

Má tromboprofylaxia a antikoagulačná liečba opodstatnenie v hospici?

MUDr. Eva Kováčová, PhD., MUDr. Jarmila Bunčáková

Hospic Milosrdných sestier, Trenčín

Hospicovní pacienti majú vysoké riziko venózneho tromboembolizmu, ktorý však vo väčšine prípadov prebieha asymptomaticky a nezhoršuje kvalitu ich života. Na druhej strane sú hospicovní pacienti v prípade podávania antikoagulačnej liečby ohrození krvácajúcimi komplikáciami. Štúdie naznačujú, že primárna tromboprofylaxia má pre hospicových pacientov len malý význam. Keďže v hospici je jednou z najvyšších priorít zachovanie čo najvyššej kvality posledných dní života, antikoagulačná liečba môže na jednej strane priniesť hospicovému pacientovi benefit v zmysle odstránenia nepríjemných symptómov klinicky manifestného tromboembolizmu, na druhej strane môže vyvolávať diskomfort. Obávanou a vážnou komplikáciou antikoagulačnej liečby u pacientov s mozgovými tumormi je intrakraniálna hemorágia. Kým pri mozgových metastázach štúdie nepreukázali zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania v súvislosti s podávaním antikoagulantov, pri primárnych mozgových nádoroch, ako je glióm, bolo riziko intrakraniálnej hemorágie až trojnásobné.

Kľúčové slová: hospicový pacient, tromboembolizmus, antikoagulačná liečba, kvalita života, intrakraniálna hemorágia

Do thromboprophylaxis and anticoagulant therapy has any relevance in hospice?

Hospice patients have a high risk of venous thromboembolism, which in most cases is asymptomatic and does not impair their quality of life. On the other hand, hospice patients are at risk of haemorrhagic complications when receiving anticoagulant therapy. Studies suggest that primary thromboprophylaxis has little relevance to hospice patients. Since maintaining the highest possible quality of the last days of life in a hospice is one of the highest priorities, anticoagulant therapy can, on the one hand, benefit the hospice patient by eliminating the unpleasant symptoms of clinically manifest thromboembolism, and on the other hand, can cause discomfort. Intracranial haemorrhage is a feared and serious complication of anticoagulant therapy in patients with brain tumours. While the studies in brain metastases have not shown an increased risk of intracranial haemorrhage associated with anticoagulant administration, in primary brain tumours such as glioma, the risk of intracranial haemorrhage was up to threefold increased.

Key words: hospice patient, thromboembolism, anticoagulant therapy, quality of life, intracranial haemorrhage

Paliat. med. liec. boles., 2019;12(2e):46-49

Úvod

Špecifickú podskupinu paliatívnych onkologických pacientov tvoria hospicovní pacienti. Do hospicu prichádzajú onkologickí pacienti v generalizovanom pokročilom a terminálnom štádiu ochorenia, s ukončenou onkologickou liečbou a predpokladanou krátkou dĺžkou prežitia. Ich liečba má svoje špecifiká a vo všeobecnosti u nich nie je možné aplikovať všetky štandardné odporúčania a postupy, ktoré boli vypracované na základe výsledkov štúdií u heterogénnej skupiny onkologických pacientov, keďže hospicovní pacienti do týchto štúdií často nebývajú zahrnutí.

Pre pokročilé nádorové ochorenie, imobilitu, hyperkoagulačné stavy či ďalšie rizikové faktory (zavedený centrálny venózný katéter, vyšší vek, ochorenia pečene, obličiek, pľúc...) majú hospicovní pacienti významne zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu, ktorý však vo väčšine prípadov prebieha bez klinickej manifestácie a nenaruša komfort pacien-

ta. Na druhej strane bývajú hospicovní pacienti často anemickí, mávajú orgánové metastázy, progreduje u nich malnutícia, hepatálne a renálne zlyhávanie, trpia koagulopatiami, a preto sú viac ohrození krvácajúcimi komplikáciami.

V článku sa zaoberáme zložitou problematikou prevencie venózneho tromboembolizmu (VTE) a antikoagulačnej liečby (AKL) v prípade klinicky manifestného VTE u hospicových pacientov. Hospicovní lekári musia o tromboprofylaxii a začatí či pokračovaní v AKL rozhodovať individuálne a postup pravidelne prehodnocovať. Na každodennej báze musia zvažovať, aké benefity a riziká táto liečba prináša. Nemajú pritom dostatočnú oporu v odborných štúdiách, ktorých je v oblasti hospicovej starostlivosti nedostatok.

