

Terapijski izidi

doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo

Zdravje

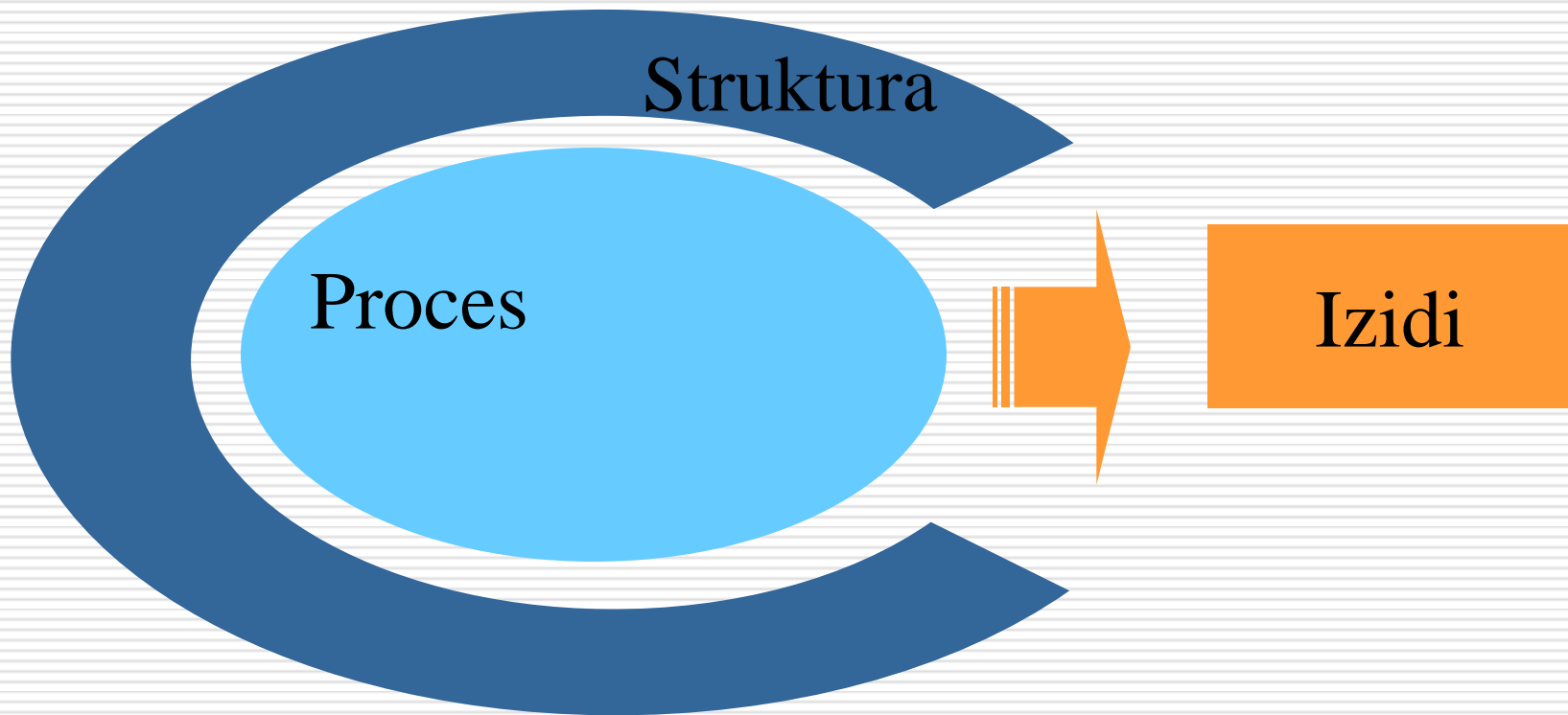
- SZO, 1948
 - Zdravje ni samo odsotnost bolezni, temveč stanje popolnega fizičnega, mentalnega ter socialnega blagostanja.
-



Ljudje bodo zdravi, če...

- 1950-1960: Struktura- "..., če zgradimo dovolj bolnišnic"
 - 1970-1985: Proces- "..., če bomo imeli ustrezno zdravstveno politiko ter postopke"
 - 1985- danes: Izidi- "..., če dokažemo vpliv intervencij na zdravje"
-

Donabedianov model



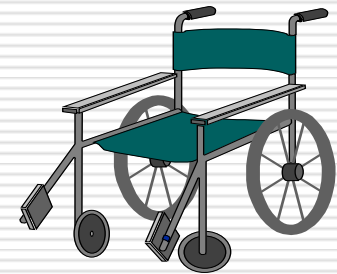
Raziskave "terapijskih" izidov (ang. outcomes research)

- Identificirati, meriti in vrednotiti izide "intervencij" v zdravstvu.

 - Terapijski izidi (ECHO model, Kozma):
 - Klinični izidi (Clinical Outcomes)
 - Humanistični izidi (Humanistic Outcomes)
 - Ekonomski izidi (Economical Outcomes)
-

Klinični izidi

- Klinične posledice bolezni oz. zdravljenja
 - Smrt
 - Invalidnost
 - Bolehnost
 - Zlom
 - Vnetje
 - Možganska kap
 - Srčni infarkt
 - ...



