

Proteinuri och Hypertension vid VEGF-behandling

Bakgrund

VEGF (vascular endothelial growth factor) är en viktig faktor vid angiogenes och underlättar tumörväxt, invasion och metastasering. Antitumoral behandling med VEGF-hämmare kan ge upphov till en rad biverkning, däribland ökad blödningsrisk, försämrade sårhäkning, gastrointestinal perforation, fistelbildning och ökad risk för venösa och arteriella trombos, *hypertoni* och *proteinuri*, i sällsynta fall nefrotiskt syndrom. Hypertoni och proteinuri är ofta, men inte alltid, associerade biverkningar som är reversibla. Till skillnad från hypertension som ofta uppstår mycket tidigt i behandlingsförloppet verkar risken för proteinuri vara lika stor även efter en längre tids behandling med VEGF-hämmare. Mekanismen till proteinuri är sannolikt multifaktoriell.

Albumin/Kreatinin-kvot är ett säkert och enkelt sätt att mäta albuminutsöndring i urin.

Proteinuri

Definition albuminuri:

Albuminuri	Albumin/Krea (g/mol)	Albuminkoncentration (g/L)	Albumin dygnsmängd ⁺⁺ (mg/24h)
Normal utsöndring	< 3,0 (morgonurin) < 5,0 (ej morgonurin)	< 0,02	<30 ($<0,03\text{g}/24\text{h}$)
Mikroalbuminuri	3,0 - 30	0,02 – 0,2	30 – 300 ($<0,03 - 0,3\text{g}/24\text{h}$)
Makroalbuminuri	>30	>0,2	>300 ($>0,3\text{g}/24\text{h}$)

⁺⁺ Dygnsmätning är ett krångligt sätt att mäta proteinuri och används i princip inte, stickprov med U-Alb/Krea är betydligt smidigare att använda för att kvantifiera proteinuri.

CTCAE-gradering proteinuri:

Proteinuri, gradering CTCEA version 5.0	U-Alb/Krea-kvot ⁺ (g/mol)	Urinsticka ⁺⁺	Albumin dygnsmängd ⁺⁺⁺ (mg/24h)
1	$\geq\text{ULN} - <100$	1+	$\geq\text{ULN} - <1000$ ($< 1,0\text{ g}/24\text{h}$)
2	100 – <350	2+ och 3+	1000 – <3500 ($1,0 - <3,5\text{ g}/24\text{h}$)
3	≥ 350	4+	≥ 3500 ($\geq 3,5\text{ g}/24\text{h}$)

ULN: Upper Limit of Normal.

⁺ Ungefärlig översättning, CTCAE-gradering baseras på urinsticka eller dygnsmätning albumin.

** Undersökningen är metod-/fabrikatberoende. U-stickor som enda metod för att kvantifiera proteinuri är ett grovt mått, det finns många felkällor.

*** Dygnsmätning är ett krångligt sätt att mäta proteinuri och används i princip inte, stickprov med U-Alb/Krea är betydligt smidigare att använda för att kvantifiera proteinuri.

Nefrotiskt syndrom: ett kliniskt tillstånd som orsakas av olika njursjukdomar. Tillståndet består av kombinationen uttalad albuminuri (>3 g/24h, >300 g/mol), hypoalbuminemi, ödem och hyperlipidemi.

Provtagningsrutin

Patienten lämnar urinprov till laboratoriet i samband med övrig blodprovstagning inför behandling, tidigast 3 dagar innan behandling. U-Alb/Krea-kvot bedöms som ett säkrare mått på albuminuri jämfört med provtagning med urinsticka.

U-Albumin/Krea-kvot

Provtagningsanvisningar laboratoriemedicin:

<http://webbsortiment.rjl.se/Analysis.aspx?service=26301&option=showBack#>

OBS! Provtagning för analys av U-Albumin på patient med feber eller urinvägsinfektion bör undvikas, eftersom falskt förhöjt albumin kan erhållas.

Behandlingsrekommendation proteinuri i samband med VEGF-behandling:

Bevacizumab U-Alb/Krea kvot:

< 150 g/mol	≥ 150 g/mol	≥ 350 g/mol
Ge Bevacizumab	Upphåll Bevacizumab*	Sätt ut Bevacizumab permanent

* Om Bev-uppehåll (≥ 150 g/mol) vid flera tillfällen, eller om ≥ 150 g/mol efter 8 veckor: seponera Bevacizumab.

Ramucirumab U-Alb/Krea kvot:

< 200 g/mol < 2 g/dygn enl FASS	≥ 200 g/mol ≥ 2 g/dygn enl FASS	≥ 300 g/mol (3 g/dygn) eller nefrotiskt syndrom
Ge Ramucirumab	Upphåll Ramucirumab*	Sätt ut Ramucirumab permanent

* När proteinnivån i urin har återgått till <200 g/mol (<2 g/dygn) ska behandlingen återupptas med en reducerad dos (se tabell FASS). En andra dosreduktion (se tabell FASS) rekommenderas om en proteinnivå i urin på ≥ 200 g/mol (≥ 2 g/dygn) återkommer.

Behandlingsrekommendation hypertoni i samband med VEGF-behandling:

Blodtryck ska tas efter ca 15 min vila inför varje kur, **gradering enl. CTCAE v5.0**:

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Sys 120-139 mmHg Diast 80-89 mmHg	Sys 140-159 mmHg Diast 90-99 mmHg	Sys ≥ 160 mmHg Diast ≥ 100 mmHg	Malign hypertension (hypertensiv kris)
➤ Ge VEGF-hämmare	➤ Ge VEGF-hämmare ➤ Överväg antihypertensiv behandling*	➤ Gör uppehåll VEGF-hämmare ➤ Mät BT x flera på VC eller 24h-mätning ➤ Ge antihypertensiv behandling om indikation för behandling kvarstår* +	➤ Avbryt VEGF-hämmare

*Initiera, titrera eller lägg till antihypertensiv behandling. I första hand rekommenderas ACE-hämmare eller Ca²⁺-blockare. Därefter se till att blodtrycket är reglerat ca <155/95 innan VEGF-hämmare ges igen. Värt att notera: ACE-hämmare minskar också proteinuri.

+ Om okontrollerad hypertoni (>160/100) kvarstår >4 veckor bör man överväga att avbryta VEGF-behandling.