

Poročanje o neželenih učinkih med zdravljenjem s kemoterapijo: analiza raziskave Onkoved Reporting of side effects during chemotherapy treatment: analysis of Onkoved study

Nina Privšek, dr.med.^{1,6}, Tina Zupančič, dr.med.^{2,4}, Ema Grašič⁴, Marjetka Sraka⁴, Klara Grad, dr.med.^{2,4}, Timotej Kovač, univ. dipl. inž. rač. in inf.^{4,5}, izr. prof. dr. Matjaž Kukar, univ. dipl. inž. rač. in inf.^{4,5}, doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med.^{2,4}

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, 1000 Ljubljana

³Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulčica padlih borcev 15A, 5290 Šempeter pri gorici

⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁵Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

⁶Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Izveleček

Zdravljenje s kemoterapijo je povezano s številnimi stranskimi učinki, ki so večinoma blagi in prehodne narave. Objektiviziramo jih glede na 5. izdajo skupnih terminoloških kriterijev za neželene učinke (angl. Common terminology criteria for adverse events; CTCAE). V zadnjih letih so v klinično uporabo vstopile tudi lestvice za bolnikovo poročanje neželenih učinkov (npr. PRO-CTCAE; angl. Patient reported outcome-Common terminology criteria for adverse events). Raziskave, ki so do sedaj primerjale zdravnikova in bolnikova poročila o stranskih učinkih, so ugotovile, da zdravniki poročajo statistično značilno manj simptomov in nižje graduse kot bolniki. Nadalje je bilo ugotovljeno tudi, da tesnejši nadzor nad stranskimi učinki privede do hitrejše razrešitve težjih oblik le-teh. V pričujočem prispevku predstavljamo rezultate raziskave, ki smo jo izvedli na Onkološkem inštitutu Ljubljana za oceno stopnje pojavnosti ter razlik v beleženju stranskih učinkov s strani zdravnikov in bolnikov. V sklopu raziskave smo ocenjevali tudi kakovost življenja med zdravljenjem s kemoterapijo in doprinos uporabe mobilne aplikacije k učinkovitejšem obvladovanju stranskih učinkov v vsakdanji klinični praksi.

Ključne besede: stranski učinki, bolnikova poročila stranskih učinkov (PRO), kemoterapevtsko zdravljenje, kakovost življenja, mobilna aplikacija

Abstract

Chemotherapy treatment is associated with many side effects, most of which are mild and transient in nature. We objectify them according to the 5th edition of the common terminology criteria for adverse events (CTCAE). In recent years, scales for patient reporting of adverse events have also entered clinical use (e.g. PRO-CTCAE; Patient reported outcome - Common terminology criteria for adverse events). Research to date comparing physician and patient reports of side effects has found that physicians report statistically significantly fewer symptoms and lower grades than patients. Furthermore, it was also established that closer control over side effects leads to faster resolution of more severe forms of them. In this paper, we present the results of the research we conducted at the Ljubljana Oncology Institute to assess the incidence rate and differences in the recording of side effects by doctors and patients. As part of the research, we also evaluated the quality of life during chemotherapy treatment and the contribution of using a mobile application to more effective management of side effects in everyday clinical practice.

Keywords: side effects, patient reports of side effects (PROs), chemotherapy treatment, quality of life, mobile application

1. Uvod

Zdravljenje s kemoterapijo neobhodno povzroča stranske učinke. Večino jih znamo predviditi in ustrezno omiliti. Njihovo intenziteto objektiviziramo glede na aktualno 5. izdajo skupnih terminoloških kriterijev za neželene učinke (angl. Common terminology criteria for adverse events; CTCAE v.5). V zadnjih letih, ko je medicina v ospredje postavila bolnika, je bila dodatno razvita še verzija za bolnikovo poročanje o jakosti stranskih učinkov (angl. Patient reported outcome-Common terminology criteria for adverse events; PRO-CTCAE). V pričujočem prispevku bomo predstavili rezultate študije, ki smo jo opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana z namenom opredelitve pojavnosti in jakosti simptomov tekom zdravljenja s KT ter

ocene razlik o njihovem poročanju med bolnicami in zdravniki. Dodatno smo v raziskavi poskušali oceniti tudi doprinos uporabe mobilne aplikacije pri obvladovanju simptomov ter s tem zmanjšanju uporabe zdravstvenih storitev.