Učinkovitost : zmogljivost zdravil

nadzor pred utrženjem
“predmarketinški nadzor”

nadzor po utrženju zdravila
“postmarketinški nadzor”

učinkovitost (efficacy):

“zmogljivost” (effectiveness)

primarna učinkovitost

sekundarna učinkovitost

normal patient population

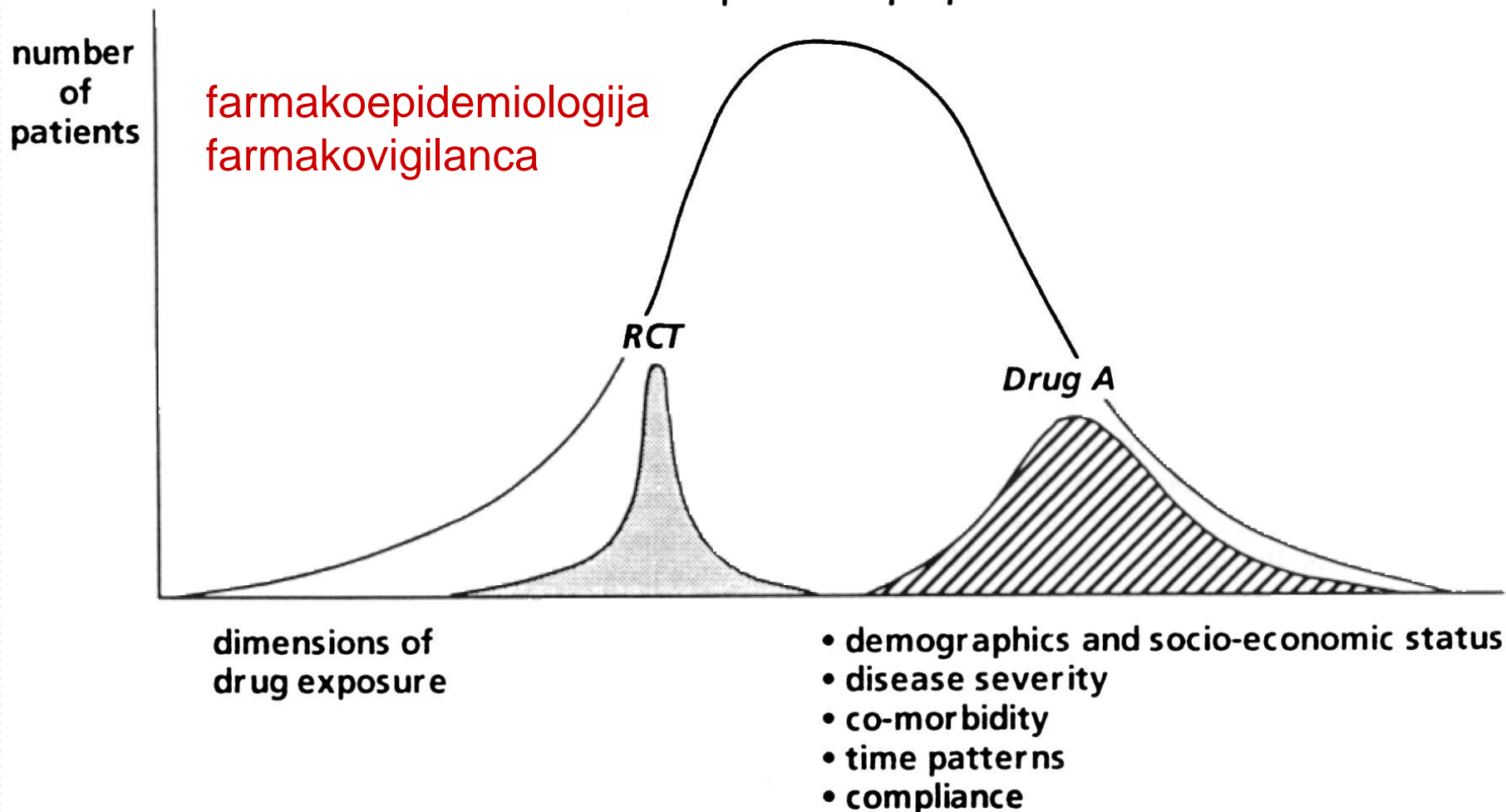


FIG. 1. Distribution of several dimensions in a normal patient population, in an RCT population, and in patients receiving Drug A.

RCT: randomizirana kontrolirana klinična raziskava (ang. Randomized Controlled Trial)

Nadomestni kazalci oz. izidi

(ang. surrogate markers / surrogate endpoints)

- Laboratorijske vrednosti ali fizične manifestacije bolezni npr.: krvni tlak ter LDL holesterol
 - Namen:
 - 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

\propto

Imunska funkcija- št. CD4+ limfocitov

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

Bolniki in zdravstveni delavci?

- Ali potencialno zavajajoč NK?
 - 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 zavajajoča.
-

Antiaritmična terapija

- Po miokardnem infarktu:
 - zgodnji ventrikularni utripi $\uparrow \Rightarrow$ nenadna smrt
 - Logično ukrepanje?!
 - Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (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 NK!

- Validiranje nadomestnih kazalcev

 - Lahko OK- odvisno od uporabe:
 - Začetne faze razvoja zdravil
 - Spremljanje bolnikov
 - Signal za bolj definirane diagnostične študije
-

Razširjenost (prevalenca) in pojavnost (incidenca)

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

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

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

ARR

- ang. Absolute Risk Reduction
- Absolutno zmanjšanje tveganja
- Razlika v tveganju med dvema skupinama npr. med kontrolno in eksperimentalno skupino

$$ARR = p1 - p2$$

RR

- ang. Relative Risk or Risk Ratio
- Relativno tveganje
- Razmerje v tveganju med dvema skupinama

$$RR = \frac{p_1}{p_2}$$

RRR

- ang. Relative Risk Reduction
- Relativno zmanjšanje tveganja
- Delež zmanjšanja tveganja med dvema skupinama glede na kontrolno skupino

$$RRR = \frac{p_1 - p_2}{p_1}$$

Tveganje, obeti ter razmerja

Relativno tveganje
ang. Relative Risk

$$RR = \frac{p_1}{p_2}$$

Razmerje obetov
ang. Odds Ratio

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}}$$

Povezava med razmerjem obetov ter relativnim tveganjem:

