



A bird's-eye view on eczema

Harmonising outcomes and datasets for atopic eczema

L.A.A. Gerbens

Op 20 april 2018 promoveerde Louise Gerbens aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: *A bird's-eye view on eczema - Harmonising outcomes and datasets for atopic eczema*. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam onder begeleiding van haar promotor mw. prof. dr. P.I. Spuls (dermatoloog, Amsterdam UMC) en haar copromotoren prof. dr. C. Flohr (dermatoloog, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London) en mw. dr. C.A.C Prinsen (klinisch epidemioloog, Vrije Universiteit Amsterdam). De belangrijkste bevindingen van het proefschrift, dat bestaat uit drie delen, staan hieronder beschreven.



Louise Gerbens ontvangt haar bul uit handen van commissielid prof. dr. P.J. Sterk.

Constitutioneel of atopisch eczeem (AE) staat wereldwijd in de top 50 van meest voorkomende ziekten. De prevalentie neemt toe en is ongeveer 10-20% in ontwikkelde landen. [1] Deze chronische huidziekte beïnvloedt door jeuk en/of pijn de slaap en kwaliteit van leven van de patiënt en zijn/haar familie.

Patiënten met matig tot ernstig AE hebben een indicatie voor systemische behandeling om de huidziekte te onderdrukken en de impact op kwaliteit van leven te verminderen, met name vanwege de chronische aard. Opties zijn onder andere ciclosporine, azathioprine (AZA), methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil of mycofenolzuur en sinds kort dupilumab. Deze middelen worden frequent voorgeschreven, echter vaak off-label en er is maar weinig onderbouwend bewijs van hoge kwaliteit. Meer kennis is nodig over het toepassen van deze

behandelingen, de monitoring en de langetermijneffecten. Met name nu nieuwe en dure medicijnen zoals dupilumab op de markt komen. Patiëntregisters kunnen helpen bij het verzamelen van deze langetermijneffecten, maar zij moeten ontwikkeld worden en hun dataverzameling gestandaardiseerd. Om betekenisvolle conclusies uit onderzoeksresultaten over behandelingen te kunnen trekken, moeten de uitkomstmaten en meetinstrumenten die gebruikt worden om effecten te meten, valide, betrouwbaar en gestandaardiseerd zijn.

Het is een groot probleem dat er momenteel veel heterogeniteit bestaat in het gebruik van uitkomstmaten en (niet-valide) meetinstrumenten. Op het gebied van onderzoek levert dit een enorm verlies op. Zie ook het *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET)- en *Cochrane Skin Group* (CSG) -

Aios dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Core Outcome Set Initiative (COUSIN)-initiatief. Als oplossing zijn *Core Outcome Sets* (COSs) in het leven geroepen. Een COS is gedefinieerd als een door consensus verkregen minimale set van uitkomsten die toegepast en gerapporteerd zou moeten worden in alle klinische studies van een specifieke ziekte of studiepopulatie. Ter voorbereiding op het consensusproces wordt eerst uitgebreid wetenschappelijk onderzoek verricht. Door middel van COSs kunnen we uitkomstmaten en meetinstrumenten in klinische studies verbeteren en standaardiseren en zo studieresultaten vergelijken en analyseren en hiermee meer betekenisvol en betrouwbaar maken.

