

Måling af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med thyroideasygdomme

Læge Torquil Watt, klinikchef Ulla Feldt-Rasmussen, overlæge Åse Krogh Rasmussen, professor Laszlo Hegedüs, overlæge Steen Joop Bonnema, lektor Mogens Grønvold & professor Jakob Bue Bjørner

Rigshospitalet, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling PE 2131, Odense Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M, Københavns Universitet, Afdeling for Sundhedstjenesteforskning, og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Epidemiologi

Benigne thyroideasygdomme er hyppige, de forekommer i alle aldre, og der er hos patienterne generelt en forventning om at blive rask og genoptage et liv, som før sygdommen opstod. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQL), forstået som symptomer, velbefindende og funktionsevne, er således central i vurderingen af patienter med thyroideasygdomme. Imidlertid er der kun få systematiske undersøgelser af, hvordan thyroideasygdomme påvirker livskvaliteten, og der er mangel på velvaliderede thyroideaspecifikke spørgeskemaer til måling af HRQL.

Klinikerens og patienters vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Thyroideasygdommens symptomatologi er velbeskrevet, men i kliniske beskrivelser fokuserer man ofte på unikke sygdomsaspekter, som kan udnyttes diagnostisk, og på sjældne, men markante symptomer. Patienterne selv fokuserer mere på de sygdomsaspekter, som har størst indflydelse på deres daglige liv. Den øverste del af **Tablet 1** viser problemstillinger, som både klinikere og patienter vurderer som værende særdeles relevante for hver af de fem thyroideasygdomme: Graves' sygdom, thyroideaassocieret oftalmopati (TAO), toksisk nodøs struma, atoksisk struma og hypothyreose. Resultaterne stammer fra en dansk undersøgelse, hvor 15 klinikere og 80 patienter vurderede 138 thyroidearelaterede problemstillinger [1]. De nederste to tredjedele af tabellen viser problemer, der var blandt de 15 mest relevante i den ene gruppe, men ikke i den anden. Tabellen viser, at patienterne lægger størst vægt på ukarakteristiske, psykosociale aspekter af HRQL, mens klinikerne i højere grad fokuserer på diagnosekarakteristiske fysiske symptomer.

Hidtidige undersøgelser af helbredsrelateret livskvalitet

En publiceret gennemgang af studier af HRQL hos thyroideapatienter tyder på nedsat HRQL, også mange år efter påbe-

gyndt behandling [2]. Størsteparten af undersøgelserne har dog metodologiske svagheder, specielt i form af mangelfuld dokumentation af validiteten af de anvendte HRQL-mål. Bedst undersøgt er patienter med TAO, hvor studierne tyder på betydelig nedsat HRQL hos disse patienter [3, 4]. I to studier har man påvist nedsat HRQL målt med SF-36-skemaet blandt ubehandlede patienter i hhv. en uselekeret thyroidea-patientpopulation [5] og blandt patienter med Graves' sygdom [6]. Sidstnævnte studie, der er det eneste longitudinale deskriptive HRQL-studie, viste dog normalisering af SF-36-skalaerne ved etårsopfølgning. I modsætning hertil blev der fundet reduceret HRQL målt med SF36-spørgeskemaer ved en 14-21-års-opfølgning på et randomiseret behandlingsstudie af Graves' sygdom [7]. Nedsat HRQL lang tid efter behandling er også fundet i en mindre [8] og en større tværsnitsundersøgelse af patienter, der var i behandling med L-thyroxin [9], og i en mindre undersøgelse af patienter, der tidligere var behandlet for Graves' sygdom [10]. Sidstnævnte to er dog blandt de metodisk svagere af undersøgelserne. Lige så overraskende som det lille antal deskriptive studier er fraværet af et valideret thyroideaspecifikt HRQL-spørgeskema. I en gennemgang af de eksisterende spørgeskemaer fandt vi et til TAO-patienter, et til patienter med hypertyreose og tre til patienter med hypothyreose, men kun spørgeskemaet til TAO-patienterne var valideret [2].

