



**MEDICAL AND ECONOMIC BURDEN  
OF CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS  
AT QUEEN SAVANG VADHANA MEMORIAL HOSPITAL**

**CHUENRUTAI YEEKIAN**

**ชื่่นฤทัย ยี่เขียน**

**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(TROPICAL MEDICINE)**

**FACULTY OF TROPICAL MEDICINE, MAHIDOL UNIVERSITY  
BANGKOK, THAILAND**

**2013**



# INTRODUCTION

- 2-7% HBsAg prevalence, 1.3 to 4.5 million Thais are hepatitis B infections.
- One third or 0.4-1.5 million Thais will develop cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) (1).

CHB imposes a substantial economic burden on patients, families, and the society.

- In China, direct medical costs of CHB was USD 1,636 patient/year with exceeded 31 percent of the household income (2).

**The medical and economic burden of Thai CHB patients has not been described.**

1. Ott, JJ et al. 2012, *Vaccine*, 30, 2212-2219.;

2. Lu, J, et al. *BMC Health Services Research*, 13, 37.



# OBJECTIVE & INCLUSION CRITERIA

## OBJECTIVES

- To assess medical and economic burden of chronic hepatitis B (CHB) patients at twelve month of follow up

## Inclusion criteria

Male or female with 18 years old and over.  
Criteria for diagnosis and/ or treatment base on Thailand Consensus Recommendations for Management of Chronic Hepatitis B and C 2009.  
Participant is willing to participate voluntarily.  
Participant is willing and able to provide written informed consent to participate in the study.



# MATERIAL AND METHODS

## Study Design

A cohort study

## Location of the study

At Queen Savang Vadhana

Memorial Hospital, Chonburi province

## Duration of the study

November 2011 to April 2013

## Study population

CHB patients at all disease stages  
who visited OPD



Three forms & Three questionnaires;

## Forms

- Source document
- Case record form (CRF)
- Transport and other expenditure form (TEF)

## Questionnaires:

- EuroQol-5D (EQ-5D) (self-administering)
- Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)  
(self-administering)
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) (interview)



All have been translated into Thai and permitted to use in this study that were applied three times; at D0, M6, and M12.



# EQ-5D

Generic health related quality of life quest.

- Outcomes can be compare with others
- Takes 10 minute
- Has 5 items 5 Dimensions: mobility, self-care, usual activity, pain/ discomfort, and anxiety/ depression
- Each item has 3 levels of health impairment:
  - 1 = no health impairment,
  - 2 = some health impairments,
  - 3 = severe health impairments

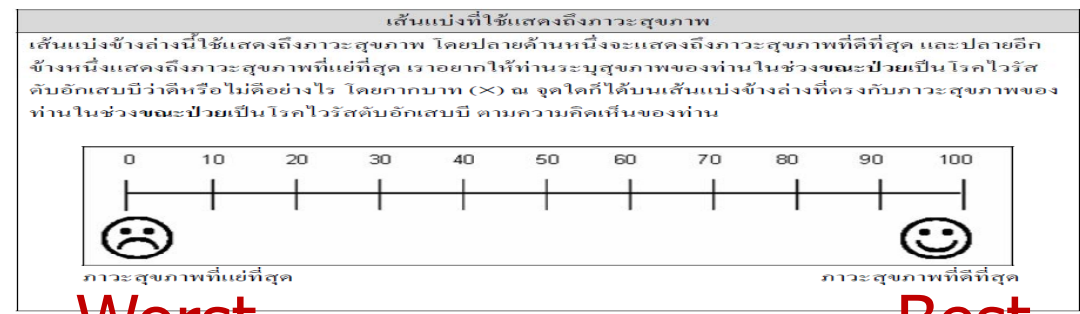
EQ-5D VAS; 0-100 score health impairments

Medical and economic burden of CHB patients at Queen Savang Vadhana Memorial Hospital SN.....

แบบสอบถามด้านคุณภาพชีวิต  
(EuroQol-5D: EQ-5D)

ชื่อสถาบันวิจัย : รพ.สมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา  
 ชื่ออาสาสมัคร : □□□ การนัดวันที่ : .....  
 หมายเลขอาสาสมัคร : □□□ วันที่สัมภาษณ์ : .....

