

"QUALITÀ DELLA VITA" DEL PAZIENTE: OUTCOME PER UNA MIGLIORE VALUTAZIONE DI STRATEGIE TERAPEUTICHE.

Seminario presso l'Istituto Superiore di Sanità

Maurizio Massella, Raffaella Bucciardini, Vincenzo Fragola
Dipartimento del Farmaco, ISS

RIASSUNTO - La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è un outcome "paziente-centrato", ossia basato sulla percezione soggettiva, da parte del paziente, del proprio stato di salute. Esso consente una descrizione dello stato di salute del paziente sulla base di valutazioni autoriportate. I criteri di assegnazione di un "valore" allo stato di salute, in funzione delle preferenze del paziente, definiscono invece il concetto farmacoeconomico di "utilità". La valutazione della HRQoL, ormai ampiamente riconosciuta come un necessario *end-point* per una corretta conoscenza dello stato di salute dell'individuo, generalmente è realizzata attraverso questionari rispondenti a tre requisiti psicometrici fondamentali: attendibilità, validità e responsività. Tra gli strumenti di indagine utilizzati per la misurazione della HRQoL delle persone con infezione da HIV, il questionario ISSQoL è quello di più recente costruzione. Il suo sviluppo è avvenuto nell'ambito di uno specifico progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ad opera di un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da ricercatori esperti nel settore (ISS e non) e da persone con infezione da HIV.

Parole chiave: ISSQoL, qualità della vita, farmacoeconomia, HIV

SUMMARY - (*Patient's "Quality of Life": an essential outcome for a better evaluation of therapeutic interventions for both clinical and practical research*) - Health related quality of life (HRQoL) is a "patient-centred" outcome, based on the patient's subjective perception of his own health status, allowing the description of the patient's health status on the basis of self-reported evaluations. A "value" assignment to the health status according to the patient's preferences, may be considered as an economic evaluation. HRQoL evaluations are performed by means of specific questionnaires constructed and validated according to psychometric procedures, that are previously tested on the basis of their reliability, validity and responsiveness requirements. ISSQoL is a disease-specific questionnaire to evaluate HRQoL of persons with HIV infection. The ISSQoL project, coordinated by Istituto Superiore di Sanità, has been carried out by a working-group constituted by HIV researchers (multidisciplinary professional profiles) as well as HIV-infected persons.

Keywords: ISSQoL, Quality of Life, pharmacoeconomy, HIV

r.bucciardini@iss.it

Introduzione

La valutazione dell'efficacia di un farmaco si basa su misurazioni di outcome che si distinguono in medico-centrati e paziente-centrati. Il punto di vista del paziente, che esprime la percezione del proprio stato di salute, è necessario per la conoscenza complessiva di una strategia terapeutica.

La qualità della vita (QdV) è un concetto astratto che dipende da due macro-aree. La prima è strettamente correlata alla salute (Health Related Quality of Life-HRQoL), composta da tre principali dimensioni: benessere fisico, benessere mentale e funzione sociale; la seconda area è composta da dimensioni non direttamente correlate alla salute quali: personale-individuale, personale-sociale, ambiente naturale-sociale.

L'obiettivo del seminario "Qualità della vita del paziente: outcome necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica", svoltosi il 14 dicembre 2005 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è stato quello di evidenziare come le valutazioni dell'HRQoL siano un outcome necessario nelle sperimentazioni scientifiche e nella pratica clinica. Le relazioni del seminario hanno fatto principalmente riferimento alla popolazione affetta da HIV.

Qualità della vita e terapia antiretrovirale

Uno dei primi studi più significativi sulla valutazione dell'HRQoL nei pazienti che assumevano la terapia antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV è stato pubblicato nel 1994(1). L'obiettivo dello studio era di valutare la HRQoL ►

nei pazienti asintomatici e con $CD4 < 500$, in terapia con la zidovudina o il placebo. I risultati dello studio hanno dimostrato una riduzione della qualità della vita nei pazienti in trattamento con la zidovudina, evidenziando come l'incremento della qualità della vita, associato ad una riduzione della progressione della malattia, sia equiparabile alla riduzione della qualità della vita dovuta agli effetti collaterali seri causati dalla zidovudina.

