

Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ilek. Marta Kurczewska-Michalak

Identyfikacja zjawiska politerapii oraz najczęstszych interakcji lekowych u chorych poddawanych farmakologicznemu leczeniu przeciwnowotworowemu.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Przemysław Kardas

Promotor pomocniczy: dr n. med. Paweł Lewek

Łódź, 2023

9. Streszczenie

9.1 Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Choroby nowotworowe niewątpliwie są jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Według statystyk, zarówno polskich jak i światowych, zachorowalność na nowotwory złośliwe rośnie z roku na rok i trend ten prawdopodobnie nie zmieni się w najbliższych latach.

Nowotwory są obserwowane coraz częściej. Wiąże się to ze starzeniem się społeczeństwa oraz długotrwałym narażeniem na kancerogenne czynniki środowiskowe. Rosnąca zachorowalność jest także powiązana z wysoką umieralnością - nowotwory złośliwe są obecnie drugą przyczyną zgonów po chorobach układu krążenia na świecie.

Zaawansowany wiek jest także często związany z wielochorobowością, co sprzyja stosowaniu wielolekowych terapii farmakologicznych i niekiedy może być przyczyną polipragmazji. Zjawisko polipragmazji ma liczne negatywne konsekwencje zarówno dla pacjentów, jak i dla całego systemu opieki zdrowotnej. Spośród najważniejszych wymienić należy niepożądane reakcje polekowe, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zwiększone wydatki na leki, wzrost częstości korzystania z ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych oraz hospitalizacji.

Terapia przeciwnowotworowa oparta na chemioterapii, hormonoterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest często związana z dokuczliwymi działaniami niepożądanymi. U chorych obarczonych licznymi chorobami współistniejącymi powinna być ona ściśle monitorowana, aby nie zachodziły istotne klinicznie interakcje międzylekowe.

Prawidłowe zaplanowanie farmakoterapii chorego na nowotwór wymaga wielodyscyplinarnej współpracy i całościowej oceny pacjenta. W grupie pacjentów powyżej 65 roku życia możliwe jest wykorzystanie zwalidowanych kryteriów jak np. kryteria Beers'a lub kryteria STOPP/START, ale jest to trudne do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Pomocne w tym zakresie mogłyby się okazać łatwe w użyciu elektroniczne systemy rozpoznające interakcje międzylekowe, aczkolwiek wymagałoby to przeprowadzenia odpowiedniej walidacji oraz udoskonalenia ich działania.

Cel

Główne cele niniejszego badania obejmowały:

1. Identyfikację częstości zjawiska politerapii wśród pacjentów leczonych farmakologicznie przeciwnowotworowo z powodu złośliwych nowotworów narządowych.
2. Identyfikację najczęstszych interakcji lekowych występujących w tej grupie chorych.
3. Zidentyfikowanie w badanej grupie pacjentów w wieku 65 lat lub więcej leków przeciwwskazanych lub niekorzystnych w oparciu o wystandaryzowane narzędzia: kryteria Beers'a oraz kryteria STOPP/START.

Metody

Badanie zostało przeprowadzone wśród chorych leczonych w Klinice Chemioterapii Nowotworów z Pododdziałem Chemioterapii Jednego Dnia Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów oraz prowadzonego u nich leczenia farmakologicznego – zarówno w zakresie schorzeń przewlekłych, jak i farmakoterapii

przeciwnowotworowej - zebrano za pomocą autorskiego kwestionariusza. Utworzona na tej podstawie baza danych umożliwiła identyfikację potencjalnie niewłaściwych leków oraz analizę zachodzących interakcji międzylekowych. W celu identyfikacji potencjalnie niewłaściwych leków wykorzystano przede wszystkim kryteria Beers'a oraz uzupełniono przegląd leków przy użyciu kryteriów STOPP/START. Identyfikację interakcji międzylekowych przeprowadzono za pomocą oprogramowania komputerowego Lexicomp interact oraz bazy Medscape. Wykryte interakcje zostały przeanalizowane pod kątem istotności klinicznej oraz podzielone na odpowiednie grupy uwzględniające możliwe konsekwencje.

