

# Terapijski izidi

dr. Mitja Kos, mag. farm.

Katedra za socialno farmacijo

Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo

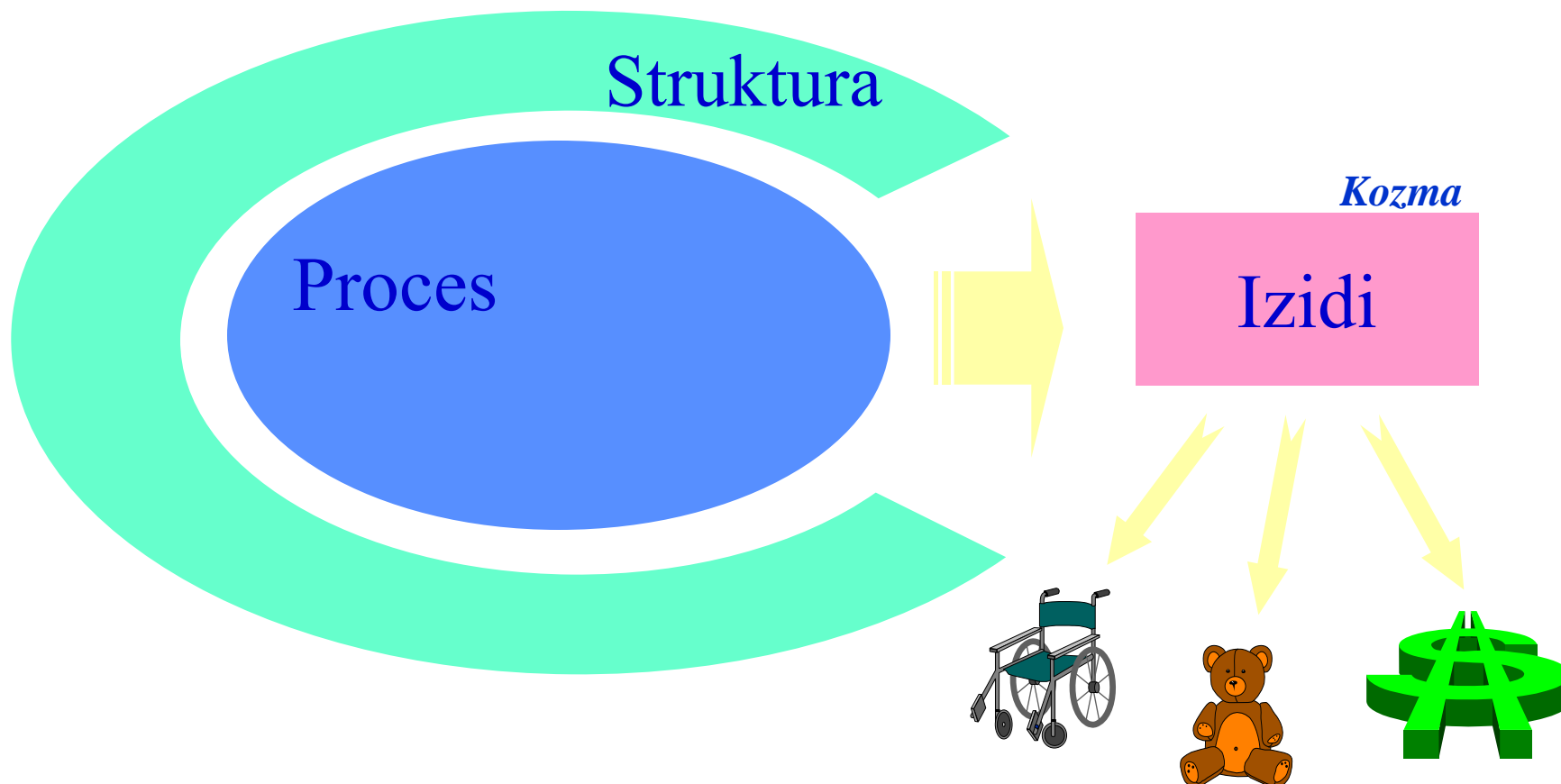
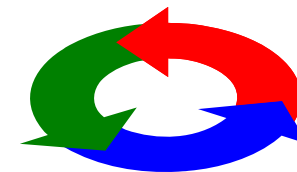
# Zdravje

- SZO, 1948
- Zdravje ni samo odsotnost bolezni, temveč stanje popolnega fizičnega, mentalnega ter socialnega blagostanja.

