

Misurare la Qualità della Vita correlata alla Salute (QdV-S) nel paziente uremico: una review dei concetti, dei metodi, degli strumenti disponibili e dei risultati

G. Mingardi¹, G. Apolone²

¹ USC di Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

² Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Health related quality of life (HRQoL) assessment in uremic patients: A qualitative review of concepts, methods, available instruments and results

The health related quality of life (HRQoL) assessment is a complex and multidimensional concept usually defined as the perception by individuals of the impact of diseases and medical treatments on physical, psychological and social aspects of health and life. HRQoL has become more popular in the last 20 yrs as an important indicator of the effectiveness of the medical care in clinical research protocols, and as part of so-called patient-reported outcomes (PRO), which are concepts concerning aspects of health perceived, reported and rated by study subjects or patients. Generic and disease specific questionnaires are usually used to assess the individual's perceptions about health and life, and more valid and reliable instruments are now available to use in research settings. Instruments that can be useful in daily clinical practice, in the management of the single patient, are not yet available. A large portion of the scientific literature dealing with HRQoL is actually focused on many aspects of uremic syndrome, renal transplantation and dialysis therapies, probably because several reasons make this clinical setting particularly favorable for HRQoL assessment. Early referral to a nephrologist, anemia treatment with epoetin, daily and nocturnal dialysis, kidney transplantation, a program of physical exercise and the treatment of some co-existent conditions and symptoms (i.e. depression, pain, erectile dysfunction and restless leg symptoms) are the most effective ways to ameliorate HRQoL in renal patients. Moreover, HRQoL is a reliable prognostic factor for morbidity and mortality in uremic patients. (G Ital Nefrol 2005; 22: 477-89)

KEY WORDS: Quality of life, Renal failure, End-stage renal disease, Dialysis, Kidney transplantation

PAROLE CHIAVE: Qualità della vita, Insufficienza renale, Uremia, Dialisi, Trapianto renale

Commento Editoriale

La sfida del nefrologo oggi è non solo la sopravvivenza del paziente con malattie renali ma il miglioramento della sua qualità di vita. Il miglioramento della qualità di vita deve avere un riscontro quanto più obiettivo possibile

Introduzione

Per quanto intuitivamente facile da comprendere, il termine qualità della vita si presta a diverse possibili defini-

zioni. Infatti, esiste in letteratura una certa confusione, e anche se ci si focalizza solo in ambito medico e sanitario – dove da qualche tempo vi è un notevole interesse su questo tema – esiste una lunga serie di definizioni, termini e acronimi che creano confusione ai non addetti ai lavori. Le cause di questa situazione sono molte, ma essenzialmente le più importanti sono da ricercare nell'elevato livello di astrazione e complessità dell'attributo "qualitativo" della vita e dal coinvolgimento di discipline diverse negli sforzi di definire e misurare la qualità della vita di cittadini, pazienti, clienti nei vari ambiti della nostra società. Talvolta prevale un significato legato ad un concetto di un (nuovo)

valore a cui aspirare, talvolta diventa quasi un sinonimo di soddisfazione, felicità, benessere sociale e economico, fino ad arrivare a significati più vicini al benessere psico-fisico (1-3).

Tra le molte definizioni disponibili, quella di Campbell (*un senso soggettivo di benessere derivato dalla propria esperienza di vita globale ... , in cui vanno presi in considerazione tutti i fattori rilevanti, tra cui primeggiano quelli spirituali, sociali, culturali, economici...*) ha il pregio di mettere in evidenza il fatto che la Qualità della Vita (QdV) è un qualcosa di soggettivo e legato al benessere di un individuo, dove vanno presi in considerazione molti determinanti, alcuni individuali, altri sociali e ambientali, tra cui uno solo dei tanti ha a che fare con la Salute, un “valore” che invece è il solo oggetto di interesse della medicina (4). Infatti, per quanto la definizione di salute proposta dalla OMS nel 1948, poi aggiornata nel 1995 ci ricordi come la salute sia un qualcosa che va al di là della presenza o assenza di malattia, ma ingloba concetti di funzionalità (*functioning*) e benessere (*well-being*) in aspetti fisici, psicologico-emotivi e sociali della vita, e che quindi è modificabile da tutti quei fattori che sono in grado di modificare questa percezione (5), il concetto di QdV resta molto astratto, e la relazione con la salute appare comunque complessa, forse anche non appropriata (6). Infatti, la medicina nel tentativo di misurare “quantitativamente” gli aspetti “qualitativi” della vita ha coniato il termine di “QdV correlata alla Salute”, QdV-S (*health-related quality of life, HRQoL*), al fine di potere, con questo approccio di tipo riduzionistico, prendere in considerazione solo quegli aspetti della vita che sono correlati alla salute (e alla malattia) e quindi pertinenti alla sua missione e modificabili dai suoi interventi (medico-sanitari). Ecco quindi una definizione finale, che vede la “QdV correlata alla Salute” definibile come gli effetti del trattamento su alcuni aspetti della salute e della vita del paziente, misurati completamente attraverso la prospettiva del paziente stesso (7, 8). Questa definizione ingloba alcuni concetti che sono la multi-dimensionalità, la soggettività, il legame con la medicina e i trattamenti, e la necessità di arrivare ad una sua misurazione attraverso le informazioni riportate dai pazienti (*reports*) e le loro valutazioni (*ratings*) (9, 10).

Negli ultimi 20-25 anni sono quindi comparsi molti strumenti, soprattutto questionari, con il compito di documentare il risultato degli interventi medico-sanitari in termini di salute percepita, nel contesto di valutazioni che implicano l'uso di molte altre misure diverse di esito (*outcomes*), di tipo clinico, umanistico ed economico, sia in ambito di ricerca epidemiologico-osservazionale che clinico-sperimentale (11). In particolare, la QdV-S fa parte dei così detti *Patient-Reported Outcomes* (PRO) che si possono definire come tutte le misure basate sul paziente come fonte di informazioni e valutazioni, da semplici scale mono-dimensionali come quelle sul dolore a complesse batterie multi-dimensionali che misurano lo stato di salute di un indivi-

duo, utilizzate per valutare l'effetto di interventi applicati su individui o popolazioni (12).

Tutti i questionari, ed in particolare quelli psicometrici, si basano su un modello teorico che ipotizza l'esistenza di un vero valore di QdV-S che non può essere misurato direttamente, ma che può essere stimato attraverso una serie di domande, conosciute come *item*, ciascuna delle quali misura un concetto riferibile al valore a cui si è interessati. Le domande hanno il compito di attivare nel soggetto una elaborazione concettuale, filtrata dal suo vissuto, che produca delle risposte utilizzabili poi in senso quantitativo. Molte domande sono quindi poste al paziente, poi le risposte sono raggruppate omogeneamente per valutare le diverse aree o dimensioni, sono convertite in valori numerici che producono uno o più punteggi che, nel caso gli *item* siano stati scelti opportunamente, differiranno dal vero valore del concetto che si vuole misurare solo per effetto dell'errore casuale (2, 3, 7-9). Un questionario sulla QdV-S, prima di essere preso in considerazione per quantificare alcuni aspetti della salute del paziente, in aggiunta ai tradizionali indicatori clinici, deve poter essere giudicabile in termini di validità (*validity*), affidabilità (*reliability*), capacità di cogliere differenze statisticamente rilevanti (*responsiveness*) tra gruppi e nel corso del tempo, capacità di mantenere buone *performance* in tutti i sotto-gruppi rilevanti (*robustness*), interpretabilità dei risultati (*interpretability*) ed infine, possedere un chiaro valore aggiunto (*incremental value*). Per poter mettere a disposizione di ricercatori e medici buoni strumenti, si è ormai consolidato un percorso standardizzato di sviluppo e validazione che produce dati empirici sui concetti sopra elencati (13). Questo lungo percorso si complica ulteriormente quando è anche necessario tradurre e validare i vari questionari nei *setting* linguistici e culturali di interesse. Si veda come esempio il *report* di un progetto durato 5 anni che descrive appunto tale percorso (14). Una ampia letteratura ha comunque ben documentato che tra la pletera dei molti questionari disponibili, classificabili in base alla loro caratteristiche intrinseche in generici e specifici, psicometrici e valutativi, statici o dinamici (15), alcuni si mettono in evidenza per la notevole disponibilità di dati sulla loro validità, affidabilità e valore aggiunto. A scopo esemplificativo ne ricordiamo alcuni tra quelli definiti generici - SF-36 (16, 17) e SF-12 (18, 19), PGWBI (20, 21), EQ-5D (22)- ed uno tra quelli specifici - il KDQL (23).