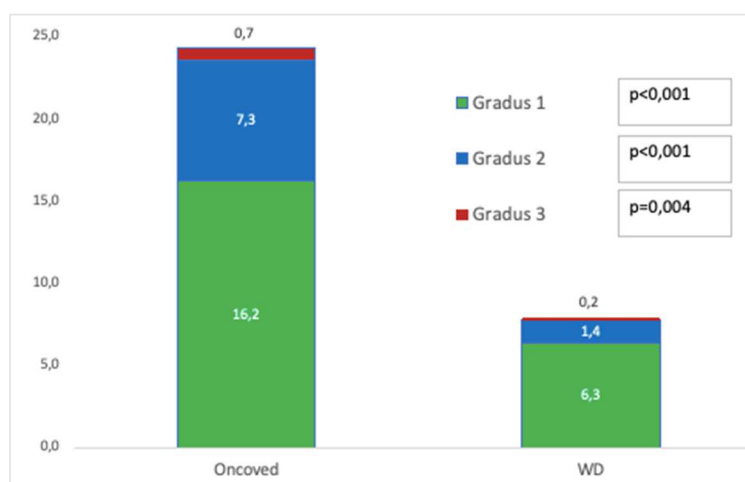
2. Metode

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo od januarja 2021 do avgusta 2022 izvedli prospektivno raziskavo, v katero smo vključili 61 bolnikov in bolnic, zdravljenih s kemoterapijo (KT) zaradi solidnega raka, ki so imeli pametni telefon z Android platformo. Po predhodni razlagi smo jim na telefon naložili brezplačno mobilno aplikacijo Onkoved, preko katere so dnevno beležili pojavnost in jakost simptomov ob zdravljenju s KT. Aplikacija je ponujala možnost izbire med 81 različnimi simptomi v bazi PRO-CTCAE, ter glede na zabeleženo stopnjo izraženosti simptoma nudila ustrezna navodila za ukrepanje. Tedensko so bolniki in bolnice poročali še eventuelno potrebo po dodatni zdravstveni storitvi (posvet z zdravnikom preko telefona, e-pošte, obisk zdravnika, hospitalizacija). V času raziskave so tudi trikrat izpolnjevali vprašalnike za oceno kakovosti življenja (EORTC QLQ C30, EORTC QLQ BR23, termometer stiske, GAD-2 in PHQ-2) in sicer pred pričetkom zdravljenja s KT, po treh mesecih zdravljenja in po 6 mesecih zdravljenja. Pri isti skupini bolnikov smo nato iz zdravstvene dokumentacije izpisali zdravnikovo poročilo o vrsti in jakosti simptomov ter njegovo oceno primerjali z bolnikovo. Deskriptivno analizo smo opravili v Excel in SPSS programu, pri primerjavi poročanih simptomov med zdravnikom in bolnikom pa smo uporabili Studentov t test. Vrednost $p < 0,05$ smo šteli kot statistično pomembno.

3. Rezultati

Od vključenih 61 bolnikov in bolnic jih 12 ni poslalo izpolnjenih že začetnih vprašalnikov in niso beležili simptomov ob zdravljenju, zaradi česar smo jih iz analize izključili. Naknadno smo iz analize izključili še enega bolnika z rakom glave in vratu zaradi sočasnega zdravljenja s kemoradioterapijo in dve bolnici z rakom dojke zaradi velikega bremena metastatske bolezni. V končno analizo smo tako vključili 46 bolnic, ki so vse prejemale KT zaradi zgodnjega raka dojke. Mediana starost bolnic je bila 54 (razpon 35–69) let. Zajeti so bili vsi trije podtipi raka - luminalni A/B (61%), HER2-pozitiven (28%) in trojno negativen (11%). Večina bolnic je prejela v sosledju antracikline in taksane (65%) ali samo taksane (24%). 61% bolnic je prejelo adjuvantno KT, 39% neoadjuvantno KT.

