

9. poglavje

POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVLJENJA

Cvetka Grašič Kuhar

Uvod

Najzanesljivejši dokaz za učinkovitost protirakavega zdravljenja je podaljšanje preživetja, ki pa je lahko opredeljeno različno. Tradicionalno nas na primer zanima, za koliko nova oblika zdravljenja v primerjavi z uveljavljenim, standardnim zdravljenjem podaljša celokupno preživetje (angl. Overall Survival, OS), za koliko podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (angl. Progression Free Survival, PFS) ali čas do odpovedi zdravljenja (angl. Time to Treatment Failure, TTF). Poleg ocene učinkovitosti zdravljenja je za bolnike pomembna tudi ocena toksičnosti zdravljenja, predvsem pojavnost resnejših neželenih učinkov. Kako resen in obremenjujoč je za bolnika nek neželeni učinek, so do nedavnega tako v kliničnih raziskavah kot vsakodnevni praksi izključno ocenjevali zdravnik in drugo zdravstveno osebje.

Zdravnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja

Preden regulatorni organi neko zdravilo ali zdravljenje odobrijo za uporabo v redni klinični praksi, mora le-to običajno uspešno prestati več faz kliničnega preskušanja, kot je bilo predstavljeno v poglavju 6 tega učbenika. Stranski učinek zdravila je farmakološki učinek, ki ga zdravilo izkazuje poleg svojega glavnega učinka, in je lahko ugoden ali neugoden. Kadar gre za nenamerne, negativne stranske učinke zdravila, običajno govorimo o neželenih učinkih. V nekaterih virih stranskih in neželenih učinkov zdravil pomensko ne ločujejo in jih v obeh primerih opredeljujejo kot škodljive in nenamerne. V kliničnih raziskavah je poročanje o neželenih učinkih (angl. Adverse Events, AE) obvezno. Zdravniki raziskovalci, ki klinične raziskave izvajajo, morajo zelo natančno beležiti vse opažene neželene učinke in o njih sprotno poročati. Ni nujno, da je vsak neželeni učinek povezan s preskušanim zdravljenjem. Neželeni učinek je lahko:

- subjektiven simptom, ki ga bolnik doživlja (npr. utrujenost, slabost),
- najdba med kliničnim pregledom (npr. kožni osip, odstop mrežnice) ali
- objektivno izmerljivo odstopanje, ki ga najdemo s preiskavami (npr. v laboratorijskih izvidih ali elektrokardiogramu).

Metode za zbiranje informacij o neželenih učinkih morajo biti natančne in zanesljive. V ta namen se uporablja **enotna klasifikacija neželenih učinkov** (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), ki jo redno posodablja. Klasifikacijo je izdelal ameriški Nacionalni inštitut za raka (angl. National Cancer Institute, NCI). Obsega okrog 800 različnih neželenih učinkov. Neželeni učinki so ocenjeni od stopnje 1 do stopnje 5, pri čemer stopnja 1 pomeni najlažjo obliko izraženosti, stopnja 5 pa najhujšo, to je smrt zaradi neželenega dogodka. Stopnja 3 in 4 v nekaterih primerih pomenita zahtevo po hospitalizaciji, vendar stopnja 3 običajno ne predstavlja neposredne življenjske ogroženosti, medtem ko stopnja 4 v nekaterih primerih opisuje zaplet, ki neposredno ogroža življenje in zahteva urgentno medicinsko posredovanje (Tabela 1). **Resni neželeni učinek** je vsaka neželena reakcija, ki povzroči smrt, neposredno življenjsko ogroženost, bolnišnično obravnavo, dolgotrajno ali izrazito funkcionalno nezmožnost, prirojeno anomalijo ali okvaro pri rojstvu, in to ne glede na stopnjo CTCAE.

Tabela 1. Primeri vrednotenja neželenih učinkov zdravljenja glede na CTCAE

| Neželeni dogodek | Stopnja 1 | Stopnja 2 | Stopnja 3 | Stopnja 4 | Stopnja 5 |
|----------------------------------|---|---|---|---|-----------|
| Utrudljivost | Utrudljivost izzveni po počitku | Utrudljivost ne izzveni po počitku, omejuje ključna vsakodnevna opravila | Utrudljivost ne izzveni po počitku, omejuje osnovna vsakodnevna opravila | - | - |
| Makulo-papularni izpuščaj | Izpuščaj pokriva < 10 % telesne površine s simptomi ali brez njih | Izpuščaj pokriva 10–30 % telesne površine s simptomi ali brez njih; omejuje ključna vsakodnevna opravila; izpuščaj pokriva > 30 % telesne površine in povzroča blage simptome | Izpuščaj pokriva > 30 % telesne površine z zmernimi ali hudimi simptomi; omejuje osnovna vsakodnevna opravila | - | - |
| Slabokrvnost | Hemoglobin pod spodnjo mejo normale do 100 g/l | Hemoglobin 100–80 g/l | Hemoglobin < 80 g/l; potrebna transfuzija | Življenjsko ogrožajoče posledice, potrebno nujno posredovanje | Smrt |