# Ljudje bodo zdravi

- 1950-1960: Struktura- “..., če zgradimo dovolj bolnišnic”
- 1970-1985: Proces- “..., če bomo imeli ustrezno zdravstveno politiko ter postopke”
- 1985- danes: Izidi- “..., če vrednotimo ter intervencijsko vplivamo na rezultate zdravljenja”

# Donabedianov model



# Vrednotenje stukture in procesa

- Indikatorji:
  - Veljavni
  - Zanesljivi
  - Občutljivi
  - Praktični za uporabo

# Raziskave izidov (outcomes research)

- Identificirajo, merijo ter vrednotijo izide intervencij v zdravstvu.

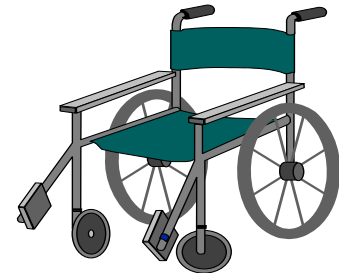
ECHO model, Kozma:

*Economical, Clinical, Humanistic Outcomes*

- Klinični
- Humanistični
- Ekonomski

# Klinični izidi

- Klinične posledice bolezni oz. zdravljenja
  - Preživetje/smrtnost
  - Bolehnost/obolevnost
    - Zlomi
    - Vnetje
    - Možganska kap
    - Srčni infarkt



# Razširjenost in pojavnost

*oz. prevalenca in incidenca*

$$\text{stopnja} = \frac{\text{št. primerov (problem)}}{\text{celotna ogrožena populacija}} * 10^n$$

$$\text{razširjenost} = \frac{\text{št. vseh primerov (trenutek)}}{\text{št. vseh ogroženih (trenutek)}} * 10^n$$

$$\text{pojavnost} = \frac{\text{št. novih primerov (obdobje)}}{\text{št. vseh ogroženih (obdobje)}} * 10^n$$



# Učinkovitost/zmogljivost

*nadzor pred utrženjem*  
*“predmarketinški nadzor”*

*nadzor po utrženju*  
*“postmarketinški nadzor”*

učinkovitost (efficacy):

zmogljivost (effectiveness):

