Vurdering af patientrapporterede resultater (PRO)

Introduktion

Målinger af klinisk effektivitet afspejler typisk nogle resultater, som er vigtige for patienterne, såsom symptomer, morbiditet eller mortalitet.

Nogle gange kan resultaterne – såsom et hjerteanfald, en ondartet svulst (kræft) eller død – identificeres og måles ved hjælp af en klinisk definition, der er fastlagt af andre end patienten. Der er dog en stadig større bevidsthed om, at behandlinger ikke bare skal være klinisk effektive og omkostningseffektive, men at de også skal være acceptable og ønskelige for patienterne. Målinger af klinisk effektivitet kan ikke fortælle os, hvordan patienterne har det eller fungerer, eller hvad de ønsker at opnå med en behandling. En måling af dette acceptabilitetsaspekt kræver patientbaseret evidens, der omfatter målinger af patienternes velbefindende.

Derfor er der stadig større fokus på udviklingen af patientrapporterede resultater (patient-reported outcomes, PRO), som er baseret på patientens opfattelse af en sygdom og dens behandling (tilpasset efter definitionen fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)). Patientrapporterede resultatmål (PROM) er de redskaber, der anvendes til at måle og indsamle data om PRO.

Hvorfor er patientrapporterede

resultater vigtige?

Patientrapporterede resultater er vigtige, fordi de giver et patientperspektiv på en sygdom/behandling, som måske ikke ville blive registreret i en klinisk måling, men som kan være lige så vigtigt for patienterne (og deres overholdelse af behandlingen) som en klinisk måling. Man kunne f.eks. forestille sig et scenarie, hvor en patient diagnosticeres med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). En hurtig søgning efter en gennemgang af kliniske undersøgelser med henblik på behandling af KOL giver følgende resultater:

Tiotropium reducerede antallet af deltagere, der oplevede en eller flere eksacerbationer, sammenlignet med [langtidsvirkende beta-agonister] (odds-ratio (OR) 0,86; 95 % konfidensinterval (CI) 0,79-0,93) … Der var ingen statistisk signifikant forskel i forceret eksspiratorisk volumen i det første sekund (FEV(1)) eller symptomscore mellem tiotropium- og LABA-behandlede deltagere.

Hvad fortæller disse resultater om, hvad patienterne synes om den nye behandling? Eller om, hvordan de var i stand til at udføre deres daglige aktiviteter? Det er nødvendigt med en yderligere forståelse af, hvad disse resultater betyder for patienten. F.eks.:

- Er en eksacerbation noget, der fører til indlæggelse? Eller er det et hosteanfald, der kan foregå hjemme?
- Er laboratorietesten FEV(1) noget, der påvirker patienternes funktion direkte?
- Registrerer symptomscoren, hvordan patienten havde det, eller er den et “objektivt” symptommål?

I modsætning til de kliniske standardresultater giver PRO os et unikt indblik i, hvordan en behandling kan påvirke en patient. Personer med nøjagtigt samme helbredsstatus, diagnose eller sygdom kan have forskellige opfattelser af, hvordan de har det og fungerer, da deres evne til at håndtere

begrænsninger, handicap og andre faktorer kan ændre opfattelsen af tilfredshed med livet. PRO-målinger er vigtige, da de kan føre til en lægevidenskab, som er mere fokuseret på de reelle fordele, der er opnåelige for patienterne.

Evnen til at måle velbefindendet som et resultat bliver særlig vigtigt i kliniske situationer, hvor det primære behandlingsmål er patientens velbefindende snarere end at forlænge livet eller reducere sygdomshændelser. F.eks. kan patienter, der er diagnosticeret med en kronisk sygdom, som ikke er umiddelbart livstruende, være mest fokuseret på deres følelsesmæssige tilstand og deres evne til at leve livet fuldt ud. Patienter med en terminal sygdom kan være mere fokuserede på deres komfortniveau, deres mulighed for at leve længere og sygdommens konsekvenser for deres kære.