Bolnikova ocena neželenih učinkov zdravljenja

V kliničnih raziskavah in vsakodnevni praksi običajno neželene učinke ocenjuje zdravnik, vendar je znano, da je zdravnikova ocena neželenih učinkov, ki se pojavljajo le v obliki simptomov, nezanesljiva. **Večinoma zdravnik podce- ni stopnjo izraženosti in pomembnosti simptoma za bolnika.** Ocena izra- ženosti neželenega učinka, ki ga pri istem bolniku v razmiku le ene ure ocenita dva zdravnika, se lahko razlikuje celo za dve stopnji. Posledica takšne razlike

pa je že lahko različno ukrepanje, saj je lahko v primeru ugotovljene višje stopnje izraženosti neželenega učinka zdravljenje začasno prekinjeno ali odmerek zdravila znižan, medtem ko v nasprotnem primeru zdravljenje brez sprememb poteka naprej. V zadnjem desetletju se vedno bolj upošteva tudi **bolnikova ocena izhoda zdravljenja** (angl. Patient – Reported Outcome, PRO). Ameriška agencija za zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) PRO opredeljujejo kot katero koli oceno bolnikovega zdravstvenega stanja, ki jo dobimo neposredno od bolnika, brez vmesne interpretacije bolnikove ocene s strani zdravnika ali kogar koli drugega. PRO predstavlja bolnikov vidik koristi in škode zdravljenja, to je kakovosti življenja, kar je običajno najpomembnejši izid za bolnika in njegovo družino. Orodja, ki se uporabljajo za pridobivanje PRO, imenujemo **PROM-si** (angl. Patient Reported Outcome Measures). Ta imajo večinoma obliko vprašalnikov, ki jih izpolnijo bolniki sami, lahko pa gre tudi za intervju ali dnevnik. Lahko so v papirni ali elektronski obliki. PROM-si so bili najprej razviti za namen kliničnih raziskav, v zadnjem času pa se vse pogosteje uporabljajo v redni klinični praksi. Poznamo več vrst PROM-sov. Nekateri zelo natančno obravnavajo posamične simptome, v drugih primerih pa obravnavajo delovanje bolnika kot celote. Leta 2014 so zato pri NCI izdali prvo različico poročanja o neželenih dogodkih za bolnike, imenovano **PRO – CTCAE** (angl. Patient – Reported Outcome–Common Toxicity Criteria for Adverse Events), ki obsega 124 vprašanj, vezanih na 78 različnih simptomov. Poleg ocene jakosti vključuje tudi opredelitev pogostnosti in vpliv simptomov na bolnikove dnevne aktivnosti. Za posamezno klinično raziskavo se lahko izbere nabor najprimernejših vprašanj. Bolnik o svojih simptomih poroča ob vstopu v raziskavo in nato ob obiskih med zdravljenjem. PRO – CTCAE ima 5-stopenjsko lestvico jakosti, pri čemer stopnja 0 pomeni, da ni simptoma, stopnja 1 pomeni blag simptom, stopnja 2 zmeren simptom, stopnja 3 hudo izražen simptom in stopnja 4 zelo hudo izražen simptom.

Za bolnice z rakom dojke je bila na Onkološkem inštitutu Ljubljana razvita mobilna aplikacija za pametne telefone za poročanje o neželenih učinkih med zdravljenjem s kemoterapijo in tarčno terapijo z imenom **mPRO Mamma**, ki bolnicam z rakom dojke služi tudi kot samopomoč za lažje premagovanje neželenih dogodkov.

S pomočjo posebnih vprašalnikov lahko bolniki ocenjujejo in poročajo ne samo o posameznih neželenih učinkih zdravljenja, ampak tudi o kakovosti življenja. Ocena kakovosti življenja je podrobneje opisana v naslednjem poglavju.

Zaključek

Poročanje o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah je obvezno ne glede na stopnjo izraženosti. Vsak ugotovljen neželeni učinek ni nujno povezan s protirakavim zdravljenjem. Zdravnikova ocena stopnje izraženosti neželenih učinkov, ki se pojavljajo le v obliki simptomov, je običajno nezanesljiva in podcenjena. PRO predstavljajo edinstveno informacijo, s katero dobimo vpogled v bolnikovo dožemanje zdravljenja in doživljanje njegovega zdravstvenega stanja.

Viri

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 [spletna stran na internetu]. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
2. FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [spletna stran na internetu]. Silver Spring: FDA; 2009 [pridobljeno 20.11.2023]. Dostopno na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>.
3. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep;106(9):dju244.
4. Grašič Kuhar C, Gortnar Cepeda T, Kovač T, Kukar M, Ružić Gorenjec N. Mobile App for Symptom Management and Associated Quality of Life During Systemic Treatment in Early Stage Breast Cancer: Nonrandomized Controlled Prospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020 Aug;8(8):e17408.

