



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

Patient-reported outcome measures in early palliative care for end-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD): from research to applicability into clinical practice

ABSTRACTS OF HABILITATION THESIS

**SABINA ANTONELA ANTONIU MD, PhD
2021**

ABSTRACT OF THE THESIS

For an academic clinician the continuous professional development is a key approach for a competitive professional performance. This development must be multilateral because this role involves teaching students and in training physicians, caring from patients and doing clinical research. Therefore it is necessary that didactic, research and clinical activities are continuously improved and updated and new topics of interest are added in order to fulfill the own expectations, the promotion requirements and in order to contribute to the increase in visibility and prestige of the university where such a professional works.

I am a Pulmonary Disease consultant physician as a clinical background but my “real” career started as an Assistant Lecturer in Pulmonary Disease at the University of Medicine and Pharmacy Grigore T Popa in Iasi, Romania and this academic setting opened new professional horizons and triggered the development of many of the skills acquired subsequently. Most notably during this professional step I had the opportunity to train and perform quality clinical research abroad and this helped me to further expand this professional field when back home. As a Clinical Research fellow I focused on patient-reported outcomes and mostly on the study of quality of life/health-related—quality of life/health status. Based on this initial experience I have been constantly involved in doing research projects with students and with colleagues from the university the result being a number of very well received (and cited) papers and most recently the recognition of the research visibility with the inclusion in the last edition (2020) of the top 2% authors cited worldwide list prepared by the experts from Stanford University (Updated science-wide author databases of standardized citation indicators). Subsequently, my academic career switched to palliative care and this not only did not prevented me but further motivated to also expand my research interests still focusing on quality of life which is one of the key outcomes in this field, and further considering outcome measures which could be appropriate in palliative care as applied to end-stage respiratory disease. Thus throughout my career I built on previous experiences at teaching, clinical and research level. As far as the latter domain of career development is concerned the habilitation thesis thereby presented tries to describe the continuum of the research from a past focus on health status in pulmonary disease(mainly on COPD) to the current and future interests in documenting the appropriateness of and in identifying new patient-reported outcome measures in end-stage COPD. The habilitation thesis hereby presented is structured into three main sections, based on the criteria recommended by the National Council for Attestation of Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU).

The first section starts with an introductory part in which my professional profile and pathways are presented. This section also includes three chapters which respectively approach the following topics:

Health status/health-related quality of life/quality of life in chronic obstructive pulmonary disease
Emerging relevance of extrarespiratory symptoms in COPD
Outcome measures in palliative care for end-stage COPD

The first chapter is an elaborated overview on the main issues related to health status as a patient reported outcome measure in COPD. In my thesis I use this term health-status and I argument this choice with the need to reflect in a more clear manner that I am referring to disease-specific (impairment of the) quality of life. As mentioned above health status/quality of life was my initial topic of research in patients with chronic respiratory failure due to various underlying conditions. I did my PhD thesis on the subset of patients with chronic respiratory failure due to COPD and I retained this interest afterwards by doing for example health status evaluation in patients with hospitalizations (severe exacerbations) of COPD and by publishing several papers regarding health status assessment in this disease.

The second chapter discusses the emerging relevance of extra-respiratory symptoms in COPD. Among them fatigue is the most studied one. I also studied it in relationship to its association with other markers of disease severity, considering that this symptom is more common in more advanced COPD. I then considered other extra-respiratory symptoms and more specifically their association in patients with COPD hospitalizations and demonstrated that the more they are detected concomitantly in the same patient, the bigger their impact on health status respectively on functional status was.

In the last chapter of the first section I review the outcome measures which are relevant for assessing the need for palliative care in COPD patients. If in oncology palliative care is very developed and the assessment algorithms are in particular very appropriately structured to capture the complex needs of patients evaluated for palliative care, in COPD the approaches are less clear and focused and there is a need to further research in this field. Therefore I conceptualized several outcome measures which I argumented as being appropriate to measure quality of life impairment in COPD patients needing palliative care.