Bolnice so celokupno poročale o 75 različnih simptomih. Povprečno je vsaka bolnica tekom zdravljenja občutila 24 različnih simptomov, ki so bili večinoma blagi (67%), v 30% pa zmerni oz. v 3% hudi. Zdravniki smo v času ambulantne obravnave zabeležili 49 različnih simptomov, povprečno 8 simptomov pri vsaki bolnici. Le- te smo v višjem deležu opredelili kot blage (80%), v 17% kot zmerne in v 3% kot hude (slika 1). Tako število kot jakost simptomov v poročilih bolnic in zdravnikov sta se statistično značilno razlikovala ($p < 0,001$).

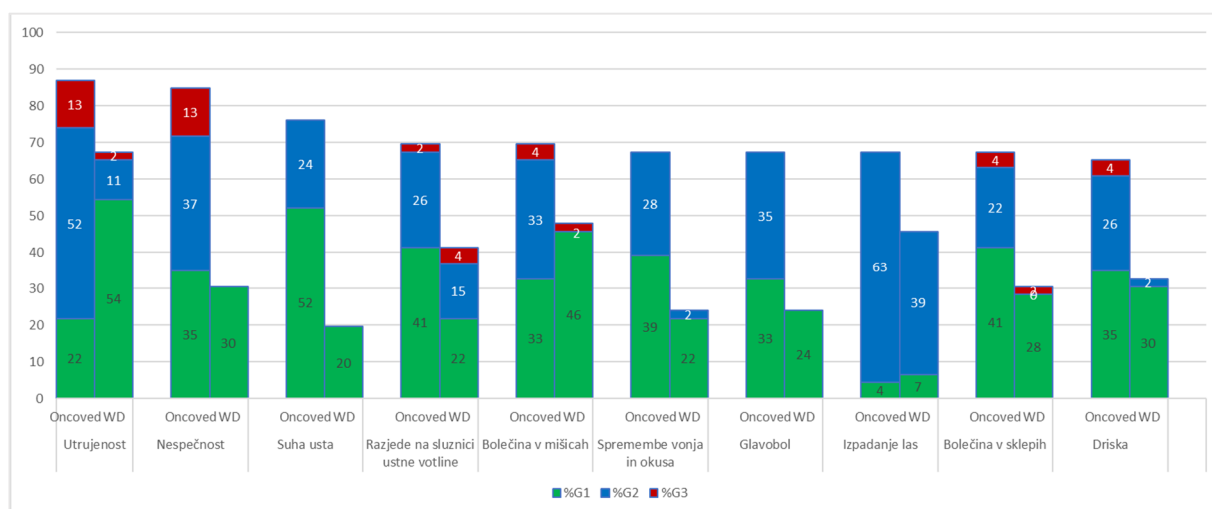


Slika 1: Primerjava poročila o številu in jakosti simptomov med bolnicami (vir: Onkoved aplikacija) in zdravnikom (vir: zdravstvena dokumentacija: WebDoctor-WD)

Nabor desetih najpogosteje poročenih simptomov se med bolnicami in zdravniki razlikuje (tabela 1). Oboji smo kot najpogostejši simptom opredelili utrujenost, poročila se skladajo tudi pri izpadanju las in razjedah ustne sluznice, glede drugih stranskih učinkov pa se naše ocene razlikujejo (slika 2).

