

Kliniczny Punkt Opieki Farmaceutycznej – rola współpracy farmaceuty i lekarza w optymalizacji leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej

Clinical Point of Pharmaceutical Care – the role of pharmacist physician collaboration in optimizing the treatment of patients diagnosed with cancer

Aleksandra Głębocka^{1,2}, Paweł Różanowski³, Katarzyna Wieczorowska-Tobis¹,
Piotr Merks⁵, Agnieszka Neumann-Podczaska^{1,4}

¹ Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Apteka Szpitalna, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Poznaniu

³ Mazowiecki Szpital Onkologiczny w Warszawie

⁴ Instytut Senioralny Akademia Ekonomiczno-Humanistyczna w Warszawie

⁵ Zakład Farmakologii i Farmakologii Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie

Streszczenie

Artykuł przedstawia metodologię i koncepcję działania Klinicznego Punktu Opieki Farmaceutycznej powołanego w Wielkopolskim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu. Opisane zostały przypadki pacjentów starszych ze rozpoznaniem choroby nowotworowej stosujących wielolekowe schematy leczenia, konsultowanych przez zespół farmaceuta – lekarz onkolog. Artykuł zwraca szczególną uwagę na praktyczne aspekty współpracy interdyscyplinarnej i rolę farmaceuty jako partnera lekarza w optymalizacji leczenia pacjentów onkologicznych z wielolekowością. (*Gerontol Pol* 2024; 32; 291-302) doi: 10.53139/GP.20243226

Słowa kluczowe: zespół interdyscyplinarny, optymalizacja farmakoterapii, wielolekowość, opieka farmaceutyczna

Abstract

The article presents the methodology and concept of the Clinical Pharmaceutical Care Point established at the Maria Skłodowska-Curie Wielkopolska Oncology Center in Poznan. Cases of elderly patients with a diagnosis of cancer using multi-drug treatment regimens, consulted by a pharmacist – oncologist team, are described. The article pays special attention to the practical aspects of interdisciplinary cooperation and the role of the pharmacist as a partner of the physician in optimizing the treatment of oncology patients with multidrug regimens. (*Gerontol Pol* 2024; 32; 291-302) doi: 10.53139/GP.20243226

Keywords: interdisciplinary team, pharmacotherapy optimization, polypharmacy, pharmaceutical care*

Wstęp

W odpowiedzi na działania Ministerstwa Zdrowia zmierzające do stworzenia w Polsce modelu usług farmacji klinicznej, którego konsekwencją jest Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6.10.2021 w sprawie powołania zespołu do spraw wypracowania rozwiązań w zakresie farmacji klinicznej pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Agnieszki Neumann-Podczaskiej jako eksperta Zespołu, farmaceuci Wielkopolskiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu (WCO-Poznań) zostali zaproszeni do udziału w projekcie i utworzenia Klinicznego Punktu Opieki Farmaceutycznej (KPOF), we współpracy z Pracownią Geriatrii Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Projekt realizowany pod patronatem Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, za zgodą Dyrektora Wielkopolskiego Centrum Onkologii prof. dr hab. Juliana Malickiego oraz dr n. med. Pawła Różanowskiego – Ordynatora (do listopada 2023) Oddziału Onkologii Klinicznej i Immunoonkologii WCO.

Działalność KPOF polega na objęciu opieką farmaceutyczną, prowadzoną przez farmaceutów ze specjalizacją z farmacji klinicznej, pacjentów Oddziału Onkologii Klinicznej i Immunoonkologii WCO-Poznań w wieku powyżej 50 lat, którzy posiadają wielolekowe schematy leczenia farmakologicznego, czyli stosujący 5 lub więcej substancji czynnych o statusie Rp w sposób przewlekły, przed kwalifikacją do farmakoterapii onkologicznej lub w jej trakcie.

Celem prowadzenia KPOF jest wypracowanie modelu i standardu usług farmacji klinicznej, określenie narzędzi do wykonywania przeglądu lekowego w warunkach klinicznych, a także ustalenie przedmiotu oraz zakresu zadań farmaceuty klinicznego i szpitalnego.

W ramach tych działań podejmowana jest pogłębiona analiza farmakoterapii pacjentów, identyfikacja potencjalnych problemów lekowych oraz stworzenie Indywidualnego Planu Opieki Farmaceutycznej (IPOF) wraz z propozycją rozwiązań problemów lekowych.

Mamy nadzieję, że efektem działalności Klinicznego Punktu Opieki Farmaceutycznej będzie stworzenie rekomendacji dla Ministra Zdrowia, których celem będzie stworzenie modelu współpracy farmaceuta -lekarz w warunkach klinicznych.

Sprawny początek działalności Klinicznego Punktu Opieki Farmaceutycznej był możliwy dzięki wcześniej wypracowanej współpracy z lekarzami Oddziału Onkologii Klinicznej i Immunoonkologii WCO-Poznań, która zawiązała się dzięki farmaceutom otwartym na ponadstandardowe obowiązki apteczne, oferowanie swo-

jej wiedzy o lekach, angażowanie się w rozwiązywanie trudności wynikających z codziennego funkcjonowania oddziałów i poradni. Dzięki temu, że farmaceuci dali się poznać nie tylko od strony dystrybuującej leki i materiały medyczne do oddziałów szpitalnych, ale pokazali swoją wiedzę i możliwości w zakresie szeroko rozumianej farmakologii, polipragmatyzacji, działań niepożądanych czy interakcji lekowych, szybko zyskali zaufanie lekarzy, którzy wiedzieli, czego mogą od farmaceutów oczekiwać. Opieka farmaceutyczna w polskich szpitalach nie jest jeszcze usługą ugruntowaną, ogólnie znaną i stosowaną. Lekarze często nawet nie wiedzą, jakiej pomocy i w jakim zakresie mogą oczekiwać od farmaceutów, dlatego poprawa świadomości lekarzy i budowanie zaufania do farmaceutów mogą znacznie ułatwić funkcjonowanie opieki farmaceutycznej w warunkach klinicznych.