แบบสอบถามด้านคุณภาพชีวิต (ขณะป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบี)	
แบบสอบถามนี้ได้ออกแบบมาเพื่อเก็บข้อมูลภาวะสุขภาพของท่านในช่วงขณะป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบี	
โปรดเลือกคำตอบ (X) ลงในช่องสี่เหลี่ยมที่แสดงถึงภาวะสุขภาพของท่านในช่วงขณะป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบ โดยที่แต่ละหัวข้อให้เลือกได้เพียงหนึ่งคำตอบ	
<b>การเคลื่อนไหว</b>	
ฉันไม่มีปัญหาในการเดิน	<input type="checkbox"/>
ฉันมีปัญหาในการเดินในบางครั้ง	<input type="checkbox"/>
ฉันต้องอยู่แต่บนเตียง	<input type="checkbox"/>
<b>การดูแลตนเอง</b>	
ฉันไม่มีปัญหาในการดูแลตนเอง	<input type="checkbox"/>
ฉันมีปัญหาในการชำระล้างร่างกายหรือสวมใส่เสื้อผ้าด้วยตนเองในบางครั้ง	<input type="checkbox"/>
ฉันมีปัญหาในการชำระล้างร่างกายหรือสวมใส่เสื้อผ้าด้วยตนเองมาก	<input type="checkbox"/>
<b>กิจกรรมปกติที่ทำได้ (เช่น การทำงาน การเรียน งานบ้าน กิจกรรมภายในครอบครัว หรือการใช้เวลาว่าง)</b>	
ฉันไม่มีปัญหาในการทำกิจกรรมตามปกติ	<input type="checkbox"/>
ฉันมีปัญหาในการทำกิจกรรมตามปกติในบางครั้ง	<input type="checkbox"/>
ฉันมีปัญหาในการทำกิจกรรมตามปกติมาก	<input type="checkbox"/>
<b>อาการปวด/ความไม่สุขสบาย</b>	
ฉันไม่มีอาการปวด/ความไม่สุขสบาย	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการปวด/ความไม่สุขสบายปานกลาง	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการปวด/ความไม่สุขสบายมาก	<input type="checkbox"/>
<b>อาการวิตกกังวล/ซึมเศร้า</b>	
ฉันไม่มีอาการวิตกกังวล/ซึมเศร้า	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการวิตกกังวล/ซึมเศร้าปานกลาง	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการวิตกกังวล/ซึมเศร้ามาก	<input type="checkbox"/>



**Worst.....Best**



# CLDQ

## Liver disease specific questionnaire

- Takes 15 minute
  - Has 29 items 6 domains:
    - Abdominal symptom (AB),
    - Fatigue (FA),
    - Systemic symptom (SY),
    - Activity (AC),
    - Emotional function (EM),
    - Worry (WO)
  - Each item has 7 levels of severity:
    - 1 = All of the time or the most impairment to...
    - 7 = None of the time or the least impairment
- The lesser score means the more severity,  
The higher score means the less severity.

Medical and economic burden of CHB patients at Queen Savang Vadhana Memorial Hospital SN.....

**แบบสำรวจสุขภาพตับ**  
(Chronic Liver Disease Questionnaire: CLDQ)

ชื่อสถาบันวิจัย : รพ.สมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา  
 ชื่อโรงพยาบาลสมัคร :  การนัดครั้งที่ : .....  
 หมายเลขอาสาสมัคร :  วันที่สัมภาษณ์ : .....

**แบบสำรวจสุขภาพตับ**

แบบสอบถามนี้สร้างขึ้นเพื่อสำรวจว่าคุณมีความรู้สึกอย่างไรบ้าง ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณจะได้รับการตาม dõiเกี่ยวกับอาการซึ่งสัมพันธ์กับ โรคตับของคุณ ว่าอาการนั้นมีผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวันและอารมณ์ของคุณอย่างไรบ้าง ท่านจะไม่ตอบคำถามเพื่อใดก็ได้ จะยกเลิกการตอบเมื่อใดก็ได้ และเลือกกากบาท (X) ลงในช่องสี่เหลี่ยมที่แสดงถึงภาวะสุขภาพของท่านในช่วงก่อนป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบ โดยที่แต่ละหัวข้อให้เลือกลงได้เพียงหนึ่งคำตอบ

1. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา อาการท้องอืด แน่นท้อง รบกวนคุณ มากเท่าใด  
 ตลอดเวลา  เกือบตลอดเวลา  บ่อยๆ  บางเวลา  นานๆครั้ง  แทบไม่มีเลย  ไม่มีเลย  
 1 2 3 4 5 6 7

2. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกเหนื่อยและอ่อนเพลีย มากเท่าใด  
 ตลอดเวลา  เกือบตลอดเวลา  บ่อยๆ  บางเวลา  นานๆครั้ง  แทบไม่มีเลย  ไม่มีเลย

3. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการเจ็บปวดตามร่างกาย มากเท่าใด  
 ตลอดเวลา  เกือบตลอดเวลา  บ่อยๆ  บางเวลา  นานๆครั้ง  แทบไม่มีเลย  ไม่มีเลย

4. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกง่วงนอนในเวลากลางวัน บ่อยเพียงใด  
 ตลอดเวลา  เกือบตลอดเวลา  บ่อยๆ  บางเวลา  นานๆครั้ง  แทบไม่มีเลย  ไม่มีเลย

5. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการปวดท้อง มากเท่าใด  
 ตลอดเวลา  เกือบตลอดเวลา  บ่อยๆ  บางเวลา  นานๆครั้ง  แทบไม่มีเลย  ไม่มีเลย

CLDQ Version 2.0 Edit date September 21, 2011 Page 1 of 3



# WPAI

Work productivity loss related health quest.

- Takes 5 minute
- Has 6 items
- Asks patients:

*Impairment while working,  
Activity impairment*

- Rates degree of impairment

From the least 0 score to  
the most 10 scores



% impairment

Medical and economic burden of CHB patients at Queen Saovang Vadhana Memorial Hospital SN.....

แบบสัมภาษณ์เกี่ยวกับอัตราการหยุดงานและการขาดประสิทธิภาพของการทำงาน: โรคไวรัสตับอักเสบบี  
(Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Hepatitis B))

ชื่อสถาบันวิจัย : รพ.สมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา  
ชื่ออาสาสมัคร : □□□ การนัดครั้งที่ : .....  
หมายเลขอาสาสมัคร : □□□ วันที่สัมภาษณ์ : .....

คำถามต่อไปนี้อ่านเกี่ยวกับผลของโรคไวรัสตับอักเสบบีต่อความสามารถในการทำงานและการทำกิจกรรมปกติของท่าน ในพื้นที่ ผลของโรคไวรัสตับอักเสบบี หมายถึง ปัญหาหรืออาการใด ๆ ที่สามารถร่างกาย หรืออารมณ์ ที่เกี่ยวข้องหรือมีผลมาจากโรคไวรัสตับอักเสบบี

1. ปัจจุบันท่านทำงาน (งานที่ได้รับค่าจ้างตอบแทน) หรือไม่ \_\_\_\_\_ ไม่ทำ \_\_\_\_\_ ทำ  
ถ้าไม่ทำ ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่อง "ไม่ทำ" และข้ามไปข้อ ๕

คำถามต่อไปนี้อ่านถึงช่วงเวลาที่ท่านมา โดยไม่นับรวมวันนี้

2. ในช่วงเจ็ดวันที่ผ่านมา จำนวนชั่วโมงที่ท่านหยุดงานเนื่องจากโรคไวรัสตับอักเสบบี เช่น อ่อนเพลีย ท้องอืด ปวดท้อง  
นับรวมชั่วโมงไม่งานที่ท่านหยุดงานเนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ เวลาที่ท่านทำงานหลาย กลับ/ เลิกก่อนเวลา หรือลาหยุดอื่น  
เนื่องมาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีของท่าน แต่ไม่รวมเวลาที่ท่านหยุดงานเพื่อร่วมครอบครัวหรือเพื่อน  
\_\_\_\_\_ ชั่วโมง \_\_\_\_\_ นาที

3. ในช่วงเจ็ดวันที่ผ่านมา จำนวนชั่วโมงที่ท่านหยุดงานเนื่องจากสาเหตุอื่น เช่น ลากิจครอบครัว ลากิจ หรือไปธุระ  
\_\_\_\_\_ ชั่วโมง \_\_\_\_\_ นาที