Dove misurare la QdV-S

La ricerca utilizza questo tipo di misure in diversi tipi di studi per valutare la efficacia di interventi medico-sanitari (come i farmaci), la qualità delle cure fornite da diversi ospedali (come il tipo e l'appropriatezza di interventi chirurgici), i costi degli interventi applicati (soprattutto quelli di tipo indiretto) e il livello di salute (e i bisogni) della

popolazione generale. A ciascuno di questi ambiti corrisponde un appropriato e uno specifico disegno dello studio, una attenta somministrazione dei questionari, una corretta raccolta e analisi dei risultati e un'efficiente modalità di sintesi e diffusione dei risultati. In letteratura sono presenti migliaia di esempi applicativi, anche in ambito nefrologico (9). I metodi per utilizzare al meglio questo tipo di strumenti in ambito di ricerca su campioni di pazienti o della popolazione generale sono quelli propri della epidemiologia e della statistica, declinati e modificati solo in funzione di alcune specificità legate alla peculiarità di questi strumenti di misura che, accettando nella loro concettualizzazione e operalizzazione la variabilità individuale e la soggettività, sono molto sensibili all'azione di fattori esterni che possono modificare e distorcere l'associazione di interesse (tra l'intervento e il risultato), agendo come confonditori, modificatori e *bias*. Da ciò deriva la necessità di applicare rigorosi metodi per evitare o minimizzare l'azione di queste distorsioni e da ciò si evince la effettiva complessità ed il costo di questo tipo di studi, molto sensibili a errori casuali o sistematici. Una recente e fiorente letteratura (12, 24-26) ha documentato i problemi legati all'utilizzo di questi metodi nella ricerca clinico-sperimentale. Inoltre, non casualmente, le agenzie regolatorie nazionali ed internazionali come la FDA e l'EMA accettano ancora con estrema difficoltà studi su farmaci che abbiano come *end-point* principale misure di *outcome* basate sulla valutazione della Qualità della Vita (27).

Alcune limitazioni nell'uso dei questionari di QdV-S

Fino ad ora abbiamo parlato di misurazione di QdV-S all'interno di casistiche rappresentate da individui con una specifica patologia o problema, in cui, seguendo i dettami della metodologia della ricerca, viene somministrato una o più volte un questionario. Nel contesto di uno studio epidemiologico-osservazionale o sperimentale, si cerca di capire se il trattamento in questione (o un certo livello di malattia) abbia un impatto sulla percezione della salute e di poter dare un giudizio di tipo causale sulla relazione tra alcuni potenziali determinanti di salute (trattamenti, livelli di malattia, ecc.) e la QdV-S. L'assunzione alla base dei discorsi fino ad ora fatti è che i questionari vengano somministrati a molti soggetti (da decine a migliaia) e che i risultati siano analizzati e descritti per sintetizzare statisticamente il comportamento medio dei possibili determinanti in termini di salute percepita. In pratica, dopo aver somministrato a molti soggetti i questionari e analizzato al meglio i risultati, lasciando alla statistica descrittiva e inferenziale il compito di fornire prove della forza e significatività delle evidenze disponibili, i risultati stessi sono trasferiti nella pratica corrente, in pazienti simili a quelli valutati nei vari studi. I limiti principali di questi esercizi di

misura risiedono nella necessità di scegliere uno strumento idoneo, di usarlo al meglio e di verificare che i risultati abbiano un effettivo significato clinico ed un valore aggiunto rispetto ad altre variabili più cliniche.

Un'altra possibile applicazione di questo tipo di strumenti è quella di valutare, nel singolo individuo, in un certo momento del suo iter medico-sanitario, quale sia la sua percezione della QdV correlata alla Salute utilizzando un questionario di tipo generico o specifico. Dopo aver sintetizzato le risposte del paziente in punteggi, si utilizzano questi punteggi per prendere decisioni per quel singolo soggetto, in funzione di come egli collochi la sua salute rispetto a momenti diversi della sua storia clinica o rispetto a dei valori attesi, ricavati da soggetti di riferimento. Questo approccio, che potremmo definire come l'uso dei questionari di QdV-S nel *management* del paziente nel contesto della pratica corrente, per quanto possa apparire simile al precedente, non deve ancora essere considerata una pratica dotata di solida evidenza in quanto tutte le esperienze fino ad ora condotte, alcune anche di tipo randomizzato, non sono riuscite a documentare che l'uso routinario di questi strumenti nella pratica clinica sia in grado di cambiare in maniera significativa il comportamento del medico, i trattamenti somministrati e la QdV-S dei pazienti, anche se sembrano migliorare la comunicazione medico-paziente (28-31). I motivi di questi fallimenti si devono soprattutto far risalire al tipo di questionari fino ad oggi disponibili, tutti pensati e sviluppati per avere un livello di validità, affidabilità e *responsiveness* sufficiente a misurare cambiamenti di QdV-S in campioni abbastanza ampi (il migliore strumento necessita infatti di qualche decina di soggetti per cogliere grandi differenze in salute percepita) e non sono in grado, in presenza di piccoli o piccolissimi campioni (1 soggetto!) di cogliere un cambiamento, se esiste, soprattutto quando si tratta di piccoli, per quanto clinicamente desiderabili, miglioramenti. Molti gruppi stanno lavorando per ovviare a questo problema, soprattutto utilizzando questionari "dinamici", basati sulla somministrazione attraverso computer e assistita da programmi esperti o di tipo adattativo, in grado di porre al paziente le domande più giuste, anche in funzione delle sue risposte precedenti (32).

Test di verifica

1) Quali concetti sono presenti nella definizione di QdV-S?

- a. Fisici
- b. Psicologico-emotivi
- c. Sociali
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

2) Un questionario sulla QdV-S deve poter essere giudicato in termini di:

- a. Validity

- b. Reliability
- c. Responsiveness
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

3) I migliori questionari sulla QdV-S necessitano almeno di:

- a. Qualche decina di pazienti
- b. Qualche centinaio di pazienti
- c. Circa un migliaio di pazienti
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Le misure di qualità della vita nel paziente uremico

L'uremia provoca sintomi e problemi a livello di vari sistemi ed apparati quali quello cardiovascolare, muscolo-scheletrico, gastrointestinale, nervoso centrale e periferico e quindi il suo impatto sulla qualità e stile di vita è intuitivamente molto importante e multiforme. Il numero dei pazienti trattati è negli ultimi anni aumentato vertiginosamente in tutto il mondo e pazienti sempre più anziani e con patologie clinicamente sempre più complesse sono stati accettati in trattamento sostitutivo cronico. Come per molte terapie croniche importanti, al di là del problema della sopravvivenza, si è quindi evidenziato anche il problema della qualità della vita di questi pazienti e dell'impatto dei trattamenti stessi sulla loro qualità di vita, sia in termini positivi sia di possibili effetti indesiderati e/o limitazioni di vario tipo.

