

La valutazione della qualità della vita nei pazienti con sclerodermia*

Health related quality of life assessment in patients with systemic sclerosis

R. Gualtierotti¹, L. Scalone^{2,3}, F. Ingegnoli¹, P. Cortesi^{2,3}, C. Lubatti¹, S. Zeni¹, P.L. Meroni¹

¹Istituto Gaetano Pini, Divisione di Reumatologia, Istituto Auxologico IRCCS, Università degli Studi di Milano;

²CESP, Centro di Ricerca in Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano Bicocca;

³Fondazione CHARTA, Milano

SUMMARY

Objective: *Health-related quality of life (HRQoL) in patients with systemic sclerosis (SSc), a chronic disabling disease associated to physical and psychological impairment, is often left behind in clinical practice and research. This is due to the use of tools that are not complete or mainly designed for the physical condition only. We tested EQ-5D, a valid, simple and brief questionnaire for HRQoL that has never been validated in SSc.*

Methods: *33 consecutive SSc patients referring to our Rheumatology Department and undergoing treatment have been asked to fulfil EQ-5D together with HAQ.*

Results: *EQ-5D demonstrated good acceptability, feasibility and validity in patients affected by SSc. Conceptually equivalent domains of EQ-5D demonstrated a good correlation with HAQ correspondent domains.*

Conclusions: *We suggest the use of EQ-5D in SSc patients as a HRQoL measure in clinical practice, as well as an outcome parameter in randomized clinical trials and/or in pharmaco-economic evaluations.*

Reumatismo, 2010; 62(3):210-214

INTRODUZIONE

La sclerodermia (SSc) è una malattia infiammatoria cronica sistemica di patogenesi immunitaria, caratterizzata da fenomeno di Raynaud, fibrosi cutanea e coinvolgimento di grado variabile dei sistemi muscoloscheletrico, respiratorio, cardiovascolare, renale e gastrointestinale.

I pazienti affetti da questa malattia sviluppano una disabilità progressiva e devono affrontare dolore, incapacità a compiere attività quotidiane, alterazioni dello schema corporeo e della percezione di sé, sentimenti di inutilità con conseguente grave

peggioramento della qualità della vita associata allo stato di salute (health related quality of life, HRQoL) (1-3), e frequenti disturbi del tono dell'umore (4). Considerato il grado di coinvolgimento delle sfere fisica ed emotiva, alla luce anche della nota definizione di salute come "stato di benessere completo fisico, mentale e sociale e non semplicemente l'assenza di malattia o infermità" data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (5) è sorprendente come a tutt'oggi l'aspetto della HRQoL in SSc sia spesso trascurato nella pratica clinica. Infatti la ricerca è carente di studi riguardanti la HRQoL riportata dai pazienti con SSc; inoltre mancano studi che riguardano interventi cognitivo-comportamentali, psicologici e di supporto in SSc (6).

Infine, nonostante i notevoli progressi in campo farmacologico raggiunti nel campo della Reumatologia, per la SSc non esiste in definitiva una terapia efficace nel rallentarne la progressione. I farmaci oggi a disposizione, infatti, sono in grado di controllarne i sintomi, agendo prevalentemente sul

*Lavoro premiato al XLVI Congresso SIR, Rimini 2009.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Roberta Gualtierotti

Dipartimento di Reumatologia

Istituto G. Pini

P.za Cardinal Ferrari, 1 - 20122 Milano

E-mail: roberta.gualtierotti@studenti.unimi.it

sistema vascolare oppure sul sistema immunitario come immunomodulatori o immunosoppressori. Spesso i risultati ottenuti non sono soddisfacenti, se si tengono in considerazione i costi sanitari, anche per la gestione degli eventuali effetti collaterali, ed altri costi a carico della famiglia (ad es. perdita di produttività), con notevoli ripercussioni sulla società nel suo complesso.