V neposlednom rade musia zohľadniť vplyv AKL na kvalitu života hospicových pacientov. Jej zachovanie je jednou z najvyšších priorít hospico-

vej starostlivosti. Kvalitu života môžu na jednej strane narušiť nepríjemné symptómy venózneho tromboembolizmu (bolesť, opuch končatiny, pleurálna bolesť, kašeľ, dýchavičnosť), na druhej strane môže hospicovému pacientovi prinášať diskomfort tromboprofylaxia formou elastických bandáží dolných končatín, pravidelnej injekčnej aplikácie nízkomolekulárnych heparínov (LMWH) alebo odberov krvi na laboratórnu kontrolu. Perorálna forma liečby môže byť neprijateľná u pacientov s dyspeptickými ťažkosťami, nauzeou a vracaním.

Do úvahy treba vziať aj zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií – intrakraniálnej hemorágie či krvácania do urotraktu a gastrointestinálneho traktu v prípade lokalizácie primárneho tumoru alebo metastáz v týchto oblastiach a vysoký výskyt kontraindikácií AKL u hospicových pacientov (pečeňové/obličkové zlyhávanie, koagulopatie). Tie môžu vzniknúť aj v priebehu AKL.

Riziko venózneho tromboembolizmu u hospicových pacientov

Hospicoví pacienti majú významne zvýšené riziko VTE. Už samotná prítomnosť nádorového ochorenia predisponuje na vznik VTE, pričom riziko závisí aj od typu malignity. Najviac rizikovými sú zhubné nádory pankreasu, pľúc, žalúdka, mozgu a hematologické malignity (1). Prevalencia asymptomatického tromboembolizmu u paliatívnych pacientov môže dosahovať až 50 %, avšak klinicky manifestná forma sa vyskytuje len u 10 % z nich (2). Mortalita v prípade neliečenej pľúcnej embólie je približne 30 %, obvykle vďaka rekurentnej tromboembólii. Pri neliečenej hlbokoj žilovej trombóze dochádza k pľúcnej embólii približne u polovice pacientov (3).

Je v hospici potrebná tromboprofylaxia?

Podľa nedávnej štúdie (4) má tromboprofylaxia u hospicových pacientov s pokročilým nádorovým ochorením len malý benefit. V štúdiu sa ultrasonograficky potvrdila hlboká femorálna žilová trombóza až u jednej tretiny pacientov prijatých do hospicu. Podstatné je, že výskyt hlbokoj žilovej trombózy sa medzi pacientmi s podávanou tromboprofylaxiou a bez nej významne nelíšil. Nárast počtu prípadov venózneho tromboembolizmu počas prvých troch týždňov v hospici nebol významný. Vysoká prevalencia a nízka incidencia nových prípadov trombózy počas pobytu v hospici naznačuje, že začať s tromboprofylaxiou v hospici by mohlo byť príliš neskorým krokom. Je otáznne, či netreba začať s tromboprofylaxiou už skôr. Štúdie však naznačujú, že profylaktické podávanie LMWH u pacientov s novodiagnostikovanou pľúcnou malignitou (5), respektíve vysokodávková profylaxia LMWH u pacientov s malignitou pankreasu nezlepšila prežívanie pacientov, hoci profylaxia vyššou dávkou LMWH predišla fatálnej pľúcnej embólii (6). Nezávislým rizikovým faktorom venózneho tromboembolizmu bola anamnéza už prekonanej VTE, imobilizácia na lôžku viac než tri mesiace a prítomnosť opuchu dolnej končatiny. Štúdia naopak nepotvrdila súvislosť medzi prítomnosťou venózneho tromboembolizmu a dĺž-

kou života hospicových pacientov ani súvislosť medzi sonograficky potvrdenou prítomnosťou trombózy a inými symptómami VTE (okrem opuchu končatiny), ako napríklad bolesťou končatiny (4).