L'interesse si è perciò concentrato su come definire e misurare la qualità della vita, e più in particolare la qualità della vita legata alla salute (QdV-S), dei pazienti uremici. La qualità della vita correlata alla salute si riferisce, come abbiamo visto, a quegli aspetti qualitativi della vita di un individuo che sono correlabili con la salute e la malattia e quindi modificabili dalla medicina. Tale definizione supera l'idea di salute come uno stato descritto in puri termini di assenza o presenza di una malattia, per arrivare ad un concetto di capacità di funzionare nella vita di tutti i giorni, dal punto di vista fisico, psicologico e sociale. A ciò si accompagna la centralità del paziente come fonte insostituibile di informazione e valutazione per poter quantificare aspetti qualitativi della sua salute e della sua vita. Ciò presuppone il superamento da parte degli operatori di un atteggiamento paternalistico che tiene il paziente all'oscuro di molti dei suoi problemi, impedendogli di diventare parte attiva e insostituibile nel processo diagnostico e terapeutico. Faremo una rapida *review* dei dati più interessanti e recenti della letteratura.

I questionari specifici

Un aspetto cruciale diventa a questo punto la capacità di trovare strumenti che permettano di passare dalla teoria alla pratica, in grado cioè di misurare la QdV-S percepita dal paziente uremico in modo esaustivo, affidabile, sensibile e riproducibile. Tali strumenti sono oggi considerati innanzitutto i questionari, sia generici che specifici per patologia o problema di salute che si vuole indagare. Facciamo un breve cenno ai questionari specifici rimandando il lettore a recenti *review* sull'argomento per ulteriori approfondimenti (3, 33-35).

I questionari cosiddetti generici coprono i principali domini di valutazione della QdV-S ed hanno il grande vantaggio di poter essere utilizzati in diverse situazioni, compresi i casi in cui sono valutati campioni della popolazione generale. Ma proprio per queste loro caratteristiche di genericità essi non sono ritenuti in grado di valutare le sottili modificazioni di QdV-S che si possono avere in particolari malattie, in particolari e specifici aspetti o domini. Per questa ragione sono stati proposti dei questionari specifici che tentano di meglio definire l'impatto di una malattia e dei suoi trattamenti sulla QdV-S. Il limite di questi questionari è quello di non permettere un confronto fra condizioni diverse, a meno che all'interno del questionario specifico sia presente una parte generica. Nel campo della dialisi e del trapianto almeno cinque sono i questionari specifici sviluppati.

Andreas Laupacis presentò il suo primo questionario specifico per i pazienti in emodialisi nei primi anni novanta (36). Il questionario, denominato *Kidney Disease Questionnaire* (KDQ) è stato costruito attraverso interviste a 50 pazienti per determinare quali aspetti della loro qualità di vita fossero maggiormente colpiti dalla malattia. La versione finale contiene 26 *items* dei 130 iniziali, divisi in cinque dimensioni (sintomi fisici specifici per il singolo paziente, fatica, depressione, relazioni con gli altri, frustrazione). Tutte le domande prevedono una scala di punteggio in sette livelli, ed ai pazienti si richiede di considerare le ultime due settimane per dare il giudizio sulla loro QdV-S.

Poco tempo dopo Andreas Laupacis ha proposto un secondo questionario specifico per i pazienti con trapianto renale. Il questionario, denominato *Kidney Transplant Questionnaire* (KTQ) fu assemblato con una tecnica simile al KDQ in 50 pazienti trapiantati (37). La versione finale consiste in 25 *items* in 5 dimensioni (sintomi fisici, fatica, paura/incertezza, emozioni e immagine di se). Il KTQ, assieme al KDQ, fu testato in un gruppo di 73 pazienti prima e sei mesi dopo il trapianto ed utilizzato assieme ad altri questionari generici in uno studio prospettico di due anni in un gruppo di 168 pazienti sottoposti a trapianto renale.

Il *Kidney Disease Quality of Life* è (KDQL) uno strumento messo a punto da ricercatori della *RAND Corporation*. È stato pensato per i pazienti in emodialisi ed

TABELLA I - FATTORI POSITIVAMENTE CORRELATI ALLA QDV-S

Emoglobina
Trapianto renale
Trapianto rene-pancreas
Dialisi quotidiana (breve e lunga notturna domiciliare)
Razza nera
Esercizio fisico
Alto livello socioeconomico
Alto livello culturale
Mantenimento dell'attività lavorativa
Supporti sociali
Sesso maschile

è formato da una parte generica, il questionario SF-36, da scale multi-*item* specifiche sviluppate ad *hoc* e da scale estratte da altri questionari (come il SIP) per un totale di 134 *items* (23). Le scale multi-*item* specifiche sono state costruite attraverso *focus groups* di pazienti e di operatori di dialisi, e attraverso una revisione della letteratura. Esse sono così suddivise: sintomi e problemi (34 *items*), effetti della malattia renale (20 *items*), peso della malattia renale (4 *items*), incoraggiamento da parte dello staff (6 *items*), soddisfazione del paziente (2 *items*). Le scale prese da precedenti questionari riguardano: il lavoro (4 *items*), funzioni cognitive (6 *items*), qualità delle interazioni sociali (4 *items*), funzione sessuale (4 *items*), sonno (9 *items*), supporti sociali (4 *items*). Il questionario richiede circa 30 minuti per la compilazione, sia in modo autonomo da parte dei pazienti, sia con un intervistatore. La maggior parte dei pazienti sono in grado di compilarlo autonomamente durante la seduta di dialisi. La scala dei sintomi/problemi esplora la rilevanza degli stessi negli ultimi 30 giorni con un punteggio a cinque livelli (da "per nulla" a "moltissimo"). I sintomi/problemi più rilevanti sono la pelle secca e con prurito, la mancanza di energia, la fatica, il sentirsi "prosciugato", la dolorabilità muscolare, la sete eccessiva, i dolori articolari ed i disturbi del sonno. Il questionario è stato testato e validato in 165 pazienti emodializzati presso nove centri nord americani, con indici psicometrici tutti superiori agli *standard* ritenuti accettabili. I punteggi medi dei pazienti risultarono inferiori a quelli della popolazione normale tra un quarto (benessere emotivo) ed una deviazione *standard* (ruolo fisico, limitazioni dovute a problemi fisici, percezione della salute in generale). Quattordici delle diciannove scale correlano in modo significativo con il numero di giorni di ricovero in un periodo di sei mesi, e nove delle scale correlano significativamente anche con il numero di medicine assunte. Il KDQL è sicuramente uno dei più moderni e completi questionari specifici per i pazienti dializzati, e la presenza al suo interno del SF-36

TABELLA II - FATTORI NEGATIVAMENTE CORRELATI ALLA QDV-S

Comorbidità
Diabete
Vasculopatia periferica
Sesso femminile
Depressione
Dolore
Sindrome delle gambe senza riposo
Stato nutrizionale compromesso
Bassi livelli di albumina
Disfunzione erettile
Terapia immunosoppressiva

permette anche un confronto con altri gruppi. Gli Autori stessi correlano i loro risultati con quelli di pazienti diabetici, che hanno *scores* migliori, e con quelli di pazienti asmatici gravi, che hanno *scores* peggiori. Ha il difetto di essere abbastanza lungo e quindi di richiedere notevole impegno per la sua compilazione. Per rimediare a questo inconveniente gli Autori hanno recentemente proposto una versione breve del questionario (KDQOL-SF), che include l'SF-36 più 43 *items* dialisi specifici, più un *item* di valutazione globale dello stato di salute, per un totale di 80 *items*. Il questionario richiede circa 16 minuti per la compilazione.