I dati di HRQoL riportati soggettivamente dai pazienti sono utili per vari scopi: innanzitutto sono importanti misure di outcome nei trial clinici randomizzati controllati ove l'efficacia dei trattamenti in termini anche di miglioramento della sopravvivenza deve essere bilanciata nei confronti degli eventi avversi e della HRQoL. A questo proposito recentemente, proprio in ragione dell'importanza della valutazione della HRQoL come misura di outcome, in una serie di variabili da considerare nel disegno di trials clinici per la SSc sono stati inclusi anche alcuni strumenti per valutare la HRQoL (7).

In secondo luogo i dati di HRQoL ottenuti possono essere utilizzati dagli organismi della sanità deputati a identificare e allocare le risorse per i pazienti affetti dalle differenti malattie e per valutazioni farmaco-economiche di costo-efficacia.

Infine, in un ambiente clinico, i dati riguardanti l'HRQoL permettono ai medici di monitorare lo stato di salute del paziente nella sua globalità e prendere decisioni terapeutiche.

A questo scopo è necessario trovare strumenti efficaci, affidabili e validi anche in campo farmaco-economico e in generale per valutazioni economiche al fine di ottenere dati di HRQoL nella sua globalità nei pazienti con SSc che siano confrontabili con quelli di soggetti affetti da malattie reumatiche e non, ma che siano anche di rapida compilazione, di facile interpretabilità e di utilizzo semplice al fine di considerare la HRQoL come aspetto imprescindibile dall'attività assistenziale prestata ai pazienti.

Valutazione della qualità di vita

La HRQoL si può misurare con strumenti generici o specificamente ideati a seconda della patologia. Strumenti affidabili per valutare l'HRQoL e di largo impiego anche in SSc sono Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36) per una valutazione globale della salute percepita e Health Assessment Questionnaire (HAQ), che misura aspetti legati alla disabilità del paziente. Recentemente in una esauriente revisione degli studi che hanno per argomento l'HRQoL in SSc, SF-36 è stato uti-

lizzato come riferimento per merito della sua ampia diffusione che ne potenzia la comparabilità tra studi differenti (3).

SF-36, disegnato per la pratica clinica e la ricerca, per valutazioni di politica sanitaria e indagini sulla popolazione generale, è considerato uno strumento standard per la valutazione di outcomes riguardanti la salute del paziente (8, 9). È stato validato anche in Italia e impiegato in numerosi studi di vario genere, da quelli epidemiologici a quelli clinici, trovando impiego anche in Reumatologia. Esso è costituito da 8 dimensioni correlate alle componenti fisiche e mentali di percezione della salute. Funzionalità fisica, limitazione di ruolo dovuta a problemi fisici e dolore somatico sono più correlati alla componente fisica; attività sociale, limitazione di ruolo dovuta allo stato emotivo e salute mentale sono invece maggiormente correlate alla componente mentale; infine la percezione di energia/vitalità e della salute generale sono correlate a entrambe le componenti.

Queste otto dimensioni possono essere raggruppate in due punteggi parziali: uno per la componente fisica (physical component summary, PCS) e uno per quella mentale (mental component summary, MCS). Queste misure globali sono state stimate utilizzando algoritmi standard americani (10). SF-36 è uno strumento che permette una valutazione globale e completa della HRQoL, tuttavia, può presentare, a causa della sua lunghezza, svantaggi legati a difficoltà nell'auto-compilazione, come nel caso dei pazienti con SSc, spesso affetti da disabilità delle mani. Inoltre la quantificazione, la lettura e l'interpretazione dei punteggi ottenuti richiedono procedure poco rapidi e molto complicate, rendendolo di fatto utile nella ricerca, ma scarsamente applicato alla pratica clinica quotidiana. HAQ è un questionario creato da Fries nel 1982 per l'utilizzo in pazienti con artrite reumatoide (11) utile per quantificare la disabilità fisica, composto da 20 domande raggruppate in 8 domini: vestirsi e curare il proprio aspetto, alzarsi, mangiare, camminare, igiene personale, arrivare a prendere le cose, afferrare oggetti e altre attività. Le possibili risposte variano da 0 (funzionalità migliore) a 3 (funzionalità peggiore). Il punteggio totale può essere calcolato con il metodo tradizionale comprendendo anche le informazioni riguardanti l'utilizzo di ausili o la necessità di aiuto di un'altra persona riferite ai differenti domini. Il metodo alternativo consiste invece in una media dei soli 8 domini. HAQ ha una buona affidabilità e validità nei pazienti con SSc (12).