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}} = \frac{p_1}{p_2} \times \frac{1-p_2}{1-p_1} = RR \times \frac{1-p_2}{1-p_1}$$



TITANIC

www.titanicmovie.com

Tveganje, obeti ter razmerja

$$p_1 = \frac{n_{11}}{n_{1+}} = \frac{1364}{1731} = 0,79$$

Spol	Izid		Skupaj
	Smrt	Preživetje	
Moški	$n_{11}=1364$	$n_{12}=367$	$n_{1+}=1731$
Ženski	$n_{21}=126$	$n_{22}=344$	$n_{2+}=470$
Skupaj	$n_{+1}=1490$	$n_{+2}=711$	$n=2201$

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}} = \frac{\frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{12}/n_{1+}}}{\frac{n_{21}/n_{2+}}{n_{22}/n_{2+}}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

$$\theta_m = \frac{\frac{n_{11}}{n_{21}}}{\frac{n_{12}}{n_{22}}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

NNT

- ang. Number Needed to Treat
- Potrebno število zdravljenih bolnikov
- Število pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo en neželjeni izidi.

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

ARI

- ang. Absolute Risk Increase
- Absolutno zvečanje tveganja
- Razlika v tveganju med dvema skupinami
npr. med eksperimentalno in kontrolno skupino.

$$ARI = p_1 - p_2$$

NNH

- ang. Number Needed to Harm
- Število pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da pride do enega neželenega izida.

$$NNH = \frac{1}{ARI}$$

Humanistični izidi

- ❑ Z zdravjem povezana kakovost življenja
- ❑ Zadovoljstvo bolnikov



Kakovost življenja

- Z zdravjem povezana kakovost življenja (HQoL)
 - Koncept več dimenzij
 - 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)
 - EUROQoI (EQ- 5D)
 - SF- 36
 - ...
-

Npr. 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, 8 domen
 - 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)
 - Domene:
 - Simptomi
 - Onemogočena aktivnost
 - Emocionalno delovanje
 - Vplivi iz okolja
-

Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo zdravstvenih storitev:

- Najpogostejše 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.
-

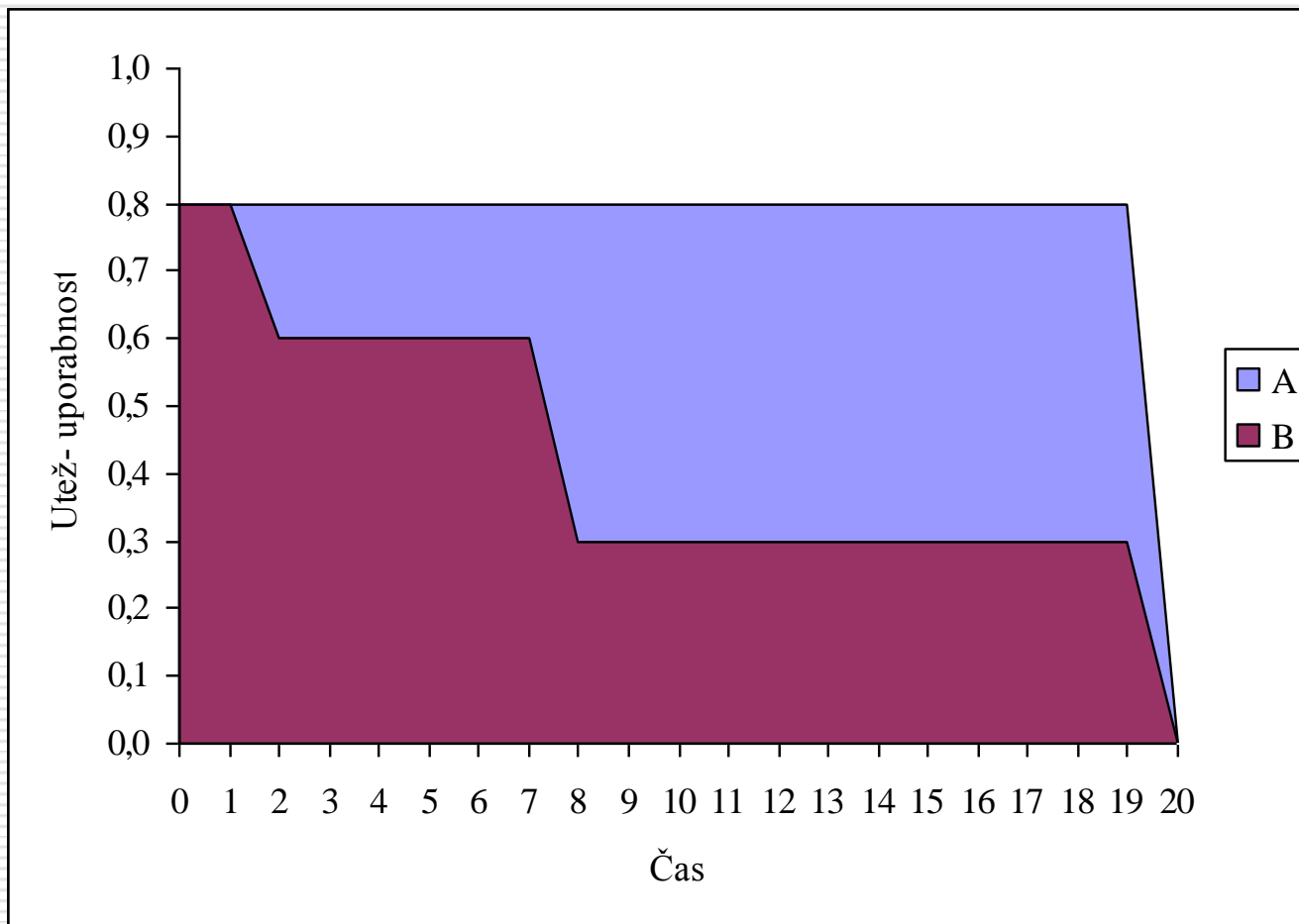
Quality-Adjusted Life Year (QALY)