primarna učinkovitost

zmogljivost

sekundarna učinkovitost

HUBERT G. LEUFKENS AND JOHN URQUHART

## normal patient population

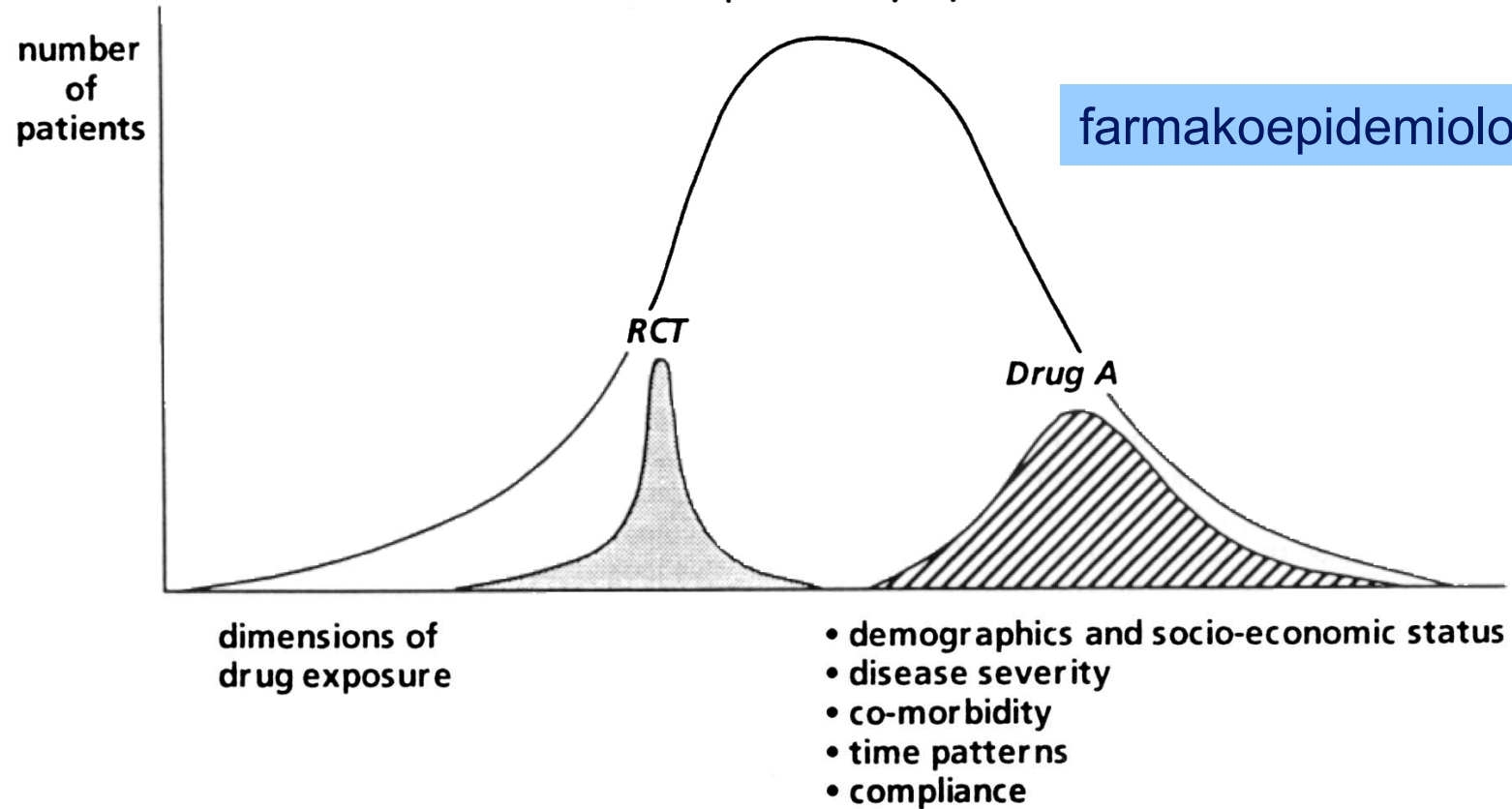


FIG. 1. Distribution of several dimensions in a normal patient population, in an RCT population, and in patients receiving Drug A.

# Nadomestni kazalci oz. izidi

(Surrogate markers/endpoints)

- Laboratorijske vrednosti ali fizične manifestacije bolezni npr.: KT, LDL
- Ovrednotenje zdravljenja, ki skuša preprečiti ali zavreti izide na daljši čas
- Zgodnji razvoj terapevtskih ter profilaktičnih intervencij
- Spremljanje bolnikov ter usmerjanje terapije

# Optimalna terapija?

- Pozornost, 80 leta:
  - AIDS
  - aritmije po srčnem infarktu

# AIDS

- ZDA, homoseksualni moški, 1981
- Sindrom imunske pomanjkljivosti
- Smrtnost: oportunistične bolezni

Napredovanje bolezni ter smrt



Imunska funkcija- št. CD4+ limfocitov

- Zidovudin (AZT) potrjuje:  $\uparrow$ CD4+

# Bolniki in zdravstveni delavci?

- Ali potencialno zavajajoče?  
Klinični izidi le niso bili ovrednoteni.
- Pozitiven učinek- le delno zrcaljen v NK?
- Napake: zdravljenja ima lahko negativen učinek, ki bi uravnotežil pozitivne učinke, ki ga meri NK.
- NK ni del vzročne poti progresije bolezni.  
Npr.: zmanjševanje vročine pri jemanju analgetikov.  
Bistvena je infekcija ter kaj se je z njo zgodilo. Temperatura kot NK lahko zavajujoča.

# Antiaritmična terapija

- Po miokardnem infarktu
- zgodnji ventrikularni utripi  $\uparrow \Rightarrow$  nenadna smrt, logično ukrepanje?!
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trail (CAST), RCT (placebo)
- Po antiaritmični terapiji:  $\downarrow$  zgodnji ventrikularni utripi  $\Rightarrow$  3x nenadna smrt!

# Pozornost

- AIDS ter štetje CD4+
- Nova mera: “viral load”- obremenitev z virusom HIVa
- Kako s kliničnimi doprinosi na daljši rok?



