

Magdalena Woźniak^{1,2}, Jolanta Goździk^{1,2,3}, Krzysztof Kobylarz^{4,5}

¹Ośrodek Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

²Krakowskie Hospicjum dla Dzieci im. ks. Józefa Tischnera

³Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantacji, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁴Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Kwalifikacja do opieki paliatywnej pacjentów leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Qualification for palliative care in patients treated with hematopoietic cell transplantation

Streszczenie

Wszystkie działania podejmowane przez zespół prowadzący leczenie za pomocą przeszczepienia komórek krwiotwórczych (PKK) są nakierowane na prowadzenie agresywnej i bardzo dynamicznej terapii, której celem jest ratowanie życia i zdrowia. Zdarza się jednak, że w trakcie tej terapii, a nawet jeszcze przed jej wdrożeniem, mogą wystąpić wskazania do objęcia pacjenta opieką paliatywną (np. odrzucenie przeszczepu, ciężkie niepoddające się leczeniu powikłania przeszczepienia, nasilona oporna na terapię choroba przeszczep przeciwko biorcy). W prezentowanej pracy podjęto próbę zintegrowania dwóch całkowicie odrębnych działów medycyny i przedstawiono możliwe wskazania do opieki paliatywnej u pacjentów leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 103–107

Słowa kluczowe: przeszczepienie komórek krwiotwórczych, opieka paliatywna, jakość życia

Abstract

Usually, the care of patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is focused on intensive, acute, curative care. However, given that some clinical situation (e.g. graft failure, serious non-curative transplant related complications, recurrent disease following HSCT, extensive form of graft versus host disease) has a poor prognosis, a focus on acute intensive care alone appears inappropriate. Care for this group of patients should be more inclusive of principles that underpin palliative care. This paper presents attempting to integrate two completely separate departments of medicine and provides indications for palliative care in patients treated with hematopoietic cell transplantation.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 103–107

Key words: hematopoietic stem cells transplantation, palliative care, quality of live

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Jolanta Goździk

Ośrodek Transplantacji, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

ul. Wielicka 265, 30–633 Kraków

e-mail: jgozdzik@cm-uj.krakow.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3, 103–107

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Od ponad 40 lat przeszczepienie komórek krwiotwórczych (PKK) jest z powodzeniem stosowane w leczeniu różnego typu chorób, szczególnie onkologicznych, ale również innych nienowotworowych, w tym wrodzonych niedoborów odporności. Wprowadzenie tej metody leczenia spowodowało, że wiele dotychczas nieuleczalnych chorób stało się wyleczalnymi, a w innych uzyskano znaczącą poprawę jakości życia i jego przedłużenie przez spowolnienie agresywności przebiegu choroby [1, 2].

W ostatnich latach dokonano istotnego postępu na wielu płaszczyznach PKK: zwiększyła się dostępność dawców, szczególnie niespokrewnionych, doboru dawca–biorca stały się bardziej skuteczne, protokoły kondycjonowania do przeszczepienia lub przeprowadzenie przeszczepienia nieablacyjnego w przypadku złego stanu klinicznego chorego są obecnie mniej toksyczne, dostępność do leków jest większa, a sposoby wczesnego wykrywania powikłań infekcyjnych i ich zapobiegania skuteczniejsze. Wszystko to i inne niewymienione czynniki znacząco wpłynęły na poprawę bezpieczeństwa i skuteczności PKK. Pomimo tego nadal 10–30% pacjentów leczonych PKK umiera w ciągu pierwszego roku po transplantacji [3, 4].