Per migliorare la specificità di HAQ applicato a SSc sono state proposte VAS specifiche (13).

Si tratta di un questionario che indaga in modo efficace il campo comunque limitato della sfera fisica e di conseguenza, pur avendo il pregio della comprensibilità e della semplicità di utilizzo, non è uno strumento adatto, da solo, per la valutazione globale della HRQoL.

Ha trovato largo impiego anche in Reumatologia il questionario EQ-5D (14, 15) creato e testato più di vent'anni fa dal gruppo di ricercatori europei EuroQol come strumento generico e breve per fornire una misura quantitativa dello stato di salute, da associare a strumenti specifici per la malattia in esame (16).

È standardizzato, auto-compilabile da parte del paziente, originariamente ideato e validato simultaneamente in lingua olandese, inglese, finlandese, norvegese e svedese, attualmente è stato tradotto e validato in più di 80 lingue diverse, impiegato in molteplici condizioni cliniche e in numerosi paesi europei ed extraeuropei.

Questo strumento è applicabile ad un'ampia varietà di condizioni mediche e terapie. In particolare questo strumento è stato recentemente utilizzato per la valutazione della qualità di vita in pazienti con fenomeno di Raynaud primitivo (17). EQ-5D è un questionario semplice e rapidamente auto-compilabile da parte del paziente per la valutazione della qualità della vita.

È composto da due parti principali: la prima genera in modo descrittivo un "profilo di salute" ed è caratterizzato da cinque dimensioni ("capacità di movimento", "cura della persona", "attività abituali", "dolore o fastidio", "ansia o depressione") ciascuno con tre livelli di gravità ("nessuna difficoltà", "qualche difficoltà", "problemi estremi/impossibili da superare"). Questo sistema descrittivo permette di descrivere l'HRQoL in ben 243 possibili stati di salute sulla base delle componenti fisiche, sociali ed emotive; la seconda parte consiste in una Scala Analogica visiva (visual analogue scale, VAS), che quantifica la HRQoL globale con un punteggio che varia da 0 (stato di salute peggiore immaginabile) a 100 (stato di salute migliore immaginabile).

Lo stato di salute descritto con il profilo può essere convertito in un indice di utilità, utile nella conduzione di studi economici (14). EQ-5D è uno strumento potente grazie alla sua semplicità, brevità, validità e affidabilità. È una delle misure di HRQoL più utilizzate in contesto clinico e nei settori di economia sanitaria ed è raccomandato per l'utilizzo

nelle analisi di costo-efficacia da agenzie come il National Institute for Health and Clinical Excellence [www.nice.org.uk] e come il College Voor Zorgverzekeringen [www.cvz.nl]. EQ-5D è stato utilizzato per la valutazione e il confronto dell'HRQoL in artrite psoriasica e artrite reumatoide (15).

MATERIALI E METODI

Date le caratteristiche di semplicità, comprensibilità e vasto utilizzo anche in campo farmaco-economico del questionario EQ-5D, considerato che, per quanto ci è noto, l'affidabilità e validità di EQ-5D nei pazienti con SSc non sono mai state indagate, abbiamo deciso di somministrarlo insieme a HAQ a 33 pazienti con diagnosi di SSc di età compresa tra i 27 e gli 88 anni, che si erano recati presso il Centro di Reumatologia dell'Ist. Ortopedico G. Pini di Milano.

Abbiamo valutato l'accettabilità e la fattibilità sulla base dei commenti/lamentele dei pazienti e sulla base dei dati mancanti. Per EQ-5D solo un dato era mancante. Per contro il 17.1% dei pazienti avevano più di un dato mancante con HAQ. Nessun problema è stato osservato o riportato durante la compilazione da parte dei pazienti di entrambi gli strumenti.

