

Protokoll: Helse-relatert livskvalitet hos voksne kortvokste

Prosjektleder:

Overlege Svein O. Fredwall

TRS Kompetansesenter for sjeldne diagnoser

Sunnaas Sykehus HF, 1450 Nesodden

Tlf: 66 96 90 00/ mob 92 48 10 35

Epost: svfred@sunnaas.no

1. Introduksjon

Det finnes få studier som har undersøkt helse-relatert livskvalitet (HRQOL) og psykisk helse hos voksne med en skjelettdysplasi. Det finnes over 450 ulike sjeldne skjelettdysplasier, de fleste av dem genetiske. Forekomsten er ca. 1 per 4 000 – 5 000 fødte (1, 2). Mange er kortvokste, der slutt høyden hos voksne kan variere fra rundt 100 cm til 150cm.

Personer med en skjelettdysplasi kan ha flere ortopediske utfordringer som påvirker evne til å utføre oppgaver og aktiviteter i dagliglivet. Feilstillinger i ryggstøyle, over- og underarmer er vanlig. Der ansiktsskjelettet er påvirket, er søvnapne (pustestopp om natten), øvre luftveisinfeksjoner, og påvirkning av syn og hørsel vanlig. Mange har også nevrologiske komplikasjoner (3, 4). Den motoriske utviklingen er ofte forsinket. De fleste er gående, men mange har nedsatt rekkevidde, og behov for tilrettelegging og hjelpemidler pga kortvokstheten. Noen bruker også rullestol (5). Mange har behov for gjentatte operasjoner og regelmessig medisinsk oppfølging både i barne-, ungdoms- og voksen alder (6). De aller fleste har normale kognitive funksjoner.

Kortvoksthet og kroniske smerter kan både redusere fysisk funksjon og vanskeliggjøre orientering i omgivelser tilpasset individer med gjennomsnittlig høyde. I tillegg kan negativ oppmerksomhet som følge av et annerledes utseende være en ytterligere stressfaktor. Disse utfordringene kan påvirke individets velvære og kan innvirke på opplevd HRQOL (7).

I behandlingen og oppfølgingen av skjelettdysplasier har ortopediske og medisinske problemer vært prioritert, mens psykososiale utfordringer og psykisk helse har fått lite fokus, særlig hos voksne. I en norsk studie rapporterte kortvokste voksne lavere skår på fysisk, mental og sosial fungering, målt med SF-36. Funnene indikerer dårligere generell fysisk og psykisk helse hos kortvokste sammenliknet med den generelle befolkningen (8). I en studie fra England, fant man derimot en psykisk helse-skår (målt med SF-36) tilnærmet lik eller høyere enn den generelle befolkningen, mens fysisk helse-skår var lavere (9).

SF-36 er et generelt kartleggingsverktøy. Det finnes få studier på kortvokste som har brukt mer spesifikke instrumenter for å kartlegge psykisk helse. En pilotstudie nylig gjennomført i USA på 25 voksne med diagnosen akondroplasi (den vanligste formen for kortvoksthet) fant høy forekomst (over 50%) av psykiske helseplager (10). Angst, depresjon og lavt selvbilde, ofte i kombinasjon, var de vanligste. Det er behov for flere primærstudier som undersøker HRQOL, psykisk helse, og funksjon i dagliglivet hos voksne kortvokste med en skjelettdysplasi.

2. Studiens formål og forskningsspørsmål

Formål

Hensikten med denne studien er å kartlegge HRQOL og psykisk helse hos kortvokste voksne med en skjelettdysplasi. Vi vil undersøke psykososiale utfordringer og kartlegge opplevelse av smerte, angst og depresjon, sett i sammenheng med fysisk funksjon. Mer kunnskap og oppmerksomhet om disse forholdene, og bedre forståelse av hvilke faktorer som påvirker livskvalitet hos denne pasientgruppen, kan bidra til å styrke behandlings- og oppfølgingstilbudet.