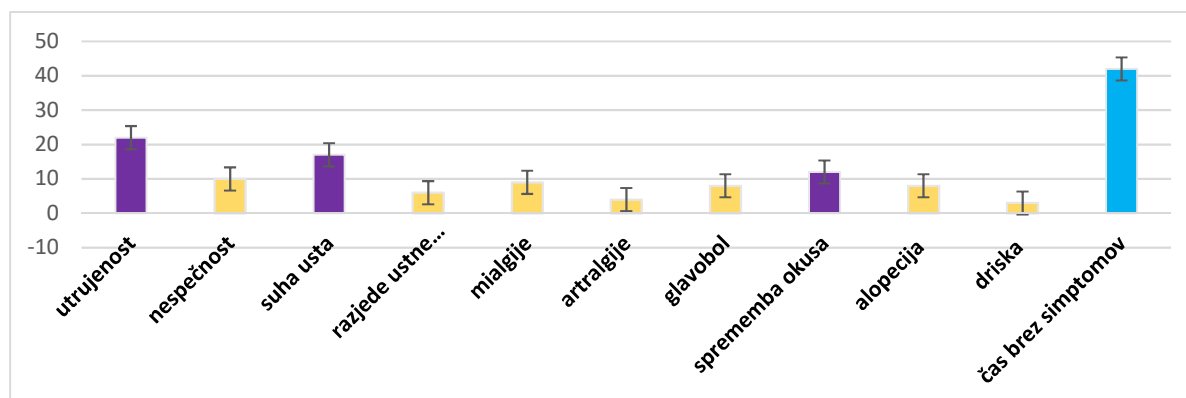
Bolnice		Zdravniki	
Najpogostejši simptomi	delež (%)	Najpogostejši simptomi	delež (%)
utrujenost	87	utrujenost	63
nespečnost	85	bolečine v mišicah	46
suha usta	76	slabost / siljenje na bruhanje	43
razjede ustne sluznice	70	razjede ustne sluznice	41
mialgije	70	izpadanje las	41
artralgije	67	periferna polinevropatija	39
glavobol	67	Driska	32
sprememba okusa	67	Zaprtje	30
alopecija	67	nespečnost	28
driska	65	bolečine v sklepih	28

Tabela 1: Predstavitev desetih najpogosteje poročenih simptomov s strani bolnic in zdravnikov



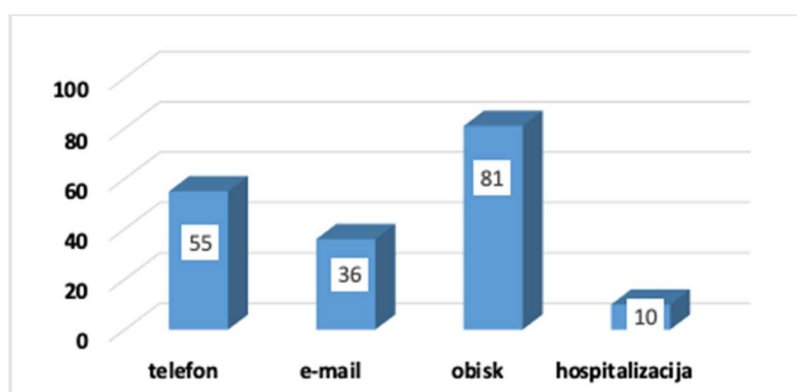
Slika 2: Prikaz desetih najpogostejših stranskih učinkov med zdravljenjem s kemoterapijo: za vsak simptom je prikazana ocena bolnice (Onkoved) in ocena zdravnika (WebDoctor-WD)

Bolnice so simptome beležile v povprečju 115 dni (razpon 18- 205 dni). Glede na poročila so bile 42% časa zdravljenja brez neželenih učinkov. Najdlje so poročale utrujenost (22% časa zdravljenja), suha usta (17% časa zdravljenja), spremembo okusa in vonja (12% časa zdravljenja) ter nespečnost (10% časa zdravljenja) (slika 3).