Po uzyskaniu stabilnej rekonstrukcji krwiotworzenia i regeneracji układu odpornościowego ryzyko powikłań znacząco się obniża, nadal jednak pewien odsetek chorych umiera czy to z powodu nawrotu choroby podstawowej, czy też ciężkich powikłań związanych z agresywnym przebiegiem niepoddającej się leczeniu choroby przeszczep przeciwko biorcy (GvHD, *graft versus host disease*). Ryzyko kolejnej wznowy po PKK lub częstość opornej na leczenie choroby GvH zależą od wielu czynników, takich jak rodzaj choroby podstawowej, wiek i stan kliniczny pacjenta, płeć i wiek dawcy, stopień zgodności między dawcą i biorcą w zakresie antygenów zgodności tkankowej, zakażenia wirusami immunomodulującymi, na przykład wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) czy wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Uogólniając: ryzyko niekorzystnego przebiegu po PKK jest większe u osób starszych, niemniej jednak również u pewnego odsetka dzieci występują powikłania PKK znacząco ograniczające jakość życia po transplantacji, a nawet prowadzące do przedwczesnej śmierci [5, 6].

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stanowi zwykle bardzo agresywną formę terapii, która jest w całości nakierowana na wyleczenie z bardzo ciężkich chorób, niepoddających się leczeniu innymi sposobami. Pierwotnie PKK traktowano najczęściej jako terapię ratunkową, którą wdrażano, gdy zawiodły inne możliwości leczenia [1]. Ten sposób rozumowania wiązał się z małą skutecznością metody, dużą liczbą powikłań i wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Obecnie w od-

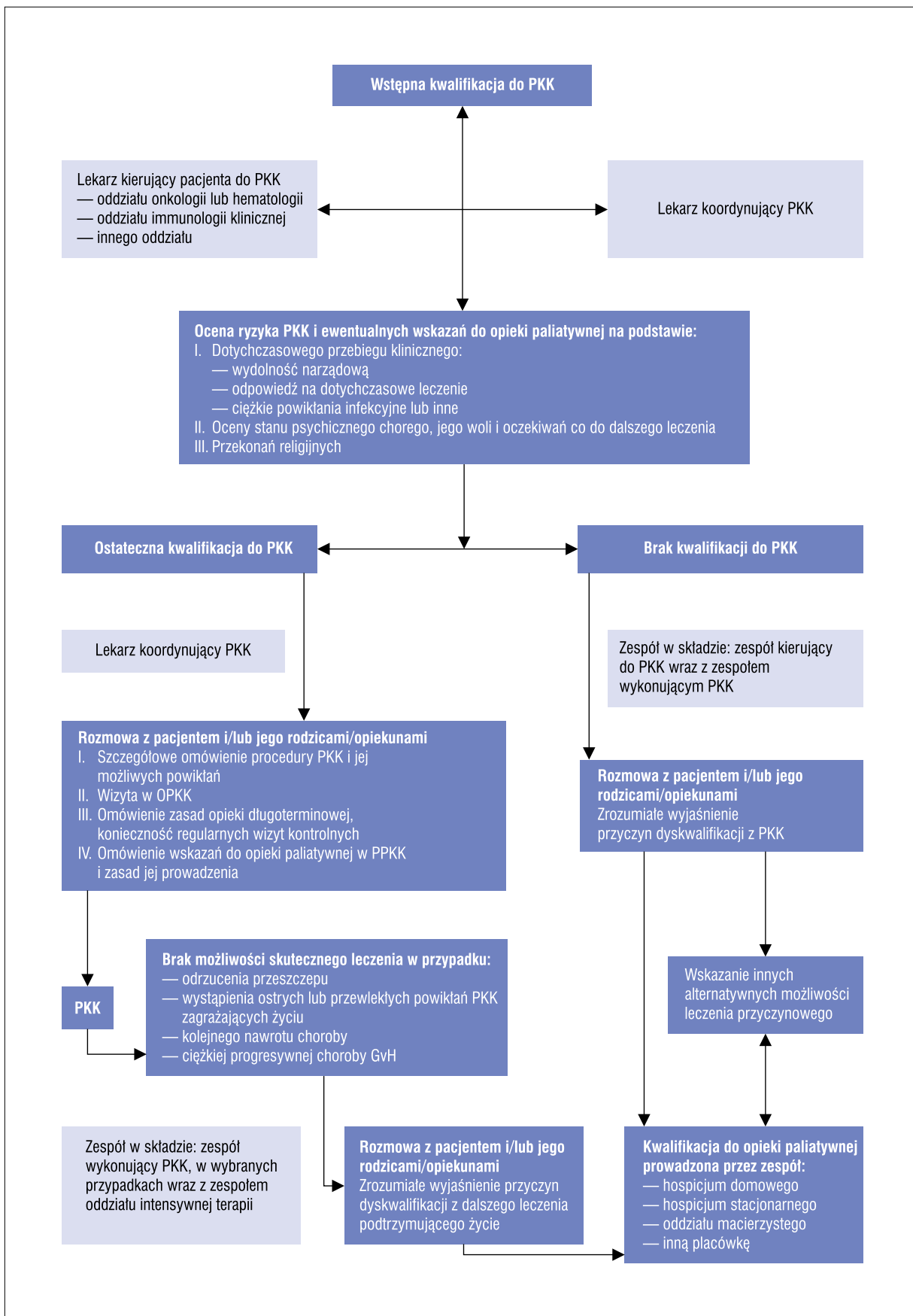
niesieniu do znaczącej większości wskazań PKK stanowi dobrze udokumentowany etap intensyfikacji leczenia, którego zasadniczym celem jest utrzymanie wcześniej osiągniętego stanu remisji przez wiele lat. Tylko dobry stan kliniczny pacjenta i właściwa kwalifikacja do PKK warunkują duże bezpieczeństwo i skuteczność metody [7]. Tym samym już na etapie kwalifikacji do przeszczepienia może się po raz pierwszy ujawnić przestrzeń dla wprowadzenia opieki paliatywnej.