4. ในช่วงเจ็ดวันที่ผ่านมา ท่านทำงานจริง ๆ ทั้งหมดกี่ชั่วโมง/นาที  
\_\_\_\_\_ ชั่วโมง \_\_\_\_\_ นาที  
(สำหรับ "๐ ชั่วโมง" ให้ข้ามไปข้อ ๕)

5. ในช่วงเจ็ดวันที่ผ่านมา ปัญหาสุขภาพของท่านมีผลทำให้ท่านทำงานได้ไม่เต็มที่มีมากน้อยเพียงใด  
หากปัญหาสุขภาพเนื่องมาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีส่งผลต่อการทำงานของท่านเพียงเล็กน้อย  
ให้เลือกตัวเลขที่มีค่าน้อย แต่หากปัญหาสุขภาพเนื่องมาจากโรคไวรัสตับอักเสบบีส่งผลกระทบต่อการทำงานของท่าน  
อย่างมาก ให้เลือกตัวเลขที่มีค่ามาก โดย ๐ หมายถึงปัญหาสุขภาพไม่มีผลต่อการทำงานของท่านเลย และ 10 หมายถึง  
ปัญหาสุขภาพทำให้ท่านไม่สามารถทำงานได้เลย

ปัญหาสุขภาพ \_\_\_\_\_ ปัญหาสุขภาพ  
ไม่กระทบ \_\_\_\_\_ ทำให้สิ้น  
ต่อการทำงาน 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ทำงานไม่ได้เลย

ของเจ็ดวัน  
**Least.....Most**  
วงกลมล้อมรอบตัวเลข 1 ตัว



# Validity and Reliability of the Questionnaires

Questionnaires	Validity	Reliability
EQ-5D	0.80 with Health Utility Index Mark-3 0.70 with Short Form-6D (SF-6D)	0.70-0.85
CLDQ	discriminant validity in 150 Thai chronic liver disease patients	0.96
WPAI	short-form health survey (SF-36)	0.71 to 0.87

Cronbach's alpha of the EQ-5D and the CLDQ were 0.76, and 0.82, respectively.





# Statistical methods for data analysis

- Quality of life by using EQ-5D: percent of patient reporting in some or severe health impairments (level 2+ level 3)
- Severity of liver disease by using CLDQ: mean (SD) scores
- Costs: Sum, Mean (SD) Baht/patient/year
- Factors effect to average CLDQ, EQ-5D VAS: *Multiple linear regression*
- Comparing frequency or mean scores within group among D0, M6 and M12: *Friedman K related test, Cochran's Q*
- The statistical significant difference was defined as the *P* value less than 0.05.



# Schematic of Medical and Economic Burden

## Medical Burden

n: D0=152, M6=140, M12=129

Severity of Liver Diseases

Quality of Life

➤Chronic Liver Disease

Questionnaire: CLDQ

➤EuroQol-5D: EQ-5D

## Economic Burden (n=129)

Direct Medical cost

Direct

Non-medical cost

Indirect cost

- Radiology cost
  - Laboratory cost
  - ARV cost
  - Other medication excluded ARV
  - Routine service cost + capital cost
  - Out & In-patient
- Each patient from HIS
- Unit cost study of the hospital

- Transport expense
  - Food expense
  - Care giver expense
  - Extra health product expense
  - Patients' labor cost loss for hospital care
  - Out & In-patient
- Patients' data
- Patients' data × salary

- Labor cost of work productivity loss
- %Work impairment × Patients' salary



# RESULTS & DISCUSSION

EQ-5D, CLDQ

D0

Overall  
152 pts

Total loss 7.9%

M6

140 pts

Total loss 15.1%

M12

129 pts

Cost

Total loss = Death (3 cases) + loss follow up (20 cases)

