

## A trombózisprofilaxis gazdasági és klinikai vonatkozásai belgyógyászati betegek ellátásában

Dr. Kósa József, sanofi-aventis

A vénás tromboembóliás események (VTE) a belgyógyászati betegek körében gyakran alulbecsült, annak ellenére, hogy ebben a csoportban a legnagyobb mortalitást és morbiditást okozó tényező. Nem kellően ismert, hogy a VTE előfordulása a belgyógyászati betegek körében legalább olyan magas, mint a sebészeti betegeknél, részben köszönhetően a betegség aszimptomatikus jellegének illetve a szimptomatikus esetek diagnosztikus nehézségeinek.

A nemzetközi szakirodalmi és a terápiás ajánlások egyértelműen javasolják a profilaxist, hazánkban a helyzet fonákját mutatja, hogy az LMWH profilaxis kórházi környezetben nincs finanszírozva megfelelően. Cikkünkben a legelterjedtebb LMWH készítmény, az enoxaparin példáján mutatjuk be a profilaxis megfelelő finanszírozásának szükségességét a gazdasági és klinikai következmények bemutatásával.

*The risk of venous thromboembolism (VTE) in hospitalised patients is often underestimated, despite the fact that it remains a major cause of preventable morbidity and mortality in this group. It is not well recognised that the risk of VTE in many hospitalised medically ill patients is at least as high as in populations after surgery, partly due to the asymptomatic nature of VTE in many patients, and the difficulty of diagnosing the symptomatic cases. Although rutin LMWH prophylaxis is strongly recommended in therapeutic guidelines, in Hungary the financing of hospital used prophylaxis is not reimbursed. In this article we would like to point the clinical and economic consequences of VTE prevention, using the most frequent LMWH, enoxaparin as an example.*

### BEVEZETÉS

A vénás tromboembóliás események potenciálisan életveszélyes állapotok, melynek három megjelenési formáját különböztetjük meg, a szimptomás és aszimptomás mélyvénás trombozist, valamint a tüdőembóliát. Hazánkban évente több, mint 10 000 eset fordulhat elő, melynek egy része diagnosztizált, de nagyobb hányada diagnosztizálatlan marad. A VTE-k évente mintegy 1000 halálesetért tehető felelőssé, nagyobb részük még a kórházi tartózkodás alatt. A VTE-k jórésze diagnosztizálatlanul marad, így ezek a betegek kezelést sem kapnak, ami hosszú távú következményekkel jár. Ezért kiemelten fontos, hogy a magas kockázatú betegek feltétlenül profilaktikus antikoaguláns kezelésben

részesüljenek, melynek célja, a legfontosabb szövődmények, a tüdőembólia, a rekuráló mélyvénás trombozist valamint hosszú távon a posztrombotikus szindróma kialakulásának megelőzése. A kórházi tartózkodás fokozott rizikót jelent, így ezen betegek körében igazoltan magasabb a VTE kockázata, legyen szó akár sebészeti, akár belgyógyászati illetve onkológiai betegekről. Ez utóbbi betegcsoport a legveszélyeztetettebbek közé tartozik, mivel nem csak a kórházi immobilizáció, de daganatos betegségük hajlamosító jellege miatt különösen magas kockázatnak vannak kitéve. Belgyógyászati betegek körében is találhatunk veszélyeztetettebbeket, különösen akiknek alapbetegségük hiperkoagulabilitással jár, illetve egy vagy több kockázati tényezővel rendelkeznek. Az előbbire példa a kongesztív szívelégtelenség, szeptikus állapotok és a krónikus obstruktív tüdőbetegség, az utóbbiakat pedig a korábbi VTE-k, idős kor, elhízás, visszérbetegségek vagy a rendszeres ösztrogén bevitel (pl. fogamzásgátlók) jelentik.

Magyarországon a vénás tromboembóliás szövődmények kialakulásának megelőzése változatos képet mutat a gyakorlatban. Számos szakmai tanulmány bizonyította, hogy szükség van a megelőzésre és néhány szakterületen, mint amilyenek az operatív szakmák, már széleskörűen alkalmazzák is a profilaktikus antikoagulációt. Más területeken azonban, mint például a belgyógyászati szakmákban prevenció tekintetében a betegek alulkezelték. Összefoglalónk célja bemutatni az elmaradt profilaxis betegségterheit és annak gazdasági vonatkozásait.