W każdej sytuacji, gdy zespół prowadzący kwalifikację do PKK uzna, że ryzyko wystąpienia przedwczesnej śmierci jest większe od szansy na uzyskanie choćby poprawy lub stabilizacji stanu zdrowia pacjenta, powinien tę wiadomość w sposób czytelny i jednoznaczny przekazać zespołowi leczącemu. Oba zespoły powinny ustalić wspólną strategię co do dalszego postępowania i takie ujednoczone stanowisko powinno zostać przekazane choremu i/lub jego opiekunom. Chory i lub jego rodzina zawsze powinni uzyskać rzetelne informacje o szansie i ryzyku związanym z PKK w konkretnej sytuacji chorego. Zabieg PKK można czasami kwalifikować jako formę uporczywej terapii, o czym również należy poinformować chorego i jego najbliższych [8–10].

Rozpoczęcie procedury przygotowującej do PKK to wejście na nieodwracalną drogę bardzo intensywnej radio- i/lub chemio- oraz immunoterapii, których skutkiem jest zwykle nieodwracalne uszkodzenie układu krwiotwórczego oraz przynajmniej przejściowe zniszczenie wszystkich komórek intensywnie się dzielących. Ze względu na swoje natężenie oraz toksyczność PKK musi być prowadzone w warunkach wzmożonego nadzoru. Każde załamanie stanu zdrowia w tej fazie PKK stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Olbrzymi stres i poczucie balansowania na granicy życia i śmierci towarzyszące pacjentom i ich opiekunom w tej fazie PKK to uczucia podobne do tych, które pojawiają się w terminalnej fazie nieuleczalnej choroby. Również działania zespołu medycznego (lekarskiego, pielęgniarskiego) w tej fazie leczenia koncentrują się głównie na łagodzeniu i znoszeniu objawów towarzyszących procedurze, takich jak ból, zapalenie śluzówek, nudności, wymioty, odwodnienie, wyniszczenie i wiele innych. Wobec powyższego zespół prowadzący PKK może i powinien korzystać z doświadczeń medycyny paliatywnej [9, 11].