- ❑ "Leta zdravstveno kakovostnega življenja"
 - ❑ QALY upošteva tako kvantiteto kot kvaliteto življenja.
 - ❑ Je zmnožek med pričakovano življenjsko dobo in kakovostjo preostalega življenja.
 - ❑ Indeks, ki omogoča primerjavo strategij zdravljenja med različnimi področji zdravstva in tudi izven zdravstva.
-

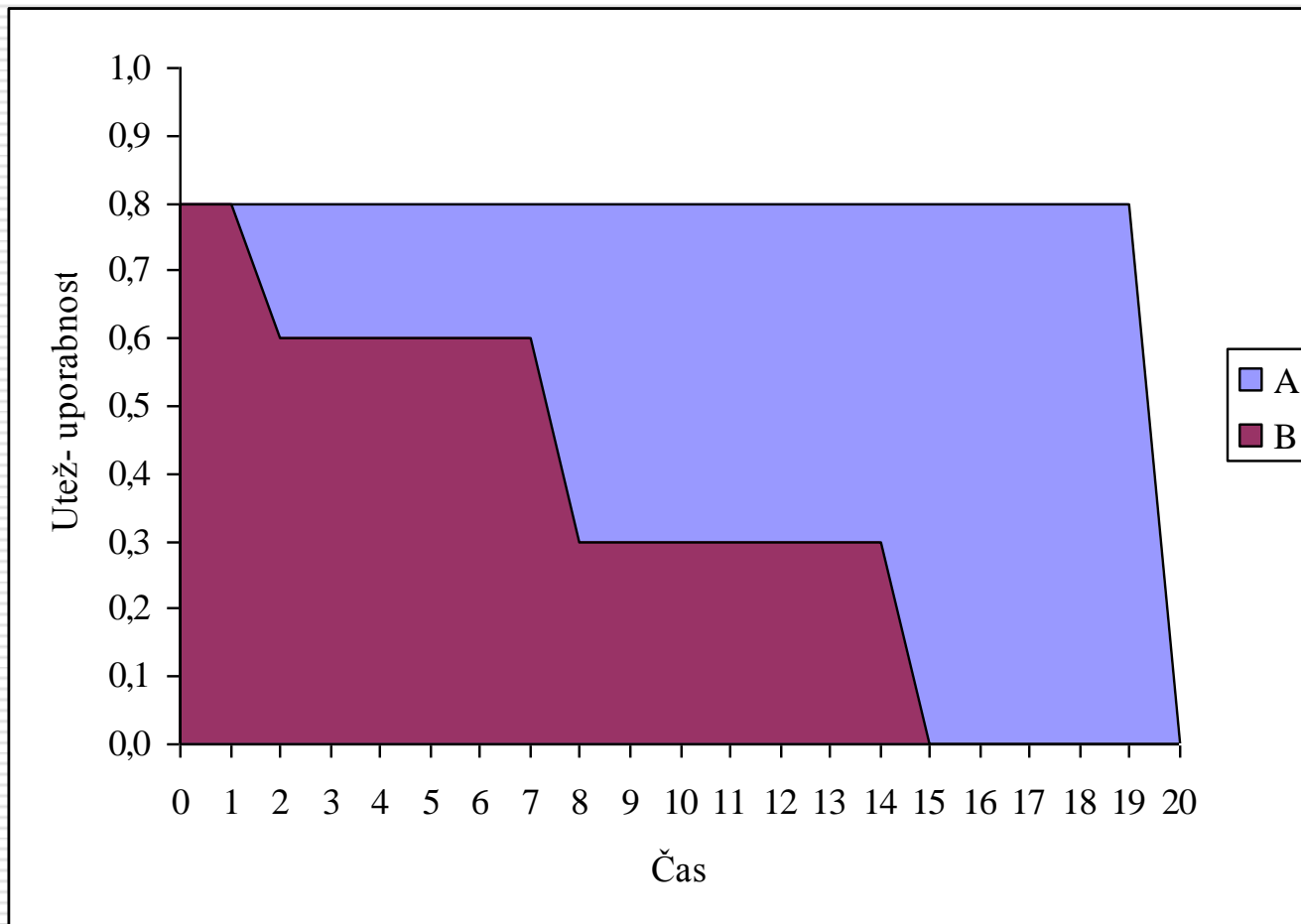
Kakovost življenja v danem trenutku- uporabnost (ang. utility)