### A PROFILAXIS ELMARADÁSÁNAK KÖVETKEZMÉNYEI

Az elmulasztott profilaxis leggyakoribb következménye a vénás tromboembóliás esemény (VTE) ismételt kialakulása, mely lehet tüdőembólia (PE), mélyvénás trombozist, (MVT) és posztrombotikus szindróma (PTS), mely utóbbinak szintén változatos a klinikai megjelenése (1. táblázat). MVT lezajlása után 10 éves időtávon a posztrombotikus szindróma kialakulásának valószínűsége közel 100%. Oka az alsó végtag vénás keringésének működési zavara, lényege a vénás nyomás tartós emelkedése, amit leggyakrabban MVT-t követő billentyűelégtelenség okoz, a vénás visszafolyás zavarával. A billentyűelégtelenség és reflux talaján létrejött primer varicositas, valamint az obstrukció (MVT) talaján létrejött szekunder varicositas, végeredményben ugyanolyan tünetegyütteshez vezet: az alsó végtagon ödéma, elsősorban a boka környékén bőrelváltozások, végső soron nehezen gyógyuló lábszárfelekély keletkezik [1].

A halálos kimenetelű tüdőembóliák előfordulásának gyakoriságát boncolások eredményének elemzésével határozták meg. Rubinstein tanulmányában 3,4% volt a halálos kimenetelű tüdőembóliák gyakorisága belgyógyászati betegknél [2]. Négy száz belgyógyászati osztályon történt halálozásból 29 volt közvetlenül tüdőembólia következményének tekinthető, ami 7,25 %-os gyakoriságot jelent [3]. A tanulmány másik részében 200 hospitalizált beteget követtek a kórházi tartózkodás ideje alatt, a betegek nagy része nem kapott profilaxist, a szerzők 5,5%-nak becsülték a halálos kimenetelű tüdőembóliák incidenciáját, ami azt jelenti, hogy 20 belgyógyászati betegből egy meghal profilaxis hiányában. Egy további tanulmány 10 év boncolásainak retrospektív elemzése során a halálos kimenetelű tüdőembóliák előfordulását átlagosan 4,2%-nak (3,2%-5,5%) találta az elhunyt nem sebészeti betegek körében [4]. Kakkar és Vasishtha 1000 belgyógyászati beteg boncolási adatai alapján 15,9%-nak találták a tüdőembóliák előfordulását, a bizonyítottan halálos pulmonális embóliák incidenciája pedig 3,6% volt [5]. A tüdőembólia mortalitása 10-30%.

A mélyvénás trombózis kialakulásának gyakoriságáról igen különböző adatokat közöl a szakirodalom, köszönhetően a szindróma diagnosztikus nehézségeinek, valamint a vizsgálatokba bevont betegcsoportok inhomogén betegadatainak. Ugyanis az incidenciája igen különböző lehet a különböző rizikófaktorokkal, alapbetegséggel rendelkező betegcsoportokban még azonos profilaktikus rezsimek esetében is. A mélyvénás trombózisokkal kapcsolatos adatok elemzését tovább nehezíti az a körülmény, hogy a vizsgálatokban gyakran összevontan jelentik a különböző tromboembóliás eseményeket (pl. disztális és proximális vagy szimptomás és aszimptomás), holott azok terápiás és klinikai konzekvenciái eltérőek lehetnek.

A MEDENOX vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a kórházi tartózkodás időszaka alatt volt a leggyakoribb a tromboembóliás események száma. A placebo kapott csoportban 14,9%-nak találták az előfordulását és 5,5%-nak a 40 mg enoxaparin profilaxist kapott csoportban a kórházi tartózkodás idejét lefedő átlag 14 napos periódusban. Ez a szám csak kissé növekedett, amikor a három hónapos után követést is figyelembe vették, az eseményráta 17,1% valamint 7% volt.

