



Gebruik van uitkomstparameters in de praktijk

P.I. Spuls¹, A.C. Fledderus², L.A.A. Gerbens³

Er is een verlies aan onderzoeks- en klinische praktijkgegevens omdat we van alles en nog wat meten wat we willen meten (uitkomst domeinen) (What to measure) en gebruikmaken van alles en nog wat waarmee we meten, de meetinstrumenten (How to measure), ook nog eens op een variatie aan tijdstippen (When to measure). Dat kan beter. Door het gebruik van geharmoniseerde uitkomsten en instrumenten en tijdstippen komen we verder.

Systematische reviews spelen een cruciale rol bij het samenvatten en vertalen van kennisonderzoek naar de klinische praktijk. Bij het samenvatten komen we steeds weer tot de conclusie dat er veel heterogeniteit is in de studies. Deze heterogeniteit kan bestaan uit variaties in de dermatose die onderzocht wordt, zoals het type/fenotype, de ernst, uitgebreidheid en/of locatie. Maar ook kan het komen door patiëntenaspecten, zoals bijvoorbeeld leeftijd en het wel of niet hebben van co-morbiditeiten. Heterogeniteit komt ook door methodologische aspecten zoals het gebruik van verschillende meetmomenten en het gebruik van diverse uitkomsten en meetinstrumenten voor het meten van het effect van behandelingen. [1,2,3] Dit geldt ook voor het meten van effecten van behandelingen in de klinische praktijk.

Het gebruik van diverse verschillende uitkomsten (uitkomst domeinen) (*What to measure*) en de verschillende methoden voor het meten van die domeinen, soms met zeer matig gevalideerde en weinig valide meetinstrumenten (*How to measure*), maakt het extreem lastig om behandelingen te vergelijken, te contrasteren en gegevens te combineren. Daarnaast wordt er op verschillende meetmomenten gemeten (*When to measure*), vaak onvoldoende gerapporteerd over de instrumentkenmerken en effecten door eenzelfde instrument kunnen ook nog eens op verschillende manieren worden gerapporteerd. [4] Dit belemmert in hoge mate evidence based practice en de ontwikkeling van goede richtlijnen en adviezen voor de dagelijkse praktijk.

Een voorbeeld: In een recente systematische review en meta-analyse over het gebruik van intralesionale bleomycine injecties voor vasculaire malformatie bleek dat de meeste auteurs van de geïncludeerde studies de 'grootte van de vasculaire misvorming' gebruiken als de primaire uitkomstmaat. [5] Echter, vaak worden subjectieve niet-gevalideerde methoden gebruikt om grootte en volume te schatten. Andere uitkomst-

maten, zoals symptoomvermindering, patiënttevredenheid of kwaliteit van leven waren helemaal niet of onvoldoende gerapporteerd hoewel die vooraf geacht werden van belang te zijn.

Om behandelingen in de loop van de tijd te evalueren, voor een patiënt, voor behandelaars (die kunnen wisselen), is het gebruik van gevalideerde en valide (goede eigenschappen gevonden naar aanleiding van validatietesten) meetinstrumenten die relevant zijn voor de patiënt, essentieel. Er is behoefte aan standaardisatie van uitkomstmeting in klinische studies, maar ook in de klinische praktijk. Dit kan met een Core Outcome Set (COS). Het is een gestandaardiseerde minimumset van uitkomsten en meetinstrumenten die in elk onderzoek (in ieder klinisch consult) gebruikt moet worden. Dit betekent niet dat alleen de COS hoeft te worden gemeten, maar in ieder geval de COS. Zodoende kunnen, indien gewenst, de effecten van behandeling op de juiste wijze worden vergeleken en samengevoegd.

Om dit te bereiken moeten we allereerst weten wat de belangrijkste uitkomsten/domeinen zijn voor de verschillende ziekten en patiëntenpopulaties. Het van belang om ook de setting mee te nemen in de keuze: is het voor klinische studies of de dagelijkse klinische praktijk? Aanvullend kan het nodig zijn om vooraf vast te leggen over welke categorie behandelingen of interventies het gaat. Alle relevante stakeholders moeten worden geïdentificeerd en betrokken worden om bij te dragen aan de ontwikkeling van de COS.