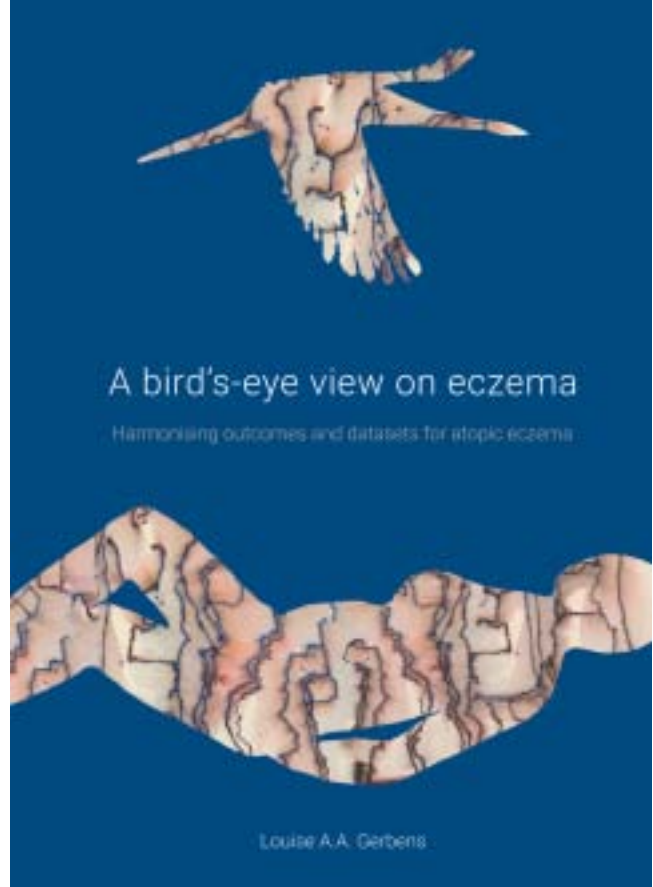
DOELSTELLINGEN VAN HET PROEFSCHRIFT

Dit proefschrift draagt bij aan de standaardisatie van meetinstrumenten voor AE in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (RCTs). Daarnaast onderzocht het de langetermijneffecten van de off-labelbehandelingen met MTX en AZA voor AE en heeft het bijgedragen aan de oprichting van een platform voor een onderzoeksregister om data over licht- en systemische behandelingen bij zowel kinderen als volwassenen met AE te verzamelen. Voor dit platform is een core dataset ontwikkeld.

Harmoniseren van meetinstrumenten voor symptomen van atopisch eczeem

Om betekenisvolle conclusies uit studieresultaten over behandelingen te kunnen trekken en evidencebased besluitvorming te bevorderen, is standaardisatie van uitkomsten en meetinstrumenten noodzakelijk. Het internationale *Harmonising Outcome Measure for Eczema* (HOME)-initiatief is hiervoor opgericht. Middels consensus zijn vier core uitkomst domeinen vastgesteld die idealiter in alle klinische AE-studies gemeten moeten worden: *clinician-reported signs, patient-reported symptoms, health-related quality of life en long-term control*. [2] Zo bestaan er bijvoorbeeld verschillende meetinstrumenten om patiëntgerapporteerde symptomen te meten, maar ze verschillen in kwaliteit en er is een gebrek aan standaardisatie tussen studies. Resultaten kunnen daarom niet vergeleken en samengevoegd worden voor systematisch literatuuronderzoek, waardoor de evidencebased besluitvorming wordt belemmerd. Er is een duidelijke behoefte aan een valide, betrouwbaar en uitvoerbaar patiëntgerapporteerd meetinstrument voor AE-symptomen. Middels twee systematische literatuuronderzoeken, een survey en een consensusmeeting, werd overeenstemming bereikt over het meetinstrument voor het uitkomst domein patiëntgerapporteerde symptomen, volgens de stappen van de HOME-roadmap (methodologisch kader voor het ontwikkelen van een COS). [3]

Het eerste systematische literatuuronderzoek onderzocht hoe symptomen worden gemeten in gepubliceerde RCTs. [4] Hieruit bleek dat symptomen, met name jeuk (98%) en slaapverlies (90%), vaak gemeten worden in AE-RCTs (78%), maar dat veel verschillende meetinstrumenten hiervoor worden gebruikt (n=30). Meestal werden symptomen gemeten door een samengesteld meetinstrument (bijvoorbeeld een schaal die zowel *clinician-reported signs* als *patient-reported symptoms* meet, zoals de *SCORing Atopic Dermatitis* [SCORAD]-index) dat



gemiddeld één of twee symptomen meet. De SCORAD werd het meest toegepast (49%), maar enkel 23% van de RCTs rapporteerde de SCORAD-symptoomscores apart. Hierdoor is het vaak niet mogelijk de symptoomscores apart te extraheren, waardoor het samenvoegen van verschillende studieresultaten wordt tegengewerkt.