Eksempler på kliniske problemstillinger, hvor måling af helbredsrelateret livskvalitet er relevant

Der kræves en valid måling af HRQL til afklaring af en række væsentlige problemstillinger hos thyroideapatienter som eksempelvis: Hvordan er langtidsudsigterne ved behandling med levothyroxin (T_4)? Bedres HRQL hos patienter med subklinisk (også kaldet mild) hypothyreose ved behandling med T_4 ? Er der bedre effekt på HRQL ved behandling af hypothyreose med en kombination af T_4 og triiodthyronin (T_3), end med T_4 alene? Og for patienter med hypertyreose: Er der forskelle i HRQL hos patienter behandlet med antityroid medicin, radioaktivt jod, eller kirurgi? Er der forskel i HRQL ved behandling med antityroid medicin i monoterapi i forhold til behandling med en kombination af antityroid medicin og T_4 (*block replacement*-terapi)? Og hos patienter med atoksisk struma: Er der forskel i HRQL ved behandling med radioaktivt jod eller kirurgi? Hvordan påvirkes HRQL hos de patienter, der efter nævnte indgreb bliver hypothyroide?

I et omdiskuteret studie med patienter, der havde hypothyreose, påviste man, at en delvis erstatning af T_4 med det biologisk mere aktive T_3 forbedrede HRQL [11]. I efterfølgende

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Relevante problemstillinger. Øverst ses de problemstillinger, der var blandt de 15 mest relevante både hos patienter og hos klinikerne (to sygeplejersker og 13 læger), med tilhørende patient (P)- og kliniker (K)-rank, hvor 1 er det mest relevante, 2 er det næstmest relevante etc. I midten ses de problemstillinger, der var blandt de 15 mest relevante hos patienterne, men ikke hos klinikerne. Fysisk træthed var således det ottendemest relevante ifølge Graves-patienter, men kun det 18.-mest relevante ifølge klinikerne, Nederst ses tilsvarende de problemstillinger, der var blandt de 15 vigtigste hos klinikerne, men ikke hos patienterne (tabellen er modificeret fra [1]).

Graves' sygdom	Thyroideaassocieret oftalmopati		Toksisk nodos struma		Atoksisk struma		Hypotyreose							
	P	K	P	K	P	K	P	K						
<i>Mest relevante både hos patienter og klinikerne</i>														
Hjertebanken	1	4	Tørhed/grus i øjnene	4	1	Hjertebanken	3	4	Hævelse på halsen	1	1	Generel træthed	2	1
Følelsesmæssig labilitet	3	5	Hævede øjenlåg	9	2	Hævelese på halsen	4	5	Globulus-			Kuldeintolerans	3	11
Indre uro	5	8	Sløret syn	11	8	Indre uro	5	6	fornemmelse	3	2	Fysisk træthed	5	6
Håndtremor	7	1	Trykken i eller bag øjnene	12	3	Følelsesmæssig labilitet	7	8	Angst	9	14	Øget søvnbehov	6	4
Rastløshed	9	12				Generel træthed	12	9	Kankrofobi	14	5	Vægtøgning	7	9
Irritabilitet	12	13				Svedtendens	14	2	Hæshed	15	9	Utilfredshed		
Koncentrationsbesvær	14	10				Hukommelsesbesvær	15	13				Mental træthed	12	5
Generel træthed	15	6										Forstoppelse	15	3
<i>Mest relevante kun hos patienterne</i>														
Kan ikke overskue noget*	2	–	Øjne løber i vand*	1	–	Åndenød	1	21	Generel træthed	2	23	Blevet langsom*	1	–
Bliver nemt stresset*	4	–	Poser under øjnene*	2	–	Generet af patientrolle*	2	–	Rømmetendens*	4	–	Poser under øjnene*	4	–
Åndenød	6	23	Indre uro	3	44	Kankrofobi	6	61	Søvnløshed	5	25	Kan ikke overskue ting*	9	–
Fysisk træthed	8	18	Åndenød	5	84	Globulus-fornemmelse	8	22	Øget søvnbehov	6	36	Hjertebanken	10	91
Anspændthed	10	25	Hjertebanken	6	87	Fysisk træthed	9	30	Kvælnings-fornemmelse*	7	–	Globulus-fornemmelse	11	46
Nervøsitet	11	24	Generel træthed	7	30	Utilfredshed med vægt	10	45	Ultrifredshed	8	32	Åndenød	13	63
Opmærksomhedsbesvær	13	26	Kan ikke overskue noget*	8	–	Hævede hænder/fødder	11	84	med vægt	10	37	Rømmetendens*	14	–
			Bliver nemt stresset*	10	–	Tristhed	13	66	Vægtøgning	10	37			
			Hævet i ansigtet	13	61				Fysisk træthed	11	38			
			Følelsesmæssig labilitet	14	31				Hudkløe	13	105			
			Rastløshed	15	62									
<i>Mest relevante kun hos klinikerne</i>														
Svedtendens	37	2	Smertes i øjnene	30	4	Håndtremor	75	1	Vejrtrækningsbesvær	83	3	Hukommelsesbesvær	16	2
Vægttab	18	3	Utilfredshed med udseende	22	5	Vægttab	65	3	Ubehag ved synkning	22	4	Begrænset i daglig aktivitet	53	7
Varmeintolerans	26	7	Nedsat syn	24	6	Varmeintolerans	42	7	Kosmetiske gener	39	10	Hæshed	76	8
Øget appetit	19	9	Dobbelt syn	75	7	Koncentrationsbesvær	18	11	Maskerer synlige tegn	39	6	Koncentrationsbesvær	24	10
Mental træthed	16	14	Røde øjne	45	9	Nervøsitet	42	12	Smertes i halsen	112	7	Tør hud	46	14
Diare	34	15	Fotofobi	38	10	Diare	100	14	Bekymring	129	8	Opmærksomhedsbesvær	31	15
			Røde øjenlåg	116	11	Søvnløshed	28	15	Smertes ved hoveddrejning	19	10			
			Begrænset i daglige aktiviteter	17	12				Svagere stemme	130	11			
			Nedsat generelt helbred	38	13				Nakkestivhed	131	12			
			Sociale problemer	58	14				Åndenød	132	13			
			Angst	50	15					16	15			