Binnen de dermatologie zijn we begonnen met het ontwikkelen van COS bij atopisch eczeem in het HOME initiatief in 2010 (www.homeforeczema.org). Met de onderzoekers binnen HOME hebben we de HOME roadmap ontwikkeld, een methodologisch stappenplan om COS te ontwikkelen. [6] Dit format is nu overgenomen door Cochrane Skin Core Outcomes Set

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

² PhD student, afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Amsterdam UMC, Public Health, locatie AMC

³ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology



Figuur 1.

Initiative (CS-COUSIN) (<https://skin.cochrane.org/core-outcomes-set-initiative-csg-cousin>). Figuur 1.

Om de krachten te bundelen binnen de dermatologie en de kwaliteit van COS te optimaliseren, is in samenwerking met de Cochrane Skin group (CS), CS-COUSIN opgericht in 2014, met als missie het ontwikkelen en implementeren van COS in dermatologie. [7] CS-COUSIN is een onderzoeksgroep die openstaat voor iedereen met een interesse in uitkomstonderzoek en evidence based dermatologie en met enthousiasme voor het ontwikkelen en implementeren van COS in dermatologie. Binnen CS-COUSIN zijn projectgroepen actief zoals HOME voor atopisch eczeem, ACORN voor acne, OVAMA voor vasculaire malformaties en OCOMEN voor congenitale melanocytische naevi (figuur 2). De gehanteerde methodologie volgt de internationale ontwikkelingen op dit gebied. Zie ook <http://www.comet-initiative.org/> en www.cosmin.nl en richtlijnen op dit gebied. [8]

Na het bepalen van de strekking voor de COS (de patiëntenpopulatie, de setting, de interventies en de stakeholders), is de eerste stap om consensus te bereiken over de core domeinen (core domain set - CDS) die van belang zijn voor de COS. Voorbeelden van domeinen zijn klinische verschijnselen, symptomen, impact op kwaliteit van leven en satisfactie. [9]. Voor de dermatologie wordt nu een taxonomie ontwikkeld. [10]



Figuur 2.

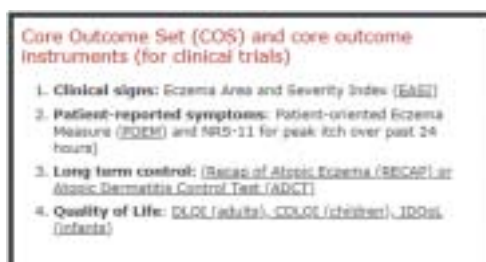
Vervolgens moet er consensus komen over de te gebruiken core meetinstrumenten voor deze core domeinen. Het kan zijn dat er in de COS de voorkeur is voor 1 uitkomstinstrument per core domein. In de HOME roadmap is er een 5-stappenplan voor het identificeren en aanbevelen van de core uitkomstinstrumenten. Er wordt onderzocht wat er tot op heden zoal gebruikt is [11], wat de kwaliteit is van de geïncorporeerde en gevalideerde instrumenten voor het ziektebeeld (inclusief de kwaliteit van de validatiestudies) [12]. Er zijn minimum voorwaarden waaraan de instrumenten moeten voldoen: meten ze de waarheid, zijn ze discriminerend genoeg en wat is de haalbaarheid van het gebruik van het instrument? Hiervoor heeft OMERACT (www.omeract.org), een organisatie binnen de reumatologie, die als eerste binnen de geneeskunde trouwens COS ontwikkelde, een filter ontwikkeld: het OMERACT filter.

Mocht er dan een gevalideerd en valide instrument zijn die voldoet, ben je klaar. Mochten er meer instrumenten zijn die voldoen voor een bepaald domein, dan kan men een keuze maken op basis van consensus. Mocht er geen gevalideerd en valide instrument beschikbaar zijn, dan zou een volgende stap kunnen zijn om een instrument te ontwikkelen en te valideren.

Inmiddels is er een COS voor atopisch eczeem met klinische verschijnselen, symptomen, kwaliteit van leven en lange-termijn controle als core domeinen en met als core meetinstrumenten Eczema Area and Severity Index (EASI) [13], Patient Oriented Eczema Measure (POEM) [14], NRS-itch peak, Dermatology Life Quality Index (DLQI), de Recap of Atopic Eczema (RECAP) of Atopic Dermatitis Control Test (ADCT) (www.homeforeczema.org). Zie figuur 3.