Keďže cieľom hospicovej starostlivosti nie je čo najviac pacientovi predĺžiť život, ale zabezpečiť mu čo najlepšiu kvalitu posledných dní života, hlavný benefit, ktorý môžu antikoagulanciá hospicovému pacientovi priniesť, je odstránenie alebo zmiernenie nepríjemných symptómov VTE, ako je opuch, bolesť končatiny, dýchavičnosť, kašeľ a pleurálna bolesť. V súčasnosti nemáme k dispozícii dostatok štúdií, ktoré by sa venovali vplyvu AKL na symptómy VTE u hospicových pacientov a zároveň na kvalitu ich života, ani aké riziko prináša prerušenie AKL a aké sú reálne riziká krvácajúcich komplikácií AKL (2).

Možnosti tromboprofylaxie a liečby VTE

Jedným z nefarmakologických postupov tromboprofylaxie, ktorá nezvyšuje riziko krvácania, je **elastická bandáž dolných končatín**. Tento postup však nechráni pred vznikom trombózy v iných oblastiach (panva, horné končatiny, srdcová predsieň pri fibrilácii predsieni) a zároveň negatívne interferuje s kvalitou života hospicových pacientov, ktorí udávajú nepríjemné pocity tlaku, svrbenia a potenia (7).

Kumarínové deriváty (warfarín) je síce možné podávať perorálne, ale pre úzke terapeutické rozmedzie a interferenciu s množstvom faktorov, ktoré sa u hospicových pacientov vyskytujú (napr. vracanie, malnutícia, hnačka, pečenej zlyhávanie), riziko opakovanej titrácie dávky a potreba pravidelného laboratorného monitoringu, ktorý narúša komfort pacienta, je ich využitie pri hospicovej starostlivosti problematické (2).

Na liečbu VTE u hospicových pacientov sú najvhodnejším liekom **LMWH**. U onkologických pacientov sú v porovnaní s warfarínom účinnejšie a majú nižšie riziko krvácajúcich komplikácií (2). Aplikovaná forma injekciou však môže byť pacientom vnímaná negatívne a môže zhoršovať kvalitu jeho života. Hoci pri liečbe LMWH nie je potrebný pravidelný laboratorný monitoring, v prípade renál-

nej insuficiencie je potrebná redukcia dávky. Pri závažnej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba LMWH kontraindikovaná. U pacientov bez zvýšeného rizika krvácania je indikovaná v liečbe VTE plná terapeutická dávka LMWH po obdobie pol roka. Ak ide o pacienta s vysokým rizikom krvácania (pacient s nádorom gastrointestinálneho traktu alebo mozgu), odporúča sa plná antikoagulačná dávka LMWH počas jedného týždňa s následnou 3- až 6-mesačnou liečbou redukovanou dávkou LMWH (s redukciami o 25 % až 50 %) (8). Výhodou je, že máme dostupné formy, ktoré stačí aplikovať 1-krát denne.

Ďalšou v súčasnosti dostupnou alternatívou v prevencii a liečbe VTE sú „**nové**“ **orálne antikoagulanciá (NOAC, NOAK)**, napr. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban. K ich výhodám patrí menšie množstvo interakcií s potravinami a liekmi, perorálna forma užívania a to, že nie je potrebné liečbu laboratorne monitorovať. V jednej štúdiu (9) mal rivaroxaban v populácii onkologických pacientov štatisticky nevýznamne menšiu účinnosť v porovnaní s LMWH (enoxaparínom) v prevencii VTE a zároveň prinášal štatisticky významne vyššie riziko krvácania. Apixaban bol v porovnaní s LMWH (enoxaparínom) rovnako účinný, no riziko krvácania bolo opäť vyššie (10). Edoxaban a rivaroxaban je v súčasnosti Európskou respirologickou spoločnosťou (ERS) a Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC) odporúčaný ako alternatíva k LMWH u onkologických pacientov, s opatrnosťou v prípade pacientov s gastrointestinálnou malignitou, u ktorých je vyššie riziko krvácania (1). Pri použití NOAC v hospici opäť narážame na problém kontraindikácií, respektíve potreby redukcie dávky lieku v prípade ťažkej hepatopatie či renálnej insuficiencie. Dabigatran je kontraindikovaný pri klírens kreatinínu pod 30 ml/min, apixaban, rivaroxaban a edoxaban pri klírens kreatinínu pod 15 ml/min (11). Bezpečnosť a efektívnosť NOAC v populácii hospicových pacientov nebola posúdená žiadnou štúdiou.