Il gruppo CHOICE (*The Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease Study Group*) ha fatto un lavoro simile assemblando il questionario SF-36 con *items* particolarmente sensibili alle tecniche di dialisi ed alla dose dialitica (38). Il lavoro svolto attraverso *review* della letteratura, *focus groups*, interviste ad operatori e pazienti ha portato ad un questionario finale di 83 *items* divisi in 21 domini, dei quali cinque specifici per l'uremia (dieta, libertà, immagine corporea, accesso vascolare, sintomi). Il questionario è stato testato per definirne la validità psicometrica in 928 pazienti con buoni risultati.

Il gruppo NECOSAD (*Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis*) (39) ha valutato prospetticamente un gruppo di nuovi pazienti dializzati utilizzando il questionario generico SF-36 con l'aggiunta di una lista di 9 sintomi specifici (stanchezza, prurito, crampi muscolari, facilità alla formazione di lividi, mancanza di respiro, vertigini, torpore alle gambe, nausea, mancanza di appetito). I sintomi sono stati scelti in base ad una revisione della letteratura e da gruppi di discussione di nefrologi. I sintomi sono valutati su una scala da zero (per nulla) a quattro (moltissimo) e per le tre settimane precedenti la valutazione stessa. Veniva formato uno *score* con la somma di tutti i punteggi, quindi con valore fra zero e trentasei. Stanchezza e prurito sono risultati i due sintomi più frequenti.

Anche il nostro gruppo ha sviluppato un questionario specifico per la dialisi grazie alla collaborazione di quattro Centri Dialisi lombardi e dell'Istituto Mario Negri di Milano. Il questionario, denominato DIA-QoL, contiene un nucleo generico e aspetti specifici per un totale di 95 *items*, selezionati da 170 *items* iniziali, ed è diviso in cinque sezioni: salute, qualità e soddisfazione dell'assistenza sanitaria, attività lavorativa, seduta dialitica, dati socio-anagrafici e clinici (3, 40, 41).

QdV-S e insufficienza rena cronica

Con il progredire dell'insufficienza renale i pazienti possono essere soggetti a sintomi che incidono sulla loro qualità di vita. In più molti pazienti sono anziani e carichi di comorbidità che a loro volta incidono sulla QdV-S. I dati disponibili in letteratura non sono numerosi. Rocco et al. (42) hanno misurato la QdV-S in 1284 pazienti con insufficienza renale cronica (età media 51.7 anni, creatinina media 2.32 mg/dL) nel corso del *Modification of Diet in Renal Disease clinical trial* utilizzando la scala *Quality of Well Being*, la *Symptom Checklist-90R* ed il *Patient Symptom Form*. Lo score medio del QWB fu di 0.74, migliore di quello trovato in pazienti dializzati (0.62), con insufficienza cardiaca congestizia (0.67), con artrite reumatoide (0.60) e solo di poco inferiore a quello della popolazione generale (0.76). Con l'analisi multivariata gli Autori hanno evidenziato una correlazione negativa con l'età ed il sesso femminile ed una correlazione positiva con la scolarità, lo stato economico e la filtrazione glomerulare. I sintomi riportati più frequentemente sono stati stanchezza, mancanza di energia e vitalità, difficoltà a dormire, distensione e flatulenza addominale. Uno dei lavori più ampi è quello di Harris et al. (43) che ha studiato un gruppo di 360 pazienti con una *clearance* media della creatinina di 25mL/min, utilizzando il *Sickness Impact Profile* (SIP) somministrato a domicilio da intervistatori addestrati appositamente. All'analisi multivariata un basso livello di istruzione e di reddito, la presenza di coronaropatia o *stroke* (e più in generale la presenza di fattori di comorbidità) e bassi livelli di albumina correlavano significativamente con gli *scores*. Nessuna correlazione fu invece trovata con gli usuali parametri di valutazione dell'insufficienza renale, quali l'urea o la *clearance* della creatinina. Lo score medio di 24.5 risultò superiore (il che significa per questo questionario una qualità di vita peggiore) a quello dei pazienti dializzati (*score* di 13), di pazienti con angina o con artrite reumatoide (*score* di 8.2 e 15.1) e simile a quello di pazienti con broncopneumopatia cronica (*score* di 23). La popolazione studiata era però molto anziana (età media 69 anni), con un alta percentuale di diabetici (57%) e di donne (69%), e con un reddito molto basso, tutti fattori noti per ridurre la QdV-S.

Shidler et al. (44) hanno evidenziato una tendenza a *score*

di depressione più alti e sottolineato l'importanza dei supporti sociali per migliorare la QdV-S degli uremici cronici.

Questi dati devono far riflettere il nefrologo che forse sottovaluta l'impatto dell'insufficienza renale cronica nella vita dei suoi pazienti.

Test di verifica

1) I questionari per lo studio della QdV-S possono essere:

- Generici
- Specifici
- Specifici con *core* generico
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2) I questionari specifici nel campo della nefrologia sono:

- Almeno cinque
- Almeno quattro
- Almeno tre
- Almeno due
- Uno soltanto.

3) Nell'insufficienza renale cronica:

- La QdV-S è già compromessa
- La QdV-S correla con il filtrato glomerulare
- La QdV-S correla con l'età
- I sintomi più frequenti sono stanchezza e mancanza di energia
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

QdV-S e trattamenti dialitici

Numerosi Autori, tra cui anche il nostro gruppo, utilizzando diversi strumenti validati ed affidabili hanno tutti confermato che i pazienti dializzati hanno *scores* nelle scale fisiche, sociali e di vitalità molto più basse rispetto alla popolazione normale. Nonostante però le limitazioni ed i disagi della malattia e del trattamento, sembrano avere emozioni ed attitudine verso la vita non molto diverse da quelle della popolazione generale, soprattutto i pazienti più anziani (3, 35, 41, 45), contraddicendo quello che spesso pensano gli operatori sanitari. È proprio perché pazienti ed operatori possono valutare in modo molto diverso situazioni e possibilità che il coinvolgimento dei pazienti nella scelta e valutazione della loro terapia è spesso così importante. La valutazione della QdV-S è appunto uno degli strumenti che ci permette di conoscere e valorizzare nel giusto modo il punto di vista dei pazienti. Per quanto riguarda i vari trat-

tamenti non sembrano emergere sostanziali e significative differenze fra dialisi peritoneale ed emodialisi. Gli *scores* tendono a migliorare con entrambi all'inizio del trattamento, per poi tendere a calare nel corso del tempo, soprattutto quelli fisici, mentre più stabili sono quelli psicologo-mentali (46-50). Dai dati del gruppo NECOSAD sembrerebbe emergere un vantaggio nel tempo per l'emodialisi per quanto riguarda gli *score* fisici, mentre per gli *score* mentali o non vi è differenza o sembra avere un vantaggio la dialisi peritoneale (39, 50). I parametri di adeguatezza dialitica non sembrano influenzare la QdV-S, anche se esistono dati contrastanti (50, 51). La funzione renale residua dei pazienti in dialisi peritoneale influenza non solo la sopravvivenza ma anche la qualità di vita (52). Un inizio precoce della dialisi secondo le linee DOQI non sembra migliorare i parametri di qualità della vita dopo 12 mesi sia per la peritoneale che per l'emodialisi (53), mentre sembra avere un impatto positivo la presa in carico precoce del paziente uremico da parte del nefrologo (54).

QdV-S e dialisi notturna e/o quotidiana

Alla fine degli anni novanta vi furono le prime segnalazioni di Pierratos (55) di un miglioramento significativo degli *scores* di QdV-S in pazienti sottoposti a dialisi notturna di otto ore, domiciliare, sei volte per settimana. Le più recenti pubblicazioni confermano questi dati, sia per la dialisi "lunga" sia per quanto riguarda la dialisi quotidiana "corta", unitamente a numerosi vantaggi sul piano clinico e bioumorale (56-59). Sono dati estremamente interessanti perché mettono in discussione quello che la comunità scientifica ritiene una "dialisi adeguata", pur ammettendo tutti i problemi di ordine economico, organizzativo e sociale che questi schemi di dialisi più intensa comportano. La nostra esperienza su un piccolo numero di pazienti in dialisi notturna di otto ore trisettimanale, unitamente ad altre esperienze pilota in Italia, conferma questi dati della letteratura unitamente ad una estrema facilità della tecnica per il numero molto basso di problematiche intradialitiche.

