

Beoordeling van patiëntgemelde uitkomsten (PRO's)

Inleiding

Maten voor de klinische effectiviteit zijn doorgaans een afspiegeling van uitkomsten die belangrijk zijn voor patiënten, zoals symptomen, morbiditeit of mortaliteit.

Soms kunnen uitkomsten – zoals een hartaanval, een kwaadaardige tumor (kanker) of overlijden – worden vastgesteld en gemeten aan de hand van een klinische definitie door iemand anders dan de patiënt zelf. Men wordt zich er echter in toenemende mate van bewust dat behandelingen niet alleen maar klinisch effectief en economisch efficiënt moeten zijn, maar ook aanvaardbaar en zeker ook wenselijk voor patiënten. Maten voor de klinische effectiviteit kunnen ons niet zeggen hoe een patiënt zich voelt of functioneert, of wat hij/zij wil bereiken door een behandeling te ondergaan. Meting van dit element van aanvaardbaarheid vereist 'patient-based evidence' waarin maten voor welzijn zijn opgenomen.

Daartoe is een toenemende nadruk gelegd op de ontwikkeling van de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO), die gebaseerd zijn op de perceptie van de patiënt over ziekte en de behandeling daarvan (overgenomen van de definitie door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)). Patiëntgemelde uitkomstmaten (PROM's) zijn de instrumenten die worden gebruikt om gegevens over PRO's te meten en te verzamelen.

Waarom zijn patiëntgemelde uitkomsten belangrijk?

Patiëntgemelde uitkomsten zijn belangrijk omdat ze een patiëntperspectief bieden voor een ziekte/behandeling die mogelijk nog niet wordt vastgelegd door een klinische meting maar voor de patiënt (en zijn/haar therapietrouw) mogelijk net zo belangrijk is als een klinische meting. Denk bijvoorbeeld aan een scenario waarin bij een patiënt een chronische obstructieve longziekte (COPD) wordt vastgesteld. Een snelle blik op een overzicht van klinische onderzoeken naar behandelingen voor COPD laat de volgende bevinding zien:

Tiotropium verminderde het aantal deelnemers bij wie zich één of meer exacerbaties (plotselinge verergering) voordeden in vergelijking met [langwerkende bèta-agonisten, LABA] ('odds ratio' (OR) 0,86; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,79 tot 0,93)... Tussen deelnemers met tiotropium en LABA werd geen statistisch significant verschil waargenomen in het geforceerde uitademingsvolume in één seconde (FEV(1)) of in symptoomscore.

Wat zeggen deze bevindingen over wat de patiënt vond van de nieuwe behandeling? En wat over in hoeverre ze hun dagelijkse activiteiten konden uitvoeren? Er is meer inzicht nodig in wat deze uitkomsten voor de patiënt betekenen. Bijvoorbeeld:

- is een exacerbatie iets dat tot ziekenhuisopname leidt? Of is het een hoestaanval die thuis zonder ziekenhuisopname kan verlopen?
- Is de laboratoriumtest FEV(1) iets dat direct zichtbaar maakt hoe patiënten functioneren?
- Geeft de symptoomscore aan hoe de patiënt zich voelt of is het een 'objectieve' maat voor de symptomen?

In tegenstelling tot standaard klinische uitkomsten geven PRO's een uniek inzicht in wat het effect van therapie is bij

de patiënt Personen met precies dezelfde gezondheidsstatus, diagnose of ziekte kunnen een andere perceptie hebben over hoe ze zich voelen en functioneren, aangezien hun vermogen om met beperkingen en invaliditeit om te gaan maar ook andere factoren de perceptie over de tevredenheid met het leven kan veranderen. Metingen van PRO's zijn belangrijk omdat ze kunnen leiden tot een medische wetenschap die meer gericht is op voordelen die ook echt haalbaar zijn voor patiënten.

Het vermogen om het welzijn als uitkomst te kunnen meten wordt met name belangrijk in klinische situaties waarin het primaire behandeldoel meer het welzijn van de patiënt is en niet zozeer verlenging van de levensduur of vermindering van ziekte-gerelateerde voorvallen. Zo kunnen patiënten bij wie een chronische ziekte is vastgesteld die niet onmiddellijk levensbedreigend is, zich ernstige zorgen maken over hun emotionele toestand en hun vermogen een goed leven te leiden. Een patiënt met een terminale ziekte kan zich meer zorgen maken over zijn/haar mate van comfort, langere levensduur en de impact van de ziekte op zijn/haar naasten.