W ciągu kilkunastu dni/kilku tygodni od PKK u większości chorych dochodzi do podjęcia funkcji przeszczepionego szpiku, a wiele objawów związanych z dotychczas prowadzonym leczeniem traci na intensywności i ostatecznie ustępuje.

Pierwotne odrzucenie przeszczepu jest zjawiskiem niezmiernie rzadkim, jednak możliwym. Zespół leczący podejmuje wtedy działania ratunkowe, takie jak:



Rycina 1. Kwalifikacja do opieki paliatywnej w trakcie procedury przeszczepiania komórek krwiotwórczych (PKK); OPKK — oddział przeszczepiania komórek krwiotwórczych; GvH — przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host*)

kolejne przeszczepienie od tego samego dawcy (jeżeli jest to możliwe), poszukiwanie innego dawcy, czy też przeszczepienie komórek autologicznych (jeżeli taka rezerwa istnieje). W miarę upływu czasu w takiej sytuacji dołączają się ciężkie powikłania infekcyjne oraz narastają objawy niewydolności wielonarządowej, rokowanie co do przeżycia chorego jest bardzo złe, a ryzyko śmierci wysokie [12, 13]. W każdym takim przypadku zarówno pacjent — jeżeli pozwala na to stan jego świadomości, jak i jego opiekunowie powinni otrzymać rzetelną informację na temat rokowania i mieć prawo do decyzji o odstąpieniu od intensywnego leczenia na rzecz wdrożenia postępowania paliatywnego [8, 10].

W przypadku jednoznacznej i właściwej kwalifikacji do PKK każde zagrożenie zdrowia i życia będące następstwem podjętej terapii jest bezwzględny wskazaniem do prowadzenia intensywnych działań leczniczych, łącznie z podejmowaniem działań podtrzymujących i wspomagających podstawowe czynności życiowe [14–16]. Inaczej jest, gdy kwalifikacja do przeszczepienia ma charakter postępowania ostatecznej szansy (np. niepoddająca się leczeniu choroba nowotworowa w fazie progresji czy ciężkie wrodzone choroby metaboliczne o szybkim przebiegu). W tym przypadku krytyczne załamanie stanu zdrowia nierokujące poprawy i uznane komisyjnie za niemożliwe do opanowania, a będące zarówno następstwem postępu choroby podstawowej, jak i skutkiem PKK, powinno być wskazaniem do wdrożenia postępowania paliatywnego. Stanowisko takie powinno zostać uzgodnione przez zespół wykonujący przeszczepienie z pacjentem i/lub jego opiekunami przed rozpoczęciem procedury PKK [11, 17].

U większości pacjentów leczonych PKK stan zdrowia systematycznie się poprawia, ustępują skutki choroby i prowadzonego leczenia. Około 1–1,5 roku po transplantacji większość z nich jest zdolna do podjęcia normalnej aktywności społecznej oraz szkolnej lub zawodowej. W tej fazie leczenia występują jeszcze, mniej lub bardziej nasilone, jednak niegroźne dla zdrowia i życia powikłania, które powinny być w sposób ciągły monitorowane i leczone, czasami przez wiele lat.

Istnieje jednak grupa pacjentów, u których w wyniku PKK rozwija się choroba będąca wynikiem niszczącego działania przeszczepu wobec tkanek i narządów biorcy (GvHD). Choroba ta może się pojawić w różnym czasie po transplantacji, a symptomatologia i natężenie występowania objawów są bardzo różnorodne. Problem pojawia się wtedy, gdy GvHD wykazuje oporność na leczenie pierwszej linii i leczenie ratunkowe. Wystąpienie odpornej na leczenie, progresywnej choroby GvH w istotny sposób zmniejsza jakość życia pacjenta [18, 19].

W takiej sytuacji bardzo ważnym momentem jest podjęcie decyzji o zaprzestaniu agresywnej terapii powodującej znacznie więcej cierpienia niż leczenie paliatywne nakierowane na utrzymanie jak najlepszej jakości życia. Dalsze intensyfikowanie lub przedłużanie nieskutecznej terapii immunosupresyjnej prowadzi do wystąpienia bardzo ciężkich powikłań infekcyjnych, których skutkiem może być znaczące pogorszenie jakości życia, a nawet przedwczesna śmierć [9, 20].