Hvilke resultater er vigtige? Hvordan måles de?

PRO skal defineres omhyggeligt, så de registrerer de oplysninger, der er vigtige for patienterne. Disse oplysninger skal også måles nøjagtigt og – så vidt muligt – på en måde, der gør det muligt at sammenligne dem med andre målinger. En ringe fastlæggelse af begreberne vil føre til målingen af resultater, der ikke er vigtige for patienterne (uanset hvor nøjagtigt de måles), mens ringe målemetoder vil identificere et resultat, som er vigtigt for patienterne, men vanskeligt at fortolke.

Det betyder, at det er meget vigtigt, hvordan et spørgsmål formuleres – vagt formulerede spørgsmål kan give vage oplysninger, som ikke er anvendelige. Patienten kan f.eks. blive spurgt om følgende: “Hvordan har du det på en skala fra 1 til 10?” (hvor 1 er dårligt, og 10 er virkelig godt). Dette er meget upræcist. Mere specifikke spørgsmål om det følelsesmæssige velbefindende, som påvirkes af mobilitet, vejrtrækning osv., vil give mere detaljerede og specifikke

oplysninger. Derfor er det af afgørende betydning, at det bestemmes, præcis hvad der skal måles, og hvor detaljeret spørgsmålene skal formuleres.

I PRO er et "begreb" genstand for målingerne, såsom:

- et symptom eller en gruppe af symptomer
- virkningerne på en bestemt funktion eller en gruppe af funktioner eller
- en gruppe af symptomer eller funktioner, som bevisligt kan måle en sygdoms sværhedsgrad.

Når "begrebet" er fastlagt, stilles patienterne spørgsmål, der er relateret til det. Disse spørgsmål er kendt som "punkter". Der spørges om punkterne for at forstå ændringen i begrebet.

F.eks. kan investigatorer, der undersøger KOL-patienters respons på en behandling, finde ud af, at disse patienter måske har sværere ved at udføre opgaver om morgenen. Det begreb, som de beslutter at måle, er belastningen og omfanget af symptomer om morgenen og patienternes evne til at udføre aktiviteter på dette tidspunkt af dagen. De punkter, der kan vise dette begreb, kan være spørgsmål som:

- Vaskede du dig her til morgen foruden at vaske ansigtet, dvs. vaskede du kroppen, tog du brusebad eller karbad?
- Kom du i tøjet her til morgen?
- Gik du rundt i dit hjem tidligt i morges, efter at du havde taget din medicin?

Den række af svarmuligheder, som patienterne får på disse spørgsmål, kan f.eks. omfatte følgende:

- Ja, det klarede jeg selv
- Ja, men jeg havde brug for hjælp
- Nej, det var jeg ude af stand til
- Nej, det gjorde jeg ikke af andre grunde

Patienterne kan også få mulighed for at svare på et opfølgende spørgsmål, såsom "Hvor svært var det for dig at udføre denne

opgave?”

I nogle tilfælde har omsorgspersoner eller læger udviklet det begreb, der er knyttet til en sygdom og en patientgruppe. Nødvendigheden af, at patienterne selv hjælper med at identificere og udvikle begreber, bliver dog i stadig større grad anerkendt.

Vigtige begreber, der måles i PRO

- **Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**
  HRQoL er flerdimensionel. Den repræsenterer patienternes vurdering af, hvordan en sygdom og dens behandling påvirker deres dagligdag, herunder fysisk funktion, psykisk funktion, social funktion, rollefunktion, følelsesmæssig funktion, velbefindende, vitalitet, helbredsstatus osv.

- **Patienttilfredshed**
  Evaluering af behandlinger, patientpræference, sundhedssystemer og sundhedspersonale, patientuddannelsesprogrammer og medicinsk udstyr.

- **Fysisk funktion**
  Fysiske begrænsninger og aktivitetsbegrænsninger, herunder: selvpleje, evne til at gå, mobilitet, søvn, sex, handicap.

