o morebitnih vzrokih težav niso pisali, se pa kot možnost ponuja sočasna uporaba LH-RH analoga in apalutamida.

Gospod sedaj nadaljuje z utečeno specifično onkološko terapijo, saj bojazni za bradikardijo ob srčnem spodbujevalniku ni, gospod pa ima od terapije še vedno korist v smislu kontrole raka prostate.

Bolnik z bradikardijo: komentar kardiologa

Danijela Oikonomidis, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

V literaturi so dobro opisani kardio-metabolični učinki zaviralcev poti androgenih receptorjev (ADT), zlasti abiraterona in enzalutamida. Njihova uporaba je povezana z večjim tveganjem za koronarno arterijsko bolezen, akutni miokardni infarkt in nenadno srčno smrt v primerjavi z bolniki, ki še niso prejeli ADT. Potreben je pristop, ki vključuje spremljanje in obravnavo spremenljivih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni ter multidisciplinarni pristop.

Za bolnike, ki prejema ADT, niso bili razviti namenski kalkulatorji tveganja za srčno-žilno toksičnost. Avtorji so soglasno priporočili SCORE2 ali SCORE2-OP za stratifikacijo kardiovaskularnega tveganja pri bolnikih, ki prejema ADT brez predhodno znane kardiovaskularne bolezni. Glavni kardiovaskularni učinki, ki jih je treba upoštevati, so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, ishemična srčna bolezen. ADT je občasno povezan s podaljšanjem intervala QTc in redko povzroči torsade de pointes (TdP) prek blokade učinkov testosterona na repolarizacijo prekatov. Če je izhodiščni interval QTc podaljšan, je med zdravljenjem raka prostate priporočljivo spremljanje EKG in korekcija dejavnikov, ki sprožijo podaljšanje intervala QT. Dejavniki, na katere lahko vplivamo in jih korigiramo, so uporaba zdravil, ki vplivajo na QT dobo: antibiotiki, antiaritmiki, antidepresivi, antiemetiki, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, antihistaminiki, antipsihotiki, diuretiki, zanke in opiodi; pomembna je tudi korekcija elektrolitskih motenj, predvsem hipokalcemije, hipomagnezemije, hipokaliemije. Zgornje 99-odstotne meje normalnih vrednosti QTc v splošni populaciji so 450 ms za moške in 460 ms za ženske. Čeprav ni praga podaljšanja QTc, pri katerem se lahko pojavi TdP, je QTc ≥ 500 ms povezan z dvakrat do trikrat večjim tveganjem za TdP, medtem ko se TdP redko pojavi, ko je QTc < 500 ms. Čeprav je incidenca podaljšanja intervala QTc ≥ 500 ms in TdP med zdravljenjem raka nizka, je podaljšanje intervala QTc na ravni, ki zahtevajo natančnejše spremljanje (QTc ≥ 480 ms), pogostejše. Spremembe intervala QT za > 60 ms od izhodiščne vrednosti ne bi smele rutinsko vplivati na odločitve o zdravljenju, če QTc ostaja < 500 ms. Pri bolnikih z nenormalnim izhodiščnim intervalom QTc, bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, bolnikih, pri katerih se pojavijo novi srčni simptomi (sinkopa ali presinkopa, hitre palpitacije ali podaljšanje QTc z novo nastalo bradikardijo, visoka stopnja srčnega bloka), in tistih z znanimi dednimi motnjami ritma je potrebna dodatna pozornost.

Pred pričetkom zdravljenja z ADT je potrebno posneti izhodiščni EKG. Prekinitev ADT terapije je potrebna, če se pri bolniku pojavi obstojna ventrikularna aritmija in/ali TdP ali če se pojavi QTc doba nad 500 ms do korekcije slednje z EKG monitoringom na 24 ur. Sočasno se korigirajo dejavniki tveganja,

ki vplivajo na QT dobo. Pri asimptomatskih bolnikih s QTc dobo 480 – 500 ms, ki prejemajo protirakava zdravila z vplivom na QTc dobo, se priporoča snemanje EKG enkrat tedensko.

Bolnik z venskim trombembolizmom: prikaz primera

Rok Gorenšek, dr. med., dr. Matej Horvat, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Bolnik z razsejanim rakom trebušne slinavke je bil prvič pregledan na Oddelku za onkologijo v ambulantni internistične onkologije približno tri mesece po prvem pojavu simptomov bolezni. Od pomembnejših kroničnih bolezni se je bolnik v preteklosti zdravil zaradi arterijske hipertenzije in paroksizmalne atrijske fibrilacije. Zaradi slednje je prejemal antikoagulantno terapijo z nizkomolekularnim heparinom (nadroparin) v terapevtskem odmerku, prav tako je imel v letu 2022 opravljeno elektrokonverzijo.