Opis metodyki projektu

W WCO-Poznań lekarz kwalifikujący pacjenta do objęcia opieką farmaceutyczną ma możliwość zlecić konsultację na 3 sposoby:

- przez system informatyczny szpitala (Eskulap) – sposób docelowy,
- telefonicznie,
- przez papierowe zlecenie konsultacji.

W miarę możliwości farmaceuta przeprowadza z pacjentem wywiad obejmujący:

- pogłębiony wywiad lekowy (w tym leki OTC, suplementy diety, produkty ziołowe),
- ocenę samoleczenia,
- identyfikację ewentualnych problemów pacjenta ze stosowaniem leków.

Wywiad lekowy przeprowadzany jest wg wzoru (rycina 1), co ułatwia uporządkowanie rozmowy i daje pewność zadania pacjentowi wszystkich niezbędnych pytań. Rozmowa prowadzona jest w sposób jak najbardziej zrozumiały dla pacjenta, poprzez unikanie trudnego słownictwa medycznego i formułowanie prostych zdań. W sytuacji, gdy rozmowa z pacjentem jest utrudniona lub niemożliwa farmaceuta dokonuje oceny leków na podstawie informacji udostępnionych z dokumentacji medycznej i/lub informacji uzyskanych od rodziny/opiekuna i/lub lekarza prowadzącego.

Na podstawie zebranych danych realizowany jest przegląd lekowy. Wyniki prezentowane są w tabeli, wg opracowanego wzoru (rycina 2).

Po pierwszych konsultacjach zrealizowanych przez KPOF, na wniosek lekarzy, do kwestionariusza wyniku przeglądu lekowego dodano punkt – podsumowanie uwag farmaceuty, zawierający skrótowo ujęte wnioski

Pacjent:.....

1. Wiek
2. Masa ciała
3. Wzrost
4. Choroby współistniejące
5. Czy prowadzi dzienniczek zapisów:
 - a. ciśnienia
 - b. pomiarów glukozy
 - c. pomiarów INR
6. Czy występują zawroty głowy po wstaniu z pozycji leżącej/siedzącej?
7. Czy zdarzył się ostatnio upadek?
8. Czy wszystkie leki są przepisane przez lekarza?
9. Które leki polecił farmaceuta w aptece?
10. Które preparaty polecił znajomy?
11. Czy chodzi do przychodni na podanie leków przez pielęgniarkę lub lekarza?
12. Czy zażywa leki bardzo rzadko, np. co 3 miesiące?
13. Czy przyjmuje leki przeciwzakrzepowe? Jeśli tak, to czy jakieś mu nie służyły?
14. Czy ostatnio lekarz przepisał nowe leki? Zmienił dawkę? Kazał odstawić lek?
15. Czy leki kupuje w aptece / sklepie / Internecie / od znajomych?
16. Pobierane preparaty
 - a. Witaminy
 - b. Zioła / Herbaty /tabletki ziołowe
 - c. Syropy
 - d. Inhalacje
 - e. Krople do oczu / Krople do uszu
 - f. Plastry
 - g. Zastrzyki
 - h. Maści, kremy
 - i. Spreje na skórę
17. Leki przyjmowane w razie:
 - a. bólu głowy, mięśni, przeziębienia
 - b. na sen
 - c. na wysokie ciśnienie
 - d. na trawienie / na zaparcia / na biegunki
 - e. na pamięć
 - f. w razie alergii
18. Czy jest na coś uczulony? Uczulenia na leki?
19. Kiedy bierze leki – pora dnia, czy z posiłkiem, czym popija?
20. Od kiedy pacjent przyjmuje leki ?
21. Jak często przyjmuje leki doraźnie:
 - a. insulina
 - b. leki na nadciśnienie
 - c. opioidowe leki przeciwbólowe - dawki ratunkowe
 - d. inne leki p/bólowe
22. Aktualne problemy z lekami
23. Papierosy
24. Alkohol
25. Kawa
26. Sok grapefruitowy, herbatka z dziurawca?
27. Nawadnianie – soki, woda, napoje, zupy
28. Gdzie w domu trzyma leki – pokój? Lodówka? Łazienka?

Rycina 1. Pytania do wywiadu lekowego

Figure 1. Questions for pharmacological interview

Problem lekowy	Lek	Uwagi farmaceuty

Rycina 2. Wzór tabeli do prezentacji wyników przeglądu lekowego

Figure 2. Table pattern presenting the results of medication review

z zazwyczaj wnikliwego i obszernego opisu przypadku. Docelowo planowany jest system skrótowych informacji dotyczących klinicznie istotnych problemów lekowych zidentyfikowanych przez farmaceutę. Wynika to ze specyfiki ośrodka, skupiającego się na leczeniu onkologicznym, uwagi dotyczące leków stosowanych w chorobach towarzyszących mogą być dalej przekazywane do lekarzy innych specjalności, lub do lekarza rodzinnego.

Przy ocenie farmakoterapii wykorzystywane są narzędzia takie jak:

- Kryteria Beers'a.
- Kryteria potencjalnie niepoprawnej farmakoterapii w geriatricii.
- Kryteria start-stop.
- Kryteria stop-frail.
- Skala obciążenia antycholinergicznego.
- Skala ryzyka wydłużenia QT w EKG.

Wyniki konsultacji przesyłane są do lekarza drogą mailową. Zazwyczaj dołączane są do dokumentacji medycznej pacjenta.

Działalność KPOF jest cały czas dopracowywana, najwięcej trudności stwarzają warunki lokalowe, oraz organizacyjne. Docelowo chcielibyśmy zorganizować gabinet dedykowany jedynie do świadczenia usług opieki farmaceutycznej i działalności farmaceuty klinicznego, który skupiałby się głównie na takiej aktywności, co z pewnością ułatwiłoby pracę i zachęciło lekarzy do częstszego korzystania z pomocy farmaceutów.