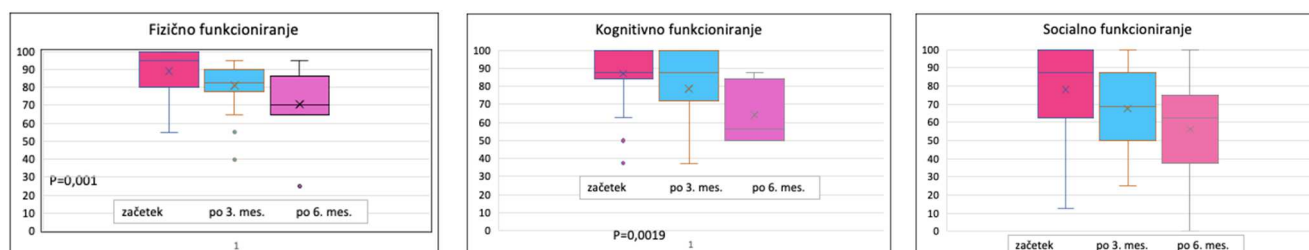
Slika 3: Prikaz trajanja stranskih učinkov kemoterapevtskega zdravljenja (delež časa zdravljenja)

Med celotnim trajanjem zdravljenja s KT so bolnice poročale tudi uporabo dodatnih storitev. Prikazujemo podatke za prvih 10 tednov zdravljenja (slika 4). Najpogosteje so obiskale osebnega zdravnika, nekoliko redkeje so za nasvet kontaktirale nas preko telefona ali elektronske pošte, v 10 primerih pa je bila potrebna hospitalizacija.



Slika 4: Prikaz koriščenja dodatnih medicinskih storitev med kemoterapevtskih zdravljenjem

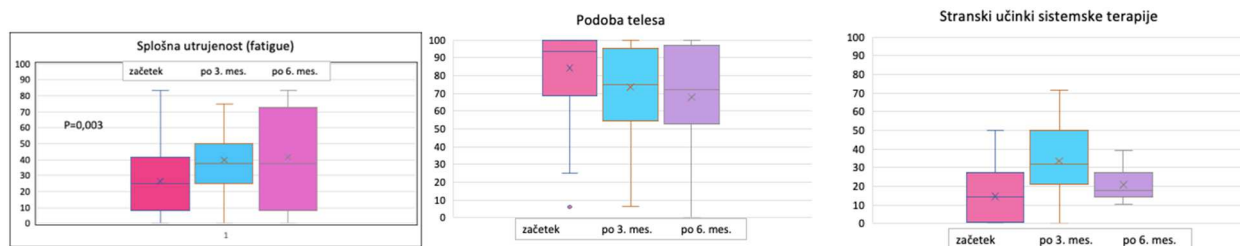
Analiza kakovosti življenja je pokazala, da zdravljenje s KT po 3. mesecih statistično značilno in klinično pomembno zniža fizično funkcioniranje (iz 89 na 77 točk) in socialno funkcioniranje (iz 78 na 68 točk), kognitivno funkcioniranje pa je statistično značilno že znižano, vendar klinično še nepomembno, ker razlika ne dosega 10 točk (iz 87 na 79 točk; $p=0,03$). Emocionalno funkcioniranje, funkcioniranje v vlogi in globalna kvaliteta življenja so bili v prvih treh mesecih sistemske terapije ohranjeni (slika 5). Podatki za kakovost življenja po 6. mesecih so še nepopolni, ker so bolnice še na zdravljenju, zato jih ne komentiramo.