QdV-S e trapianto renale

Tutti gli studi che hanno affrontato il problema hanno mostrato che, un trapianto di rene o di rene e pancreas riuscito, migliora la QdV-S rispetto al trattamento dialitico, con *scores* molto simili a quelli della popolazione generale. Un trapianto fallito sembra incidere negativamente sulla qualità di vita solo se il fallimento è stato in qualche modo traumatico e gravato da complicazioni. Molti studi hanno però usato strumenti non validati, in un piccolo numero di pazienti, con un disegno trasversale, senza aggiustamento per covariabili quali l'età, le comor-

bidità, fattori socio-economici ed i loro risultati sono perciò poco attendibili. Alcune *reviews* recenti, e studi longitudinali ben condotti, confermano comunque senza dubbi l'effetto nettamente positivo del trapianto sulla QdV-S (46, 60-65). Lo studio prospettico di Laupacis et al ha seguito per due anni 168 pazienti trapiantati in due centri universitari canadesi. Essi hanno utilizzato sia il loro questionario specifico KTQ, sia i questionari generici SIP e TTO, ed i risultati da tre mesi fino a due anni dopo il trapianto sono nettamente migliori che con la dialisi e stabili nel tempo. Da notare che anche la percentuale di pazienti che lavoravano è passata dal 30 al 45%. Nel lavoro di Griva et al. non si evidenziano differenze fra trapianto da vivente e da cadavere, ma si evidenziano sentimenti di colpa del ricevente di trapianto da vivente verso il donatore. Altri studi mostrano come i livelli di ansia non diminuiscono dopo il trapianto in quanto appare l'ansia per la possibile perdita del trapianto stesso. Jofrè et al. sottolineano un fatto che si ripete quasi in tutte le ricerche sulla qualità della vita, cioè che nelle donne trapiantate si trovano livelli di *scores* più bassi che nei maschi, a parità degli altri cofattori. Questa tendenza del sesso femminile ad avere valori più bassi di QdV-S nelle situazioni più diverse non ha una chiara spiegazione. DeGeest et al. (66) hanno sottolineato l'importanza degli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi, del loro impatto sulla QdV-S e quindi anche sulla *compliance* dei pazienti. Alterazioni cutanee, irsutismo, stanchezza muscolare, impotenza erano gli effetti collaterali più frequenti. Nello studio di nuovi farmaci non si dovrà dimenticare questo aspetto.

QdV-S ed anemia

Numerosissimi sono gli studi che hanno indagato l'effetto dell'eritropoietina sulla QdV-S dei pazienti uremici, sia prima che dopo l'inizio dei vari trattamenti dialitici. Gli strumenti usati sono stati i più vari, sia generici come il SF-36 ed il SIP, sia specifici come il KDQL. Tutti gli studi riportano effetti clinici molto positivi e la capacità del trattamento eritropoietinico di migliorare la QdV-S, la riabilitazione, il sonno dei pazienti dializzati è indiscutibile, senza dimenticare la riduzione delle ospedalizzazioni e delle trasfusioni (67, 68). Ciò conferma che l'eritropoietina è da considerare uno dei progressi maggiori che si sono avuti nella cura di questi pazienti successivamente all'introduzione della stessa dialisi. Nonostante i molti studi e le numerose linee guida internazionali rimane ancora aperto il problema di quale sia il livello ottimale di emoglobina a cui tenere i pazienti, o se i livelli debbano essere diversi per situazioni cliniche diverse, sia per gli effetti sulla QdV-S (che tende continuamente a migliorare col crescere dei livelli di emoglobina) ma anche sulla mortalità e sui costi.

QdV-S come predittore di morbilità e mortalità

Gli *scores* di QdV-S sono anche utili come predittori di mortalità e di ospedalizzazione, sia in pazienti uremici che in pazienti con altre patologie croniche quali quelle cardiache. DeOreo (69) ha studiato 1000 pazienti per un periodo di due anni con il questionario SF-36. Lo score cumulativo fisico è risultato un predittore indipendente di mortalità, allo stesso livello del KT/V e dell'albumina. Sia lo *score* cumulativo fisico che quello mentale predicono l'ospedalizzazione e la *compliance* dei pazienti nel seguire la terapia dialitica. Altri lavori molto recenti hanno confermato questi risultati utilizzando sia il questionario generico SF-36, sia questionari specifici (70-73). In particolare lo studio multicentrico internazionale DOPPS ha dimostrato che *scores* più bassi nelle tre componenti principali della QdV-S misurati con il questionario KDQOL (fisica, mentale e specifica della malattia renale) sono associati in modo molto significativo ad un maggior rischio di morte ed ospedalizzazione, indipendentemente da una serie di altri fattori demografici e di comorbidità. Uno *score* fisico inferiore di 10 punti ha lo stesso valore predittivo sulla mortalità di una diminuzione di un grammo nel livello di albumina. In effetti la relazione fra indici nutrizionali e QdV-S è ancora più interessante. Nei pazienti partecipanti allo studio HEMO, infatti, è stata messa in evidenza una associazione molto significativa tra indici nutrizionali, appetito e *scores*, sia fisici che mentali, del questionario SF-36, indipendentemente da altri fattori di comorbidità (74). Ancora di più quindi lo studio della QdV-S sembra dare informazioni molto predittive sullo stato generale di salute dei pazienti uremici a molteplici livelli.

QdV-S e depressione

La depressione ha un notevole impatto sulla qualità della vita, sulla mortalità e sull'ospedalizzazione dei pazienti uremici e sulla sospensione della dialisi (44, 75, 76). I dati a disposizione segnalano purtroppo che la diagnosi di depressione viene posta solo in una minoranza dei casi, circa il 20-30%, e solo una parte di questi viene trattata farmacologicamente in modo adeguato. La percentuale di uremici affetti da depressione varia dal 10 fino al 70%, a seconda di quali strumenti e criteri si utilizzano per la diagnosi. Una maggiore attenzione dei medici a questo problema ed eventualmente l'uso di facili strumenti di diagnosi, quali alcuni questionari specifici, potrebbero migliorare notevolmente la QdV-S dei pazienti uremici essendo la depressione oggi molto ben trattabile farmacologicamente. Vorremmo a questo proposito ricordare che a seconda del tipo di antidepressivo usato si può incidere in modo positivo o negativo su un altro problema del paziente uremico spesso misconosciuto. Ci rife-

riamo alla sindrome delle gambe senza riposo, che è presente in modo severo in circa il 15% dei pazienti dializzati ed ha a sua volta un notevole impatto sulla qualità di vita, sul sonno e sulla mortalità dei pazienti (77). Anche in questo caso una maggiore attenzione diagnostica ed un più puntuale trattamento della sindrome stessa, del dolore e dell'insonnia spesso associati possono grandemente incidere in modo positivo sulla qualità di vita dei pazienti affetti.