Un altro studio che ha fornito interessanti risultati, pubblicato nel 2000 (2), aveva come obiettivo la valutazione dell'HRQoL in due gruppi di pazienti in trattamento con AZT/ddI o con AZT/ddI/NVP. I risultati dello studio hanno dimostrato che la tripla combinazione è risultata superiore nei parametri virologici/immunologici ma non nella valutazione della qualità della vita. Dallo studio è quindi emerso che la valutazione della qualità della vita fornisce importanti informazioni sia al medico sia al paziente per una migliore e consapevole scelta terapeutica. Altri studi hanno dimostrato che la misurazione dell'HRQoL è significativamente predittiva di outcome quale, ad esempio, l'aderenza allo schema terapeutico. Da un lavoro pubblicato nel 2004 (3) si evince che le dimensioni dell'HRQoL sono strettamente associate ai livelli di aderenza alla terapia.

Nell'attuale contesto scientifico il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute ha assunto un ruolo fondamentale ed è indicato nelle linee guida internazionali (4) come uno degli obiettivi fondamentali della terapia antiretrovirale.

Concetti base per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute

Le misurazioni dell'HRQoL sono effettuate mediante l'utilizzo di questionari con precisi requisiti psicometrici. Innanzitutto un questionario di valutazione della qualità della vita dovrebbe essere rispondente ai seguenti scopi: discriminativo, va-



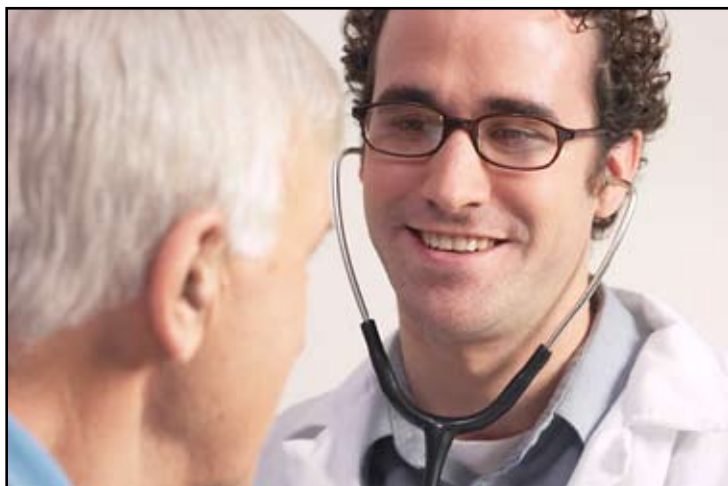
Logo "Quality of life"

lutativo e predittivo. Un questionario si definisce discriminativo quando è in grado di distinguere diversi livelli di qualità della vita all'interno di individui e gruppi; predittivo quando è in grado di distinguere diversi livelli di qualità della vita all'interno di gruppi noti; infine, si considera valutativo quando è in grado di catturare un cambiamento che si verifica in un individuo/i in un arco temporale.

I questionari di valutazione dell'HRQoL si distinguono in generici e specifici. Uno strumento generico può essere somministrato a popolazioni con diverse caratteristiche e patologie e permette di confrontare realtà diverse all'interno di un programma sanitario. Un questionario generico, nonostante la sua versatilità, ha lo svantaggio di non poter essere applicato a specifiche patologie. Uno strumento specifico è utilizzato per misurare la qualità della vita di specifiche popolazioni di pazienti affetti da una specifica malattia. La specificità dello strumento limita la sua versatilità.