Diagnostika se je pri bolniku pričela zaradi utrujenosti. Nazadnje je bila ob pojavu bolečinske simptomatike, zaprtja in zlatenice s slikovnimi preiskavami ugotovljena tumorska sprememba v področju glave trebušne slinavke in zasevki v jetrih ter bezgavkah trebuha. Ob EGDS je bila vidna spremenjena sluznica dvanajstnika, ki je spontano krvavela. Z biopsijo je bil ugotovljen invazivni žlezni karcinom. Dodatno je bila opravljena biopsija spremembe jeter ob žolčniku, ki je potrdila invazivni žlezni karcinom. Zaradi porasta vnetnih pokazateljev in vrednosti bilirubina so opravili ERCP z EST in vstavili opornico.

Ob prvem pregledu na Oddelku za onkologijo je bolnik navajal pojav melene in utrujenost. V laboratorijskih preiskavah krvi je bil viden bistven upad hemoglobina na 64 g/L. Bolnik je bil urgentno sprejet na Kliniko za interno medicino, kjer so ugotovili masivno krvavitev iz infiltrativno spremenjene sluznice dvanajstnika ob znanem preraščajočem raku glave trebušne slinavke. Opravljeni sta bili embolizacija arterije gastroduodenalis in korekcija anemije s transfuzijami in pripravki železa. Pri bolniku se za ponovno uvedbo antikoagulantne terapije zaradi paroksizmov atrijske fibrilacije ob veliki nevarnosti za krvavitve niso odločili.

Ob izboljšanju stanja smo načrtovali uvedbo zdravljenja s sistemsko terapijo, ki pa je bila zamaknjena zaradi simptomov slabosti in bruhanja. Pri bolniku smo diagnosticirali visoki ileus, tako da je bilo opravljeno operativno zdravljenje z gastroeneteroanastomozo. Pooperativno smo pričeli s sistemsko terapijo z gemcitabinom, ob čemer smo beležili postopno izboljšanje kliničnega stanja.

Opravljen so bile CT preiskave za ponovno oceno stanja bolezni ob zamaknjenem začetku zdravljenja. Naključno je bila ugotovljena pljučna embolija desnostransko na segmentnem nivoju v srednjem in spodnjem pljučnem režnju, brez obremenitve desnega srca. Bolnik je sicer 14 dni pred CT preiskavo ponovno pričel prejemati terapijo z rivaroksabanom. Po posvetu z antikoagulantno ambulantno smo

namesto rivaroksabana uvedli terapijo z NMH (nadroparin). Odmerek smo prilagodili glede na kontrolne vrednosti anti-Xa.

Bolnik trenutno še vedno prejema kemoterapevtsko zdravljenje, ob katerem beležimo nadaljnje izboljšanje kliničnega stanja. S strani antikoagulantne terapije z NMH nima težav.

Bolnik s tumorskim trombom: prikaz primera

Ana Demšar, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

66-letni gospod je na dopustu med kopanjem v morju nenadoma postal hrom po levi strani telesa. 13 let pred tem je bil operiran zaradi raka pljuč, šlo je za invazivni žlezni karcinom, stadija pT1aNx, dopolnilno ni bil zdravljen. 5 let se je sledil pri kirurgu, bil je brez ponovitve bolezni. V preteklosti je prebolel tudi akutni miokardni infarkt spodnje stene, zdravljen je bil s PCI in stentiranjem RCA. Redno je prejemal terapijo z beta in ACE zaviralcem, statinom in acetilsalicilno kislino.

Na urgenci opravljen CT glave je potrdil tumor v možganih desno frontalno, premera 33 mm, z izrazitim okolnim edenom. Glede na MR glave je bila lezija solitarna. Opravljena je bila tumorektomija, v patohistološkem izvidu pa potrjen zasevek slabo diferenciranega karcinoma, imunohistokemično skladen s karcinomom pljuč. Na CT prsnega koša in trebuha je bil viden lokalni recidiv tumorja v levem zgornjem pljučnem režnju premera 39 mm, PET CT pa je dodatno prikazal še dve metastazi ipsilateralno v zgornjem in spodnjem pljučnem režnju. V biopsiji lokalnega recidiva v pljučih je patohistološko šlo za invazivni žlezni karcinom pljuč, z izraženostjo PD-L1 100 % in brez molekularnih terapevtskih tarč. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bil pooperativno stereotaktično obsevan na ležišče možganskega zasevka, nato pa je pričel sistemsko zdravljenje s pembrolizumabom.