QdV-S ed esercizio fisico

I pazienti con insufficienza renale terminale hanno spesso problemi muscolo scheletrici che vengono peggiorati dalla scarsa attività fisica. Programmi di attività fisica sia a domicilio che durante dialisi, protratti per settimane o mesi, hanno mostrato di poter migliorare in modo significativo sia le performances fisiche, muscolari e cardiovascolari, sia i parametri di QdV-S, soprattutto nei pazienti con le maggiori limitazioni iniziali (78-80). In un circolo vizioso spesso inarrestabile la malattia renale e le sue complicanze portano i pazienti a ridurre sempre di più la loro attività fisica, innescando un meccanismo di perdita di forza muscolare, di capacità motoria e cardio-polmonare, di autonomia, con aumento del dolore muscolo-scheletrico, che non possono che riflettersi in modo molto negativo sulla qualità di vita. I centri dialisi non sono attrezzati per far fronte a questo declino di *performances*, lento e subdolo. Ad un recente congresso internazionale sulla qualità di vita del paziente uremico (81) si è molto insistito sulla necessità di implementare nuovi programmi riabilitativi, sia durante la seduta di dialisi che fuori dalla seduta, come parte integrante dell'assistenza agli uremici, iniziando già nella fase predialitica. E' una sfida difficile, viste le restrizioni sempre maggiori che proprio nel campo della riabilitazione vengono decise a livello del servizio sanitario, che richiede uno sforzo organizzativo non indifferente, ma non una sfida impossibile.

QdV-S e problemi di disfunzione erettile

La recente introduzione di nuovi farmaci attivi nei problemi di impotenza erettile ha risvegliato l'interesse del rapporto fra tale disfunzione e la QdV-S in generale e negli uremici in particolare (82, 83). Rosas et al. in un recente studio, utilizzando un questionario specifico per i problemi sessuali ed il questionario SF-36 e la sua forma più breve SF-12, hanno dimostrato come in maschi uremici la disfunzione erettile è presente in vario grado nella grande maggioranza dei pazienti ed incide in modo significativo sui domini psicologici e sociali della QdV-S. Concludono il loro lavoro auspicando che la diagnosi ed il trattamento delle disfunzioni erettile entri nel bagaglio

quotidiano dei nefrologi, vista la disponibilità di farmaci attivi. In effetti i dati disponibili sulla efficacia e sicurezza del sildenafil nei pazienti dializzati e trapiantati sono incoraggianti (84, 85).

QdV-S e fattori sociali

L'aver un posto di lavoro, un alto livello educativo ed economico ed il sesso maschile sono tutti fattori noti per essere associati a migliori scores di QdV-S (86-89). Il mantenimento del posto di lavoro è purtroppo limitato a circa il 20-40% dei pazienti in dialisi e migliora un poco con il trapianto. Rimane molto interessante, ed è un ulteriore stimolo ad impegnarsi nei programmi di assistenza e preparazione predialisi, il lavoro di Rasgon (90) che ha dimostrato come un intervento educativo e di supporto predialisi aumenti in modo significativo il numero dei pazienti uremici che non abbandonano il posto di lavoro. Non trova una spiegazione condivisa il perché in tutti gli studi sulla QdV-S, sia nella popolazione generale sia in molte patologie, il sesso femminile abbia sempre scores più bassi dei maschi. È interessante come anche la presenza di una fede religiosa o di credenze spirituali correlino in modo positivo con la soddisfazione nella vita e con gli scores di qualità di vita. Recentemente è emerso un altro fattore a prima vista non facilmente spiegabile. Gli afroamericani hanno punteggi di QdV-S più alti dei bianchi americani, nonostante le condizioni sociali ed economiche farebbero prevedere il contrario, probabilmente per una diversa attitudine verso la vita e la malattia (91, 92). Infine un recente lavoro dello studio DOPPS ha evidenziato come sia negli Stati Uniti, sia in Europa che in Giappone i pazienti dializzati hanno punteggi di QdV-S significativamente minori della popolazione generale in tutte le scale considerate. Emergono però delle differenze fra le popolazioni di dializzati dei tre continenti che permangono dopo l'aggiustamento per possibili cofattori confondenti. In particolare i pazienti statunitensi hanno il punteggio maggiore nella componente mentale, mentre i pazienti giapponesi hanno il miglior punteggio nella componente fisica pur manifestando il punteggio peggiore per quanto riguarda il peso psicologico della malattia (93).

QdV-S e qualità della morte

La medicina palliativa opera credendo che sia possibile migliorare la qualità della morte dei pazienti, oltre che trattare il dolore quale sintomo grave ed invalidante, spesso presente e sottovalutato anche nel paziente uremico (87, 94). Il nefrologo sempre più spesso si trova a dover affrontare il problema se un paziente possa realmente trarre vantaggio dall'iniziare un trattamento dialitico o se

d'altra parte ha senso continuare un trattamento dialitico in pazienti in gravissime condizioni generali. La letteratura nefrologica recente è ricca di articoli che si interrogano su questo difficile tema (95-98) e linee guida sono state proposte (99, 100). È al di là degli intenti di questo lavoro addentrarsi in questo difficile campo, ma crediamo che è esperienza quotidiana di chi lavora con gli uremici che oggi affrontano il problema di una morte di "migliore qualità" ed il più serena possibile per il paziente uremico "terminale" è altrettanto importante che affrontare quello di una migliore qualità della vita (101-103). Pazienti sempre più anziani e carichi di comorbidità rendono sempre più frequente la necessità di interrogarci su cosa stiamo facendo, sulle nostre e loro scelte e priorità. Non è facile per chi lotta tutti i giorni per la vita dei pazienti affrontare questo tema. Pensare che un nostro intervento, ricco di scienza e tecnologia, diventa in certe circostanze "futile" (104, 105) è come sentirsi inutili e perdenti. Forse dobbiamo semplicemente reimparare il valore del limite ed aiutare i nostri pazienti anche a morire, perché la morte fa parte della vita ed il nostro aiuto sarà importante ed apprezzato come l'aiuto alla vita, la nostra professionalità e umanità ne saranno arricchite, il nostro rapporto con loro approfondito.

Test di verifica

1. Il trattamento dialitico che sembra più di tutti migliorare la QdV-S è:

- L'emodiafiltrazione
- La dialisi peritoneale
- L'emodialisi quotidiana
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2. Una riduzione di 10 punti dello score fisico della QdV-S (studio DOPPS) è predittivo della mortalità come:

- Una riduzione di 0.3 g di albumina
- Una riduzione di 0.6 g di albumina
- Una riduzione di 1.0 g di albumina
- Una riduzione di 1.3 g di albumina
- Una riduzione di 1.6 g di albumina.

3. Il fattore socio-economico che è correlato con la QdV-S è:

- La razza
- Il livello economico
- Il livello culturale
- Nessuno delle precedenti
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'uso dei questionari sulla QdV-S ha certamente un suo proprio ruolo nella ricerca epidemiologica e clinica, ma data la complessità dei concetti e la peculiarità degli strumenti, l'utilizzo va fatto in presenza di una effettiva necessità e con la disponibilità di adeguate competenze e risorse al fine di ottimizzare il disegno e la conduzione dello studio. Le centinaia di pubblicazioni sull'argomento, come si è visto in ambito nefrologico, documentano il notevole potenziale di questi strumenti in ambito di ricerca clinica e farmacologica. Per ora però, in attesa di nuovi e più efficienti strumenti utilizzabili in piccoli campioni o addirittura in singoli individui, va evitata la loro applicazione per valutare la salute percepita nella pratica clinica corrente su singoli pazienti. Tale uso è, infatti, suscettibile di errori, distorsioni e difficoltà interpretative, ingigantite dalla mancanza di un adeguato controllo e dalla imprecisione della stima.