- **Psykisk tilstand**
  Positiv eller negativ påvirkning og kognitiv funktion, herunder: vrede, vagtsomhed, selvtillid, velbefindende, bekymring, evne til at håndtere situationen.

- **Tegn og symptomer**
  Rapporter om fysiske eller psykiske symptomer eller fornemmelser, der ikke er direkte observerbare, herunder: energi og træthed, kvalme, irritabilitet.

- **Social funktion**

Begrænsninger på arbejdet, i skolen eller med hensyn til deltagelsen i samfundet.

- **Overholdelse af behandlingen**
  Rapporter eller observationer om den reelle behandlingsbrug.

- **Nytteværdi**
  Nytteværdi, eller anvendelighed, er nogets (oplevede) evne til at opfylde behov eller ønsker. Inden for sundhedsøkonomi måler nytteværdien styrken af patientpræferencer. For eksempel hvor vigtige forskellige faktorer såsom symptomer, smerte og psykisk helbred er for patienterne. Indvirkningen af nye behandlinger på disse faktorer, og dermed på livskvaliteten (QoL), kan derefter beregnes. Det er en almindelig metode, som anvendes af organer, der foretager medicinske teknologivurderinger (MTV), og som rådgiver om, hvorvidt behandlinger bør finansieres af (f.eks.) det offentlige sundhedsvæsen.[1]

Hvordan måler og fortolker man?

Målemetodologi er meget vigtig i PRO-forskning. Når begrebet og punkterne er identificeret og fastlagt, skal der også træffes nogle omhyggelige beslutninger om:

- hvordan spørgsmålene skal forelægges for patienterne
- hvornår spørgsmålene skal forelægges for patienterne
- hvordan svarene skal registreres **og**
- hvordan dataene skal fortolkes.

PRO bliver typisk målt ved hjælp af spørgeskemaer eller undersøgelser, som enten:

- udfyldes af patienterne selv
- udfyldes af patienterne under forskerens tilstedeværelse

eller

- udfyldes af forskeren ved hjælp af et interview ansigt til ansigt eller et telefoninterview.

De forskellige tilgange til indsamling af information har styrker og svagheder. F.eks. kan brugen af uddannede interviewere reducere fejl og sikre, at undersøgelserne bliver udfyldt, men det er ikke sikkert, at forsøgs-/behandlingsressourcerne muliggør dette.

Det er af afgørende betydning, at de anvendte tilgange og metoder registrerer patienternes opfattelse og de reelle begreber, der bliver målt, i stedet for at fokusere på intervieweren og den måde, som spørgsmålene bliver stillet på. Hvis vi tager eksemplet med KOL, der er nævnt i afsnittet ovenfor, kan man opnå en mere pålidelig viden om morgensymptomerne, hvis spørgeskemaet uddeles om morgenen, end hvis spørgeskemaet udfyldes senere på dagen.

Forskerne, som udvikler disse redskaber/instrumenter, skal gøre ethvert forsøg på at sikre, at de måler begreber, som er vigtige for patienterne, på en måde, som er repeterbar og forståelig. Tabel 1 nedenfor giver en oversigt over vigtige aspekter, der skal tages i betragtning ved PROM.

Aspekter, der skal tages i betragtning ved PROM.

Egenskab	**Beskrivelse**
Pålidelighed	Målingerne er repeterbare og konsistente, og de skelner mellem ændringer i respons og ændringer, som skyldes administrationsfejl
Validitet	
Overfladevaliditet	Måler det, den er beregnet på at måle
Kriterievaliditet	Måler aspekter, der reelt er vigtige for patienterne

Egenskab	Beskrivelse
Indholdsvaliditet	Den udstrækning, i hvilken et instrument dækker alle nøgledimensioner af relevans
Konstruktionsvaliditet	Målingerne afspejler, hvad der sker i virkeligheden
Følsomhed	Ændring i målingerne som respons på ændring i HRQoL
Praktikalitet	Målingerne er lette at foretage, og instrumentet er let at administrere.
Fortolkelighed	Målingernes betydning forstås af klinikere og forskere snarere end patienter og andre

Patientrapporterede resultater, medicinsk teknologivurdering og patientinddragelse

Mange organer til medicinsk teknologivurdering (MTV) benytter en syntese af evidensen, når de skal fremsætte anbefalinger om adgangen til nye behandlinger. MTV er i høj grad baseret på **kvantitativ** forskning, der stammer fra kliniske data og patientens oplevelse, sådan som den fremgår af PROM'er.