In the second section I elaborate on the future research directions envisaged. They are embedded in the previous topics discussed in the first section. If in the first section I discussed patient-reported outcomes in COPD patients and in the end I streamed the discussion towards the end-stage COPD and palliative care (using this latter topic as a transition towards the future research directions) in the second section I consider the early palliative care in end-stage COPD. Early palliative care is different from end-of life care in terms of goals and approaches and in COPD in particular it is not known how the moment of initiation of early palliative care can be documented with the help of patient-reported outcome measures. I plan to fill in this gap by doing research regarding this issue and I also plan to consider the symptom clusters which are able to predict the need for palliative care, frailty as a patient-reported outcome in this setting and to conceptualize pre-end stage COPD with the help of short-burst oxygen therapy as a clinical and therapeutic marker of the eligibility for early palliative care.

The third and the last section include the main scientific papers which were relevant for my current view of the presented research aspects.

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Pentru un cadru didactic cu integrare clinică dezvoltarea profesională continuă reprezintă abordarea cheie pentru competitivitatea profesională. Această dezvoltare trebuie să fie multilaterală pentru că acest rol de cadru didactic implică educarea studenților, rezidenților, îngrijirea pacienților și cercetarea clinică. De aceea este necesar ca activitățile didactice, clinice și de cercetare să fie ameliorate constant și ca noi subiecte de interes să fie permanent adăugate pentru a îndeplini obiectivele personale, întruni criteriile de promovare și pentru a contribui la creșterea vizibilității și a prestigiului Universității în care un asemenea cadru didactic lucrează.

Sunt medic primar Pneumologie ca și pregătire clinică dar cariera mea reală a început ca și Asistent Universitar Pneumologie, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Grigore T Popa din Iași, iar acest context academic a deschis pentru mine noi orizonturi profesionale și a stimulat dezvoltarea multora dintre deprinderile pe care le-am dobândit ulterior. De subliniat în primul rând faptul că pe parcursul acestei etape profesionale, am avut ocazia să mă instruiesc și să realizez cercetare clinică de calitate inițial în afara țării iar ulterior să dezvolt acest domeniu profesional după revenirea în țară. În calitate de bursier de Cercetare Clinică, m-am focalizat pe patient-reported outcomes și în special pe calitatea vieții/calitatea vieții legate de sănătate, status de sănătate. Pe baza acestei experiențe inițiale m-am implicat ulterior în mod constant în proiecte de cercetare împreună cu studenți sau cu colegi din Universitate din acestea rezultând un număr de publicații științifice foarte bine primite (si citate), de curând vizibilitatea cercetării fiind recunoscută prin includerea în ediția 2020 a clasamentului celor 2% cei mai citați autori la nivel mondial, clasament elaborate de către profesorii Universității din Stanford (Updated science-wide author databases of standardized citation indicators).

Ulterior, cariera mea academică s-a modificat ca și subiect de predare , acesta devenind îngrijirile paliative, iar această pasaj nu numai ca nu m-a împiedicat dar m-a motivat și mai mult să dezvolt și domeniile de cercetare de interes păstrând calitatea vieții care este un parametru cheie pentru îngrijirile paliative dar și adăugând alte outcome measures care ar putea fi relevante pentru această paliativă bolilor respiratorii terminale.

Astfel de-a lungul carierei mele am clădit pe experiențele anterioare pentru fiecare dintre domeniile didactice, clinic sau de cercetare. În ceea ce privește ultimul domeniu, de dezvoltare a carierei, teza de abilitare pe care o prezint în cele ce urmează descrie continuitatea cercetării pornind de la preocupările inițiale privind status-ul de sănătate în bolile pulmonare (în special în BPOC) la preocupările actuale și viitoare privind documentarea adecvării patient reported outcomes actuale sau identificarea unora

noi pentru BPOC-ul terminal. Teza de abilitare prezentată mai jos este structurată pe trei secțiuni, pe baza criteriilor și recomandărilor Consiliului Național pentru Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor (CNATDCU).