*) Fremkom ved patientinterviewene. Da de blev gennemført efter klinikinterviewene, kunne de ikke vurderes af klinikerne.

studier har man dog ikke kunnet påvise så markante forbedringer, og i en nyligt publiceret oversigt og metaanalyse har man fundet, at der ikke kunne påvises sikker forskel i HRQL. Bemærkelsesværdigt er det dog, at et flertal af patienterne i disse dobbeltblindede overkrydsningsforsøg angav at foretrække kombinationsbehandlingen [12]. I et nyligt publiceret dansk studie fandt man lignende resultater [13].

Ved subklinisk eller mild hypotyreose (en klinisk tilstand med forhøjet TSH og normale thyroideahormoner) er et væsentligt spørgsmål, om T₄-substitution har effekt på HRQL. Der er gennemført syv randomiserede, dobbeltblindede placebo-kontrollerede studier [14-20]. I fire af de syv studier påviste man behandlingseffekt i form af færre symptomer hos de

aktivt behandlede [14, 15, 19], og i et enkelt af disse tillige behandlingseffekt i form af forbedret HRQL [20], mens man i de øvrige ingen effekt påviste. Kun i et studie er der anvendt et skema med dokumenteret indholdsvaliditet, men uden nogen anden form for validering [20]. I de øvrige studier har man anvendt enten uvaliderede ad hoc-skemaer, symptomscorer eller generiske HRQL-mål uden dokumentation for validiteten over for den undersøgte problemstilling.

De to beskrevne kliniske problemstillinger er altså fortsat uafklarede. Ved T₄/T₃-kombinationsbehandlingen kunne det forhold, at patienterne i flertallet af studierne foretrækker kombinationsbehandlingen, uden at man har kunnet måle forskel i HRQL, tyde på HRQL-måletekniske problemer. Det

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kunne dreje sig om, at man ikke måler det, som er relevant hos disse patienter, altså at målemetoderne mangler indholdsvaliditet.

Indholdsvaliditet

I nye retningslinjer for udvikling af spørgeskemaer til kliniske undersøgelser lægger man stor vægt på sikring af indholdsvaliditet, dvs. at spørgeskemaet dækker alle relevante aspekter af det område, der undersøges [21]. På trods af at indholdsvaliditet begrebsligt er enkelt, er det sjældent, at kliniske HRQL-undersøgelser har dokumentation for indholdsvaliditeten af HRQL-målingen. Udvalget af målte HRQL-aspekter bestemmes af forskernes forestillinger om, hvad der er relevante HRQL-aspekter for den pågældende undersøgelse. Graden af overensstemmelse mellem forskeres og patienters opfattelse af, hvad der er relevant, bliver dermed centralt.