# Validacija

- Validiranje nadomestnih kazalcev
- Lahko OK- odvisno od uporabe:
  - Začetne faze razvoja zdravil
  - Spremljanje bolnikov npr.: mineralna gostota kosti-  
pričetek zdravljenja osteoporoze
  - Signal za bolj definirane diagnostične študije
- Npr.: statini, zaviralci ACE

# Humanistični izidi

- Z zdravjem povezana kakovost življenja
- Zadovoljstvo bolnikov



# Kakovost življenja

- Z zdravjem povezana kakovost življenja (HQoL)
- Multidimenzionalni koncept
- Pogosto merjene dimenzije:
  - Fizično zdravje- delovanje
  - Mentalno zdravje
  - Opravljanje vloge v družbi
  - Dojemanje splošnega počutja
  - Z boleznijo oz. zdravljenjem povezani simptomi

# Kakovost življenja- instrumenti:

- splošni- generični
- specifični

# Splošni vprašalniki

- Sickness Impact Profile (SIP)
- Nottingham Health Profile (NHP)
- EUROQo1 (EQ- 5D)
- SF- 36
- ...

# Npr. vprašalnik: Z zdravjem povezana kakovost življenja (SF-36)

- originalni vprašalnik "Medical Outcomes Study Short Form- 36" tudi "RAND- 36- Item Health Survey 1.0"
- 36 vprašanj
- čas izpolnjevanja 5 do 10 minut
- starejše osebe od 14 let
- samoizpolnjevanje ali izpolnjevanju s pomočjo asistentov preko osebnega stika ali telefonskega pogovora

# SF-36- domene:

1. Fizično delovanje
2. Ovire pri opravljanju vloge v družbi, kot posledica fizičnega zdravja
3. Ovire pri opravljanju vloge v družbi, kot posledica emocionalnega zdravja
4. Energija/utrujenost
5. Emocionalna kakovost življenja
6. Socialno funkcioniranje
7. Bolečina
8. Zdravje na splošno

# SF- 36

1. Na splošno bi rekel/a da je moje zdravje:

*(obkroži eno številko)*

odlično.....	1
prav dobro.....	2
dobro.....	3
komaj dobro.....	4
slabo.....	5



# SF- 36

22. Koliko je bolečina v preteklih 4 tednih vplivala na vaše običajno delo (vključujoč hišna opravila ter delo izven doma)?

*(Obkroži samo eno številko)*

ni vplivala.....	1
malo vplivala.....	2
srednje vplivala.....	3
vplivala.....	4
zelo vplivala.....	5

# Specifični vprašalniki

- Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)
- Diabetes Quality of Life (DQOL)
- Functional Living Index Cancer (FLIC)
- Quality of Life in Epilepsy (QOLIE)
- HIV Overview of Problems- Evaluation System (HOPES)
- ...

# Specifični vprašalniki glede na:

- Bolezen (artritis, diabetes...)
- Populacijo (starostniki..)
- Funkcijo (spolno...)
- Stanje ali težavo (bolečina...)

# Npr. vprašalnik: Z astmo povezana kakovost življenja S (AQLA- S)

- “The Standardised Quality of Life Questionnaire“
- Elizabeth Juniper
- 32 vprašanj
- čas izpolnjevanja: 5 do 10 minut
- samoizpolnjevanje ali s pomočjo (osebni stik ali telefon)
- 4 domene:
  1. Simptomi
  2. Onemogočena aktivnost
  3. Emocionalno delovanje
  4. Vplivi iz okolja

# Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo zdravstvenih storitev:

Najpogosteje merjene dimenzije:

- splošni osebni pogled na zdravstvene storitve,
- Tehnična kakovost zdravstvenih storitev,
- dostopnost ter razpoložljivost zdravstvenih storitev,
- kontinuiteta storitev,
- ustreznost storitev,
- okolje ter tehnična oprema storitev,
- finance,
- učinkovitost.

# Npr. vprašalnik: Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev

- Linda D. MacKeigan ter Lon N. Larson
- 29 vprašanj
- domene:
  1. pojasnjevanje
  2. uslužnost
  3. tehnična kompetentnost
  4. fizične lastnosti

# Psihometrične lastnosti

- Zanesljivost (reliability):

Konsistentnost s katero instrument zbira informacije.