Welke uitkomsten zijn belangrijk? Hoe worden ze gemeten?

PRO's moeten zorgvuldig worden gedefinieerd zodat ze informatie kunnen verzamelen die belangrijk is voor patiënten. Deze informatie moet ook nauwkeurig worden gemeten en – zo veel mogelijk – op een manier waardoor deze vergelijkbaar wordt met andere metingen. Een slechte conceptontwikkeling zal leiden tot de meting van uitkomsten die voor patiënten (hoe nauwkeurig ook gemeten) niet belangrijk zijn, terwijl slechte meetmethoden een uitkomst zullen vaststellen die belangrijk is voor patiënten maar zich lastig laat interpreteren.

Dit houdt in dat het zeer belangrijk is hoe een vraag wordt geformuleerd – vage vragen kunnen vage informatie opleveren die niet zinvol is. Aan een patiënt kan bijvoorbeeld worden

gevraagd: 'Hoe voelt u zich op een schaal van 1 tot 10?' (waarbij 1 staat voor slecht en 10 voor uitermate goed). Dit is zeer onnauwkeurig. Specifiekere vragen in hoeverre het emotionele welzijn wordt beïnvloed door mobiliteit, ademhaling enz. zullen meer gedetailleerde en specifieke informatie opleveren. Nauwkeurig beslissen wat moet worden gemeten en hoe gedetailleerd de formulering van de vragen moet zijn, is daarom essentieel.

Bij PRO's is een 'concept' het doel van een meting, zoals:

- een symptoom of een reeks van symptomen;
- effecten op een specifieke functie of een groep van functies of
- een groep van symptomen of functies aan de hand waarvan de ernst van een gezondheidsprobleem kan worden gemeten.

Zodra er overeenstemming is over het 'concept', worden aan patiënten hieraan gerelateerde vragen gesteld. Deze vragen worden 'items' genoemd. Er wordt naar 'items' gevraagd om de verandering in het concept te begrijpen.

Onderzoekers die bijvoorbeeld de respons van COPD-patiënten op een therapie onderzoeken, kunnen merken dat deze patiënten 's morgens mogelijk meer moeite hebben om taken uit te voeren. Het concept dat ze besluiten te meten is de belasting en uitgebreidheid van de ochtendsymptomen en het vermogen van patiënten om op dat tijdstip van de dag activiteiten uit te voeren. De items om dit concept vast te leggen kunnen vragen zijn als:

- Hebt u vanmorgen alleen uw gezicht gewassen of ook de rest van uw lichaam, of bent u onder de douche of in bad geweest?
- Hebt u zich vanmorgen aangekleed?
- Hebt u vanmorgen vroeg in huis nog wat rondgelopen nadat u uw medicatie had ingenomen?

De mogelijke antwoorden die patiënten op deze vragen geven,

kunnen allerlei reacties omvatten, zoals:

- Ja, ik heb mezelf gewassen
- Ja, maar ik had er wel hulp bij nodig
- Nee, het lukte mij niet
- Nee, ik heb me om andere redenen niet gewassen

Patiënten moet ook een mogelijkheid worden geboden om op een vervolgvraag te reageren, zoals 'Hoe moeilijk was het voor u deze taak uit te voeren?'

In sommige gevallen hebben verzorgers of artsen het concept ontwikkeld dat behoort bij een ziekte en patiëntengroep. De noodzaak van patiënten om te helpen zelf concepten vast te stellen en ontwikkelen, wordt echter in toenemende mate erkend.

Belangrijke concepten gemeten bij PRO's

- **Aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (GKvL of HRQoL)**

GKvL is multidimensionaal; het geeft weer wat het oordeel van de patiënt zelf is over zijn/haar gezondheidsprobleem en de behandeling ervan, zijn/haar dagelijks leven, zoals lichamelijk, geestelijk, maatschappelijk, emotioneel en rolgebonden functioneren, welzijn, vitaliteit, gezondheidstoestand, enz.

- **Patiënttevredenheid**

Beoordeling van behandelingen, voorkeur van patiënt, zorgstelsels en zorgprofessionals, voorlichtingsprogramma's voor patiënten en medische hulpmiddelen.

- **Lichamelijk functioneren**

Lichamelijke beperkingen en activiteitenbeperkingen, onder meer: zelfzorg, lopen, mobiliteit, slapen, seks, invaliditeit.