In het tweede systematische literatuuronderzoek werd geëvalueerd hoe de kwaliteit van deze meetinstrumenten is. [5] Van veel meetinstrumenten die in het eerste onderzoek werden geïdentificeerd, zijn geen validatiestudies gedaan. De kwaliteit van enkel vijf van achttien gevalideerde instrumenten, geëvalueerd met de *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INSTRUMENTS* (COSMIN)-checklist, taxonomie en criteria, bleek voldoende om overwogen te worden voor de COS.

Tijdens de HOME IV-consensusbijeenkomst (april 2015, Malmö, Zweden) werden de meetinstrumenten die voldoende kwaliteit op het gebied van validiteit, betrouwbaarheid en uitvoerbaarheid hadden laten zien in de literatuuronderzoeken besproken. De *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) werd met 87,5% van de zeventig anonieme stemmen gekozen als core meetinstrument voor symptomen die in alle toekomstige RCTs gebruikt dient te worden. [6] De POEM zal verder onderzocht moeten worden om de validiteit van sommige nog niet onderzochte meeteigenschappen vast te stellen. Echter, het is het meest gevalideerde meetinstrument met adequate interne consistentie, inhouds- en constructvaliditeit, responsiviteit, en een aangetoonde interpreteerbaarheid. Het meetinstrument neemt minder dan twee minuten in beslag om te voltooien en is kosteloos beschikbaar.

Het uiteindelijke doel is te zorgen dat allen die onderzoek doen in AE de POEM zullen gebruiken om het core uitkomst domein symptomen in alle toekomstige AE-RCTs te meten. Het gebruik

van een *core* meetinstrument is de sleutel om studierapportage te verbeteren, meta-analyses mogelijk te maken en te zorgen dat de onderzoeksuitkomsten relevant zijn voor patiënten.

Langetermijnfollow-up van methotrexaat en azathioprine

De langetermijneffectiviteit, veiligheid en drug survival van MTX en AZA werden onderzocht, om het gebrek aan bewijs aangaande off-label systemische behandelingen voor AE aan te vullen en zo de klinische praktijk te informeren. Een 5-jarige open-label follow-upstudie van onze prospectieve RCT, de *Methotrexate versus Azathioprine for severe Atopic Dermatitis* (MAcAD), werd opgezet. [7] Patiënten werden 5 jaar lang elke 3 maanden gevolgd. De doseringen konden, zoals in de klinische praktijk, verhoogd of verlaagd worden. 35 van de 43 oorspronkelijk geïnccludeerde patiënten namen deel, waarvan 27 de follow-up voltooiden. Na 5 jaar was de relatieve afname in de SCORAD-index, die ziekte-ernst weergeeft, tussen de MTX- en AZA-groep gelijk: 52,8% en 53,8% (descriptieve analyse). 11 ernstige bijwerkingen werden in 5 jaar gerapporteerd; 3 met een mogelijke causale relatie. Drug survival toonde een langere overleving op MTX, maar de overleving in beide groepen was laag na 5 jaar (MTX n = 5, AZA n = 1). Gebaseerd op deze relatief kleine en pragmatische studie lijken MTX en AZA effectief en veilig als onderhoudsbehandelingen voor matig tot ernstige AE tot 5 jaar. Echter de lage drug survival betekent dat er gekeken moet worden naar nieuwe behandelopties. Bovendien zijn grotere studies nodig en is meer langetermijnbewijs van hoge kwaliteit noodzakelijk.