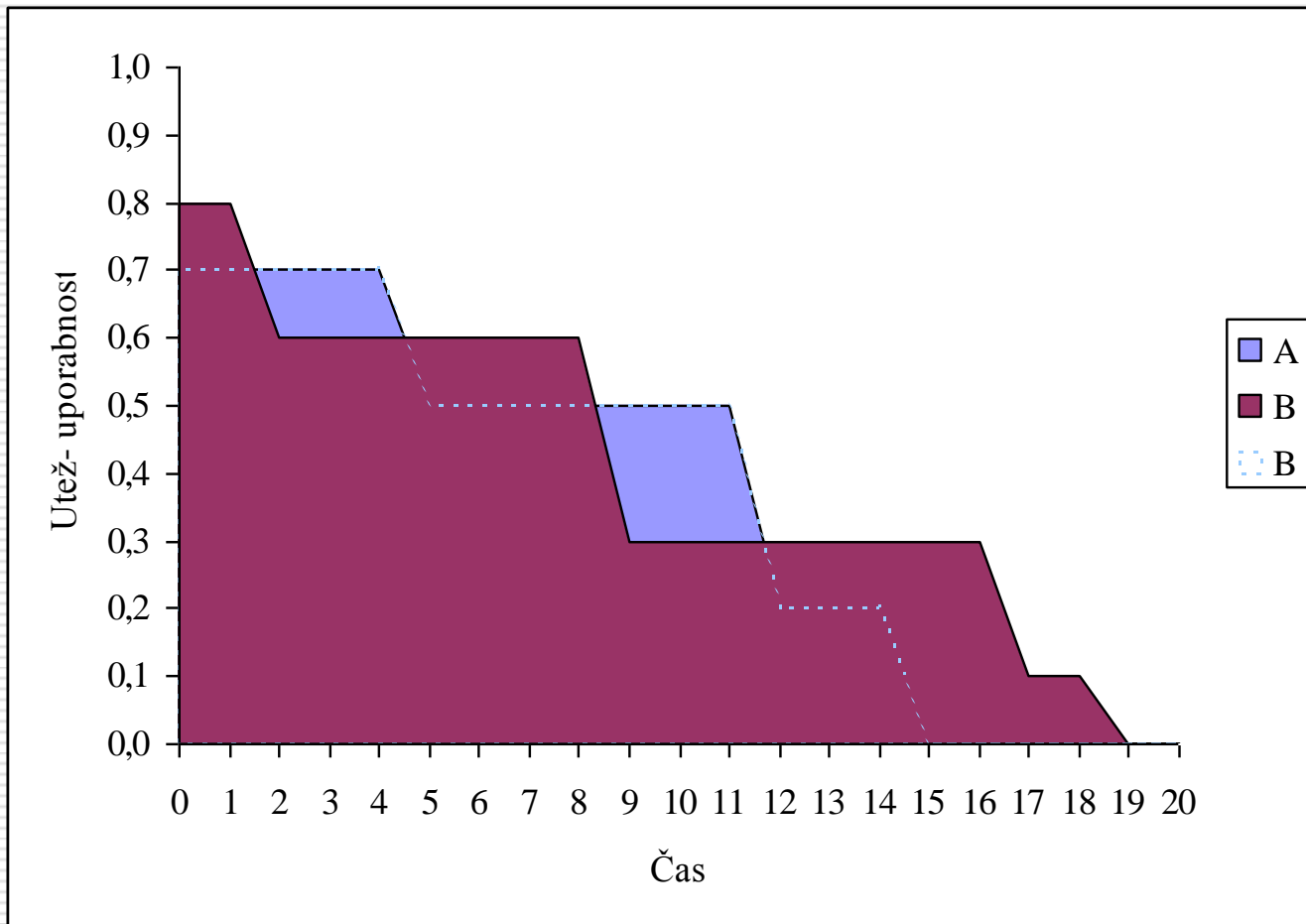
QALY



QALY



QALY



Relacija "z zdravjem povezane kakovosti življenja" in uporabnosti

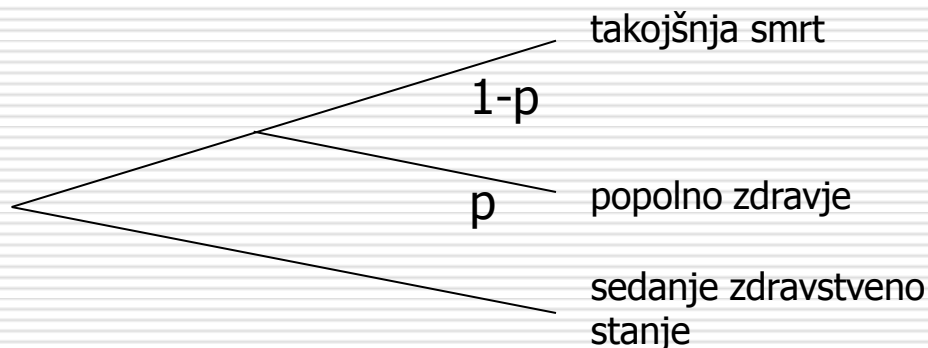
- Z zdravjem povezano kakovost življenja ima več dimenzij (npr. fizična, mentalna, kognitivna, družbena funkcionalnost, bolečina itd.) in instrumenti za merjenje kakovosti življenja imajo v splošnem večje število domen, ki predstavljajo posamezne dimenzije.
 - Uporabnost skuša zajeti z zdravjem povezano kakovost življenja v en indeks, ki naj bi predstavljal preferenco do vseh dimenzij v celoti.
-

Neposredni načini določanja uteži uporabnosti

- "Standard gamble"
 - "Time trade-off"
 - "Rating scale"
-

“Standard gamble”:

- Klasična metoda merjenja uporabnosti v ekonomiji
- Izbira med gotovim preživetjem določen čas v nekem zdravstvenem stanju in tveganjem med preživetjem istega obdobja v popolnoma zdravem stanju na eni strani in takojšnjo smrtjo na drugi.
- Spreminja se verjetnost za preživetje v popolnoma zdravem stanju, dokler posameznik nima preference do posamezne alternative. Ta verjetnost določa vrednost uporabnosti (utility)



“Time trade-off”