Przykłady konsultacji farmakologicznej

Przypadek 1

Do konsultacji farmakologicznej został zgłoszony pacjent w wieku 67 lat z rozpoznaniem nowotworu złośliwego odbytnicy. Pacjent był obciążony chorobami współistniejącymi takimi jak: nadciśnienie, biegunki/zaparcia, przerost prostaty, cukrzyca, dna moczanowa, stan po resekcji odbytnicy z późniejszym odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego. Prowadzona była domowa kontrola ciśnienia tętniczego, z której wynikało, że ciśnienie skurczowe osiąga wartości maksymalnie do 156 mm Hg, większość wyników została określona jako „w normie”. Pacjent zgłosił parestezje w obrębie twarzy

i dłoni (szczególnie podczas kontaktu z zimnem), świąd odbytu oraz drobne krwawienia z nosa. Ponadto chory skarżył się na „nerwowość” – poproszono o konsultację psychologiczną – uzyskano zalecenie konsultacji psychiatrycznej. Farmaceuta został poproszony o przegląd lekowy pod kątem włączenia leku przeciwdepresyjnego. Przegląd lekowy został przeprowadzony na podstawie danych udostępnionych z dokumentacji medycznej. Leki przyjmowane przez pacjenta zebrane są w tabeli I i II natomiast analiza farmakologiczna przedstawiona jest w tabeli III.

Wybór leku przeciwdepresyjnego

Istnieje bardzo mała liczba randomizowanych badań oceniających skuteczność leków przeciwdepresyjnych u pacjentów chorych na nowotwory. Co więcej, dowody które znaleziono w przeglądzie Cochrane (Antidepressants for the treatment of depression in people with Cancer, Cochrane database Syst Rev. 2023) pod względem skuteczności i akceptowalności leków przeciwdepresyjnych u osób chorych na raka, są bardzo niskiej jakości.

Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie wyników przeglądu, rola leków przeciwdepresyjnych powinna być każdorazowo oceniana przez klinicystę indywidualnie. Wybór, który lek przeciwdepresyjny przepisać, może raczej opierać się na danych dotyczących skuteczności leków przeciwdepresyjnych w ogólnej populacji osób z dużą depresją. Można również rozważyć dane dotyczące skuteczności leków przeciwdepresyjnych w opiece paliatywnej, które sugerują pozytywny profil bezpieczeństwa SSRI (Rayner 2010).

Podsumowując, żaden konkretny lek nie został zaproponowany, jednak zwrócono uwagę na kilka aspektów: różnicę wpływu leków na wydłużenie odcinka QTc, oraz konieczność ograniczenia liczby leków działających na OUN do dwóch. Zaznaczono możliwość wzajemnego antagonizmu leków z grupy SSRI i antagonistów receptora 5-HT₃ stosowanych w onkologii by być przygotowanym na ewentualne konsekwencje.

Tabela I. Leki przyjmowane na stałe przez pacjenta 1

Table I. Regular medications in patient 1

ACB	QT	Leki n. międzynarodowa	Dawkowanie
–	–	Allopurinol	1-0-0
–	–	Perindopril+amlodipine	1-0-0
–	–	Bisoprolol	1-0-0
–	–	Doxazosin	0-0-1
–	CR	Torasemide	0-1-0 po obiedzie
–	–	Rosuvastatin	0-0-1
–	–	Trimetazidine	2x1 podczas posiłków
–	–	Magnesii lactas	1x1 podczas posiłków
–	–	Calcii carbonas	1x1 podczas posiłków
–	–	Cholecalciferol	0-1-0
2	PR	Tramadol+Paracetamol	1-2 tabl. Jednorazowo / doraźnie
–	–	Paracetamol/Ibuprofen	doraźnie
–	–	Pantoprazol	1-0-0 na czczo
–	–	Zoledronic acid	Co 12 tygodni

ACB – obciążenie antycholinergiczne – u osób 65+ wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym upośledzeniem funkcji poznawczych i śmiertelnością. [wg ACB calculator]

QT: Known Risk of TdP (KR), – leki wydłużają QT i ich stosowanie jest powiązane z ryzykiem TdP nawet przy rekomendowanym dawkowaniu

Possible Risk of TdP (PR) – leki mogą wydłużać QT ale brak jest dowodów ryzyka wystąpienia TdP przy rekomendowanym dawkowaniu

Conditional Risk of TdP (CR). – leki są powiązane z ryzykiem TdP ale pod pewnymi warunkami np. przedawkowanie, hipokaliemia, interakcje, itp.

Tabela II. Leki związane z terapią onkologiczną pacjenta 1

Table II. Oncological medications in patient 1

1	–	Dexamethason	Leki podawane wg schematu chemioterapii: FOLFOX
–	KR	Ondansetron	
–	KR	Oxaliplatin	
–	–	Fluorouracil	
–	–	Sodium levofolinate	
–	KR	Ondansetron	1 tabl. do 2 razy na dobę
–	–	Dexamethason 4 mg	2 tabl. do 2 razy na dobę w razie nudności/wymiotów
2	CR	Loperamid	w razie biegunki – wg ulotki przylekowej
–	–	Diosmectite	w razie biegunki
–	–	Lactulose	w razie zaparc
–	–	Nystatine	4 x 1 ml – w razie grzybicy jamy ustnej
–	–	Etamsylat 250 mg	2 tabl. 3 x dziennie – w razie krwawienia z nosa

AACB – obciążenie antycholinergiczne – u osób 65+ wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym upośledzeniem funkcji poznawczych i śmiertelnością. [wg ACB calculator]

QT: Known Risk of TdP (KR), – leki wydłużają QT i ich stosowanie jest powiązane z ryzykiem TdP nawet przy rekomendowanym dawkowaniu

Possible Risk of TdP (PR) – leki mogą wydłużać QT ale brak jest dowodów ryzyka wystąpienia TdP przy rekomendowanym dawkowaniu

Conditional Risk of TdP (CR). – leki są powiązane z ryzykiem TdP ale pod pewnymi warunkami np. przedawkowanie, hipokaliemia, interakcje, itp.