Inoltre, riconoscendo una possibile sovrapposibilità tra alcuni aspetti della disabilità valutati da HAQ ed alcuni dei domini dell'EQ-5D, abbiamo testato la validità convergente calcolando il coefficiente di correlazione di Spearman tra i domini identificati per essere concettualmente equivalenti. Per testare la validità convergente, abbiamo considerato rilevanti i coefficienti con valori >0.300 e significativi al 5% (test a due code).

RISULTATI

I domini con valori più rilevanti sono stati EQ-5D-capacità di movimento con HAQ-camminare ($r=0,693$; $p<0,0001$); EQ-5D-cura di sé con HAQ-vestirsi ($r=0,709$; $p<0,0001$), e con HAQ-mangiare ($r=0,676$; $p<0,0001$); EQ-5D attività abituali con HAQ-mangiare ($r=0,622$; $p<0,001$), HAQ-raggiungere ($r=0,643$; $p<0,0001$), HAQ-afferrare gli oggetti ($r=0,567$; $p<0,001$) e con HAQ-altre attività comuni ($r=0,582$; $p<0,001$).

I coefficienti di correlazione tra EQ-5D-VAS e il punteggio totale di HAQ è di $-0,597$ ($p<0,001$); il

risultato è negativo ovviamente perché EQ-5D-VAS misura lo stato di salute soggettivo del paziente, quanto migliore sarà lo stato di salute, tanto maggiore sarà il valore numerico, mentre il punteggio totale di HAQ è un punteggio di disabilità per cui tanto maggiore sarà la disabilità tanto maggiore sarà il punteggio totale.

I risultati di HAQ-VAS del dolore invece non sono riportati perché compilata da un numero troppo basso di pazienti sul totale del campione, forse perché poco visibile nell'impaginazione del questionario, pur avendo fornito la versione validata di HAQ.

I domini "capacità di movimento", "cura di sé" e "attività abituali" hanno dimostrato buona correlazione con domini concettualmente equivalenti di HAQ (es.: "camminare", "vestirsi", "igiene", "attività comuni"). HAQ è in parte complementare ad EQ-5D, e in parte ridondante. Infatti HAQ include domini come "raggiungere oggetti" e "afferrare oggetti", che sono in particolare di interesse in SSc per la frequente disabilità della mano, mentre d'altro canto EQ-5D include il dominio "ansia/depressione" utile nell'identificare la presenza di coinvolgimento della sfera emotiva/psicologica nei pazienti affetti da SSc.

Anche il dominio "dolore/disagio" si dimostra utile e ha in HAQ un corrispettivo nella VAS del dolore nell'ultima settimana.

CONCLUSIONI

Da questi dati preliminari è emerso globalmente che la fattibilità, l'accettabilità e la validità di costruito del questionario EQ-5D, per gli aspetti che risultano concettualmente equivalenti con quelli inclusi nell'HAQ, sono promettenti. I dati suggeriscono che EQ-5D può essere incluso nel corredo di strumenti impiegato per la valutazione della salute di pazienti con SSc nella pratica clinica.

Si evince inoltre da questi dati che EQ-5D è un questionario facilmente compilabile e bene accettato dai pazienti con SSc, che molto spesso sono affetti da grave disabilità della mano che potenzialmente può causare disagio nella compilazione dei questionari, per i quali EQ-5D potrebbe sostituire strumenti più complessi e difficili da compilare come SF-36 ad esempio. Inoltre la lettura ed interpretazione dei risultati da parte del clinico è sem-

plificata: EQ-5D fornisce dati in modo immediato grazie al profilo di salute e alla VAS, che possono essere subito letti e interpretati al momento della consegna del questionario da parte del paziente al medico senza richiedere alcun calcolo o algoritmo come accade invece nel caso di SF-36.

La valutazione della HRQoL deve essere complementare alla valutazione della salute del paziente con parametri clinici standard.