- Enostavnejša alternativa “standard gamble” metodi.
 - Posameznik izbira med alternativo, da preživi določen čas v sedanjem zdravstvenem stanju, ali pa izbere alternativo s krajšim časom preživetja v popolno zdravem stanju.
 - Spreminja se trajanje časa preživetja v popolno zdravem stanju, dokler posameznik nima preference do katere od alternativ.
-

“Rating scale”

- ❑ Na skali od 0 do 100 posameznik označi položaj določenega zdravstvenega stanja.
 - ❑ Položaj 70 pomeni uporabnost 0,7.
 - ❑ Ne vključuje negotovosti
 - ❑ Študije pokazale, da isti posamezniki s to metodo dodelijo različne vrednosti istemu zdravstvenemu stanju.
-

Posredni načini določanja uteži uporabnosti

- Prednosti: hiter in enostaven zajem podatkov
 - Vprašalniki **Euro-Qol 5-D**, **Heath Utility Index 1,2,3** ter **SF-6D** imajo povezavo z uporabnostjo in jih zato lahko uporabimo v ekonomskih analizah, vendar je problem občutljivost pri specifičnih boleznih in razlikah med posameznimi zdravili
 - Za specifične vprašalnike zaenkrat še ne obstaja povezava z uporabnostjo, ker še ni razvit algoritem, ki bi na ustrezen način prevedel točke iz posameznih domen v preferenco do zdravstvenega stanja.
-

EQ-5D

- ❑ Euro-Qol 5-D
 - ❑ <http://www.euroqol.org/>
 - ❑ 5 dimenzij
 - ❑ vsaka dimenzija ima 3 nivoje (brez težav, nekaj težav, velike težave)
 - ❑ 243 stanj + stanje smrti in nezavesti (skupaj 245 stanj)
-

EQ-5D

POKRETNOST

Pri hoji nimam nobenih težav.

Pri hoji imam nekaj težav.

Priklenjen-a sem na posteljo.

SKRB ZASE

Zase poskrbim brez težav.

Pri umivanju ali oblačenju imam nekaj težav.

Ne morem se sam-a umivati ali oblačiti.

VSAKDANJE AKTIVNOSTI (*npr. delo, študij, gospodinjska dela, družina, prosti čas*)

Vsakdanje aktivnosti mi ne povzročajo težav.

Vsakdanje aktivnosti opravljam z nekaj težavami.

Vsakdanjih aktivnosti nisem zmožen-na opravljati.

BOLEČINA/NEUGODJE

Ne čutim bolečin oz. nimam občutka neugodja.

Pestijo me zmerne bolečine ali občutki neugodja.

Čutim nevzdržne bolečine ali skrajno neugodje.