Nelle Tabelle I e II sono riassunti i principali fattori correlati con la QdV-S nei pazienti uremici. Molti fattori non sono certo modificabili dal nefrologo, ma altri lo sono. La strategia migliore per aumentare la QdV-S dei pazienti renali è quella che siano affidati ad un nefrologo il prima possibile nel corso dell'insufficienza renale cronica e che siano sottoposti a trapianto renale, scegliendo ove possibile farmaci antirigetto che incidano il meno possibile sulla QdV-S. Se restano in dialisi la correzione dell'emoglobina è senza dubbio la misura più efficace, insieme all'utilizzo (se possibile!!) di schemi di trattamento dialitico quotidiani, meglio ancora se a domicilio e notturni. Il corretto trattamento della depressione, della sindrome delle gambe senza riposo, del dolore e delle disfunzioni erettili possono ulteriormente incrementare il benessere soggettivo, così come un programma di esercizio fisico. Considerato che una migliore qualità della vita è correlata con minore morbidità e mortalità nei pazienti dializzati il corretto approccio a questi problemi concilia lo sforzo per ottenere una migliore sopravvivenza ed una migliore qualità della vita. In fine anche una gestione del malato uremico terminale più attenta ed umanizzata non può che essere auspicata da professionisti che prendono in carico un paziente, una persona e non una malattia.

Riassunto

La valutazione della qualità della vita correlata alla salute (QdV-S) si è affermata nell'ultimo ventennio come uno strumento importante in ambito di ricerca clinica, soprattutto nelle patologie croniche. Pur nella difficoltà di definire un termine così astratto e complesso, esso è entrato a far parte dei così detti *Patient-Reported Outcomes* (PRO), che si possono definire come tutte le misure basate sul paziente come fonte di informazioni e valutazioni. Questionari sempre più validi ed affidabili

sono disponibili in molte lingue per "quantificare" questo concetto in protocolli di ricerca clinica, sia in forma generica sia specifica per singole patologie. Non sono ancora disponibili strumenti affidabili per valutarlo in singoli pazienti, nella pratica clinica quotidiana. In campo nefrologico vi è una vasta letteratura che affronta numerosi aspetti della sindrome uremica, delle terapie dialitiche e del trapianto nell'ottica della qualità della vita correlata alla salute. L'affidamento precoce ad un nefrologo, il trapianto renale, la correzione dell'anemia con eritropoietina, la dialisi quotidiana e notturna, un programma di esercizio fisico ed il trattamento di alcune patologie e sintomi intercorrenti (quali la depressione, il dolore, le disfunzioni erettili, la sindrome delle gambe senza riposo) sono gli interventi più efficaci per migliorare la qualità della vita dei pazienti uremici. La qualità della vita è inoltre strettamente correlata e predittiva della mortalità e della morbidità di questi pazienti.

Indirizzi Internet utili

<http://crc.marionegri.it/qol/>

Illustra i questionari generici SF36, SF12, PGWBI e fornisce i programmi di elaborazione delle risposte.

<http://www.olga-qol.com>

Guida on-line sulla valutazione della qualità della vita. Ci si deve iscrivere.

<http://www.qolid.org>

Data base di tutti gli strumenti disponibili. In parte libero, in parte su iscrizione.

<http://www.iqola.org>

È il sito ufficiale dell'International Quality of Life Assessment.

<http://www.qualitymetric.com>

<http://www.SF-36.org>

Siti ufficiali per i questionari SF-36 e SF-12 nelle varie forme. In parte libero ed in parte su iscrizione.

<http://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>

È il sito del CDC dedicato alla qualità della vita correlata alla salute.

<http://www.renalrehab.com>

È il sito del European Working Group on Rehabilitation and Exercise Physiology.

<http://www.partecipasalute.it>

È un sito di partecipazione dei pazienti ai problemi della ricerca clinica.

Ringraziamenti

Un ringraziamento di cuore a tutti i Colleghi, gli Infermieri ed i Pazienti che hanno reso possibile questo lavoro con la loro stima, il loro incoraggiamento e la loro disponibilità.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giulio Mingardi
USC di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Bergamo"
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
e-mail: gmingardi@ospedaliriuniti.bergamo.it

Dr. Giovanni Apolone
Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri"
Via Eritrea, 62
20157 Milano
e-mail: apolone@marionegri.it

Bibliografia

1. Spilker B, Revicki DA. Taxonomy of quality of life. IN: Spilker B Eds. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Lippincott-Raven: Philadelphia, 1995: 25-31, 1996.
2. M. Niero M. La Qualità della Vita e Salute. Strategie di analisi e strumenti per la misurazione. Ed. Franco Angeli, 2002.
3. Apolone G, Mingardi G, Mosconi P Misurare la salute in nefrologia e dialisi. La valutazione della qualità di vita. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore 2000.
4. Campbell A, Converse PE, Rodgers WL. The quality of American life. Russel Sage, New York, 1976.
5. The World Health Organisation Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the WHO. Soc Science Med 1995; 41: 1403-9.
6. Leplege A, Hunt S. The problem of Quality of Life in medicine JAMA 1997; 278: 47-50.
7. Ware JE. Methodology in behavioral and psychosocial cancer research. Conceptualizing disease impact and treatment outcomes. Cancer 1984; 53(10 Suppl): S2316-26.
8. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. NEJM 1996; 334: 835-40.
9. Apolone G, Mosconi P. Review of the concept of QoL assessment and discussion of the present trend in clinical research. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 65-9.
10. Apolone G. Defining and Measuring Quality of Life in medicine JAMA, 1998; 279: 431.
11. Epstein RS Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for perplexed. Ann Intern Med 1996; 124: 832-7.
12. Stryer DB, Siegel JE, Rodgers AB. Outcomes Research. Priorities for an evolving field. Med Care 2004; 42: III-1-III-5.
13. Ware JE. Standards for validating health measures: definition and content. J Chron Dis 1987; 40: 473-80.
14. Gandek B & Ware JE. Translating functional health and well-being: IQOLA projects studies of the SF-36 Health Survey. 1998; J Clin Epidemiol 51.
15. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Med Care 1989; 27 (Suppl): S217-32.
16. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, NEMCH, Boston MA, 1993.
17. Apolone G, Mosconi P, Ware JE. Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati. Guerini e Associati Editore, Milano 1997.
18. Ware JE, Kosinski M, Keller SD SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scores. The Health Institute, NEMCH, Boston MA, 1995.
19. Apolone G, Mosconi P, Quattrociochi L, Gianicolo AL, Groth N, Ware JE. Questionario sullo stato di salute SF-12. Versione Italiana. Guerini e Associati Editore, Milano 2001.
20. Dupuy HJ. The Psychological General Well Being (PGWB) Index. IN: Wenger NK, Mattson ME, Furburg CD, Elinson J. Eds: Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. NY, Le Jacq Publishing 1984: 170-83.
21. Grossi E, Mosconi P, Groth N, Niero M, Apolone G. Questionario PGWB Index. Versione Italiana. Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milano, Maggio 2002.
22. Euro Qol-Group (1990) Euro Qol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1994; 28: 67-9.
23. Hays RD, Kallich JD, Maspes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQL) instrument. Qual Life Res 1994; 3: 329-38.
24. Efficace F, Bottomley A. Do quality of life randomized clinical trial support clinicians in their decision-making? JCO 2002; 20: 4126-7.
25. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, Ganz PA. Health-related quality of life measurement in randomized clinical trials in breast cancer-taking stock. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 263-81.
26. Fossati R, Confalonieri C, Mosconi P, Pistotti V, Apolone G. Quality of life in randomized trial of chemo-hormonal treatment of advanced breast cancer patients. Is there an added value? Breast Cancer Res Tr 2004; 87: 233-43.
27. Apolone G, De Carli GF, Brunetti M, Garattini S. Health-Related Quality of Life and regulatory issues: An assessment of the EMEA recommendations on the use of HRQOL measures in drug approval. Pharmacoeconomics 2001; 19: 187-95.
28. Greenhalgh J, Meadows K. The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review. J Eval Clin Pract 1999; 5: 401-16.
29. Espallargues M, Valderas JM, Alonso J. Provision of feedback on perceived health status to health care professionals: a systematic review of its impact. Med Care 2000; 38: 175-86.
30. Detmar BS, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality of life assessments and patients-physician communication. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 3027-34.
31. McLachlan SA, Allenby A, Matthews J, et al. Randomized trial of coordinated psychosocial interventions based on patient self-assessments versus standard care to improve the psychosocial functioning of patient with cancer. J Clin Oncol. 2001; 19: 4117-25.
32. Mosconi P & Apolone G. Fixed and dynamic health-related quality of life measurements. J Headache Pain 2003; 4: S31-4.
33. Cagney KA, WU AW, Fink NE, et al. Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 36: 327-36.
34. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, et al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. Clin Ther 1996; 18: 887-938.
35. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients. Am J Didney Dis 2001; 38: 443-64.
36. Laupacis A, Muirhead N, Keown P, Wong C. A disease specific questionnaire for assessing quality of life in patients on hemodialysis. Nephron 1992; 60: 302-6.
37. Laupacis A, Pus N, Wong C, Ferguson B, Keown P. Disease-spe-