Forskningsspørsmål

1. Hva er forekomst av psykiske helseplager (herunder angst og depresjon) hos voksne kortvokste med en skjelettdysplasi?
2. Hvordan er funksjon i dagliglivet, inkludert forekomst og grad av smerte, og evne til smertemestring hos voksne med en skjelettdysplasi?
3. Hvilke psykiske og fysiske faktorer bidrar til HRQOL hos voksne kortvokste med en skjelettdysplasi?
4. Hvilke kliniske faktorer (herunder spesifikk skjelettdiagnose, høyde, kjønn, fysisk funksjonsnedsettelse, psykiatrisk diagnose og smerte) påvirker HRQOL hos voksne med en skjelettdysplasi?

Primære utfallsmål:

Vi vil benytte kartleggings skjemaer for generell fysisk og psykisk helse (RAND-36 – tilsvarende SF-36), samt mer spesifikke instrumenter for kartlegging av evne til å utføre aktiviteter i dagliglivet (PROMIS 29 og HAQ), angst (GAD-7), depresjon (PHQ-9) og smerter (PCS og PROMIS 29).

3. Materiale og metode

Design, metode og analyser

Studien er en tverrsnittstudie, basert på spørreskjema tilsendt i posten.

Rekruttering og inklusjon av deltakere

Invitasjon til å delta i studien vil bli sendt til alle voksne kortvokste, 18 år og eldre, med en skjelettdysplasi, registrert i databasen til TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser. TRS har ca 180 registrerte voksne i den aktuelle målgruppen. Studien vil bli presentert for medlemmene i brukerforeningen NiK (Norsk Interesseforening for Kortvokste) på den årlige sommersamlingen deres i august 2021 (digitalt eller fysisk). Styret i NiK er orientert om studien og er positive til gjennomføringen. NiK vil bidra til markedsføring av studien og rekruttering av deltagere. I tillegg vil invitasjon og informasjon bli publisert gjennom TRS sin hjemmeside og sosiale medier.

Inklusjonskriterier: Personer 18 år og eldre, bosatt i Norge, med klinisk, radiologisk eller genetisk bekreftet skjelettdysplasi

Eksklusjonskriterier: Deltakere som ikke behersker norsk

En skriftlig påminnelse til de som ikke har svart på studieinvitasjonen vil bli sendt etter 3 uker.

Kartleggingsinstrumenter

Følgende kartleggingsinstrumenter vil bli brukt i studien:

- PROMIS 29 +2
- RAND-36 (tilsvarer Short Form-36 Health Survey, Version 1.0)
- GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7)
- PHQ-9 (Personal Health Questionnaire Depression Scale)
- Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ)
- Pain Catastrophizing Scale (PCS)
- Skjema for bakgrunnsinformasjon (utdanning, arbeid, medisinsk informasjon)

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 profil versjon 2.1 (PROMIS-29+2) måler selvrapportert HRQOL ut fra syv domener (fysisk funksjon, angst, depresjon, utmattelse, søvnvansker, evne til å delta i sosiale roller og aktiviteter, smertepåvirkning), samt ett utsagn om smerteintensitet (11).

RAND 36-Item Short Form Health Survey (RAND-36) er et selvrapportert spørreskjema for måling av HRQOL. RAND-36 inneholder 36 spørsmål og består av 8 dimensjoner (fysisk funksjon, fysisk rollebegrensning, smerte, generell sykdomsopplevelse, energi og tretthet, sosial funksjon, emosjonell rollebegrensning, og mental helse). RAND-36 er identisk med det lisensbelagte SF-36 (12).

Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) består av syv utsagn og måler sentrale symptomer ved angst (13).

Personal Health Questionnaire Depression Scale 9 (PHQ-9) måler sentrale symptomer ved depresjon. Skjemaet består av 9 utsagn som reflekterer diagnostiske kriterier for depressiv lidelse i DSM-IV (14).

The Health Assessment Questionnaire (HAQ) kartlegger evnen til å utføre aktiviteter i dagliglivet (ADL). Skjemaet består av 20 spørsmål fordelt på 8 kategorier (15, 16).

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) består av 13 utsagn som beskriver tanker og følelser knyttet til smerte (17).

Instrumentene er velkjente, mye brukte og validerte kartleggingsverktøy i klinisk praksis, og er oversatt til norsk. Instrumentene kartlegger områdene fysisk helse, mental helse, inkludert mer spesifikt om angst og depresjon, evne til å utføre daglige aktiviteter, fatigue, smerte og smertemestring. I tillegg er det et skjema med generell bakgrunnsinformasjon.