*Kvaliteta merjenja: zanesljivost merjenja pomeni dopustno stopnjo slučajnih napak v raziskovanju.*

- Veljavnost (validity):

*Pomen instrumenta ter rezultatov.*

*Ali test res meri tisto, čemur je namenjen? Kaj v resnici meri? Kaj rezultati pomenijo?*

# Psihometrične lastnosti

- Zanesljivost (reliability):
  - Test- retest
  - Interna konsistentnost (Internal consistency)
- Veljavnost (validity):
  - Vsebinska veljavnost (content validity)
  - Konstruktna veljavnost (construct validity)
  - Kriterijska veljavnost (criterion validity)



# Zanesljivost (*Reliability*)

- Konsistentnost s katero instrument zbira informacije.
  - Tehnična natančnost- kvaliteta merjenja
  - Kvantitativna merila
  - Zaželeni koeficienti  $> 0,7$
1. Časovna konsistentnost- retestna zanesljivost (test-retest)
    - stabilnost (nespremenjeni pogoji- dinamičnost QoL)
    - Pearsonov  $r$
  2. Interna konsistentnost (notranja skladnost)
    - homogenost domene ali dimenzije
    - prostost naključnih napak
    - alfa koeficient (Cronbachov alfa)

# Vsebinska veljavnost (*Content validity*)

Kako dobro uporabljena vprašanja zrcalijo merske cilje.

Test ima vsebinsko veljavnost do te mere, do katere predstavlja tiste konceptualne vsebine, za merjenje katerih je sestavljen.

Zagotavlja, da je dokument:

- razumljiv
- kompleten
- ustrezen

v smislu:

- posameznih postavk (vsebino, ki jo pokrivajo)
- formuliranja besedila
- uporabljenih skal
- oblikovanja (formata)

# Razvidna veljavnost (*Face validity*)

- Uporaba kvalitativnih metod npr.: intervju bolnikov ( $n \approx 10$ )
- Relevantnost za bolnikovo izkušnjo?
- Razumevanje in motivacija.
- Irelevantne postavke npr.: shizofreniki- kako so zadovoljni s svojim zakonom?

*Vsebinska veljavnost: strokovnjaki ocenijo stopnjo do katere vprašanje merijo, kar naj bi merila.*

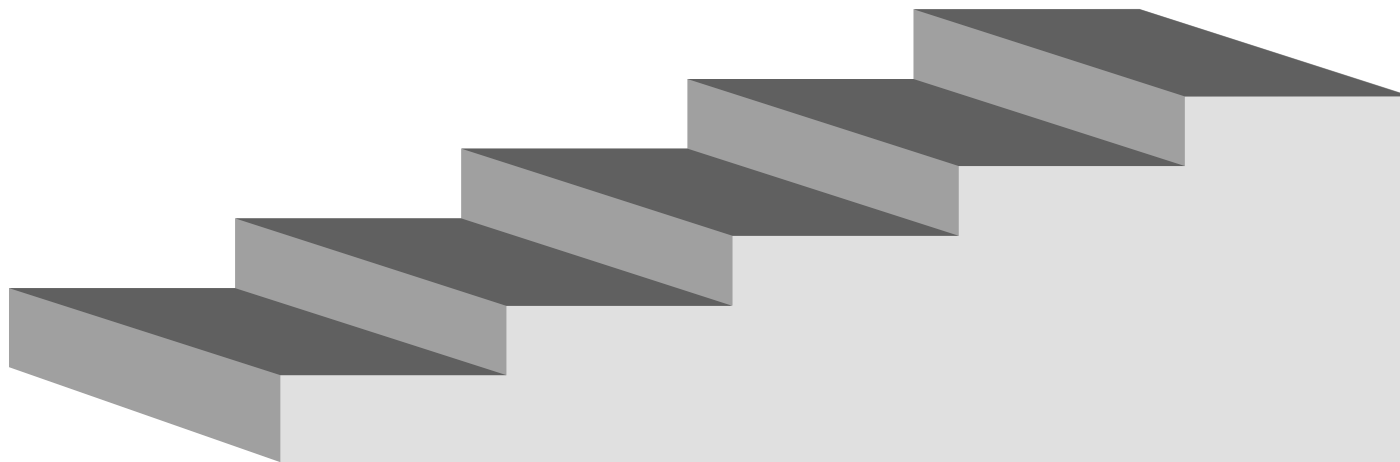
# Konstruktna veljavnost (*Construct validity*)

- Kaj test v resnici meri? Kvantitativna lastnost- vendar ni enostavnega statističnega merila
- Temelji na dveh vrstah predpostavk:
  - Spremenljivke, ki merijo isti konstrukt, med seboj visoko korelirajo
  - Če spremenljivke, ki merijo isti konstrukt, korelirajo s spremenljivkami, ki merijo drug konstrukt, se to zgodi zato, ker sami konstrukti korelirajo med seboj.
- Koreliranje z drugimi preizkušenimi vprašalniki procedure, ki merijo isti konstrukt npr.: mentalno zdravje
- Potrditvena faktorska analiza: posamezne postavke vpr. se morajo grupirati v skladu s teoretičnimi koncepti.