Tabela III. Analiza farmakologiczna nr 1

Table III. Analysis of pharmacological treatment

Problem lekowy	Substancja czynna	Uwagi farmaceuty
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE była obserwowana neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość. Szczególnie ostrożnie należy stosować perindopryl u pacjentów leczonych allopurinolem. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami.	perindopril allopurinol	Zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

<p>U pacjentów otrzymujących w skojarzeniu leki o działaniu serotonergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego.</p> <p>W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃ – ondansetronu wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym</p>	<p>tramadol ondansetron antydepresanty (SSRI SNRI mirtazapina)</p>	<p>Zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki pod kątem wystąpienia zespołu serotoninowego. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i/lub objawy żołądkowo-jelitowe.</p> <p>Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotonergicznymi przynosi szybką poprawę.</p> <p>Monitorować zapotrzebowanie pacjenta na leki przeciwbólowe w przypadku intensyfikacji leczenia tramadolem i ondansetronem.</p>
<p>Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania z SSRI, SNRI, TLPD, lekami przeciwpsychot. i innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).</p>	<p>tramadol SSRI SNRI TLPD</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.</p>
<p>Wydłużenie odcinka QT.</p>	<p>torasemide tramadol oxaliplatin ondansetron loperamide Leki p/depresyjne</p>	<p>Zachować ostrożność, monitorować poziomy elektrolitów i czynność nerek, nawodnienie.</p>
<p>Ryzyko hipomagnezacji – Długotrwałe (rok lub dłużej) zażywanie PPI może indukować hipomagnezję.</p>	<p>pantoprazol</p>	<p>W razie długotrwałego stosowania IPP monitorować poziom magnezu, zweryfikować wskazania do stosowania IPP.</p>
<p>Ryzyko upadków i złamań.</p>	<p>TLPD SSRI SNRI opioidy</p>	<p>Ograniczać liczbę leków działających na OUN, unikać łącznego stosowania 3 leków lub więcej.</p>
<p>Mogą zaostrzać lub powodować SIADH i hiponatremię</p>	<p>SNRI SSRI TLPD mirtazapine tramadol Leki moczopędne</p>	<p>Ścisłe monitorować poziom sodu podczas rozpoczynania lub zmiany dawek u osób starszych</p>
<p>Ze względu na właściwości adsorpcyjne produkt leczniczy może mieć niekorzystny wpływ na szybkość i (lub) stopień wchłaniania innych substancji.</p>	<p>diosmektyt</p>	<p>Nie należy podawać żadnych innych leków w tym samym czasie co produkt zawierający diosmektyt. Zaleca się 2-godzinną przerwę między przyjmowaniem diosmektytu innymi lekami.</p>
<p>Ograniczone dane sugerują, że SSRI i antagoniści receptora 5-HT₃ mogą wykazywać wzajemny antagonizm ze względu na przeciwstawne działanie farmakologiczne z udziałem serotoniny. W jednym raporcie trzech pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą karboplatinę miało niewystarczającą odpowiedź przeciwwymiotną na ondansetron podczas przyjmowania fluoksetyny. Skuteczność ondansetronu poprawiła się po odstawieniu fluoksetyny. W innym opisie przypadku opisano wystąpienie krótkiego epizodu objawów depresyjnych po rozpoczęciu leczenia ondansetronem u kobiety, której depresję opanowano fluoksetyną.</p>	<p>ondansetron SSRI</p>	<p>Wskazana ostrożność podczas stosowania łącznie tych 2 grup leków</p>

Przypadek 2

Do konsultacji farmakologicznej została zgłoszona pacjentka w wieku 55 lat z rozpoznaniem nowotworu złośliwego sutka, zakwalifikowana do leczenia trastuzumabem emtanzyną (T-DM1). Choroby współistniejące: reumatoidalne zapalenie stawów od kilku lat, endometrioza, stan po usunięciu narządu rodowego z powodu endometriozy. Chora zgłaszała dość częste krwawienia z nosa (od dawna) oraz sporadyczne obrzęki kończyn dolnych i górnych, bóle stawowe (wg pacjentki pomagał preparat z magnezem i potasem). Ponadto pacjentka skarżyła się na suchość skóry tułowia i rąk, z rumieniem o nieznacznym nasileniu i zmiany skóry od początku terapii T-DM1. Pacjentka aktualnie nie zgłosiła dolegliwości dyzurycznych. W wynikach laboratoryjnych poziom bilirubiny był nieznacznie podwyższony (do dalszej obserwacji) oraz zauważono podwyższony poziom AST 43 (norma 35).

Z pacjentką przeprowadzono wywiad lekowy, w rozmowie okazało się, że chora nie pobiera nowo zleconych

po konsultacji kardiologicznej w WCO-Poznań leków kardiologicznych ze względu na działania niepożądane zawarte w ulotkach ponieważ bała się interakcji z leczeniem przeciwnowotworowym. Pacjentka sama interpretowała wyniki badań laboratoryjnych, sama włączyła i dawkowała leki. Wnikliwie czytała ulotki dołączone do opakowań leków i przejmowała się działaniami niepożądanymi. Leki przyjmowane przez pacjentkę przedstawiono w tabeli IV oraz analizę farmakologiczną w tabeli V.

Wątpliwości farmaceuty co do współpracy pacjentki (*compliance*) zostały przekazane lekarce prowadzącej, wraz z sugestiami do rozmowy (tabela VI). Było to ważne spostrzeżenie ponieważ lekarka nie wiedziała o tym, że pacjentka nie przyjmuje leków zleconych przez kardiologa. Chora pozostała pod opieką zarówno kardiologa, jak i psychiatry. W późniejszym czasie, ze względu na kolejny wzrost bilirubiny zostały skorygowane dawki leków.