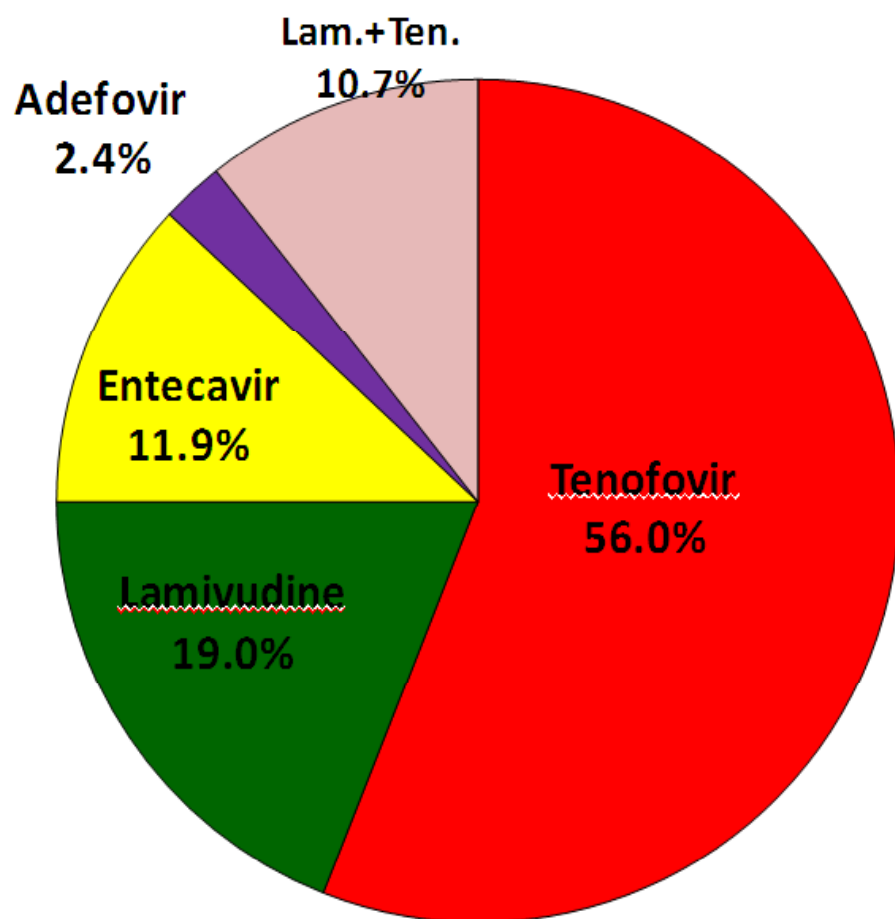
## Baseline socio-demographic

Parameters	<i>n</i>	Median (IQR) Mean (SD)	No (%)
Age, years	152	39.0 (32.0-49.0) 41.13 (11.56)	
Male gender	152		83 (54.6)
Employee	152		105 (69.1)
Income, baht	152	10000.0 (7500.0-19625.0) 15,160.86 (29,264.36)	
Had health security	152		141 (92.8)
ARV treatment	152		84 (55.3)
Months of treated ARV	84	21.0 (9.0-31.0)/ 22.33 (18.03)	
Cirrhosis	152		31 (20.4)



# Baseline clinical characteristics

## Treated ARV ( $n=84$ )



Parameters	<i>n</i>	Median (IQR)	No (%)
Child-Turcotte-Pugh (CTP) score of cirrhotic			
Class A (Best; 5-6 points)	31		27 (87.1)
Class B (Moderate; 7-9 points)	31		3 (9.7)
Class C (Worse; 10-15 points)	31		1 (3.2)
HBeAg-negative	152		80 (52.6)
HBV DNA level, IU/ml	124	18.5 (10.0-16250.0)	<2000
ALT/SGOT, U/l	152	27.0 (21.0-36.0)	8-40
AST/SGPT, U/l	152	26.0 (17.0-38.7)	5-35
Alkaline phosphates, U/l	149	68.0 (54.0-98.5)	15-112
Alpha-fetoprotein, ng/ml	136	2.2 (1.6-3.5)	0-14
Total bilirubin, mg/dl	152	0.6 (0.5-0.9)	0.5-1.0
Albumin, g%	152	4.3 (4.0-4.5)	3.5-5.0
INR,	152	1.0 (0.9-1.1)	1.0-1.2
Hematocrit, mg%	152	39.0 (35.9-42.8)	37.0-54.0