# Kriterijska veljavnost (*Criterion validity*)

- Skladnost s fenomenom, ki ga opisuje (npr.: selekcioniranje dijakov (kriterij)- uspešnost na FFA)
- Ujemanje nove mere z zlatim standardom- ustrezno opisuje fenomen
- Pri QoL- ni zlatih standardov (QoL = konstrukt!)
- Ujemanje:
  - Dobro dokumentirani HRQoL merila npr.: SF-36
  - Nadomestni kazalci npr.: FEV<sub>1</sub> (astma)
- Moč diskriminacije:  
npr.: med simptomatskimi ter nesimptomatskimi primeri
- Sposobnost napovedovanja:  
npr.: hospitalizacija- rezultat instrumenta pod določeno vrednostjo

# Razvoj instrumenta



**Vsebinska  
veljavnost**

**Zanesljivost**

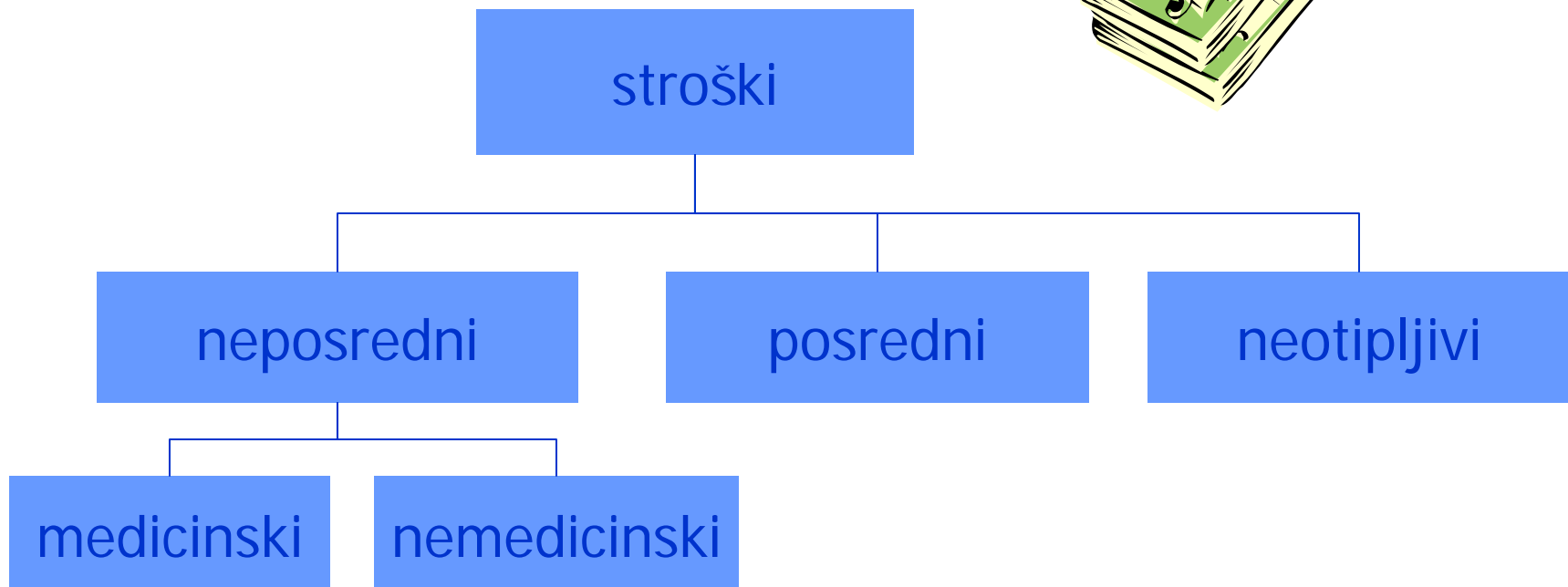
**Konstruktna  
veljavnost**

**Kriterijska  
veljavnost**

# Prevajanje

- Potrebno zagotoviti, da prevedeni vprašalnik meri enako kot originalni vprašalnik!