Szczególną grupę pacjentów stanowią chorzy po wcześniejszym PKK, u których doszło do ponownego nawrotu choroby. Kolejne kursy nieskutecznej już wtedy radio- czy chemioterapii powodują tylko dalsze wyniszczanie organizmu i narażają pacjenta na niepotrzebne działania niepożądane prowadzonych terapii. W tej fazie nadaktywne przeciwnowotworowe mechanizmy obronne organizmu działają niszcząco, a terapia onkologiczna pogłębia tylko ten stan, prowadząc do niewydolności, zwykle wielonarządowej, powikłanej jeszcze różnego typu zakażeniami. Efektem takiego postępowania może być nawet skrócenie życia, a na pewno — znaczne pogorszenie jego jakości. W takiej sytuacji zespół leczący ma obowiązek omówić z pacjentem lub jego opiekunami bezzasadność agresywnego leczenia i zaproponować wdrożenie postępowania paliatywnego, nakierowanego na utrzymanie jak najlepszej jakości życia i zapewniającego warunki godnego umierania, bez narażania pacjenta na zbędne cierpienia [9, 21, 22].

W przypadku pacjentów po PKK, u których szczególnie we wczesnej fazie po transplantacji wystąpią groźne dla życia powikłania niepoddające się leczeniu przyczynowemu lub dojdzie do nawrotu albo progresji nieuleczalnej choroby, zespół wykonujący przeszczepienie powinien nie tylko wdrożyć zalecenia medycyny paliatywnej, ale również je prowadzić, ponieważ zazwyczaj stan chorego nie pozwala na przekazanie go do hospicjum czy wypisanie do domu.

Również ze względu na długoterminowość opieki poprzyszczepowej i często wieloletnią współpracę pacjenta, jego opiekunów i lekarza zespołu przeszczepowego w przypadku wystąpienia przewlekłych, groźnych dla życia i niepoddających się leczeniu przyczynowemu powikłań (np. progresywna, ciężka postać odpornej na leczenie choroby GvH) zespół leczący powinien przynajmniej wdrożyć opiekę paliatywną i tak przygotowanego pacjenta przekazać do hospicjum domowego lub stacjonarnego, w zależności od stanu klinicznego i potrzeb chorego i jego opiekunów [23, 24].

Podsumowując, ze względu na możliwość wystąpienia opornych na leczenie powikłań PKK lub nieskuteczności tej metody leczenia w ogóle, na każdym etapie procedury przeszczepowej, przy ustala-

niu indywidualnego schematu prowadzenia opieki i szczegółów jej realizacji, zespół transplantacyjny powinien mieć możliwość uzyskania wsparcia ze strony specjalistycznego zespołu opieki paliatywnej. Warto podkreślić, że filozofia medycyny paliatywnej i metody jej działania powinny być znane środowisku medycznemu równie dobrze jak — na przykład — zasady medycyny ratunkowej [9, 25].

Czas podjęcia decyzji o zaprzestaniu nieskutecznego leczenia przyczynowego i wdrożeniu postępowania paliatywnego ukierunkowanego na możliwie najlepszą jakość życia jest sprawą nadzwyczaj indywidualną i nie da się tu wypracować powszechnie obowiązującej reguły. Mając na uwadze przede wszystkim dobro chorego, warto jednak zadbać, by decyzja ta została podjęta na tyle wcześnie, żeby chory miał szansę nie tylko na powrót do domu, ale także na świadome i aktywne przygotowanie się do nieuchronnej śmierci. Przy poszukiwaniu wskazówek co do wyboru sposobu postępowania wobec dziecka z groźną dla życia lub nieuleczalną chorobą zespół medyczny powinien się opierać na powszechnie przyjętych zaleceniach Amerykańskiej Akademii Pediatrii, w których podkreśla się, że obowiązkiem pediatry jest wybrać taki cel terapeutyczny, żeby dodać życia do czasu, który dziecku pozostał, a nie tylko i wyłącznie lat do życia w cierpieniu (*The goal is to add life to the child's years, not simple years to the child's life* [26]).