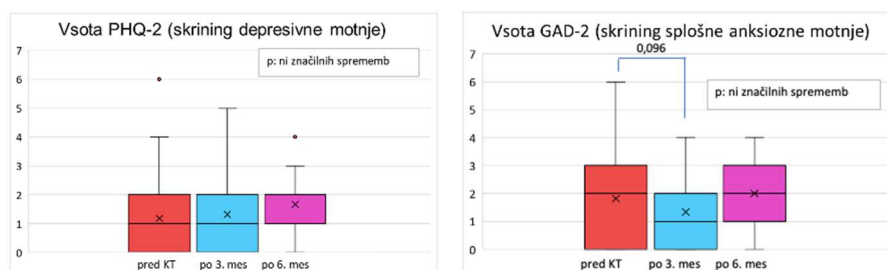
Slika 5: Prikaz spremembe v funkcioniranju bolnic med kemoterapijo

Analiza simptomov med KT pokaže, da se po treh mesecih zdravljenja klinično in statistično pomembno poveča utrujenost (iz 24 na 40 točk; $p = 0,03$), zniža samopodoba telesa (iz 84 na 73 točk; $p = 0,001$), stranski učinki sistemskega zdravljenja narastejo (iz 15 točk pred KT na 34 točk po 3. mesecih; $p = 0,02$), znižajo

pa se tudi simptomi s strani dojk (iz 22 na 12 točk, $p=0,01$) in simptomi roke (iz 19 na 12 točk; $p=0,03$), slednji klinično neznačilno (slika 6). S presejalnimi vprašalniki med celotnim zdravljenjem nismo zaznali povečane anksiozne (GAD-2) in depresivne (PHQ-2) motnje (slika 7).



Slika 6: Prikaz spreminjanja simptomov tekom zdravljenja



Slika 7: Prikaz presejalnih vprašalnikov za oceno anksioznosti in depresije

4. Razprava

Naša raziskava kaže, da bolnice poročajo statistično značilno več simptomov in višje graduse simptoma, kot jih zabeleži zdravnik, kar se sklada z ugotovitvami, ki jih je v svoji raziskavi poročal Fromme s sodelavci. Dodatno ugotavljamo tudi razliko v naboru desetih najpogosteje poročanih simptomov, saj bolnice večkrat poročajo o simptomih, ki nižajo kvaliteto njihovega življenja, dodatnega ukrepanja pa ne potrebujejo, medtem ko zdravniki boljše prepoznavajo simptome, ki narekujejo prilagoditev odmerka sistemskega zdravljenja ali optimizacijo podporne terapije.

V nedavno objavljeno italijansko študijo je Antonuzzo s sodelavci ugotavljal, da so imeli bolniki na zdravljenju s kemoterapijo kar 85% časa trajanja zdravljenja pridružen vsaj en simptom. Najdlje so občutili utrujenost (75% časa trajanja zdravljenja), sledijo bolečina (48% časa trajanja), driska (30% časa trajanja) in mukozitis (25% časa trajanja). Nasprotno so bile bolnice v naši raziskavi kar 42% časa trajanja zdravljenja brez pojavov kemoterapevtskega zdravljenja. Vzrok za tako občutno razliko v rezultatih gre verjetno iskati v metodologiji pridobivanja podatkov in razlikah v naboru vključenih bolnikov.

Bolnice so v naši študiji potrebovale relativno malo število dodatnih zdravstvenih storitev, zaradi česar sklepamo, da so jim bili nasveti, ki so jih prejele preko mobilne aplikacije, v dobro pomoč pri premagovanju neželenih učinkov zdravljenja.

Zahvala

Za nesebično pomoč in opravljeno delo pri vključevanju bolnic in bolnikov v raziskavo se zahvaljujemo kolegom internistom onkologom, specializantom internistične onkologije in raziskovalnim sestram.

Literatura

- CTCAE v5
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

- PRO-CTCAE <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/item-library.pdf>
- Antonuzzo A, Ripamonti CI, Roila F, Sbrana A, Galli L et al. Effectiveness of a phone-based nurse monitoring assessment and intervention for chemotherapy-related toxicity: A randomized multicenter trial. *Front Oncol.* 2022 Sep 15;12:925366. doi: 10.3389/fonc.2022.925366. PMID: 36185306; PMCID: PMC9520968
- Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 1;22(17):3485-90. doi: 10.1200/JCO.2004.03.025. PMID: 15337796