Pre úplnosť treba spomenúť ešte možnosť **implantácie kaválneho filtra** v prípade pľúcnej embólie s predpokladaným zdrojom embolu v dolných konča-

tinách či malej panve, najmä u pacientov s kontraindikáciami pre AKL či vysokým rizikom krvácania. Keďže tento postup je určený pre pacientov s predpokladaným dlhším prežívaním, nie je metódou voľby u pacientov hospitalizovaných v hospici (8, 10).

Riziká a kontraindikácie antikoagulačnej liečby u hospicových pacientov

Okrem vplyvu AKL na kvalitu života hospicových pacientov treba vziať do úvahy aj potenciálne riziká liečby. Hospicoví pacienti majú vyššie riziko krvácajúcich komplikácií z dôvodu malnutricie, zlyhávania pečene a obličiek (pri ktorých sa riziko krvácania zvyšuje aj v dôsledku kumulácie antikoagulantov), nádorového alebo metastatického postihnutia orgánov (gastrointestinálny, urogenitálny trakt) vrátane pečene a kostnej drene, čo ovplyvňuje koagulačnú rovnováhu. U mnohých hospicových pacientov môžu byť prítomné kontraindikácie na podávanie AKL. V jednej štúdií (12), do ktorej bolo zahrnutých 1 164 hospicových pacientov, bola trombofylaxia kontraindikovaná takmer u polovice (42,6 %) pacientov.

Zvyšuje podávanie AKL riziko intrakraniálnej hemorágie u pacientov s primárnymi tumorami/metastázami mozgu?

V prípade, že má pacient primárny nádor mozgu alebo mozgové metastázy, je obávanou komplikáciou podávania AKL **intrakraniálna hemorágia (IKH)**. Prevalencia mozgových metastáz u hospicových pacientov nie je presne známa, no môže byť pomerne vysoká vzhľadom na to, že do hospicu prichádzajú pacienti v terminálnom štádiu ochorenia, keď je ochorenie generalizované. Odhaduje sa, že mozgové metastázy sa vytvoria približne u 1/4 pacientov s rakovinou (13). Incidencia mozgových metastáz môže v budúcnosti narastať vďaka novým možnostiam onkologickej liečby, dlhšiemu prežívaniu onkologických pacientov i vďaka dostupnosti stále podrobnejších zobrazovacích vyšetrení, ktoré ich prítomnosť odhalia. IKH môže u pacientov s mozgovými tumorami nastať aj spontánne, no podávanie antikoagu-

lancií ju môže potenciovať. Kumulatívna incidencia IKH pri primárnych mozgových tumoroch je približne 30 % ročne (14). V prípade mozgových metastáz je nižšia, približne 20 % ročne. Závisí však aj od typu primárneho tumoru. V prípade metastáz karcinómu obličiek alebo malígneho melanómu dosahuje až 50 % (15).

K väčšine (2/3) intrakraniálnych hemorágií dochádza v mieste mozgového tumoru alebo metastáz, zriedkavejšie dôjde k subarachnoidálnej alebo intraventrikulárnej hemorágii. IKH býva **u viac než 90 % pacientov symptomatická**. Prejavuje sa hemiparézou, bolesťami hlavy, zhoršením stavu vedomia a epileptickými záchvatmi. Klinické dôsledky IKH bývajú omnoho závažnejšie ako v prípade ischemickej cievnej mozgovej príhody (16). Mesačná mortalita pacientov po IKH presahuje 30 %, ročná mortalita je viac než 75 %. Prognóza býva horšia v prípade viacpočetných miest zakrvácania, súčasnej liečby intrakraniálnej hypertenzie, metastáz solidných tumorov alebo hematologických malígnt postihujúcich centrálny nervový systém, aktívnej chemoterapie a klinicky manifestnej hemiparézy (17).

Podľa metaanalýzy 9 retrospektívnych štúdií **u pacientov s mozgovými metastázami, ktorým bola podávaná AKL, nedošlo k štatisticky významnému nárastu výskytu IKH v porovnaní s pacientmi bez AKL** (18). Ako sme už spomenuli, riziko IKH závisí aj od histologického typu malignity, pričom k najrizikovejším patrí obličkový karcinóm a malígny melanóm. Riziko IKH pri týchto typoch malignít bolo pomerne vysoké (okolo 50 %), avšak nezáviselo významne od toho, či bola alebo nebola pacientovi podávaná AKL (19, 20). V budúcnosti by bolo potrebné realizovať viac štúdií, ktoré by posúdili bezpečnosť AKL u pacientov postihnutých mozgovými metastázami z rôznych typov malignít.