Wyniki

Badaniem objęto 157 osób. Wśród badanych przeważały kobiety i stanowiły 66%. Wiek badanych wahał się od 33 do 87 lat, średnia wieku wynosiła 66,4+/- 9,3 lat. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną narządową chorobę nowotworową, najczęściej były to złośliwe nowotwory przewodu pokarmowego (36,3%), narządów rodnych (21,7%) lub piersi (15,3%).

Spośród badanych, jedynie 20,4% nie leczyło się z powodu żadnych chorób przewlekłych, natomiast pozostali mieli 1 (27,4%), 2 (22,3%), 3 (15,9%) lub więcej (14,0%) chorób współistniejących. Najczęściej występującymi chorobami towarzyszącymi w badanej populacji były: nadciśnienie tętnicze (83,4%), hipercholesterolemia (40,1%), cukrzyca typu 2 (39,5%) oraz POChP (12,7%). Wśród badanych przeważały osoby leczone paliatywnie (70,1%), pozostała grupa, czyli 29,9% pacjentów było leczonych radykalnie z zamiarem wyleczenia.

Częstość wielochorobowości (definiowanej jako występowanie 2 lub więcej chorób współistniejących) w całej badanej grupie wyniosła 52,2%, w tym 65,0% u chorych w wieku 65 lat i więcej, oraz 35,0% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Częstość zjawiska politerapii (definiowanej jako przyjmowanie 5 lub więcej leków z powodu schorzeń przewlekłych) wśród badanych chorych wynosiła 44,6%, natomiast wśród pacjentów w wieku 65 lat lub więcej – 57,0%. Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wiekiem badanych, a liczbą przyjmowanych leków z powodu chorób przewlekłych ($p < 0,05$). Chorzy do 70 roku życia najczęściej stosowali 5 lub mniej leków (66,1% pacjentów z tej grupy), natomiast 58,3% badanych powyżej 70 roku życia przyjmowało powyżej 5 leków. Stwierdzono związek między liczbą stosowanych przez pacjentów wszystkich leków, a liczbą chorób przewlekłych, z powodu których się leczyli. Nie zaobserwowano natomiast korelacji pomiędzy jakimkolwiek typem nowotworu a liczbą chorób przewlekłych.

Częstość stosowania 1 lub więcej potencjalnie niewłaściwych leków zgodnie z kryteriami została oceniona wśród chorych w wieku 65 lat lub więcej i wynosiła 43,0%. Wśród badanych wykryto łącznie 300 interakcji międzylekowych. Najczęściej występujące interakcje były związane z lekami hipotensyjnymi (N=46), przeciwzakrzepowymi (N=31), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (N=31) i diuretykami (N=15).

Wnioski

1. Wielochorobowość jest częstym zjawiskiem w populacji pacjentów leczonych przeciwnowotworowo, zwłaszcza wśród osób starszych. Wielochorobowość definiowaną jako występowanie 2 lub więcej chorób współistniejących, stwierdzono w niniejszym badaniu u 35,0% pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz aż 65,0% chorych w wieku 65 lat i więcej.
2. Zjawisko politerapii jest częste w populacji starszych pacjentów leczonych onkologicznie. Częstość zjawiska politerapii (definiowanej jako przyjmowanie 5 lub

więcej leków) w całej badanej grupie wynosiła 44,6%, natomiast wśród chorych w wieku 65 lat lub więcej wynosiła 57,0%.