- **Psychische gesteldheid**

Positief of negatief affect en cognitief functioneren,

zoals: woede, alertheid, gevoel van eigenwaarde, gevoel van welzijn, verdriet, 'coping' (hoe gaat de persoon om met de situatie).

- **Klachten en verschijnselen**

Meldingen van lichamelijke en psychische verschijnselen of gevoelens die niet direct waarneembaar zijn, zoals: energie en vermoeidheid, misselijkheid, prikkelbaarheid.

- **Maatschappelijk functioneren**

Beperkingen op het werk of op school, deelname aan het maatschappelijk verkeer.

- **Therapietrouw**

Meldingen of waarnemingen van het feitelijke gebruik van behandelingen.

- **Utiliteit**

Utiliteit, of bruikbaarheid of profijt, is het (ervaren) vermogen van iets om te voldoen aan behoeften of wensen. Bij gezondheidseconomie heeft de mate waarin iets bruikbaar is, de voorkeur voor de patient bijvoorbeeld hoe belangrijk diverse factoren voor patiënten zijn, zoals symptomen, pijn en psychische gezondheid. De impact van nieuwe behandelingen op die factoren, en dus op de kwaliteit van leven (KvL), kan dan worden berekend. Dit is een benadering die veel wordt toegepast door instanties die zich bezighouden met Health Technology Assessment (HTA) en die adviseren of behandelingen moeten worden vergoed door (bijvoorbeeld) overheidsinstanties op het gebied van volksgezondheid.¹

Hoe meten en interpreteren?

Bij onderzoek naar PRO's is de meetmethodologie zeer belangrijk. Zodra het concept en de items zijn gedefinieerd en beschreven, moeten er ook zorgvuldige beslissingen worden genomen over:

- hoe de vragen aan patiënten worden voorgelegd;
- wanneer de vragen aan patiënten worden voorgelegd;

- hoe antwoorden worden vastgelegd **en**
- hoe de gegevens worden geïnterpreteerd.

PRO's worden gewoonlijk gemeten met vragenlijsten of enquêtes die of

- door de patiënten zelf worden ingevuld,
- door de patiënt worden ingevuld in aanwezigheid van de onderzoeker **of**
- worden ingevuld door de onderzoeker via een 'face-to-face' interview of telefonisch interview.

De verschillende manieren om informatie te verzamelen kennen sterke en zwakke punten. Zo kunnen geoefende interviewers fouten verminderen en ervoor zorgen dat enquêtes ook echt worden ingevuld, terwijl dit door financiële beperkingen voor onderzoek/behandeling niet mogelijk kan zijn.

Het is essentieel dat de benaderingen en methoden die worden gebruikt, zich meer richten op de percepties van patiënten en de feitelijke concepten die worden gemeten dan op de interviewer en op de manier waarop vragen worden gesteld. In het hierboven genoemde voorbeeld van COPD kunnen de ochtendsymptomen betrouwbaarder worden beoordeeld als de vragenlijst in de ochtend wordt ingevuld en niet later op de dag.

De onderzoekers die deze hulpmiddelen/instrumenten ontwikkelen, moeten alles in het werk stellen om ervoor te zorgen dat ze concepten die voor patiënten belangrijk zijn, op een herhaalbare en begrijpelijke manier meten. Tabel 1 hieronder geeft een overzicht van belangrijke aspecten die bij PROM's in aanmerking moeten worden genomen.

Aspecten die bij PROM's in aanmerking moeten worden genomen

Eigendom	Beschrijving
Betrouwbaarheid	Metingen zijn herhaalbaar en consistent, en moeten onderscheid maken tussen veranderingen in respons en veranderingen door toedieningsfouten
Validiteit	
Indruksvaliditeit (of: subjectieve validiteit)	Meet wat beoogd wordt te meten
Criteriumvaliditeit	Metingen van aspecten die daadwerkelijk belangrijk zijn voor patiënten
Inhoudsvaliditeit	De mate waarin een instrument alle kerndimensies van relevantie omvat
Constructvaliditeit	Metingen geven weer wat er in werkelijkheid gebeurt
Responsiviteit	Verandering in maten in reactie op verandering in GKvL/HRQoL
Uitvoerbaarheid	Metingen worden gemakkelijk verkregen en het instrument is gemakkelijk toe te passen.
Interpreteerbaarheid	De betekenis van metingen zijn voor artsen of onderzoekers begrijpelijk, niet zozeer voor patiënten en anderen.