I questionari sono strutturati in dimensioni (scale), ognuna delle quali è formata da domande (item) alle quali sono associate diverse tipologie di risposta (si/no, scala analogica, scala Likert). Il formato di risposta di tipo dicotomico "si/no" è molto pratico ma non coglie la gradualità di una risposta. La VAS (Visual Analogical Scale) è una misura continua che varia tra 0 e 100. Il punteggio 100 corrisponde al migliore stato di salute possibile, il punteggio 0 a quello peggiore. La VAS è una tipologia di risposta molto precisa nel valutare lo stato di salute e sensibile ai cambiamenti ma le modalità di compilazione possono risultare difficilmente interpretabili. La scala tipo Likert costituisce un buon compromesso tra precisione e semplicità d'uso. Ad ogni domanda sono associate almeno cinque risposte alternative (esempio: molto spesso, spesso, a volte, quasi mai, mai).

Secondo la teoria psicometrica uno strumento di misurazione deve essere valido, attendibile e responsivo (5). L'attendibilità è il grado in cui l'applicazione dello strumento ripetuta in tempi diversi e nelle stesse condizioni riproduce gli stessi risultati. La validità è il grado in cui lo strumento misura effettivamente la caratteristica che pretende di misurare. La responsività dello strumento riguarda la capacità del questionario di percepire un reale cambiamento del paziente in relazione alla progressione della malattia o alla terapia.



ISSQoL: un questionario specifico per l'infezione da HIV

La necessità di costruire un nuovo questionario di valutazione della qualità della vita per le persone che vivono con l'infezione da HIV nell'era HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) è stata motivata dalle seguenti constatazioni: assenza in letteratura di questionari realizzati da un gruppo di lavoro multidisciplinare presente in tutte le fasi del progetto e comprendente persone HIV-positivo; necessità di elaborare un questionario che tenesse conto dei nuovi ed importanti cambiamenti nella vita delle persone HIV-positivo dopo l'introduzione dell'HAART quali: il miglioramento dello stato di salute dovuto ad una maggiore efficacia dei farmaci, il cambiamento dell'infezione verso una condizione di cronicità, l'insorgenza di nuovi effetti collaterali. Grazie alla riduzione della mortalità e allo spostamento dell'infezione verso una condizione di cronicità, la persona con infezione da HIV ha una vita sociale più intensa, pone maggiore attenzione verso la vita sessuale, pianifica progetti a lungo termine ed ha un maggiore desiderio di maternità/paternità. Dall'altra parte la necessità di assumere farmaci per tutta la vita comporta che il paziente debba imparare a convivere con gli effetti collaterali che limitano la propria qualità della vita in maniera significativa. Un esempio è rappresentato dalla lipodistrofia, che induce un cambiamento nell'aspetto fisico a causa dell'abnorme accumulo o deplezione di tessuto adiposo in particolari distretti corporei.

L'ISSQoL è un nuovo questionario autosomministrato, aggiornato e completo, strutturato per dimensioni, utilizzabile sia nella pratica clinica che nella ricerca. L'elaborazione del questionario è stata coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nell'ambito delle attività di ricerca del Dipartimento del Farmaco, e realizzata nel periodo 2001-2004. La caratteristica principale del questionario è quella di essere stato costruito da un gruppo di lavoro eterogeneo sia per provenienza (distribuito all'inter-

no del territorio nazionale) che per competenza scientifica (ricercatori ISS, ricercatori esterni, persone HIV-positivo appartenenti ad associazioni impegnate nella lotta all'AIDS).

Nella prima fase (2001/2002) è stata realizzata una prima stesura del questionario attraverso la seguente metodologia: accurata revisione della letteratura relativa alle definizioni della QdV nei questionari già esistenti, riunioni mensili del gruppo di lavoro, pre-test dello strumento, articolato in due fasi successive, ognuna attraverso interviste condotte su scala nazionale ad un campione di circa 100 persone HIV-sieropositive selezionate secondo precisi criteri. Questa prima fase di lavoro ha permesso di elaborare la prima stesura del questionario.