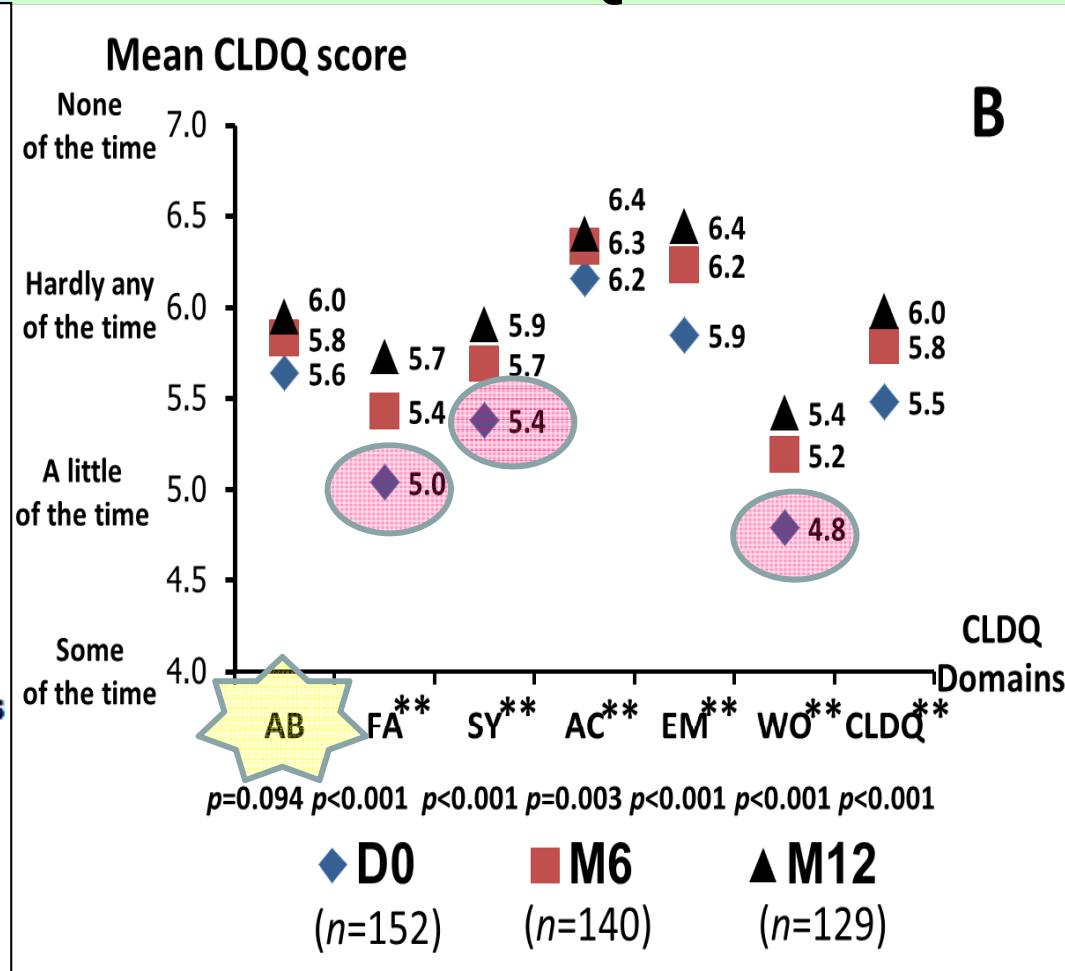
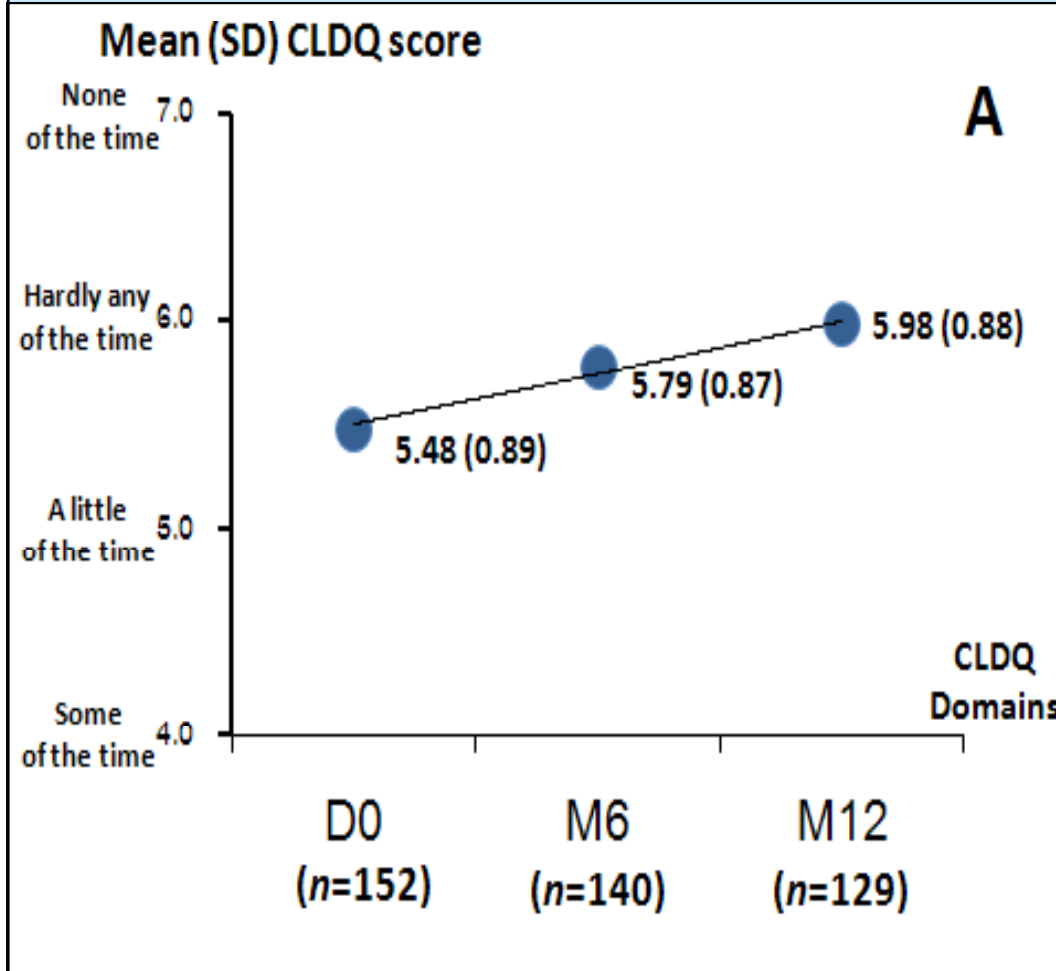
## Multiple linear regressions on QOL measured by using EQ-5D VAS, average CLDQ at D0( $n=152$ )