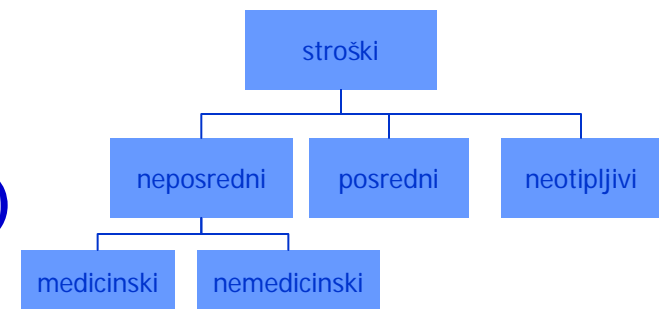
# Ekonomski izidi





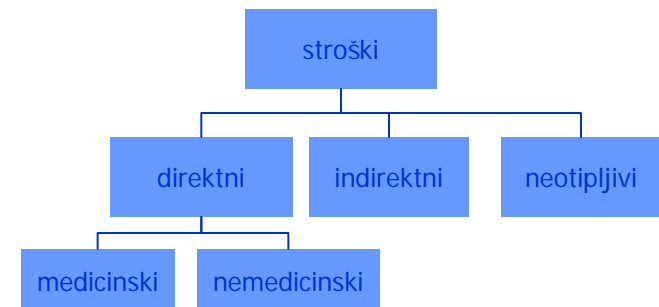
# Neposredni medicinski stroški

- Neposredni povezani z zdravstvenim stanjem ali zdravljenjem:
  - Hospitalizacija
  - Zdravstveni delavci
  - Diagnostika
  - Laboratorijski testi
  - Material
  - Zdravila (neželeni učinki)



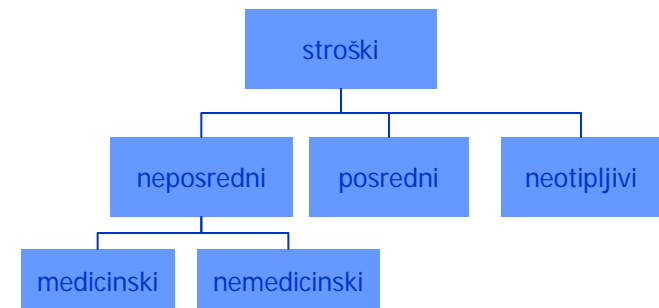
# Neposredni medicinski stroški

- Fiksni: se ne spreminjajo s količino storitev ali nudeno oskrbo
  - Stavba, pavšalni (overheads)
- Variabilni- spremenljivi:
  - Zdravila, testi, materiali
  - Honorar za storitve



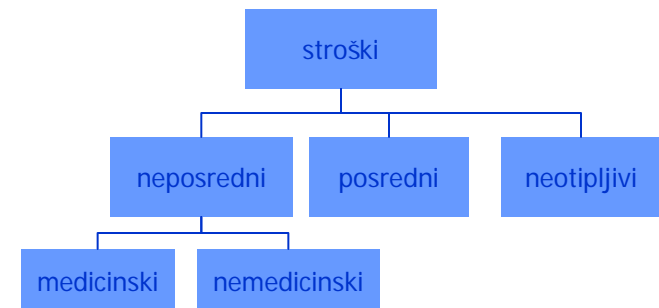
# Neposredni nemedicinski stroški

- Nemedicinski stroški, ki so posledica bolezni, vendar ne vključujejo stroškov medicinskega materiala ali storitev
  - Prevoz na pregled
  - Posebna hrana
  - Skrbnik



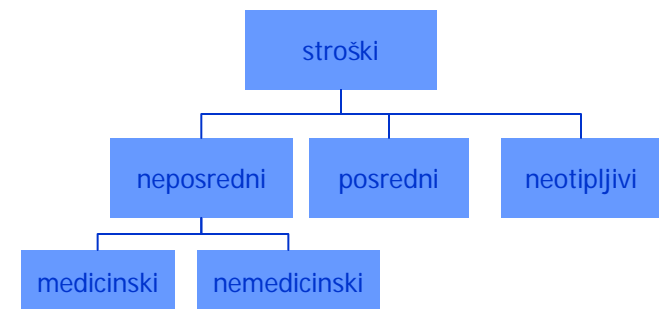
# Posredni stroški

- Stroški zaradi zmanjšane ali izgubljene produktivnosti, kot posledica bolezni ali zdravljenja
  - Bolniški stalež- dnevi brez dela (bolnika, skrbnika)
  - Zmanjša produktivnost na delu
  - Invalidnost
  - Zgodnja upokožitev
  - Prezgodnja smrt



# Neotipljivi stroški (intangibles)

- “Stroški”, ki jih pripišemo trpljenju zaradi bolezni ali zdravljenja
  - Bolečina
  - Trpljenje bolnika in svojcev
  - Čustvena prizadetost zaradi bolezni



# Vidiki študije (perspektive)

- Bolnik
- Zdravstveni delavec
- Plačnik (npr.: zavarovalnica, bolnišnica, delodajalci)
- Družba (država)
- ...