Funnene vil bli sammenlignet med norske eller skandinaviske referansedata eller normdata der dette finnes.

I tillegg vil vi sammenligne våre data med data innsamlet ved bruk av de samme instrumentene i henholdsvis Newcastle i England og New York, USA. Det internasjonale samarbeidet vil gi mulighet til å se hvilke forhold som er felles og knyttet til de enkelte skjelettdiagnosene, på tvers av land og kulturer, og hvilke forhold som er mer kulturelt betinget.

Kartleggingsverktøyene har vært testet på 5 personer og svartid var omtrent 30 minutter.

Datahåndtering

Alle data vil bli lagret på Sunnaas Sykehus sin forskningsserver. Kun autorisert personell knyttet til prosjektet vil ha adgang til dataene. Det vil ikke være mulig å identifisere enkeltpersoner i publisert materiale.

Statistiske analyser

Deskriptiv statistikk vil inkludere absolutte tall, prosentandeler, gjennomsnittsverdier og median med tilhørende konfidensintervaller. Kji-kvadrat test, eller Fishers eksakt test ved små utvalg, vil bli brukt til å sammenlikne kategoriske data. T-tester vil bli brukt for å sammenlikne kontinuerlige normalfordelte data, mens ikke-parametriske tester vil bli brukt på data som ikke er normalfordelt.

Prosjektmedarbeidere

Navn	Rolle	Stilling/akademisk grad
Svein O. Fredwall	Prosjektleder	Overlege, ph.d.-stipendiat
Elisabeth Fagereng	Prosjektmedarbeider	Psykolog
Anne-Mette Bredahl	Prosjektmedarbeider	Psykologspesialist, ph.d.

Involverte parter

TRS Kompetansesenter for sjeldne diagnoser (TRS) er en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD), og er lokalisert på Sunnaas Sykehus. Kompetansesenteret samler og sprer kunnskap om diagnosene senteret har ansvar for, herunder kortvokste/skjelettdysplasier. TRS har gjennomført flere tilsvarende studier på andre sjeldne grupper tidligere og har bred erfaring med denne typen studier.

Studien inngår i et samarbeid mellom skjelettklinikkene ved TRS kompetansesenter (lokalisert på Sunnas Sykehus), Hospital for Special Surgery, Greenberg Center for Skeletal Dysplasias i New York, USA, og ved Newcastle University Hospital, England.

Praktisk gjennomføring

Invitasjon, informasjonsskriv, samtykkeerklæring og spørreskjemaer vil bli sendt i posten til alle potensielle deltagere i den aktuelle målgruppen som enten er registrert ved TRS eller henvender seg til TRS med ønske om å delta. Returnerte skjema vil bli påført en identifikasjonskode. En koblingsnøkkel vil bli oppbevart i et separat, låsbart skap i forskningsavdelingen på Sunnaas sykehus. Kun prosjektleder og prosjektmedarbeidere vil ha tilgang til koblingsnøkkelen.

Studien gjennomføres separat i hvert enkelt land, og data lagres og håndteres i henhold til regler og forskrifter i det enkelte land, på det enkelte studiesteds forskningsserver. Kun anonymiserte data vil bli delt med de andre studiestedene.

Fremdriftsplan for prosjektet

Vår 2021	Protokoll og søknad om forhåndsgodkjenning fra REK og NSD
Høsten 2021	Rekruttering og datainnsamling
Våren 2022	Datahåndtering og analyser.
Høsten 2022 - 2024	Skrive vitenskapelige artikler
2023-2024	Presentere funnene på nasjonale og internasjonale fagkonferanser, TRS' hjemmesider og for brukerforeningen

Plan for implementering av resultater i praksis

Resultatene vil bli publisert i anerkjente, fagfellevurderte tidsskrifter. En forenklet oppsummering av hovedfunn og betydningen av disse vil bli publisert på norsk på TRS sine nettsider og i sosiale medier, og delt med brukerforeningen NiK. Funnene vil også bli presentert for NiK på deres medlemssamlinger og på internasjonale forskningskonferanser.