Ob uvedbi sistemskega zdravljenja je bilo gospodovo stanje zmogljivosti po WHO ocenjeno z 2, bil je brez nevroloških izpadov, v mirovanju kardiorespiratorno kompenziran. V laboratorijskih izvidih krvi so bili poleg blage normocitne anemije (Hb 120), nekoliko povišani parametri vnetja (CRP 54, L 11.5). Tožil je za utrujenostjo, dispnejo ob naporu ter inapetenco.

Že po 6 tednih sistemskega zdravljenja s pembrolizumabom se je gospodovo počutje bistveno izboljšalo, bil je brez simptomov bolezni, laboratorijski kazalci vnetja so se normalizirali, vztrajala je mejna normocitna anemija. Kontrolne CT preiskave po 3 mesecih sistemskega zdravljenja so potrdile stagnacijo tumorja v pljučih, vsaj tri novonastale metastaze v levem pljučnem krilu ter manjši tumorski tromb na razcepišču leve glavne pljučne arterije. Na MR glave je bila vidna novonastala metastaza premera 9 mm v možganih okcipitalno levo. Slednja je bila stereotaktično obsevana, sistemsko zdravljenje s pembrolizumabom pa je bilo zaradi najverjetneje psevdoprograsa bolezni nadaljevano. Nadaljnje radiološke kontrole so potrdile dober odgovor bolezni na zdravljenje, leto in pol po pričetku sistemskega zdravljenja se je tumor v pljučih zmanjšal za polovico, manjše so tudi metastaze v pljučih, tumorski tromb na razcepišču leve glavne pljučne arterije pa se postopoma večja. Gospodovo klinično stanje je stabilno, simptomov bolezni nima, sistemsko zdravljenje prenaša brez neželenih učinkov.

Po konzultaciji s kardiologom mu je bil, zaradi ob obstoječem tumorskem trombu povečanega tveganja za pljučno embolijo, uveden profilaktični odmerek nizkomolekularnega heparina. Ali rast tumorskega tromba ob zmanjševanju ostalih bolezenskih sprememb predstavlja oligoprogres bolezni, ni jasno.

Bolnik s trombembolizmi: komentar kardiologa

Danijela Oikonomidis, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Venski trombembolizmi (VTE), vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE), so drugi najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih z malignimi obolenji. Maligna bolezen pomeni petkrat večje tveganje za VTE, z rakom povezana VTE pa predstavlja 30 % vseh primerov VTE. Tveganje za VTE se spreminja glede na potek raka, pri čemer se največje tveganje pojavi v obdobju po diagnozi raka, med hospitalizacijo in kemoterapijo ter ob razvoju metastatske bolezni. Neizzvana VTE je lahko prvi klinični znak malignosti, ki ji sledi 5-odstotna incidenca diagnoze raka v naslednjih 12 mesecih.

Najbolj pomembna je antikoagulacijska zaščita teh bolnikov. Že dolgo tudi vemo, da so za bolnike z rakavimi obolenji nizkomolekularni heparini bolj primerni kot zaviralci vitamina K. Temelj doktrine zdravljenja VTE ob raku je pred skoraj dvema desetletjema postavila raziskava CLOT, ki je uveljavila šestmesečno zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini (pri čemer se po prvem mesecu odmerek zmanjša). Pozneje so se v zdravljenju venske tromboze uveljavili neposredni oralni antikoagulant (NOAK), ki so enostavnejši za uporabo, učinkoviti in imajo dober varnostni profil. Večina smernic (tudi smernice ESC) poleg ustaljenega injekcijskega zdravljenja z nizkomolekularnimi heparini dopušča tudi zdravljenje z NOAK. Zadnja priporočila onkoloških in hematoloških združenj postavljajo NOAK ob bok nizkomolekularnim heparinom že v akutni fazi.

Na podlagi randomiziranih študij, ki so primerjale edoksaban, rivaroksaban ali apiksaban z dalteparinom, kažejo, da NOAK niso slabši od dalteparina pri zmanjševanju tveganja za ponovitev VTE. Tveganje za večje krvavitve je bilo podobno.

Bolniki z rakom imajo pogosto tako povečano tveganje za trombozo kakor povečano tveganje za krvavitve, povezano z določenimi lokacijami raka (npr. gastrointestinalni trakt, intrakranialno), trombocitopenijo in drugimi motnjami strjevanja krvi (posledično zaradi invazije kostnega mozga, zdravljenja raka ali samega raka) in s tem povezanimi komorbiditami (npr. disfunkcija ledvic ali jeter, toksičnost za gastrointestinalni trakt). Tako da je odločitev o vrsti, načinu in trajanju antikoagulacijskega zdravljenja pri tej skupini bolnikov individualna.