Sjalander és munkatársainak meta-analízise elemezte a modern antikoagulációs rezsimek (LMWH, dalteparin, fondaparinux) prevenció hatásait placeboval összehasonlításban. Az aszimptomás MVT-ok gyakorisága 5,9% volt a kontrol csoportban és 2,9% az aktív csoportban, amely 49%-os kockázatcsökkenést jelent. Közeli ugyanakkora, 52%-os kockázatcsökkenés következett be a szimptomás MVT-k esetében is. A tüdőembólia incidenciája is a felére csökkent a prevenció hatására. A vérzéses szövődmények száma magasabb volt az LMWH csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns.

A MEDENOX vizsgálatban az enoxaparin profilaxis 63%-kal csökkentette a venográfiával igazolható MVT-k számát. A PREVENT vizsgálatban a kombinált klinikai

VTE-k, vagyis a hirtelen halálozás és az ultrahanggal igazolható proximális MVT-k számában 44%-os csökkenést tapasztaltak profilaxis hatására. Az ARTEMIS vizsgálatban a venográfiával igazolt MVT-k és a szimptomás VTE -k száma 47%-os csökkenést mutatott.

Meta analízis és placebo kontrollált vizsgálatok több ezer betegszámán igazolást nyert, hogy az LMWH profilaxis révén a tromboembóliás események fele megelőzhető lenne belgyógyászati betegek esetében. Tanulmányok alapján ismerjük, hogy a betegek 5%-a igen súlyos kockázati tényezővel rendelkezik. A profilaxis jelenlegi rendszere nem tesz különbséget a belgyógyászati betegek között, vagyis nem alkalmas arra, hogy kiszűrje azokat a fokozott kockázatnak kitett betegeket akiknek feltétlenül szükséges a profilaxis. Esetükben a rizikócsökkenés is markánsabb lenne, ami költséghatékonyabb javulását is jelentené NNT csökkenéssel igazoltan.

A tromboembóliás események megelőzése több szempontból is lényeges az akut következmények kivédésén túl, egyrészt mert ezen betegek mortalitása illetve az ismételt VTE kialakulásának kockázata is magasabb, annak minden vonatásával, másrészt a hosszú távú következmények jelentős terheket jelentenek nem csak a betegek és családtagjaik de a társadalom(biztosítás) számára is [6]. A leghatékonyabb a prevenció akkor, ha célzottan adható a legmagasabb kockázatnak kitett betegek számára.

VTE leírása	Profilaxis hiánya	Profilaxis kapottak
Superficiális vénás trombózis	58	2
Vénás trombózis ismételt vagy új)	74	7
Cellulitisz	22	3
Vénás lábszárfekély	19	5
Visszér vénás betegség	11	4
Statis dermatitisz	3	
Mélyvénás billentyű elégtelenség	3	
Tüdőembólia	32	4
Kombinációk	20	
<b>Összesen</b>	<b>242</b>	<b>25</b>

1. táblázat  
VTE események előfordulási gyakorisága Bergqvist alapján.

A betegek számára nyilvánvaló igény a VTE események és szövődvényeik megakadályozása, amely igény a biztosító érdekeivel is találkozik, különösen ha mindez költséghatékony eszközökkel valósítható meg. Az ellátórendszer perspektívájából szintén kívánatos a szövődvények elkerülése, hiszen ezáltal az intézmények jelentős erőforrásokat és költségeket takaríthatnak meg. Ennek ellenére hazánkban a LMWH profilaxis kórházi környezetben gyakorlatilag nem finanszírozott, melynek oka, hogy a HBCS finanszírozás kialakításakor még az LMWH készítmények nem voltak elérhetőek, utána pedig megjelenésük óta nem került sor a finanszírozás revíziójára és a megfelelő finanszírozás beépítésére. A finanszírozás hiánya jelentős szerepet játszik a kórházi betegek körében tapasztalt LMWH profilaxis alulhasználatára.

## KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI EREDMÉNYEK

Egy kanadai tanulmány a MEDENOX vizsgálatban tapasztalt eseményráták alapján számolta az enoxaparin LMWH profilaxis gazdaságosságát és azt tapasztalták, hogy a profilaxis költségmegtakarító volt a finanszírozó számára, ha feltételezték, hogy az MVT-k kezelése fele-fele arányban történik járóbeteg illetve kórházi körülmények között [7]. Belgyógyászati betegek enoxaparin profilaxisa európai tanulmányokban is költséghatékonynak bizonyult [8, 9], valamint Németországban [10] és Angliában [11] költségmegtakarító is volt. Magyarországon az utóbbi években az LMWH-k költsége jelentősen csökkent, amíg egyéb kórházi költségeik emelkedett, ezért várható, hogy az LMWH profilaxis hazai viszonylatban is költségmegtakarító lenne.

## MEGBESZÉLÉS

A belgyógyászati betegek magasabb száma miatt az előforduló VTE-k száma is több betegre érint, mint sebészeti betegeknél, ezért a belgyógyászati betegek trombo-

zisprofilaxisának kérdése legalább olyan jelentős probléma.

A szimptomás VTE-k csak a jéghegy csúcsát jelentik, mind az MVT-k, mind a tüdőembóliák esetében. A tüdőembóliáknak csak egy része diagnosztizálható szimptomás formában, ezért lehetséges, hogy a boncolások során feltárt tüdőembóliák száma lényegesen magasabb. Ugyanez elmondható a halálos kimenetelű tüdőembóliákról is, melyek incidenciájának meghatározásában szintén jelentős lehet az eltérés attól függően, hogy klinikai vagy patológiai módszerekkel végezték. Az aszimptomás VTE-k felismeretlenek és így kezeletlenek maradnak, miközben a halálozás és az ismételt VTE kialakulásának kockázata gyakorlatilag a szimptomás VTE-n átesett betegekével egyezik meg. Az LMWH profilaxis a belgyógyászati betegek esetében is mintegy felére csökkenti a VTE-k kialakulásának kockázatát és következményesen a későbbi szövődmények megjelenését is, így az LMWH profilaxis egy költséghatékony és számos esetben költségmegtakarító alkalmazás. Különösen fontos, hogy a betegek hozzáférjenek az LMWH profilaxishoz, melynek kulcsa, hogy az LMWH-k kórházi finanszírozása rendezésre kerüljön.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A thromboembóliák megelőzése és kezelése
- [2] Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V: Fatal Pulmonary embolism in Hospitalised Patients. An Autopsy study, *Arch Intern Med.* 1988;148:1425-1426.
- [3] Baglin TP, White K, Charles A: Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients, *J Clin Pathol.* 1997 Jul;50 (7):609-10.
- [4] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT: Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review, *J Clin Pathol.* 2004 Dec; 57 (12):1254-7.
- [5] Kakkar N, Vasishta RK: Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study, *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008 Apr;14 (2):159-67.
- [6] Bergqvist, D. et. al. *Ann Intern Med* 1997;126:454-457
- [7] Lamy A, Wang X, Kent R, Smith KM, Gafni A: Economic evaluation of the MEDENOX trial: a Canadian perspective, *Medical Patients with Enoxaparin, Can Respir J.* 2002 May-Jun;9 (3):169-77.
- [8] Nuijten MJ, Villar FA, Kosa J, Nadipelli V, Rubio-Terrés C, Suarez C: Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain, *Value Health.* 2003 Mar-Apr; 6 (2):126-36.
- [9] Nuijten MJ, Berto P, Kosa J, Nadipelli V, Cimminiello C, Spreafico A: Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients from the Italian NHS perspective, *Recenti Prog Med.* 2002 Feb; 93 (2):80-91. Review.
- [10] Schädlich PK, Kentsch M, Weber M, Kämmerer W, Brecht JG, Nadipelli V, Huppertz E: Cost effectiveness of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolic complications in acutely ill medical inpatients: modelling study from the hospital perspective in Germany, *Pharmacoeconomics.* 2006;24(6):571-91.
- [11] Offord R, Lloyd AC, Anderson P, Bearne A: Economic evaluation of enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients, *Pharm World Sci.* 2004 Aug; 26 (4):214-20.

Dr. Kósa József bemutatása lapunk VI. évfolyamának 9. számában olvasható.