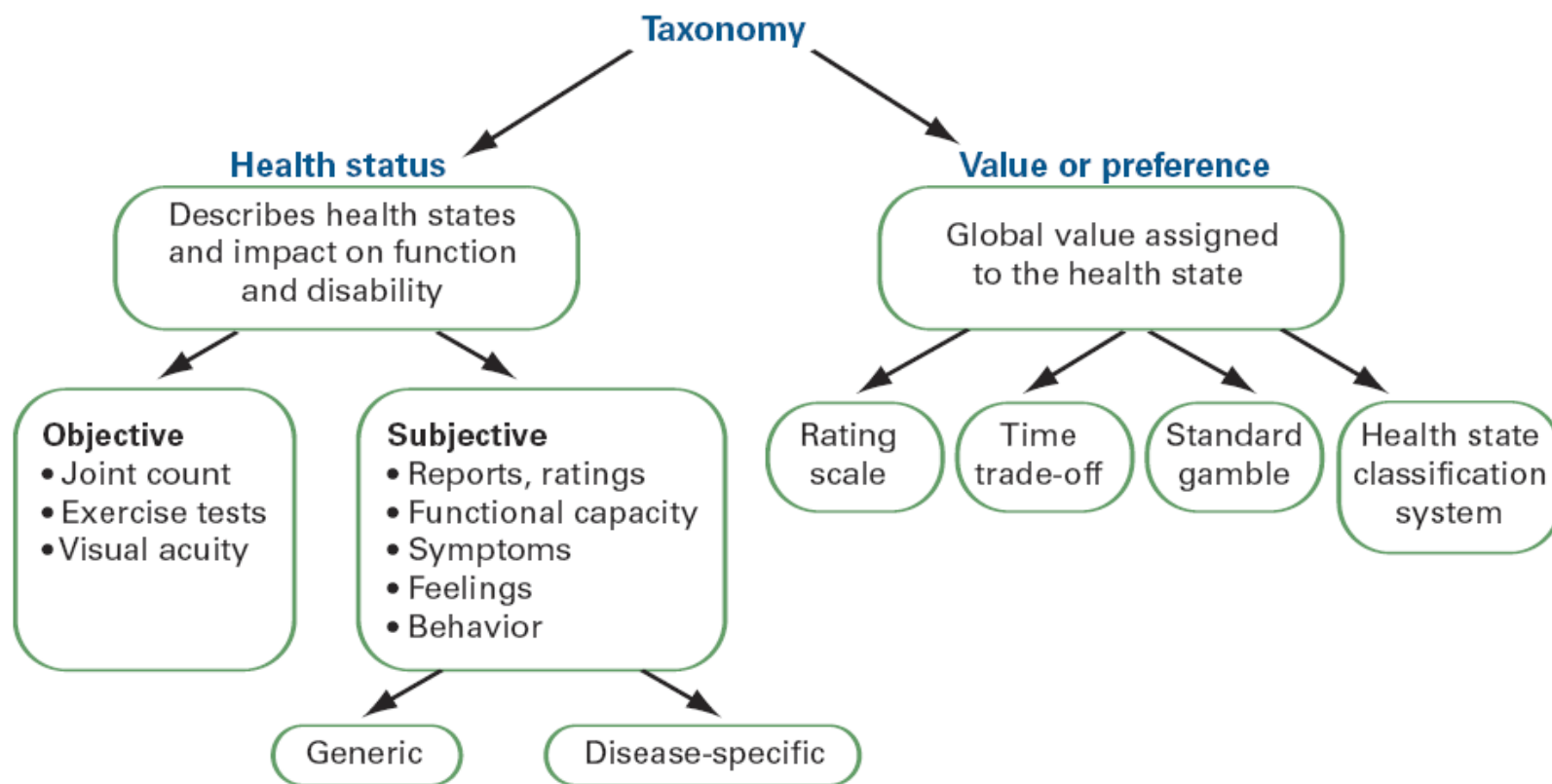
TESNOBA/DEPRESIJA

Nisem tesnoben-na ali depresiven-na.

Sem zmerno tesnoben-na ali depresiven-na.

Sem skrajno tesnoben-na ali depresiven-na.

Vrednotenje kakovosti življenja – povzetek metod



Psihometrične lastnosti vprašalnikov

- 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 vprašalnikov

Zanesljivost (reliability):

- Test- retest
- Interna konsistentnost (Internal consistency)

Veljavnost (validity):

- Vsebinska veljavnost (content validity)
 - Konstruktna veljavnost (construct validity)
 - Kriterijska veljavnost (criterion validity)
-

Zanesljivost

(ang. *reliability*)

- Konsistentnost s katero instrument zbira informacije.
- Tehnična natančnost- kvaliteta merjenja
- Kvantitativna merila
 - npr. 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

(ang. *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.
 - Strokovnjaki ocenijo stopnjo do katere vprašanje merijo, kar naj bi merila.
 - Zagotavlja, da je dokument:
 - razumljiv
 - kompleten
 - ustrezenv smislu:
 - posameznih postavk (vsebino, ki jo pokrivajo)
 - formuliranja besedila
 - uporabljenih skal
 - oblikovanja (formata)
-

Razvidna veljavnost

(ang. *face validity*)

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

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

Konstruktna veljavnost

(ang. *construct validity*)

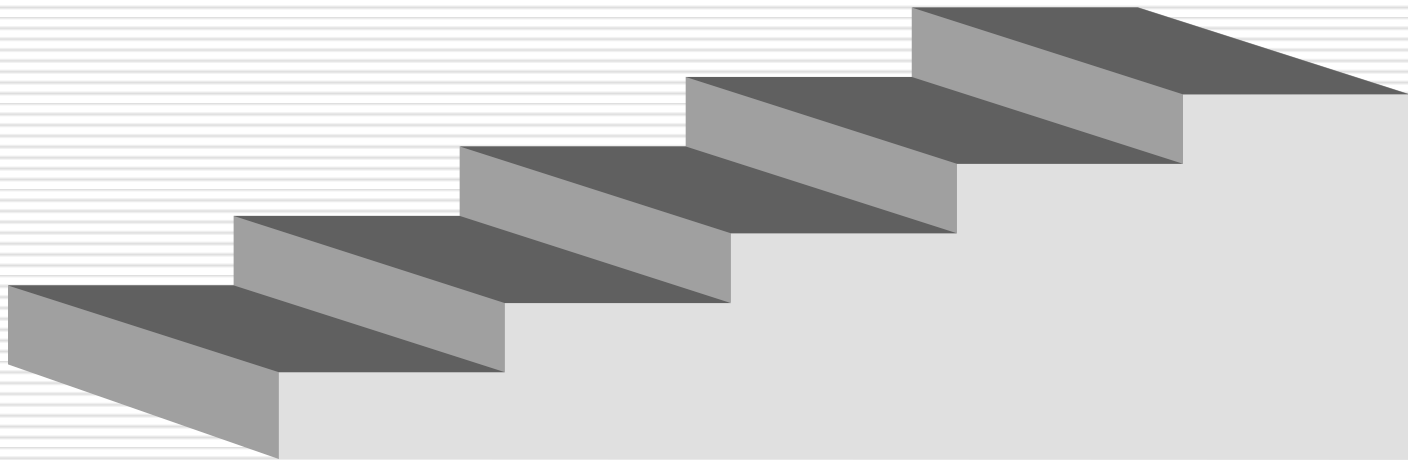
- Kaj test v resnici meri? Kvantitativna lastnost- vendar ni enostavnega statističnega merila
 - Temelji na dveh vrstah predpostavk:
 - Spremenljivke, ki merijo isti konstrukt, med seboj visoko korelirajo
 - Če spremenljivke, ki merijo isti konstrukt, korelirajo s spremenljivkami, ki merijo drug konstrukt, 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-vprašanja se morajo grupirati v skladu s teoretičnimi koncepti.
-

Kriterijska veljavnost

(ang. criterion validity)

- Skladnost s fenomenom, ki ga opisuje (npr.: selekcioniranje dijakov (kriterij)- uspešnost na fakulteti)
 - 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.: FEV₁ (astma)
 - Moč diskriminacije: npr.: med simptomatskimi ter nesimptomatskimi primeri
 - Sposobnost napovedovanja: npr.: hospitalizacija-rezultat instrumenta pod določeno vrednostjo
-