# Farmakoekonomika

- Farmakoekonomika identificira, meri in primerja stroške različnih terapij z zdravili v povezavi s kliničnimi oz. humanističnimi izidi
- Cilj: optimalna uporaba virov

# Delno vrednotenje

- Analiza kliničnih ali humanističnih izidov (npr. kakovost življenja)
- Analiza stroškov (Cost Analysis)

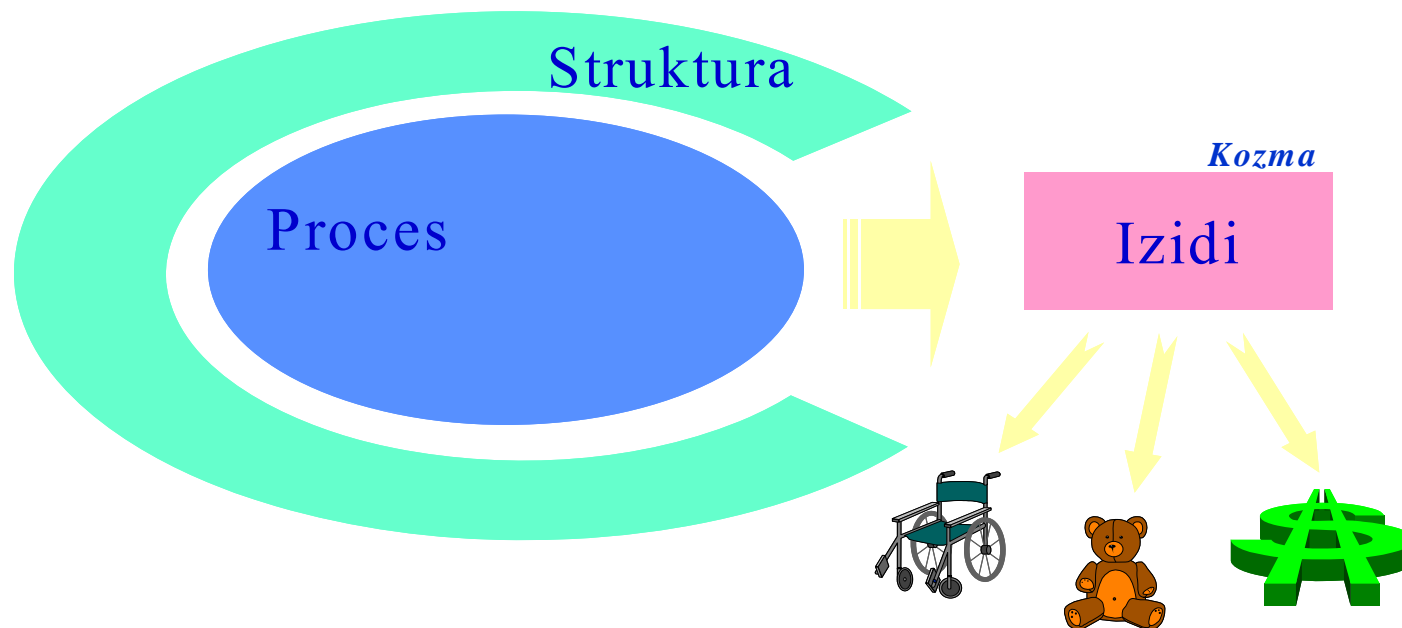


# Celostno vrednotenje

- Analiza zmanjševanja stroškov  
Cost-minimisation Analysis
- Analiza stroškovne učinkovitosti  
Cost-effectiveness Analysis
- Analiza stroškovne uporabnosti  
Cost-utility Analysis
- Analiza stroškovne koristnosti  
Cost-benefit Analysis

# Raziskave tudi v lekarniški in drugi zdravstveni praksi?

Farmacevstka skrb (Hepler- Strand): odgovorno zagotavljanje zdravljenja z zdravili z namenom doseganja definitivnih izidov, ki izboljšajo bolnikovo kakovost življenja.



# Harmonija izidov

Klinični izidi

Humanistični izidi

Ekonomski izidi



biomedicina



biopsihosociologija



potrošnja