Nella seconda fase (2003-2004) è stata effettuata l'analisi di validazione del questionario, la cui attendibilità e affidabilità è stata verificata mediante la somministrazione del questionario ad un'ampia popolazione HIV-sieropositiva su tutto il territorio nazionale. La stesura definitiva del questionario ISSQoL ha rappresentato il completamento della seconda fase di lavoro. Un'ulteriore fase di lavoro sta proseguendo con l'obiettivo di verificare la responsabilità del questionario.

L'ISSQoL è costituito da due sezioni: una sezione di 15 scale esplorate attraverso 62 item, distinte in 9 domini principali e 6 aree aggiuntive; una sezione relativa ai sintomi. I domini principali sono "Soddisfazione nella QdV", "Benessere fisico", "Benessere di ruolo", "Funzione sociale", "Depressione e ansia", "Energia e vitalità", "Disagio legato alla malattia", "Funzione cognitiva", "Vita ses- ▶

suale". Le altre sei aree addizionali che influiscono e/o riflettono un miglioramento o peggioramento della qualità della vita sono "Supporto sociale", "Rapporto con il l'èquipe curante", "Impatto del trattamento", "Cambiamenti nell'aspetto fisico", "Progettualità", "Maternità/Paternità". Il questionario ISSQoL è attualmente in fase di traduzione e validazione in Europa e negli Stati Uniti.

Qualità della vita legata allo stato di salute in farmacoeconomia

Gli strumenti che misurano la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) sono costruiti in base a due differenti approcci: la misura dello stato di salute (descrizione) e la misura dell'utilità (valutazione del proprio stato di salute). Nel primo caso descrivono il benessere della persona in uno o più domini e si possono usare come misure di outcome nei trial clinici o per monitorare la salute di una popolazione; nel secondo caso valutano la preferenza per uno stato di salute e possono essere usati nell'ambito della farmacoeconomia.

Nell'ambito del *decision-making*, per valutare l'efficacia di un intervento sanitario è necessario tenere conto di due dimensioni della salute: la lunghezza della vita e la qualità della vita, intesa come misura di utilità che esprime il valore attribuito da una persona al proprio stato di salute. Questi due aspetti possono essere misurati tramite un singo-



lo indice: il QALY (Quality Adjusted Life Years). Esistono varie tecniche dirette per calcolare l'utilità misurata dal QALY quali ad esempio VAS, *standard gamble* e *time trade off*. Queste tecniche sono difficili da applicare e metodologicamente complicate. Per ovviare a questo problema, nella maggior parte dei casi, la valutazione del proprio stato di salute viene ottenuta tramite il questionario EuroQol (6). Tale strumento è composto da 5 dimensioni (mobilità, cura personale, attività abituali, dolore fisico, depressione) ognuna delle quali esprime tre diversi stadi di salute. Dai valori ottenuti dalla somministrazione del questionario è possibile ottenere le cosiddette tariffe sociali che vengono impiegate come indici di utilità per il computo del QALY. Le tariffe sociali disponibili sono tuttavia limitate alla popolazione anglo-sassone e a quella catalana, mentre a tutt'oggi non sono disponibili le tariffe sociali relative alla popolazione italiana. Le varie metodologie enunciate sono oggetto di ricerca e molto deve essere fatto per promuovere l'uso di tali strumenti di misurazione sia in ambito sperimentale sia nella pratica clinica. ■

Riferimenti bibliografici

1. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, Cole BF, Goldhirsch A, Volberding PA, Testa MA. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1994; 330(11):738-43
2. Bucciardini R, Wu AW, Floridia M, Fragola V, Ricciardulli D, Tomino C, Weimer LE, Pirillo MF, Mirra M, Marzi M, Giannini G, Galluzzo CM, Andreotti M, Massella M, Vella S. Istituto Superiore di Sanità 047 Study. Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14(16):2567-74.
3. Carballo E, Cadarso-Suarez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A, Ojea R, Prieto A. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res*. 2004;13:587-99.
4. US Department of Health and Human Services. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. DHHS 2005. Available from <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
5. Nunnally JO. *Psychometric Theory*. New York, NJ: McGraw-Hill; 1978.
6. Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health policy* 1996; 37:53-72