De oprichting van een prospectief registerplatform, de TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce, en de ontwikkeling van diens core dataset

Om het bewijs voor de vaak off-label licht- en systemische behandelingen te versterken én vanwege de behoefte aan data van patiënten uit de dagelijkse praktijk, is het internationale registerplatform *TREAT Registry Taskforce* opgericht. [8] Inclusiecriteria voor RCTs zijn strikt waardoor enkel relatief gezonde patiënten worden geïnccludeerd; subgroepen zoals kinderen, patiënten met bepaalde comorbiditeiten en vrouwen met kinderwens worden geëxcludeerd. Dit kan effect hebben op de generaliseerbaarheid van de resultaten. Daarnaast zijn RCTs onpraktisch en duur om langetermijneffecten te onderzoeken. Routinematige verzameling van gegevens (RCD) in de vorm van prospectieve patiëntregisters leveren waardevol bewijs omtrent de effecten van behandelingen onder normale omstandigheden. Deze registers kunnen informatie leveren voor richtlijnen, kosteneffectiviteit en kwaliteit van zorg analyseren, en bovendien farmacogenetisch en -dynamisch onderzoek verrichten. De (aankomende) nieuwe behandelingen voor AE maken deze registers zelfs meer urgent omdat geneesmiddelenbewakingsdata en vergelijkbare data nodig zijn van de conventionele versus nieuwe behandelingen.

In de nationale TREAT-registers mogen kinderen en volwassenen gediagnosticeerd met AE opgenomen worden die starten met licht- of systemische behandelingen. Nationale registers die onder dit platform vallen (vooralsnog Denemarken, Engeland, Frankrijk, Ierland, Italië, Nederland, Spanje en Zweden)

kunnen door samenvoegen van de data een beter inzicht gaan bieden in de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van deze behandelingen. Om vergelijkingen en meta-analyses tussen registers en landen mogelijk te maken, is een gestandaardiseerde *core* dataset van belang (i.e. een middels consensus vastgestelde minimale set van variabelen die gemeten en gerapporteerd moet worden door elk register). Hiervoor werd een delphistudie en consensusbijeenkomst verricht. [9] In totaal 479 deelnemers uit 36 landen deden mee. Op de face-to-faceconsensusbijeenkomst in Amsterdam werd de *core* dataset ('wat te meten') door 42 deelnemers vastgesteld: 19 domeinen met 69 domeinitems/variabelen (49 voor de eerste visite en 20 voor follow-upvisites). [10]

CONCLUSIES

De volgende conclusies kunnen getrokken worden naar aanleiding van dit proefschrift:

- MTX en AZA lijken geschikte onderhoudsbehandelingen voor AE
- Het internationale TREAT-registerplatform met zijn gestandaardiseerde dataset zal bijdragen aan het uitbreiden van onze kennis over licht- en systemische behandelingen
- Harmonisatie van meetinstrumenten is de sleutel om meta-analyses mogelijk te maken en te zorgen dat onderzoeksuitkomsten relevant zijn voor patiënten
- Door het bundelen van krachten in organisaties en registers zoals het HOME-initiatief en de *TREAT Registry Taskforce*, zullen datasets groter, analyses krachtiger, en bewijs van hogere kwaliteit en vergelijkbaar zijn, waardoor sterkere aanbevelingen aan de klinische praktijk gedaan kunnen worden

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Belangrijke volgende stappen zijn het verkrijgen van consensus over meetinstrumenten voor de overige *core* uitkomst domeinen vastgesteld door HOME. Inmiddels hebben de HOME V- en VI- bijeenkomst plaatsgevonden, waarbij verder gekeken is naar de domeinen *health-related quality of life* en *long-term control*. HOME VII volgt in Japan in april 2019 (www.homeforeczema.org).

Voor de *TREAT Registry Taskforce* (www.treat-registry-taskforce.org) is inmiddels de volledige *core* dataset vastgelegd, inclusief hoe (met welke meetinstrumenten) en wanneer de variabelen gemeten gaan worden door AE-onderzoekregisters. Deze publicatie volgt dit jaar. Het Nederlandse TREAT-register (TREAT NL) is ook van start gegaan en de eerste patiënten op systemische therapie zijn inmiddels geïnccludeerd. Centra die interesse hebben kunnen zich aanmelden via www.treatregister.nl.

De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Louise Gerbens

E-mail: L.a.gerbens@amc.uva.nl