Patiëntgemelde uitkomsten, Health Technology Assessment en samenwerking met patiënten

Veel instanties die zich bezighouden met de evaluatie van gezondheidstechnologie (HTA), baseren zich op de synthese van bewijs om aanbevelingen te doen over toegang tot nieuwe

therapieën. HTA is grotendeels gebaseerd op **kwantitatief** onderzoek van klinische gegevens en patiëntervaring, zoals afkomstig van PROM's.

Het is duidelijk dat de samenwerking met patiënten bij het gebruik van PRO's grotendeels moet plaatsvinden tijdens de diverse fasen van geneesmiddelenontwikkeling. Maar als er al een aanvraag voor een handelsvergunning is ingediend, kan een dergelijke samenwerking te problematisch zijn.

Er zijn nog niet veel PROM's in nauwe samenwerking met patiënten ontwikkeld.²

Dit houdt in dat PROM's niet per se concepten meten die voor patiënten belangrijk zijn. Patiëntengroepen kunnen een aantal dingen doen om dit hiaat aan te pakken, zowel voor, tijdens als na de ontwikkeling van PROM's:

- **Evaluatie en bespreking van PROM's** – Patiënten en patiëntengroepen kunnen leren de kwaliteit van PROM's in te schatten. Ze kunnen vervolgens de verkregen informatie gebruiken om vergelijkbare patiëntengroepen te informeren over welke schalen wel en niet relevant zijn. Dit kan in het bijzonder belangrijk zijn voor patiënten die instemmen met deelname aan klinische onderzoeken.
- **De noodzaak van PROM's vaststellen** – Er zijn enkele initiatieven waarbij patiënten betrokken zijn die de noodzaak van PROM's vaststellen. Dit is met name belangrijk voor bedrijven, die al in een zeer vroeg stadium van geneesmiddelenontwikkeling maatregelen moeten vaststellen. De FDA heeft ook op dit terrein de leiding genomen (raadpleeg voor meer informatie <https://www.fda.gov/patients>)
- **Ontwikkeling en evaluatie van conceptuele en/of theoretische kaders** – Validering van deze instrumenten vereist kwalitatief onderzoek met patiënten. Hoewel in het verleden wel patiënten zijn geraadpleegd, is er

sprake van een vastgestelde behoefte aan samenwerking met patiënten waarbij ze meer invloed krijgen bij de ontwikkeling van PROM's.

- **Concepten bieden door bekendheid te geven aan PRO's** – Wanneer patiënten hun ervaringen beschrijven hoe het is om te moeten leven met een ziekte, geven ze indirect aan welke concepten van gezondheid voor hen het belangrijkste zijn. HTA-instanties proberen vaak PROM's te vinden die deze concepten vastleggen. Enige bekendheid met PRO's die al bestaan, kan patiënten helpen ervaringen en concepten beter voor HTA-instanties te beschrijven om ervoor te zorgen dat PRO's worden vastgelegd.
- **PROM's onderschrijven** – Patiëntengroepen die PROM's hebben beoordeeld, kunnen ook overwegen deze te onderschrijven als onderdeel van processen voor patiëntinput bij HTA.
- **Behoeften benadrukken** – Patiënten kunnen ook PROM's signaleren die niet werden gevalideerd door samenwerking met patiënten of concepten waarvoor een PRO moet worden ontwikkeld.
- **Beoordeling van HTA-outputs** – Bij veel HTA-beslissingen wordt rekening gehouden met economisch bewijs dat wordt gebaseerd op metingen van aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (GKvL). Maten voor GKvL zouden zinvol moeten zijn voor patiënten, aangezien deze maten het verschil kunnen maken tussen positieve en negatieve beslissingen betreffende vermelding.

Overige informatiebronnen

- Food and Drug Association (2009). *Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medicinal product development to support labelling claims.* Geraadpleegd op 6 januari 2016 op <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drug-s-gen/documents/document/ucm193282.pdf>

Referenties

1. PROQOLID (2015). 'Free access level: Concept of interest'. Geraadpleegd op 4 July 2021 op https://web.archive.org/web/20160215162922/http://www.proqolid.org/about_proqolid
2. Staniszewska, S., Haywood, K.L., Brett, J., Tutton, L. (2012). 'Patient and public involvement in patient-reported outcome measures: Evolution not revolution'. *The Patient*, 5(2), 79-87.

A2-6.06-v1.1