Nytteverdi for pasienter og pårørende

Deltakelse i prosjektet vil kunne gi kunnskap om forhold ved sin diagnose. Økt kunnskap om livskvalitet og psykiske forhold ved skjelettdysplasi kan bidra til å styrke behandlings- og oppfølgingstilbudet til pasientgruppen. Resultatene fra studien kan også generere nye prosjekter og tiltak som kan komme pasienter og pårørende til gode senere.

Brukermedvirkning

Prosjektet er drøftet med styret i NiK, som er positive til studien.

4. Ethiske forhold og risikovurdering

Prosjektet er godkjent av Regional Etisk Komite (REK) i Helse Sør-Øst og Norsk senter for forskningsdata (NSD). Helsinki-deklarasjonen vil bli fulgt. Om det skulle fremkomme forhold som trenger videre utredning eller håndtering, vil dette bli tatt hånd om av prosjektleder og overlege Svein Fredwall. Et fremtidig tilbud fra TRS er uavhengig av deltakelse i studien. Det vil tydelig fremgå at deltakerne kan trekke seg fra studien når som helst og uten begrunnelse. Deltakerne vil ikke gjennomgå noen form for fysiske undersøkelser, behandling, eller utsettes for noen helsesisiko.

5. Beredskapsplan

Ansvarlig: prosjektleder

To av spørreskjemaene måler henholdsvis depresjon (PHQ-9) og angst (GAD-7). Vi vil fortløpende vurdere og skåre disse spørreskjemaene etter hvert som de blir returnert. Ved skår som indikerer ganske alvorlig depresjon (PHQ-9 skår 15-19) eller alvorlig depresjon (PHQ-9 skår 20-27), eller moderat angst (GAD 7 skår 10-14) eller alvorlig angst (GAD 7 skår 15-21), vil prosjektleder (lege) eller en av prosjektpsykologene umiddelbart ta telefonisk kontakt med deltaker for å avklare om det er behov for videre oppfølging og om nødvendig sørge for at dette blir forsvarlig ivaretatt av lokalt tjenesteapparat.

Svarene i de øvrige spørreskjemaene vil også bli vurdert fortløpende. Om svarene gir klinisk mistanke om alvorlige psykiske eller fysiske helseproblemer hos deltaker, vil prosjektleder ta telefonisk kontakt for en avklaring om det er behov for å iverksette tiltak.

6. Finansiering

Alle prosjektmedarbeidere er ansatt ved TRS, og studien vil bli gjennomført innenfor ordinær drift. Det vil ikke bli søkt om ekstern finansiering. Det er ingen interessekonflikter eller økonomiske interesser eller kommersialisering av produkter i studien. Prosjektleder, prosjektmedarbeidere og deltakere mottar ingen økonomiske fordeler av å delta i studien.

Referanser

1. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *American journal of medical genetics Part A*. 2019;179(9):1791-8.
2. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American journal of medical genetics Part A*. 2019;179(12):2393-419.
3. Terhal PA, Nievelstein RJ, Verver EJ, Topsakal V, van Dommelen P, Hoornaert K, et al. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167a(3):461-75.
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):1.
5. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clinical genetics*. 2020;97(1):179-97.
6. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021;23(8):1498-505.
7. Thompson S, Shakespeare T, Wright MJ. Medical and social aspects of the life course for adults with a skeletal dysplasia: a review of current knowledge. *Disability and rehabilitation*. 2008;30(1):1-12.
8. Johansen H, Andresen IL, Naess EE, Hagen KB. Health status of adults with short stature: a comparison with the normal population and one well-known chronic disease (rheumatoid arthritis). *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2:10.
9. Shakespeare T, Thompson S, Wright M. No laughing matter: medical and social experiences of restricted growth. *Scandinavian Journal of Disability Research*. 2010;12(1):19-31.
10. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *American journal of medical genetics Part A*. 2021;185(3):695-701.
11. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD, Cella D. PROMIS[®]-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2018;27(7):1885-91.
12. Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med*. 2001;33(5):350-7.

13. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-7.
14. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13.
15. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2006;45(4):454-8.
16. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology.* 2003;30(1):167-78.
17. Darnall BD, Sturgeon JA, Cook KF, Taub CJ, Roy A, Burns JW, et al. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *J Pain.* 2017;18(9):1139-49.