3. Częstość politerapii w badanej populacji w istotny sposób zależała od wieku badanych i liczby chorób przewlekłych, natomiast nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy typem nowotworu a częstością politerapii.
4. Częstość stosowania 1 lub więcej potencjalnie niewłaściwych leków wśród chorych w wieku 65 lat lub więcej w niniejszym badaniu wynosiła 43,0%.
5. Zgodnie z kryteriami Beers'a i kryteriami STOPP/START niewłaściwie stosowanymi lekami wykrytymi w badanej populacji wśród chorych w wieku 65 lat lub więcej były przede wszystkim inhibitory pompy protonowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwcukrzycowe, statyny oraz niebenzodiazepiny i leki histaminowe I generacji.
6. Interakcje międzylekowe są częste w populacji pacjentów onkologicznych: w badanej grupie chorych przynajmniej 1 interakcja występowała u 88,0% pacjentów.
7. Spośród 300 zidentyfikowanych interakcji międzylekowych, najczęściej występujące były związane z lekami hipotensyjnymi (N=46), przeciwzakrzepowymi (N=31), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (N=31) i diuretykami (N=15). Najczęściej były one związane z umiarkowanym ryzykiem powikłań i wymagały jedynie ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta lub parametrów laboratoryjnych. Jednakże, w 42 przypadkach stwierdzono ciężkie interakcje międzylekowe, które najczęściej dotyczyły zaburzeń hemostazy i ryzyka zwiększonej toksyczności leczenia (w obu przypadkach N=13), ryzyka depresji ośrodkowego układu nerwowego (N=8) oraz zaburzeń równowagi potasowej (N=5). W ich przypadku zaleca się modyfikację terapii, a w pojedynczych przypadkach należy unikać określonych kombinacji.

8. W świetle uzyskanych wyników, w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii chorych onkologicznych wskazane wydaje się dokonywanie regularnych przeglądów stosowanych leków oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej narzędzi ułatwiających wykrywanie potencjalnie niewłaściwych leków oraz interakcji międzylekowych.

9.2 Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Cancer is undoubtedly one of the greatest challenges of modern medicine. According to statistics, both Polish and global, the incidence of malignant neoplasms is increasing year by year and this trend is unlikely to change in the coming years.

Cancers are being observed more and more often. This is related to the aging of the population and long-term exposure to carcinogenic environmental factors. Growing morbidity is also associated with high mortality - malignant neoplasms are currently the second cause of death after cardiovascular diseases in the world.

Advanced age is also often associated with multimorbidity, which favors the use of multidrug pharmacological therapies and sometimes may be the cause of polypharmacy. The phenomenon of polypharmacy has numerous negative consequences for both patients and the entire healthcare system. The most important ones include adverse drug reactions, non-compliance with therapeutic recommendations, increased drug expenditure, increased use of outpatient health services and hospitalizations.

Cancer therapy based on chemotherapy, hormone therapy and molecularly targeted therapy is often associated with distressing side effects. In patients with multiple comorbidities, it should be closely monitored to avoid clinically significant drug-drug interactions.

Proper planning of pharmacotherapy in a cancer patient requires multidisciplinary cooperation and a holistic assessment of the patient. In the group of patients over 65 years of age, it is possible to use validated criteria, such as the Beers criteria or the STOPP/START criteria, but it is difficult to apply in everyday clinical practice. Easy-to-use electronic systems

that recognize drug-drug interactions could be helpful in this regard, although this would require appropriate validation and improvement of their performance.

Objective

The main objectives of this study included:

1. Identification of the frequency of polytherapy among patients treated pharmacologically for malignant organ neoplasms.
2. Identification of the most common drug interactions occurring in this group of patients.
3. Identification of contraindicated or unfavorable drugs in the study group of patients aged 65 or more based on standardized tools: Beers criteria and STOPP/START criteria.

Methods

The study was conducted among patients treated at the Cancer Chemotherapy Clinic with the One-Day Chemotherapy Unit of the Provincial Multi-Specialty Center of Oncology and Traumatology named after M. Copernicus in Łódź.

Data on the characteristics of patients and their pharmacological treatment - both in terms of chronic diseases and anticancer pharmacotherapy - were collected using an original questionnaire. The database created on this basis enabled the identification of potentially inappropriate drugs and the analysis of drug-drug interactions. In order to identify potentially inappropriate drugs, the Beers criteria were primarily used and the drug review was supplemented with the use of STOPP/START criteria. Drug interactions were identified using the Lexicomp interact computer software and the Medscape database. The detected interactions were analyzed in terms of clinical significance and divided into appropriate groups taking into account possible consequences.