Piśmiennictwo

1. Ljungman P., Bregni M., Brune M. i wsp. Allogeneic and autologous transplantation for haematological disease, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 219–234.
2. Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M. i wsp. Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation. A global perspective. *JAMA.* 2010; 303: 1617–1624.
3. Mateos M.K., O'Brein T.A., Oswald C. i wsp. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013; 60: 1520–1527.
4. Tomblyn M.B., Arora M., Baker K.S. i wsp. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3634–3641.
5. Gratwohl A., Stern M., Brand R. i wsp. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective analysis. *Cancer.* 2009; 115: 4715–4726.
6. Bieri S., Roosnek E., Ozsahin H. i wsp. Outcome and risk factors for late-onset complications 24 months beyond allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* 2011; 87: 138–147.
7. Gratwohl A. The EBMT risk score. Review. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 749–756.
8. Szmyd K., Węclawek-Tompol J. Sposób podejmowania decyzji o zakończeniu leczenia przyczynowego u dzieci z chorobami nowotworowymi. *Onkologia Polska.* 2011; 14: 190–192.
9. Chung H.M., Lyckholm L.J., Smith T.J. Palliative care in BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 265–273.
10. Krakowiak P. Zdążyć z prawdą: o sztuce komunikacji w hospicjum. *Via Medica, Gdańsk* 2006.
11. Kelly D., Ross S., Gray B., Smith P. Death, dying and emotional labour: problematic dimensions of the bone marrow transplant nursing role? *J. Advanced Nursing.* 2000; 32: 952–960.
12. Olsson R., Remberger M., Schaffer M. i wsp. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 537–543.
13. Wolff S.N. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 545–552.
14. Azoulay E., Mokart D., Pène F. i wsp. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium — a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2810–2818.
15. Agarwal S., O'Donoghue S., Gowardman J., Kennedy G., Bandeshe H., Boots R. Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients. *Intern. Med. J.* 2012; 42: 748–754.
16. McArthur J., Pettersen G., Jouvet P. i wsp. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: a North American survey. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 227–231.
17. Yoon S.J., Conway J., McMillan M. An exploration of the concept of patients education: Implications for the development of educational programmes for relapsed post-bone marrow transplantation patients and their families in Korea. *Inter. J. Nurs. Pract.* 2006; 12: 129–135.
18. Wolff D., Schleuning M., von Harsdorf S. i wsp. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 1–17.
19. Couriel D., Carpenter P.A., Cutler C. i wsp. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 375–396.
20. Ross M., Hicks J., Furman W.L. Preschool as palliative care. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3797–3799.
21. Bakitas M., Stevens M., Ahles T. i wsp. Project ENABLE: a palliative care demonstration project for advanced cancer patients in three settings. *J. Palliat. Med.* 2004; 7: 363–372.
22. Ray A., Block S.D., Friedlander R.J. i wsp. Peaceful awareness in patients with advanced cancer. *J. Palliat. Med.* 2006; 9: 1359–1368.
23. Agrawal M., Grady C., Fairclough D.L. i wsp. Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4479–4484.
24. Meyers F.J., Linder J., Beckett L., Christensen S., Blais J., Gandara D.R. Simultaneous care: a model approach to the perceived conflict between investigational therapy and palliative care. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 548–556.
25. Ciemins E.L., Blum L., Nunley M., Lasher A., Newman J.M. The economic and clinical impact of an inpatient palliative care consultation service: a multifaceted approach. *J. Palliat. Med.* 2007; 10: 1347–1355.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care: Palliative care for children. *Pediatrics* 2000; 106: 351–357.