ThyQoL-projektet

Formålet med ThyQoL-projektet er at udvikle og validere et thyroideaspecifikt HRQL-spørgeskema. En særlig udfordring ved denne patientgruppe har netop relation til indholdsvaliditet, idet et særkende ved thyroideasygdomme er, at de kan skifte fra en klinisk manifestation til en anden enten spontant eller iatrogen. For eksempel kan en atoksisk struma med tiden spontant ændres til en toksisk struma og Graves' hypertyreose kan konvertere til autoimmun hypothyreose. Hyppigere er dog de iatrogene årsager: for eksempel kan behandling af struma eller hypertyreose med radioaktivt jod eller kirurgi medføre hypothyreose. Derfor bør et thyroideaspecifikt HRQL-skema dække alle benigne thyroideasygdomme, hvis det skal have indholdsvaliditet i longitudinelle undersøgelser, ellers risikerer relevant HRQL-påvirkning at blive overset ved opfølgning. For eksempel risikerer man, at effekten på HRQL af hypothyreose ved opfølgning af behandling af Graves' sygdom bliver overset, hvis man anvender et hypertyreosespecifikt spørgeskema.

Indholdet af det kommende skema hentede vi fra tre kilder. Ved en systematisk litteraturgennemgang blev der fundet 138 beskrevne HRQL-problemer hos thyroideapatienter [2]. Disse 138 problemer blev efterfølgende relevansevalueret gennem interview med 15 klinikere og 80 thyroideapatienter, der var fordelt på de ovennævnte fem diagnosegrupper (Graves' sygdom, TAO, toksisk nodøs struma, atoksisk struma og hypothyreose) [1]. Klinikerne vurderede relevansen af hvert problem (fra 0 = ikke relevant til 4 = yderst relevant), mens patienterne først angav, om de havde oplevet problemet, og dernæst, hvor stor betydning de oplevede, problemer havde for livskvaliteten alt i alt (fra 0 = ingen betydning til 4 = stor betydning). For hvert problem i hver diagnosegruppe blev der beregnet en klinikerrelevansscore (gennemsnittet af de 15 klinikers relevansvurdering i hver diagnosegruppe), og en patientrelevansscore (hyppigheden gange den gennemsnitlige betydning i hver diagnosegruppe), som derefter blev rangord-

net (det mest relevante fik tildelt rangnummer 1, det næstmest relevante rangnummer 2 etc.). Desuden blev der beregnet en overordnet relevansscore for hvert problem ved at tage den gennemsnitlige relevans på tværs af klinikere, patienter og diagnose. De 75 mest relevante problemer ifølge den overordnede relevansscore blev inkluderet i spørgeskemaet. Desuden blev problemer, der var blandt de femten vigtigste i en af diagnosegrupperne hos enten klinikere eller patienter inkluderet (Tabel 1). Efterfølgende er skemaet blevet testet ved hjælp af kognitive interview med 15 patienter, og vi indsamler i øjeblikket besvarelser fra 1.000 thyroideapatienter med henblik på at foretage skalakonstruktion og kvantitativ validering. Skemaet udvikles på syv sprog (dansk, engelsk, tysk, fransk, italiensk, hollandsk og portugisisk), alle lingvistisk valideret med kognitiv interviewteknik. En validering af den engelske version pågår p.t. i USA. Det endelige skema tænkes anvendt til en afklaring af ovennævnte problemstillinger, til bedre patientinformation, til evaluering af ny eller modificeret behandling og som screeningsinstrument med henblik på identificering af patienter, der har behov for yderligere intervention.

Konklusion

Den foreliggende viden om HRQL hos patienter med thyroideasygdomme er mangelfuld, men tyder på uafklarede problemstillinger. Der er dog håb om, at det generelt øgede fokus på måling af HRQL og fremkomsten af validerede, thyroideaspecifikke HRQL-mål kan føre til bedre viden, bedre patientinformation og ultimativt bedre behandling efter gennemførelse af relevante kliniske studier.

Korrespondance: *Torquil Watt*, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: t.watt@rh.dk

Antaget: 23. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

1. Watt T, Hegedus L, Rasmussen AK et al. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? *Thyroid* 2007;17:647-54.
2. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154:501-10.
4. Terwee C, Wakelkamp I, Tan S et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002;146:751-7.
5. Bianchi GP, Zaccaroni V, Solaroli E et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res* 2004;13:45-54.
6. Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U et al. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2004;151:549-55.
7. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15:1279-86.
11. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-9.
12. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ et al. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine. *Psychosomatics* 2007;48:379-84.
20. Razi S, Ingole L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23.
21. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims (draft). *Health and Quality of Life Outcomes* 2006;4.