Prima secțiune începe cu un preambul ce privește profilul și traiectoriile mele profesionale. Această secțiune include apoi trei capitole care abordează următoarele subiecte:

1. Status-ul de sănătate/calitatea vieții legate de sănătate/calitatea vieții în BPOC
2. Relevanța emergentă a simptomelor extrarrespiratorii în BPOC
3. Outcome measures în îngrijirile paliative pentru BPOC-ul terminal

Primul capitol reprezintă o perspectivă elaborată asupra principalelor aspecte legate de status-ul de sănătate ca și patient-reported outcome measures în BPOC. În teza mea de abilitare utilizez acest termen, status de sănătate și argumentez această opțiune prin prisma nevoii de a reflecta într-o manieră mai clară faptul că mă refer la calitatea vieții (și în special deteriorarea ei) în relație cu boala respectivă. Așa cum am menționat anterior, status-ul de sănătate/calitatea vieții la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică de varie cauze a fost subiectul meu de cercetare de început. Teza mea de doctorat a fost efectuată pe un subset de pacienți având ca boala de bază BPOC.

Mi-am păstrat acest interes și ulterior de exemplu studiind evaluarea status-ului de sănătate la pacienții cu spitalizări pentru exacerbări BPOC și publicând diferite articole despre acest subiect de interes.

Capitolul al doilea discută relevanța emergentă a simptomelor extrarrespiratorii în BPOC. Dintre acestea fatigabilitatea este cea mai studiată. De asemenea am studiat acest simptom în ceea ce privește asocierea lui cu alți marker de severitate a bolii, luând în considerare faptul că acest simptom este mai frecvent identificat la pacienții cu BPOC mai sever. Ulterior am discutat și despre alte simptome extrarrespiratorii și în particular despre asocierea lor la pacienții cu spitalizări pentru BPOC exacerbate demonstrând că creșterea numărului simptomelor concomitente detectate la același pacient s-a asociat cu o creștere proporțională a impactului asupra status-ului de sănătate și a celui funcțional.

În ultimul capitol am discutat despre “outcome measures” care sunt relevante pentru evaluarea necesității de instituire a îngrijirilor paliative în BPOC. Dacă în oncologie paliatia este foarte dezvoltată și algoritmi de evaluare în particular sunt foarte bine structurați pentru a capta necesitățile de îngrijire complexe ale pacienților evaluați pentru îngrijiri paliative, în BPOC metodele de evaluare sunt mai puțin clare și specifice, și de aceea există nevoia de a aprofunda acest aspect prin intermediul unor noi studii. De aceea am conceptualizat mai multe outcome measures pentru care am adus argumente privind relevanța lor pentru a măsura deteriorarea calității vieții la pacienții cu BPOC care necesită îngrijiri paliative.

În a doua secțiune am elaborat asupra principalelor direcții de cercetare pe care le am în vedere. Acestea derivă din subiectele de cercetare anterioare care sunt enumerate și discutate în prima secțiune. Dacă în aceasta am discutat patient-reported outcomes pentru pacienții cu BPOC în general iar în final am direcționat discuțiile către BPOC-ul terminal și îngrijirile paliative (utilizând acest ultim subiect

ca de tranziție către direcțiile de cercetare ulterioare), în secțiunea a doua am trecut în revistă stadiul actual al cunoașterii privind paliatia precoce la pacienții cu BPOC terminal.

Paliatia precoce este diferită ca și obiective și abordări comparative cu paliatia terminală iar în BPOC în particular nu se cunoaște modul în care patient reported outcomes pot fi utilizate pentru a documenta momentul de inițiere a paliatiei precoce. Doresc să remediez aceste hiatus-uri prin intermediul cercetărilor clinice descrise mai jos și de asemenea doresc să studiez simptomele grupate (clusters) care pot prezice necesitatea inițierii îngrijirilor paliative precoce fragilitatea/vulnerabilitatea ca și patient-reported outcome cu ajutorul căruia se poate de asemenea stabili utilitatea paliatiei precoce, și de asemenea conceptualizarea BPOC preterminal cu ajutorul necesității de oxigenoterapie în pulsuri scurte (short burst) considerat ca și marker clinic și therapeutic pentru eligibilitatea pentru îngrijiri paliative precoce.

Secțiunea a treia și ultima include principalele articole relevante pentru viziunea mea actuală privind subiectele discutate.