The R-squares of models with dependent variables EQ-5D VAS or CLDQM were 0.88 and 0.95, respectively.

	<b>B</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i></b>
<b>EQ-5D VAS</b>			
Had health security	+75.23	39.29-111.17	0.001
Phase I immune tolerant	-49.50	-87.31 to -11.69	0.017
Month for CHB follow up < 6	-47.12	-75.26 to -18.98	0.005
<b>CLDQM</b>			
Had health security	+2.92	1.25-4.59	0.004
Month for CHB follow up < 6	-1.49	-2.80 to -0.19	0.030
HCV co-infection	-1.47	-2.53 to -0.41	0.012

# Mean (SD) CLDQ score (CLDQM) at D0, M6, and M12

# Comparison of mean (SD) CLDQ score within group among D0, M6, and M12 in each CLDQ domain



The lesser score means the more severity, the higher score means the less severity.  
 1 = All of the time, 2 = Most of the time; 3 = A good bit of the time; 4 = Some of the time;  
 5 = A little of the time; 6 = Hardly any of the time; 7 = None of the time

AB, Abdominal; FA, Fatigue; SY, Systematic symptom; AC, Activity; EM, Emotion; WO, Worry



## Comparison of percent of patients reporting health impairment in each EQ-5D dimension of the presented and previous studies