Voor de COS klinische praktijk voor atopisch eczeem, ook wel Core Practice Set (CPS) genoemd, zijn we ook een eind op weg. [15]. Voor nu zijn de POEM en de Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) geselecteerd voor de klinische praktijk.

Sinds 2013 is er ook nog een ander initiatief in de dermatologie op dit gebied, namelijk het International Dermatology Outcome Measures initiatief (IDEOM - <http://dermoutcomes.org/index.html>). IDEOM streeft naar het opstellen van patient-centric outcomes om het onderzoek en de behandeling van dermatologische ziekten te verbeteren. Hopelijk bundelen CS-COUSIN en IDEOM in de toekomst hun krachten.



Figuur 3.

LITERATUUR

1. Charman C, et al. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *JID*. 2003; 120(6):932-41.
2. Spuls PI, et al. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis? Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *JID*. 2010;130(4):933-43.
3. Busard CIM, et al. Reporting of outcomes in randomised controlled trials on nail psoriasis; a systematic review. *Br J Dermat*. 2018;178(3): 640-649.
4. Grinich EE, et al. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *BJD*. 2018;179(2):540-541.
5. Horbach SE, et al. Intralesional bleomycin injections for vascular malformations: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):244-56.
6. Schmitt J, et al. The Harmonising Outcomes for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *JID*. 2015;135(1):24-30.
7. Schmitt J, et al. Report from the kick-off meeting of the Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN). *BJD*. 2016 Feb;174(2): 287-95.
8. Prinsen CA, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials*. 2016;17(1):449.
9. Schmitt J, et al. Cochrane Skin Core Outcome Set Initiative (CS-COUSIN). Cochrane reviews and dermatological trials outcome concordance; why Core Outcome Sets could make trial results more usable. *JID*. 2019;139(5):1045-1053.
10. Lange TL, et al. Outcome assessment in dermatology clinical trials and Cochrane reviews: call for a dermatology-specific outcome taxonomy. Submitted.
11. Gerbens LAA, et al. on behalf of the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. Reporting of symptoms in randomised controlled trials of atopic eczema treatments: a systematic review. *BJD*. 2016;175(4):678-86.
12. Gerbens LA, et al. Harmonising Outcomes Measures for Eczema (HOME) initiative. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(1):146-163.
13. Schmitt J, et al. HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *JACI*. 2014;134(4):800-7.
14. Spuls PI, et al. HOME initiative collaborators. POEM, a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a HOME statement. *BJD*. 2017; 176(4):979-984.
15. Leshem YA, et al. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative. Measuring atopic eczema symptoms in clinical practice: the first consensus statement from the Harmonising Outcome Measures for Eczema in Clinical Practice Initiative. *JAAD*. 2020. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Meten is weten. Er bestaat veel variatie in het gebruik van uitkomsten en meetinstrumenten in klinische studies en de klinische praktijk. Ook worden niet altijd gevalideerde en valide instrumenten gebruikt, en niet altijd uitkomsten die voor de patiënt relevant zijn. Ook laat de rapportage nog te wensen over. In de klinimetrie wordt gewerkt aan het ontwikkelen van core outcome sets en core practice sets. In dit proces worden alle stakeholders inclusief patiënten betrokken. Door het harmoniseren van uitkomsten kunnen we in de toekomst bewijs en praktijkervaringen beter vervolgen, met elkaar vergelijken en poolen ter verbetering van de klinische zorg.

TREFWOORDEN

uitkomst domeinen – meetinstrumenten – core outcome set – core practice set – heterogeniteit

SUMMARY

The numbers tell the tale. There is a great deal of variation in the use of outcomes and instruments in clinical studies and clinical practice. Also, validated and valid tools are not always used, and results are not always relevant to the patient. The reporting also leaves much to be desired. Clinimetry works on developing core outcome sets and core practice sets. All stakeholders including patients are involved in this process. By harmonizing outcomes, we will be able to better follow up, compare and pool evidence and practical experiences in the future to improve clinical care.

KEYWORDS

outcome domain – measurement instrument – core outcome set – core practice set – heterogeneity

CORRESPONDENTIEADRES

Phyllis Spuls

E-mail: ph.i.spuls@amsterdamumc.nl