Der er ingen tvivl om, at en vigtig del af patientinddragelsen i brugen af PRO bør finde sted under de kliniske udviklingsfaser. Når der allerede er ansøgt om markedsføringstilladelse, kan denne form for inddragelse dog være for stor en udfordring.

Mange PROM'er er ikke blevet udviklet med en omfattende deltagelse af patienterne.[2]

Det betyder, at PROM'er ikke nødvendigvis måler begreber, som

er vigtige for patienterne. Der er nogle ting, som patientgrupperne kan gøre for at rette op på dette før, under og efter PROM-udviklingen:

- **Evaluere og gennemgå PROM'er** – patienter og patientgrupper kan lære at bedømme PROM'ers kvalitet. De kan så bruge den viden, de opnår, til at informere lignende patientgrupper om, hvilke skalaer der er relevante, og hvilke der ikke er. Dette kan være af særlig stor betydning for patienter, der giver samtykke til at deltage i kliniske forsøg.
- **Identificere behovet for PROM'er** – der er nogle initiativer, hvor patienterne inddrages i at identificere behovet for PROM'er. Dette er særlig vigtigt for virksomhederne, som skal identificere målingerne meget tidligt i udviklingen af lægemidler. FDA er også gået foran på dette område (se http://www.patientnetwork.fda.gov/ for at få flere oplysninger)
- **Udvikle og evaluere begrebsrammer og/eller teoretiske rammer** – en validering af disse redskaber kræver kvalitativ forskning i samarbejde med patienterne. Selv om patienterne er blevet hørt tidligere, er der et klart behov for at samarbejde med patienterne og give dem mere indflydelse i udviklingen af PROM'er.
- **Identificere begreber ved hjælp af PRO-bevidsthed** – når patienterne beskriver deres oplevelse af, hvordan det er at have en sygdom, identificerer de indirekte de sundhedsbegreber, der er vigtigst for dem. MTV-organerne forsøger ofte at finde PROM'er, der omfatter disse begreber. En vis viden om, hvilke PRO'er der allerede eksisterer, kan hjælpe patienterne med bedre at beskrive oplevelser og begreber for MTV-organerne, så man sikrer, at PRO'erne tages i betragtning.
- **Godkende PROM'er** – patientgrupper, der har gennemgået PROM'er, kan også overveje at godkende dem som en del af processen med patientinput til MTV.

- **Understrege behov** – måske ønsker patienterne også at gøre opmærksom på PROM'er, som ikke er valideret med patientinddragelse, eller begreber, som kræver udvikling af en PRO.
- **Gennemgå MTV-output –** mange MTV-beslutninger tager højde for økonomisk evidens, som er baseret på målinger af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). HRQoL-målinger skal give mening for patienterne, eftersom disse målinger kan udgøre forskellen mellem beslutninger om positive og negative lister.

Flere ressourcer

- Food and Drug Association (2009). *Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medicinal product development to support labelling claims.* Retrieved 6 January, 2016, from http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm193282.pdf

Referencer

1. PROQOLID (2015). 'Free access level: Concept of interest'. Retrieved 6 January, 2016, from http://www.proqolid.org/about_proqolid
2. Staniszewska, S., Haywood, K.L., Brett, J., Tutton, L. (2012). 'Patient and public involvement in patient-reported outcome measures: Evolution not revolution'. *The Patient*, 5(2), 79-87.

A2-6.06-v1.1