Authors, year, samples	Percent of patients reporting moderate or severe health problems					EQ-5D VAS (median (IQR/ mean (SD)))
	Mobility	Self care	Activity	Pain	Anxiety/ Depression	
This study, 2012, Thai CHB, OPD patient ( $n=152$ ) Median and mean age were 39 and 41 years.	13.2	3.9	13.2	54.6	51.3	80.0 (70.0-88.7)
EuroQol, 2004, 15 Countries, ( $n=29,000$ ), age 18-39 years	5.5	2.0	12.5	25.5	22.0	82.0 (81.0-85.0)
- 40-59 years	16.0	4.0	16.0	43.5	31.0	78.0 (73.0-79.0)



# Economic Burden of CHB patients

Mean (SD) and sum of total cost, direct medical cost, direct non-medical cost and indirect cost in Thai Baht ( $n=129$ )

Costs (Baht/year)	Mean (SD)	Sum (%)
Total cost	45,719.12 (64,647.43)	5,897,645.20 (100.0)
- Direct medical cost	32,115.04 (54,259.40)	4,142,839.80 (70.25)
- Direct non-medical cost	4,539.17 (6,353.99)	585,553.00 (9.93)
- Indirect cost	9,063.97 (19,068.75)	1,169,252.40 (19.82)

Comparison of mean (SD) annual direct medical cost (USD) of CHB of the presented and previous studies

Author (published year), Country	Cost (USD)	It was the lower bound cost.
This study, (2012), Thailand	1,048	
Hu & Chen (2009), China, Beijing	1636	- Cost approach
Hu & Chen (2009), China, Guangzhou	1452	- Local made drug
Lu <i>et al</i> , (2013), China, Shandong	4552	- Less severity patient
		- Other health care were not obtained.





# Estimated economic burden of all CHB patients over Thailand

		Number of CHB patient		
Number of Thai population	65,064,077	2% prevalence	7% prevalence	
Prevalence of HBsAg	2.0-7.0%	1.3 million	4.5 million	
One third develop to cirrhosis		0.4 million	1.5 million	
Estimated new CHB case each year	8.6-10.4/ 100000	5,595	6,786	
		Mean (SD), Baht/pts/y	Sum (Million Baht/y)	Sum (Million Baht/y)
Estimate cost of all CHB over Thailand		45,719.12 (64,647.43)	59,493	208,227
Estimated cost for new CHB case each year (Baht)		45,719.12 (64,647.43)	255	310



# LIMITATION

- Low severity patients
- ARV treated for 2-year
- Cost of outside the hospital was not included
- Information bias





# CONCLUSION

## Medical burden

- First study assessed both EQ-5D and CLDQ at over time.
- Variable significantly positively predict EQ-5D VAS was having health security (B = 75.23 (95% CI 39.29-111.17),  $p=0.001$ ).
- CHB patient had physical and psychological impairments.

## Severity of liver disease by using CLDQ

- At D0, the three domains with the least mean (SD) CLDQ scores were fatigue (5.05 (1.19)), systemic symptom (5.38 (1.16)), and worry (4.79 (1.24)).

## Quality of life by using EQ-5D

- At D0, the most sequences of EQ-5D dimensions patients reporting moderate or severe problems were pain/comfort (54.6%) and anxiety (51.3%).



# CONCLUSION

## Economic Burden

- First time describes total cost of CHB patients including direct medical cost, direct non-medical cost, and indirect cost together with quality of life assessment.
- This is the lower bound cost or it is the cost of maintaining service for uncomplicated CHB.
  - Mean (SD) total cost was 45,719.12 (64,647.43) Baht/pt./year.
  - Direct medical cost of CHB patients was quite low with 1,048 USD/patient/year (32,115.04 Baht, 30.63 Baht = 1 USD).
- CHB incurs a large magnitude economic burden in Thailand.
  - Mean (SD) total cost was 45,719.12 (64,647.43) Baht/pt./year.
  - Estimated economic burden of all CHB patients over Thailand ranged 59-208 billion Baht/year.



# BENEFIT OF THE STUDY

For clinical practice setting

- Psychological burden effects to CHB patients.
- QOL could reflect sign and symptom of CHB patients .
- Regular liver biomarker monitoring could reduce anxiety.
- New information of the medical and economic burden of Thai CHB patients in the same population
- Medical burden: Quality of life determined affect of the disease on patients' life via patients' perspective.



THANK YOU