È in particolare importante nei pazienti con SSc, che devono convivere per molti anni della loro vita con una condizione non guaribile ed invalidante. Nonostante ciò, questo aspetto della salute di questi pazienti è ancora poco approfondito.

I vantaggi di EQ-5D che abbiamo evinto da questo studio sono la semplicità di compilazione (ad es. non troppe domande) e la chiarezza delle domande, la comprensibilità dello strumento da parte dei pazienti con SSc, ma anche la sua semplicità di utilizzo e di interpretazione dei risultati da parte dei medici che ne devono utilizzare le informazioni. Inoltre, trattandosi di uno strumento generico, ovvero applicabile a categorie diverse di soggetti, sono disponibili dati provenienti da molteplici altre condizioni cliniche nonché dalla popolazione generale di molti paesi differenti [www.euroqol.org], il che permette di valutare e confrontare la salute dei soggetti secondo valori di norma.

La genericità di EQ-5D può essere identificata come un limite di questo strumento, che può non essere sufficientemente sensibile per carpire informazioni sulla HRQoL specificamente riferite alla condizione patologica di cui sono affetti i soggetti. In effetti l'EQ-5D è stato realizzato per essere impiegato in associazione a strumenti specifici a seconda della condizione da esaminare. Al fine di individuare e sviluppare gli strumenti complementari più appropriati, finalizzati ad ottimizzare la performance di EQ-5D a seconda del campo di utilizzo, è cruciale la scelta di una adeguata batteria di strumenti, approfondendo la ricerca su un campione più vasto e nei diversi contesti di applicazione. La sensibilità dello strumento sarebbe inoltre da valutare con uno studio longitudinale.

I risultati di questo studio preliminare suggeriscono l'impiego di EQ-5D, integrato con un opportuno strumento specifico, per la valutazione della HRQoL in pazienti con SSc, da impiegare sia in pratica clinica, sia per la conduzione di trials clinici e valutazioni farmaco-economiche.

RIASSUNTO

La qualità della vita associata alla salute (HRQoL) nei pazienti con sclerodermia (SSc), malattia cronica invalidante associata a disabilità fisica e coinvolgimento psicologico, è spesso trascurata nella clinica e nella ricerca. Ciò è dovuto anche all'utilizzo di strumenti molto completi, ma complicati oppure strumenti semplici, ma specificamente disegnati per la sola disabilità fisica. EQ-5D è un questionario valido, semplice e breve, che valuta l'HRQoL globale. Ha dimostrato buona accettabilità, fattibilità e validità nei pazienti affetti da SSc. EQ-5D può trovare impiego in SSc come misura di HRQoL nella pratica clinica, nei trials clinici come misura di outcome e nelle valutazioni farmaco-economiche.

Parole chiave - HRQoL, systemic sclerosis, EQ-5D.

Key words - Qualità di vita, sclerodermia, EQ-5D.

BIBLIOGRAFIA

- Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, McGuire L. Psychological factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 427-39.
- Malcarne VL, Greenbergs HL. Psychological adjustment to systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 51-9.
- Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1112-20.
- Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;59: 504-9.
- International Health Conference. Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bull World Health Organ.* 2002; 80: 983-4.
- Thombs BD, van Lankveld W, Bassel M, Baron M, Buzza R, Haslam S et al. Psychological health and well-being in systemicsclerosis: State of the science and consensus research agenda. *Arthritis Care Res* 2010; 2010; 62: 1181-9.
- Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ, Merkel PA, Seibold JR, et al. Scleroderma Clinical Trials Consortium co-authors. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 703-9.
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30: 473- 81.
- Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* 1995; 33 (Suppl 4): 264-79.
- Ware JE Jr, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment.* *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1167-70.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23:137-45.
- Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
- Steen VD, Medsger TA Jr, The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Athritus Rheum* 1997; 40: 1984-91.
- Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology* 2008; 47: 1664-70.
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1842-6.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy,* 1996; 37: 53-72.
- De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Health-related quality of life in primary Raynaud phenomenon. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 206-10.