- cific questionnaire for patients with a renal transplant. *Nephron* 1993; 64: 226-31.
38. Wu AW, Fink NE, Cagney KA, et al. Developing a health-related quality of life measure for end stage renal disease: the CHOICE health experience questionnaire. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:11-21.
 39. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW et al, for the NECOSAD Study Group. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study Group on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1163-70.
 40. Mingardi G for the DIA-QoL Group. From the development to the clinical application of a questionnaire on the quality-of-life in dialysis: the experience of the Italian Collaborative DIA-QoL (Dialysis Quality of Life) Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 1): S70-5.
 41. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G, for the DIA-QoL Group. Health related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 health survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1503-10.
 42. Rocco MV, Gassman JJ, Wang S, Kaplan RM, and the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Cross-sectional study of quality of life symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 888-96.
 43. Harris EL, Luft FC, Rudy DW, Tierney MW. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 741.
 44. Schidler NR, Peterson RA, Kimmel PL. Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 557-66.
 45. Kutner NG, Jassa SV. Quality of life and rehabilitation of elderly dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15: 107-112.
 46. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in Quality of Life Across Renal Replacement Therapies: A Meta-Analytic Comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 629-37.
 47. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1594-9.
 48. WU AW, Fink NE, Marsh-Manzi JVR, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 743-53.
 49. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int* 2002; 61: 239-48.
 50. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, et al. Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 720-8.
 51. Manns BJ, Johnson JA, Taub K, et al. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. *ASAIO Journal* 2002; 48: 565-9.
 52. Termorshuizen FT, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-302.
 53. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, et al for the NECOSAD Study Group. Evaluation of DOQI Guidelines: early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 108-15.
 54. Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, et al for the EURO-DICE Group. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1330-8.
 55. Pierratos A. Nocturnal home hemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835-40.
 56. Kutner NG. Quality of life and daily hemodialysis. *Semin Dial* 2004; 17: 92-8.
 57. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am j Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 1): S36-41.
 58. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 64: 1004-11.
 59. Williams AW, Chebrolu SB, Ing TS et al for the Daily Hemodialysis Study Group. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of "Daily Hemodialysis" (6 dialysis per week). *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 90-102.
 60. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235-42.
 61. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 431-45.
 62. Griva K, Ziegelmann JP, Thompson D, et al. Quality of life and emotional responses in cadaveric and living related renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2204-11.
 63. Jofrè R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 93-100.
 64. Sureshkumar KK, Mubin T, Mikhael N, et al. Assessment of quality of life after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1300-6.
 65. Dew MA, Switzer GE, Goycoolea JM, et al. Does transplantation produce quality of life benefits? *Transplantation* 1997; 64: 1261-73.
 66. DeGeest TS, Moons P. The patient's appraisal of side-effects: the blind spot in quality-of-life assessment in transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 457-9.
 67. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004; 65: 757-67.
 68. Valderrabano F. Quality of life of early anemia treatment *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 3): S23-8.
 69. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 204-12.
 70. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, et al. for the NECOSAD Study Group. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Am J kidney Dis* 2000; 35: 69-79.
 71. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 64: 339-49.
 72. Knight EL, Ofsthun N, Teng M, Lazarus JM, Curhan GC. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63: 1843-51.
 73. Lowrie EG, Curtin RB, LePain N, Schatell D. Medical outcomes study short form-36: a consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1286-92.
 74. Dwyer JT, Larive B, Leung J, et al. for the HEMO Study Group. Nutritional status affect quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Renal Nutr* 2002; 12: 213-23.
 75. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 105-10.
 76. Lopes AA, Albert JM, Young EW, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 66: 2047-53.
 77. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al. for the CHOICE Study. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 900-9.
 78. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J kidney Dis* 2000; 36: 600-8.
 79. Painter P, Moore G, Carlson L, et al. Effect of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 257-65.

80. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients.
81. Deligiannis A. Report from the Second International Congress on Quality of Life in End-stage Renal Disease, Thessaloniki, Greece, March 8-9, 2002. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1888-9.
82. Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology* 2002; 59: 803-10.
83. Rosas ES, Joffe M, Franklin E, et al. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 231-8.
84. Barrou B, Cuzin B, Malavaud B, et al. Early experience with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 411-7.
85. Ienicerioglu Y, Kefi A, Aslan G, et al. Efficacy and safety of sildenafil for treating erectile dysfunction in patients on dialysis. *BJU International* 2002; 90: 442-5.
86. Patel SS, Shah VS, Peterson RA, Kimmel MD. Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002, 40: 1013-22.
87. Kimmel PL, Emont SL, Newman JM, Danko H, Moss AH. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 713-21.
88. Kusek JW, Greene P, Wang S, et al. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 513-24.
89. Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 186-95.
90. Rasgon S, Schwankovsky L, James-Rogers A, Widow L, Glick J, Butts E. An intervention for employment maintenance among blue-collar workers with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 403-12.
91. Unruh M, Miskulin D, Yan G, et al and the HEMO Study Group. Racial differences in health related quality of life among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1482-91.
92. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Satayathum S, et al for the Worldwide DOPPS Committee. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 605-15.
93. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, et al for the Worldwide DOPPS. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64: 1903-10.
94. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1239-47.
95. Too many patients who are too sick to benefit to start chronic dialysis. Nephrologists need to learn to "just say no". Pro: Moss AH; Con: Levinsky NG. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 723-32.
96. Cohen LM, Germain MJ. Measuring quality of dying in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2004; 17: 376-9.
97. Davison SN. Quality end-of-life care in dialysis units. *Semin Dial* 2001; 15: 41-4.
98. Lowance DC. Withholding and withdrawal of dialysis in the elderly. *Semin Dial* 2002; 15: 88-90.
99. National Kidney Foundation: 1996 Summary and recommendations in initiation of and withdrawal from dialysis in end stage renal disease: guidelines for the health care team. New York: National Kidney Foundation.
100. Renal Physicians Association and American Society of Nephrology: Shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. Clinical practice guideline no.2. Washington, DC: Renal Physicians Association, 2000.
101. Weisbord SD, Carmody SS, Bruns FJ, et al. Symptom burden, quality of life, advance care planning and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1345-52.
102. Cohen LM, Germain M, Poppel DM, Woods A, Kjellstrand CM. Dialysis discontinuation and palliative care. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:140-4.
103. Cohen LM, Germain MJ, Poppel DM et al. Dying well after discontinuing the life-support treatment of dialysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2513-8.
104. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. Medical futility in end-of-life care. Report of the Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA* 1999; 281: 937-41.
105. Singer PA, Martin DK, Kelner MK. Quality end-of-life care. Patient's perspectives. *JAMA* 1999; 281: 163-8.