Tabela IV. Leki przyjmowane na stałe przez pacjentkę 2

Table IV. Regular medications in patient 2

ACB	QT	Leki n. międzynarodowa	Dawkowanie
–	–	Bisoprolol 2,5mg	~0-0
–	–	Eplerenon 25mg	0-~0
–	–	Zofenopril 7,5mg	0-0-~
–	KR	Citalopram 20 mg	1,5-0-0
–	–	Ursodeoxycholic acid	2-2-2
–	–	Timonacic	1-1-1
–	–	Calcium carbonate 1000	0-1-0
–	–	Vit D3 4000 j.m.	0-1-0
–	–	Magnesium + Kalium	doraźnie
–	–	Furazidin-Furagin	doraźnie
–	–	Captopril	doraźnie
–	–	Macrogol	doraźnie w razie zaparc
–	–	Ascorbic acid, Ferrum, Folic acid	Sama włączyła

AACB – obciążenie antycholinergiczne – u osób 65+ wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym upośledzeniem funkcji poznawczych i śmiertelnością. [wg ACB calculator]

QT: Known Risk of TdP (KR), – leki wydłużają QT i ich stosowanie jest powiązane z ryzykiem TdP nawet przy rekomendowanym dawkowaniu

Possible Risk of TdP (PR) – leki mogą wydłużać QT ale brak jest dowodów ryzyka wystąpienia TdP przy rekomendowanym dawkowaniu

Conditional Risk of TdP (CR). – leki są powiązane z ryzykiem TdP ale pod pewnymi warunkami np. przedawkowanie, hipokaliemia, interakcje, itp.

Tabela V. Analiza farmakologiczna 2

Table V. Analysis of pharmacological treatment 2

Problem lekowy	Lek	Uwagi farmaceuty
Brak przestrzegania zaleceń lekarskich – chora nie pobiera zleconych leków ze względu na działania niepożądane zawarte w ulotkach i boi się interakcji z leczeniem przeciwnowotworowym, jednocześnie zwraca szczególną uwagę na wątrobę (poziom bilirubiny i hemoglobiny) oraz próbuje sama włączać leki np. preparaty żelaza.	Eplerenon Zofenopril Trastuzumab emtanzyna	Należy okresowo monitorować stężenie potasu ze względu na stosowanie Eplerenonu i doraźną suplementację potasu. Rozważyć zmianę preparatu zawierającego magnez z potasem na suplementację samego magnezu.

Citalopram wykazuje zależne od dawki ryzyko wydłużenia odstępu QT Zweryfikować dawkę w zależności od czynności wątroby	Citalopram	Dawka maksymalna citalopramu: 40 mg na dobę u osób dorosłych ale u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby dawkę można zwiększyć do maksymalnie 20 mg na dobę. (Pacjentka przyjmuje 30 mg) Należy go stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka, w tym u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca. Rozważyć okresowe monitorowanie poziomu elektrolitów. Rozważyć konsultację psychiatryczną w przypadku istotności wpływu na QT i wówczas zamiany leku na inny o mniejszym wpływie na QT.
Działanie niepożądane – nieprawidłowe krwawienia	Citalopram	Podczas stosowania SSRI opisywano wydłużony czas krwawienia i (lub) nieprawidłowe krwawienia w tym krwawienie z nosa (w wywiadzie z pacjentką)
Samoleczenie	Preparat żelaza	Pacjentka stosuje preparat żelaza ze względu na samodzielną interpretację wyników badania krwi. Rozważyć zbadanie poziomu vit.B12
Nieprawidłowe dawkowanie	Furaginum	Pacjentka stosuje furaginę zapobiegawczo, przed leczeniem onkologicznym, lub w jego trakcie, przez 1-2 dni. Rozważyć konsultację z urologiem – nawracające zapalenie pęcherza, może wystarczyć stosowanie preparatów/soku z żurawiny
Dawkowanie	Zofenopril	Pamiętać o modyfikacji dawki przy niewydolności wątroby
Sumowanie się działań niepożądanych	Trastuzumab emtanzyna Citalopram	Wskazana ostrożność z powodu sumowania działania niepożądanego obu leków czyli nieprawidłowych krwawień (w przypadku trastuzumabu emtanzyny krwawienie wymienia się wśród najczęstszych ciężkich działań niepożądanych)

Tabela VI. Zestawienie problemów i argumentacji dla pacjentki

Table VI Summary of problems and their explanations for the patients

Problem	Argumenty dla pacjentki
Podwyższona bilirubina	Może mieć związek z chorobą nowotworową, lub jej leczeniem, a także występować np. w niewydolności serca
Niska hemoglobina	Niekoniecznie jest wynikiem niedoboru żelaza
Wgląd we wszystkie zlecone leki	Konsultujący w szpitalu kardiolog ma wgląd we wszystkie leki, zarówno te stosowane w ramach leczenia onkologicznego, jak i przyjmowane przez pacjenta stale, w związku z chorobami współistniejącymi; decyzje terapeutyczne podejmowane są świadomie z uwzględnieniem całej terapii – nie należy obawiać się interakcji nowo przepisanych leków w WCO-Poznań z leczeniem onkologicznym oraz innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta (o ile zgłosił je lekarzowi i/lub farmaceucie).
Eplerenon	Terapia dodana do standardowego leczenia w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Przypadek 3

Do konsultacji farmakologicznej został zgłoszony pacjent w wieku 85 lat z rozpoznaniem nowotworu złośliwego gruczołu krokowego, zakwalifikowany do leczenia systemowego w ramach programu lekowego. Choroby współistniejące: stan po udarze niedokrwiennym mózgu – wieloogniskowe uszkodzenie OUN, krytyczne zwężenie dystalnego odcinka tętnicy kręgosłupa prawej, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca NYHA II, napadowe migotanie przedsionków, nadczynność tarczycy – stan po leczeniu radio-jodem, zaćma, jaskra, niedosłuch, zwyrodnienie kręgosłupa.