Razvoj instrumenta



**Vsebinska
veljavnost**

Zanesljivost

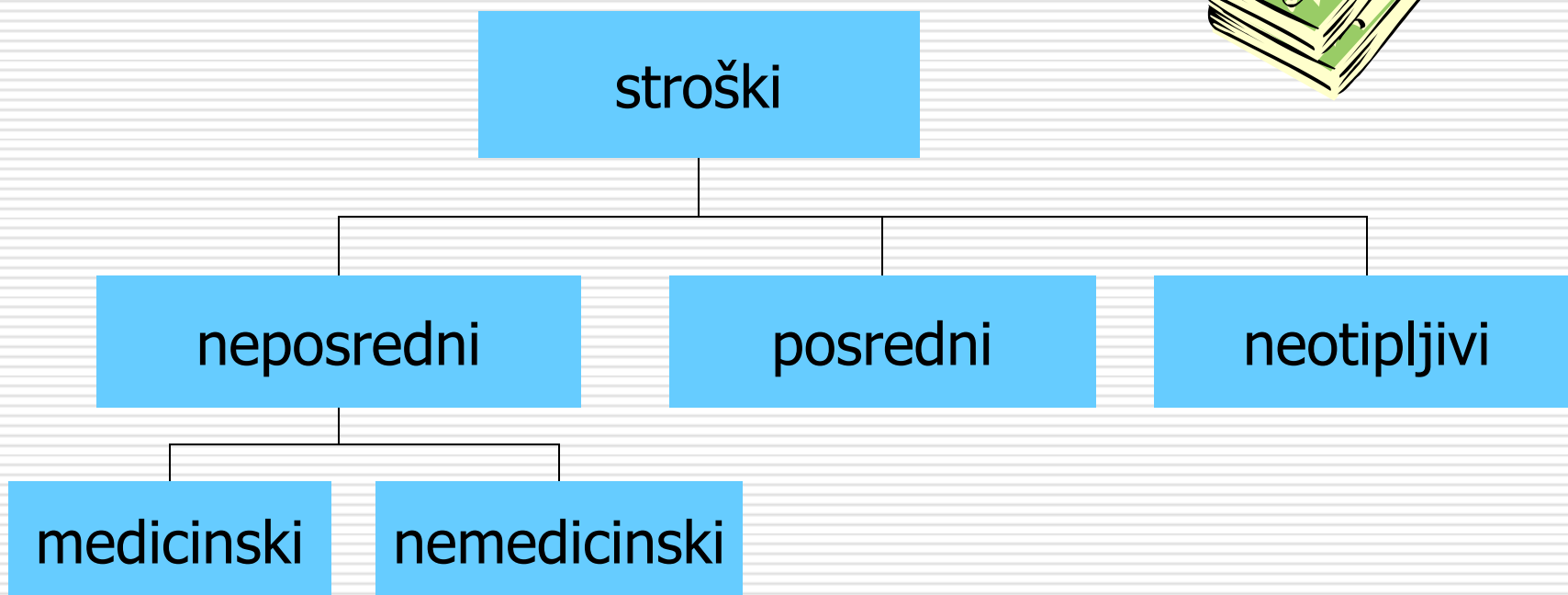
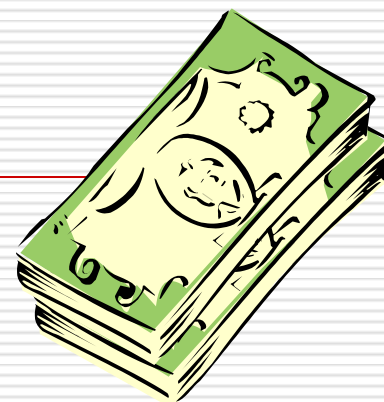
**Konstruktna
veljavnost**

**Kriterijska
veljavnost**

Prevajanje

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

Ekonomski izidi

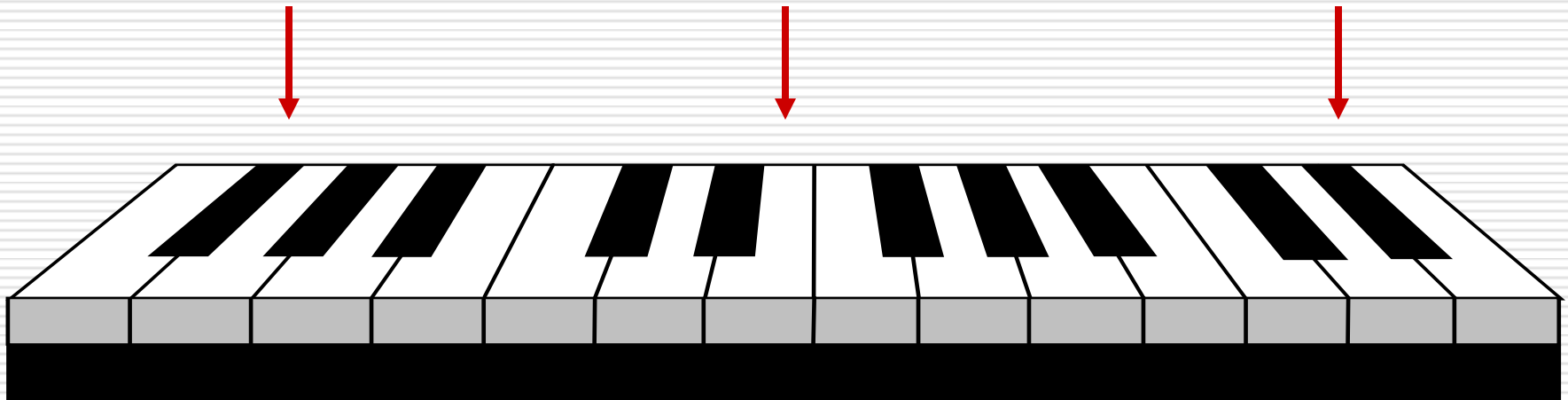


Harmonija izidov

Klinični izidi

Humanistični izidi

Ekonomski izidi



biomedicina



biopsihosociologija



potrošnja