S odlišnou situáciou sa stretávame u pacientov **s primárnymi mozgovými tumorami**, ktorých najčastejším typom je glióm. Podľa nedávnej štúdie (21) **AKL u pacientov s gliómom zvyšuje riziko IKH až trojnásobne**. Pacienti s komplikáciou v podobe IKH, a ktorí boli

liečení AKL, sa zároveň dožívajú menej. Medián prežitia od potvrdenia IKH bol v prípade pacientov liečených AKL 3,3 mesiaca, zatiaľ čo u pacientov s IKH bez AKL 10,2 mesiaca. Aj metaanalýza 5 štúdií potvrdila štatisticky významný nárast IKH u pacientov s gliómom, ktorým bola podávaná AKL (18).

Záver

Predkladaný článok približuje problematiku prínosu a rizík trombofylaxie a antikoagulačnej liečby u hospicových pacientov. Sumarizuje poznatky získané štúdiom zahraničných literárnych zdrojov, ktoré majú pomôcť hospicovým lekárom v zložitom rozhodnutí o začatí alebo pokračovaní v trombofylaxii, respektíve, či budú liečiť VTE u konkrétneho pacienta. Rozhodnutie sa musí realizovať na individuálnej úrovni, po zohľadnení prínosu liečby, jej potenciálnych rizík a kontraindikácií, s dôrazom na zachovanie čo najlepšej kvality posledných dní života pacientov v terminálnom, väčšinou generalizovanom štádiu malígneho ochorenia.

Literatúra

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz405. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. [Epub ahead of print] Available from: <<https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2019/08/29/13993003.01647-2019.full.pdf>>.
2. Zabrocka E, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice. Adv Clin Exp Med. 2018 Feb;27(2):283-289. doi: 10.17219/acem/64593. Available from: <<http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2018/27/2/283.pdf>>.
3. Lee EQ, Wen PY. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors Leung LLK, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-venous-thromboembolism-in-patients-with-brain-tumors>>. Accessed November 29, 2019.
4. White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HID-DeN): a prospective longitudinal observational study. Lancet Haematol. 2019 Feb;6(2):e79-e88. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30215-1. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352715/>>.
5. Macbeth F, Noble S, Evans J. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMENT Trial. J Clin Oncol. 2016;34:488-494.
6. Maraveyas A, Waters J, Roy R. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2012;48:1283-1292.
7. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for veno-

- us thrombo-embolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-5505.
8. Menčíková K, Zavadová I, Sláma O. Antikoagulace u onkologických pacientů v paliativní péči [online]. *Paliativní medicína a léčba bolesti.* 2016; 9(1e). Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352715/>>.
9. Gerotziafas GT, Mahé I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:423-436.
10. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365:2167-2177.
12. Kalnášová B, Firmed J. „Nové“ orálne antikoagulanty (NOAC) – stručný perioperačný manažment. *Anestéziol. intenzívna med.* 2015;4(1) 6-7.
13. Johnson MJ, McMillan B, Fairhurst C, et al. Primary thromboprophylaxis in hospices: The association between risk of venous thromboembolism and development of symptoms. *J Pain Symptom Man-age.* 2014;48:56-64.
14. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, et al. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Jan;22(1):1-6. v. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
15. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood* 2017;129(25):3379-3385.
16. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015;126(4):494-499.
17. Mantia C, Zwicker JI. Anticoagulation in the Setting of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Cancer Treat Res.* 2019;179:179-189. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_12.
18. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology.* 2010;74(6):494-501.
19. Zwicker JI, Karp RL, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;4(9):1736-1740.
20. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood.* 2015;126(4):494-499.
21. Alvarado G, Noor R, Bassett R, et al. Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases. *Melanoma Res.* 2012;22(4):310-315.
22. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood.* 2017;129(25):3379-3385.

MUDr. Eva Kováčová, PhD.
Hospic Milosrdných sestier
Súvoz 739, 911 01 Trenčín,
eva.hanuszkova@gmail.com