Farmaceuta w tym przypadku nie miał możliwości przeprowadzenia wywiadu lekowego z pacjentem. Lekarz rodzinny napisał prośbę do prowadzącego onkologa, by uwzględniać nasilenie objawów demencji, podczas udzielania porad pacjentowi, dlatego zdecydowano się na ograniczenie wysyłania pacjenta do różnych komórek organizacyjnych do minimum. Pacjent na wizytę przyszedł z synem. Analizy dokonano na podstawie udostępnionych danych z dokumentacji medycznej i informacji od lekarza prowadzącego. Leki przyjmowane przez pacjenta przedstawiono w tabeli VII oraz analizę farmakologiczną w tabeli VIII i IX.

Tabela VII. Leki przyjmowane na stałe przez pacjenta 3

Table VII. Regular medications in patient 3

ACB	QT	Leki nazwa międzynarodowa	Dawkowanie
1	–	Warfarin 5 mg	1-0-0 na zmianę
–	–	Warfarin 3 mg	1-0-0 na zmianę
–	CR	Esomeprazol	1-0-0
–	–	Valsartan	1-0-0
–	CR	Propafenon	1-0-1
–	CR	Indapamid	1-0-0
3	CR	Solifenacini succinas 5 mg	1-0-0
–	–	Magnesium carbonate	2-0-0
–	–	Vinpocetin	1-0-0
–	KR	Donepezil	0-1-0
–	–	Ginkgo biloba	0-1-0
–	–	Lactulose	0-1-0
1	–	Bisacodyl	0-1-0
–	–	Amlodipine	0-0-1
–	–	Rosuvastatine + Ezetimib	0-0-1
–	–	Fluticasoni propionas + Salmeterol	Rano
–	–	Glycopyrronii bromide	Rano+wieczór
2	PR	Tramadoli hydrochloride + Paracetamol	1x1 doraźnie
–	–	Valerianae radix	1x1 przed snem
1	–	Metoprololi succinas	Tylko w razie wysokiego ciśnienia
–	–		

AACB – obciążenie antycholinergiczne – u osób 65+ wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym upośledzeniem funkcji poznawczych i śmiertelnością. [wg ACB calculator]

QT: Known Risk of TdP (KR), – leki wydłużają QT i ich stosowanie jest powiązane z ryzykiem TdP nawet przy rekomendowanym dawkowaniu

Possible Risk of TdP (PR) – leki mogą wydłużać QT ale brak jest dowodów ryzyka wystąpienia TdP przy rekomendowanym dawkowaniu

Conditional Risk of TdP (CR). – leki są powiązane z ryzykiem TdP ale pod pewnymi warunkami np. przedawkowanie, hipokaliemia, interakcje, itp.

Tabela VIII. Wyniki przeglądu lekowego pacjenta 3

Table VIII. The results of medication review in patient 3

Problem lekowy	Lek	Uwagi farmaceuty
Enzalutamid jest induktorem CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Możliwe zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu tramadolu. Potęgowanie ryzyka napadów drgawkowych i nadciśnienia tętniczego.	Tramadol Enzalutamid	Stosować z ostrożnością
Obniżenie stężenia amlodypiny przez induktor enzymatyczny – Enzalutamid	Enzalutamide Amlodipine	Monitorować ciśnienie krwi
Enzalutamid jest umiarkowanym induktorem CYP2C9	Enzalutamide Warfarin	Monitorować INR i w razie potrzeby dostosować dawkę. Pełne działanie indukujące enzalutamidu może nie wystąpić przed upływem około 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, kiedy to enzalutamid osiąga stacjonarne stężenie w osoczu, aczkolwiek pewne efekty indukcji mogą ujawnić się wcześniej.
Abiraterone + prednisone – interakcja lek-choroba – może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów Abiraterone: inhibitor CYP2D6 i CYP2C8 – może zwiększać stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom	Abiraterone Nadciśnienie Propafenon	Monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów Wskazana ostrożność, należy kontrolować czynność układu krążenia i w razie konieczności dostosować dawkę propafenonu, również w razie odstawienia Abirateronu.

Preparaty z miłorzębu powodują nasilenie działania leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopirydyny, tykagrelor, cylostazol) oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych (acekumarol, warfaryna). wzrost ryzyka krwawień powoduje wzrost ryzyka powikłań krwotocznych także w ośrodkowym układzie nerwowym.	Gingko Warfarin Amlodypina (wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii)	Doniesienia literaturowe[1] sugerują, że miłorząb nie jest skuteczny w leczeniu osób starszych z łagodną do umiarkowanej demencją lub zaburzeniami pamięci związanymi z wiekiem. Rozważyć odstawienie preparatu z Gingko ze względów bezpieczeństwa, ponieważ preparaty gingko mogą wpływać na część leków przyjmowanych przez pacjenta.
Solifenacin – silne działanie antycholinergiczne	Solifenacin ACB 3 Tramadol ACB 2 Warfarin ACB1 Bisacodyl ACB 1	Obciążenie antycholinergiczne – u osób 65+: wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym upośledzeniem funkcji poznawczych i śmiertelnością.
Wpływ deprivacji androgenów na wydłużenie odcinka QTc	Enzalutamide / Abiraterone	Monitorować poziomy elektrolitów.