Results

The study included 157 people. Women predominated among the respondents and accounted for 66%. The age of the respondents ranged from 33 to 87 years, the average age was 66.4 +/- 9.3 years. All patients were diagnosed with organ cancer, most often malignant gastrointestinal (36.3%), genital (21.7%) or breast (15.3%) cancers.

Among the respondents, only 20.4% were not treated for any chronic diseases, while the rest had 1 (27.4%), 2 (22.3%), 3 (15.9%) or more (14.0%) comorbidities. The most common comorbidities in the study population were: hypertension (83.4%), hypercholesterolaemia (40.1%), type 2 diabetes (39.5%) and COPD (12.7%). The majority of the respondents were treated palliatively (70.1%), the remaining group, i.e. 29.9% of patients, were treated radically with the intention of curing.

The frequency of multimorbidity (defined as the presence of 2 or more comorbidities) in the entire study group was 52.2%, including 65.0% in patients aged 65 and over, and 35.0% in patients under 65 years of age.

The frequency of polytherapy (defined as taking 5 or more drugs due to chronic diseases) among the examined patients was 44.6%, and among patients aged 65 or more - 57.0%. A statistically significant relationship was found between the age of the respondents and the number of medications taken due to chronic diseases ($p < 0.05$). Patients up to 70 years of age most often used 5 or less drugs (66.1% of patients from this group), while 58.3% of patients over 70 years of age took more than 5 drugs. A relationship was found between the number of all drugs used by patients and the number of chronic diseases for which they were treated. However, no correlation was observed between any type of cancer and the number of chronic diseases.

The frequency of using 1 or more potentially inappropriate drugs according to the criteria was assessed among patients aged 65 years or more and was 43.0%. A total of 300 drug-drug interactions were detected among the subjects. The most common interactions were related to antihypertensives (N=46), anticoagulants (N=31), non-steroidal anti-inflammatory drugs (N=31) and diuretics (N=15).

Conclusions

1. Multimorbidity is a common phenomenon in the population of patients treated for cancer, especially among the elderly. Multimorbidity, defined as the presence of 2 or more comorbidities, was found in this study in 35.0% of patients under the age of 65 and as much as 65.0% of patients aged 65 and over.
2. The phenomenon of polytherapy is common in the population of elderly patients treated oncologically. The frequency of polytherapy (defined as taking 5 or more drugs) in the entire study group was 44.6%, while among patients aged 65 or more it was 57.0%.
3. The frequency of polytherapy in the study population significantly depended on the age of the subjects and the number of chronic diseases, but no significant relationship was found between the type of cancer and the frequency of polytherapy.
4. The frequency of using 1 or more potentially inappropriate drugs among patients aged 65 years or more in this study was 43.0%.
5. According to the Beers criteria and the STOPP/START criteria, the inappropriately used drugs detected in the study population among patients aged 65 or more were primarily proton

pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidiabetics, statins and non-benzodiazepines and first-generation histamines .

6. Drug interactions are common in the population of oncology patients: in the study group, at least one drug interaction occurred in 88.0% of patients.

7. Of the 300 drug-drug interactions identified, the most common were associated with antihypertensives (N=46), anticoagulants (N=31), non-steroidal anti-inflammatory drugs (N=31) and diuretics (N=15). Most often, they were associated with a moderate risk of complications and required only close monitoring of the patient's clinical status or laboratory parameters. However, in 42 cases serious drug-drug interactions were observed, most often related to haemostasis disorders and the risk of increased treatment toxicity (both N=13), the risk of central nervous system depression (N=8) and potassium imbalance (N=5). In these cases, it is recommended to modify the therapy, and in individual cases, certain combinations should be avoided.

8. In the light of the obtained results, in order to increase the safety of therapy in oncological patients, it seems advisable to conduct regular reviews of the drugs used and introduce tools to clinical practice to facilitate the detection of potentially inappropriate drugs and drug interactions.