[1] Birks J, Grimley Evans J. „There is no convincing evidence that Ginkgo biloba is efficacious for dementia and cognitive impairment” Cochrane Library 2009

Tabela IX. Analiza leków pod kątem potencjalnej niepoprawności leczenia w geriatric geriatric (wg kryteriów Beers'a)
Table IX. Analysis of medications based on Criteria of potential inappropriateness of treatment (Beer's Criteria ver. 2023)

Lek	Problem lekowy	Uwagi farmaceuty
Tramadol	Tramadol może zaostrzać lub powodować SIADH i hiponatremię	Ścisłe monitorować poziom sodu podczas zmiany dawek u osób starszych
Tramadol	W przypadku klirensu kreatyniny <30 modyfikacja dawkowania tramadolu z powodu działań niepożądanych na OUN	Gdy Cl _{KR} < 30 zmniejszyć dawkę
Solifenacin	Leki antycholinergiczne	Należy unikać u osób z wysokim ryzykiem majaczenia ze względu na możliwość wywołania lub pogorszenia majaczenia.

Lekarz prowadzący mając na uwadze powyższe uwagi zdecydował się na włączenie Enzalutamidu. Lek ten można zażywać niezależnie od posiłku (ułatwienie dla pacjentów mających trudności w przyjmowaniu leków na czczo) oraz dawkuje się łatwiej od Abirateronu (abirateron trzeba stosować łącznie z prednisonem). W zaleceniach wpisano konieczność ścisłego monitorowania ciśnienia oraz INR. Syn zadeklarował przeprowadzkę do ojca na kilka tygodni aby kontrolować przyjmowanie leków. Lekarz zalecił odstawienie preparatów Gingko oraz Solifenacin. Wg dokumentacji, zespół bólowy leczony był opioidami w poradni leczenia bólu w 2022 r. Okazało się, że pacjent nie zażywa od jakiegoś czasu Tramadolu. W przypadku włączenia Enzalutamidu/Abirateronu bezpiecznym jest włączenie preparatów z morfiną.

Regularnie, dwa razy w roku pacjent konsultowany jest u kardiologa oraz neurologa – stąd donepezyl. Zwrócono uwagę na stosowanie Beto ZK tylko w wypadku wysokiego ciśnienia – do wyjaśnienia u kardiologa. W historii choroby wpisano informację dla Lekarzy:

„Zapisując nowe leki należy zwracać uwagę na możliwe interakcje z enzalutamidem, które mogą zmniejszyć skuteczność leku albo nasilić działania niepożądane.”

Lekarz ocenił konsultację jako pomocną.

Komentarz lekarza klinicysty

Medycyna w ogóle, a szczególnie onkologia, stoi przed coraz poważniejszymi wyzwaniami. Starzenie się populacji, to jedna z podstawowych przyczyn rosnącej z każdym rokiem liczby rozpoznań nowotworów złośliwych (zapadalność). Bardzo dynamiczny rozwój onkologii w ostatnich latach, szczególnie w zakresie leczenia systemowego, sukcesywne wprowadzanie nowych, coraz skuteczniejszych terapii i leków (immunoterapia, terapia celowana, szczepionki, onkowirusy) wpływa na poprawę wyników leczenia oraz wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. To sprawia, że oprócz zapadalności, rośnie chorobowość (liczba osób, które żyją z rozpoznany kiedykolwiek nowotworem złośliwym, niezależnie od jego zaawansowania i rodzaju przebytego leczenia), a to oznacza postępujący wzrost liczby pacjentów onko-

logicznych. Ośrodki onkologiczne, nie tylko w Polsce, przeżywają prawdziwe oblężenie. Przy powszechnych brakach kadrowych przekłada się to na potrzebę jeszcze szybszego i sprawniejszego przyjmowania pacjentów. Paradoksalnie, równolegle rośnie nacisk ze strony organów regulatorowych, płatnika, ale także personelu medycznego i samych pacjentów na poprawę standardów/procedur diagnostyki oraz leczenia nowotworów. Do tych czynników należy dodać rosnącą w medycynie (szczególnie w onkologii) i czasochłonną biurokrację. To wszystko sprawia, że lekarz ma niestety coraz mniej czasu w przeliczeniu na jednego chorego. Nie możemy zapominać o kolejnym bardzo poważnym wyzwaniu jaki stoi przed lekarzem – narastającej polipragmazji, której pierwotną przyczyną także jest starzejąca się populacja, wynikająca z niej wielochorobowość (współistnienie wielu chorób towarzyszących), a jednocześnie staje się „efektem ubocznym” coraz lepszych standardów leczenia poszczególnych chorób, zwłaszcza cywilizacyjnych/populacyjnych (np. nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, chorób serca, incydentów zakrzepowo-zatorowych).

Odpowiedzią na te problemy może być m.in. wsparcie lekarza przez dobrze wykształconego w zakresie farmacji klinicznej farmaceutę, konsultującego w ramach funkcjonującego w szpitalu KPOF. Dzięki temu farmaceuta staje się prawdziwym partnerem w procesie leczenia, z głosem doradczym w zakresie polipragmazji, możliwych działań niepożądanych (także rzadkich, o których często się zapomina, w konsekwencji nie diagnozuje i nie leczy), czy interakcji lekowych. Jest to szczególnie ważne w takich dziedzinach medycyny jak onkologia, z uwagi na stosowanie wielu leków jednocześnie (często pacjenci starsi, z licznymi chorobami współistniejącymi oraz wielolekowe schematy leczenia nowotworów), włączanie kolejnych linii leczenia systemowego, coraz dłuższy czas terapii, a także pojawiające się powikłania/choroby po leczeniu onkologicznym (np. niedoczynność tarczycy), które wymagają stosowania dodatkowych leków.

Idea konsultacji/opieki farmaceutycznej, początkowo spotkała się z pewnym oporem, zwłaszcza ze strony personelu lekarskiego. Wynikał on głównie z obaw co do nakładania się kompetencji lekarza i farmaceuty, odpowiedzialności za podejmowane na podstawie konsultacji farmaceutycznej decyzje oraz braku czasu na analizę obszernej treści konsultacji (stąd późniejsza zmiana w postaci wprowadzenia do kwestionariusza przeglądu lekowego punktu – „podsumowanie uwag farmaceuty”). Profesjonalizm zatrudnionych w WCO i uczestniczących w pilotażu farmaceutów oraz wysoka ocena merytoryczna udzielanych konsultacji szybko zmieniła na-

stawienie lekarzy, w konsekwencji spowodowała wzrost zapotrzebowania, który przerósł możliwości programu pilotażowego.

Instytucja konsultacji farmaceutycznej, której istotnym elementem jest tzw. przegląd lekowy, realizowana w ramach KPOF pociąga za sobą wiele wyzwań. Pierwszym i najważniejszym jest odpowiedni, dostosowany do realnych potrzeb i przyszłego charakteru pracy proces szkolenia farmaceuty na etapie studiów, a przede wszystkim specjalizacji z farmacji klinicznej. Środowisko farmaceutów musi także zmierzyć się z trudną kwestią rozdzielania kompetencji między farmaceutą szpitalnym, a klinicznym, co budzi wiele kontrowersji. Oczywiście „rozdzielenie” nie wyklucza możliwości nakładania się pewnych kompetencji w wybranych zakresach, jednak powinno to zostać sprecyzowane. Źle by było, gdyby wewnętrzne nieporozumienia zakłóciły proces wprowadzania do polskiej ochrony zdrowia instytucji konsultacji/opieki farmaceutycznej. Wydaje się także, że proces kształcenia takiego farmaceuty powinien odbywać się z udziałem przyszłych partnerów w jego pracy – lekarzy i pielęgniarek, tak aby poprawić zrozumienie i rozmawiać o wzajemnych oczekiwaniach w przyszłej pracy. Niezbędne będą szkolenia w zakresie rozmowy z pacjentem, ale także nabycie praktycznych i specyficznych dla danych dziedzin medycyny pojęć. To wszystko służy temu, aby farmaceuta kliniczny od początku swojej pracy był prawdziwym partnerem dla lekarza i aby zapobiec kwestionowaniu niewątpliwie słusznej idei konsultacji farmaceutycznej przez lekarzy, ale także pacjentów.

Kolejną kwestią wymagającą rozwiązania są odpowiednie regulacje prawne służące właściwemu umocowaniu konsultacji farmaceutycznej w polskim prawie. Z problemem z tym bezpośrednio związane są kwestie odpowiedzialności za podejmowane decyzje oraz realizowane konsultacje z równoległym wprowadzaniem odpowiedniego systemu ubezpieczeń, zabezpieczających farmaceutę na wypadek błędu, bo to na podstawie jego konsultacji lekarz podejmie potem określone decyzje terapeutyczne. Oczywiście ostateczna decyzja zawsze należeć będzie do lekarza, bo to on pełni funkcję nadzorującego i głównego prowadzącego proces diagnostyczno-terapeutyczny, jednak wprowadzenie oficjalnej konsultacji farmaceutycznej oraz nadanie jej odpowiedniej rangi wiązać się będzie z obciążaniem współodpowiedzialnością farmaceuty, ponieważ lekarz będzie podejmował decyzję na podstawie jego zaleceń i wniosków. Lekarz nie będzie w stanie weryfikować wszystkich informacji (w tym ich źródeł), które otrzyma od farmaceuty. W przeciwnym wypadku taka konsultacja traci sens i każdy lekarz stwierdzi, że woli podejmować decyzje samodzielnie bez udziału farmaceuty, skoro nie chce

wziąć odpowiedzialności za konsultację, która stanie się częścią dokumentacji medycznej pacjenta.

Ostatnim wyzwaniem pozostaje właściwa wycena świadczenia oraz możliwość jego rozliczenia w sposób prosty, aby nie powtórzyć rozwiązań zastosowanych przy rozliczaniu niektórych badań diagnostycznych, które niestety wymagają hospitalizacji pacjenta tylko i wyłącznie w celu ich rozliczenia, co zasadniczo ogranicza dostępność do takich świadczeń. Aby zapobiec kwestionowaniu lub wręcz unikaniu wykonywania tej procedury przez szpitale, ta wycena musi rekompensować nie tylko koszt zatrudnienia (odpowiedniego wynagrodzenia dla farmaceuty), ale także zakup niezbędnego sprzętu (np. komputera), koszt mediów, czy przygotowanie odpowiednich pomieszczeń do pracy, w tym rozmowy z pacjentem.

Farmaceuta jest niezbędny w szpitalu nie tylko jako ten przygotowujący, wydający leki, odpowiadający za

gospodarkę lekiem, czy np. środkami do dezynfekcji. To także ważna postać w szeroko rozumianej polityce antybiotykowej i opioidowej szpitala, czy tworzeniu receptariusza (w tym doradztwo w zakresie biosymularów i generyków), która powinna posiadać szeroką wiedzę na temat mechanizmów działania leków, wskazań i przeciwwskazań, działań niepożądanych, interakcji lekowych, możliwości zastosowania leku off-label i wielu innych, a idealny model farmaceuty w szpitalu to partner uczestniczący razem z lekarzem i pielęgniarką w obchodach, znający pacjentów, ich problemy, stale się kształcący, będący na bieżąco z nowoczesnymi lekami/terapiami, wspierający lekarza oraz pielęgniarkę poprzez konsultację farmaceutyczną, w tym przegląd lekowy.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Giovanni Vita et al. Cochrane Database of Systematic reviews. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Version published: 31 March 2023 r. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub4>.
2. Lauren Rayner et al. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliative Medicine* 2010;25(1):36-51. First published online October 8, 2010. <https://doi.org/10.1177/0269216310380764>.
3. Birks J, Grimley Evans J. There is no convincing evidence that Ginkgo biloba is efficacious for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Library* 2009.
4. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-81. doi:10.1111/jgs.18372.