

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V09220579

Troværdig klinisk forskning kræver konsensus om effektmål

Linnea Rishøj Thorlacius^{1, 2, 3, 4}, Bente Villumsen^{4, 5}, Robin Christensen^{3, 6, 7} & Gregor Borut Ernst Jemec^{1, 4}

1) Dermatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Dermatologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Parker Institutet, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg-Frederiksberg Hospital, 4) C3 - the CHORD COUSIN Collaboration, New York, 5) Patientforeningen HS Danmark, 6) OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), Ottawa, Canada, 7) Reumatologisk Afdeling C, Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V09220579

HOVEDBUDSKABER

- Et ukontrolleret valg af effektmål er en trussel for troværdigheden i klinisk forskning.
- Et ensrettet og konsensusbaserede valg af effektmål sikrer relevansen for patienter og andre interessenter og mindsker risikoen for rapporteringsbias.
- Et ensrettet og konsensusbaserede valg af effektmål faciliterer fremtidig evidenssynthese, så mere af den viden vi får i mindre studier, kan samles til noget endnu større i fremtiden.

Klinisk forskning bør underbygge de valg, klinikere træffer i hverdagen. Gennem transformationen af logisk struktureret dataindsamling til medicinsk information tilvejebringes den evidens, som kliniske beslutninger baseres på. I studier undersøges gavnlige og skadelige virkninger af interventioner ved at måle prædefinerede effektmål [1]. Valget af effektmål er åbenlyst afgørende, men varierer i virkeligheden ofte. Jo mere variable målene er, jo større er risikoen for en række uheldige konsekvenser.

For det første er der ved det ukontrollerede valg ingen sikkerhed for, at de valgte effektmål er betydningsfulde for det, man ønsker at opnå. Ønsker man i et studie f.eks. at belyse, om en patientgruppe får gavn af en given behandling, så bør denne patientgruppe også være blevet spurgt, hvilke effektmål der rent faktisk er betydningsfulde for dem. Der er således eksempler på, at patientgrupper har fremhævet effektmål, som de forskende læger ikke havde været opmærksomme på, og som derfor ikke indgik i data [2-4]. Ønsker man med studiet derudover at influere politisk og praktisk, skal de valgte effektmål ligeledes være relevante for interessenter som sundhedsfaglige og regulerende myndigheder [5].

Dernæst vil ukontrollerede valg ofte medføre stor heterogenitet i rapporterede effektmål. Det vanskeliggør efterfølgende sammenligning på tværs af studier og f.eks. evidenssynthese i Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet. Dette problem er velkendt blandt forfattere til systematiske review, bl.a. har forfattere til Cochranereview beskrevet problemer med inkonsistens i forhold til rapporterede effektmål [6].

Endelig vil det ukontrollerede valg øge risikoen for rapporteringsbias, dvs. en resultatbaseret udvælgelse og publicering af enkelte af de oftest anvendte effektmål. Empirisk forskning har vist, at rapporteringsbias er et alvorligt problem i randomiserede studier og følgerigt påvirker konklusionen i en betydelig del af de

systematiske review [7, 8]. En potentiel løsning til de overstående problemer beskrives i det følgende.

BEHOV FOR CORE OUTCOME SET

Et core outcome set (COS) forstås som kravspecifikationer. Det er den minimumsliste af effektmål (outcomes), som man globalt ønsker at have repræsenteret i bestemte typer af kliniske studier. Derfor kræver det et forudgående systematisk samarbejde mellem alle, som berøres af den information, forsøget tilvejebringer. Et COS identificeres som følge af en transparent og struktureret konsensusproces, hvor alle relevante interessenter har været hørt [9].

Brugen af COS sikrer, at forskere måler og rapporterer resultater, der med størst sandsynlighed er relevante for brugere af deres forskning [10]. Det er vigtigt at understrege, at et COS definerer et minimum af effektmål, der er centrale for feltet (kernen, core), og som derfor bør måles i fremtidige studier. Forskere kan stadig tilføje ekstra effektmål i deres forskning, men når et COS er defineret, forventes det, at dette COS også vil blive målt og rapporteret. Formålet er at mindske risikoen for rapporteringsbias, at styrke fremtidig evidenssynthese og at fremme anvendelsen af effektmål, som er vurderet som vigtige af alle interessenter, i særdeleshed patienter [5, 9, 11].

Der findes flere forskellige organisationer, som har udviklet og publiceret metoder til opnåelse af konsensus om et COS. Disse organisationer er en stor hjælp for udviklere af COS. Nogle af organisationerne er specialespecifikke, andre er tværgående.

ORGANISATIONER OG GUIDELINES

Outcome measures in rheumatology

Det reumatologiske speciale har været pionerer inden for standardiseret anvendelse af effektmål og dannede i 1992 Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT), som arbejder for udvikling og implementering af COS i klinisk reumatologisk forskning [12]. OMERACT har udgivet flere guidelines til brug for COS-udvikling, afholder jævnligt større internationale møder og uddanner bl.a. yngre forskere i COS-udvikling [11, 13].

Core Outcome Measures in Effectiveness Trials

Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)-initiativets formål er at samle forskere, som er interesserede i udvikling, implementering og promovering af COS på tværs af alle medicinske og kirurgiske specialer [5, 9].

COMET promoverer brugen af en stringent og transparent konsensusmetode, har bl.a. udgivet en omfattende håndbog [9] og har desuden investeret mange ressourcer i at udvikle og vedligeholde en database, hvor forskere kan oprette deres COS-projekt [14]. Formålet er at minimere dupliserede COS-projekter.

Andre initiativer

Core outcome sets – standards for development (COS-STAD), Core outcome sets – standardised protocol items (COS-STAP) og Core outcome sets – standards for reporting (COS-STAR) er alle guidelines, der er blevet skabt igennem konsensusprocesser, som har involveret erfarne COS-udviklere, metodikere, videnskabelige redaktører, potentielle COS-brugere samt patienter. De indeholder minimumsstandarder for hhv. COS-studiedesign, protokolrapportering og COS-rapportering [10, 15, 16]. Det overordnede formål med initiativerne er at gøre publicerede COS-studiers rapportering mere komplet og transparent på tværs af alle specialer.

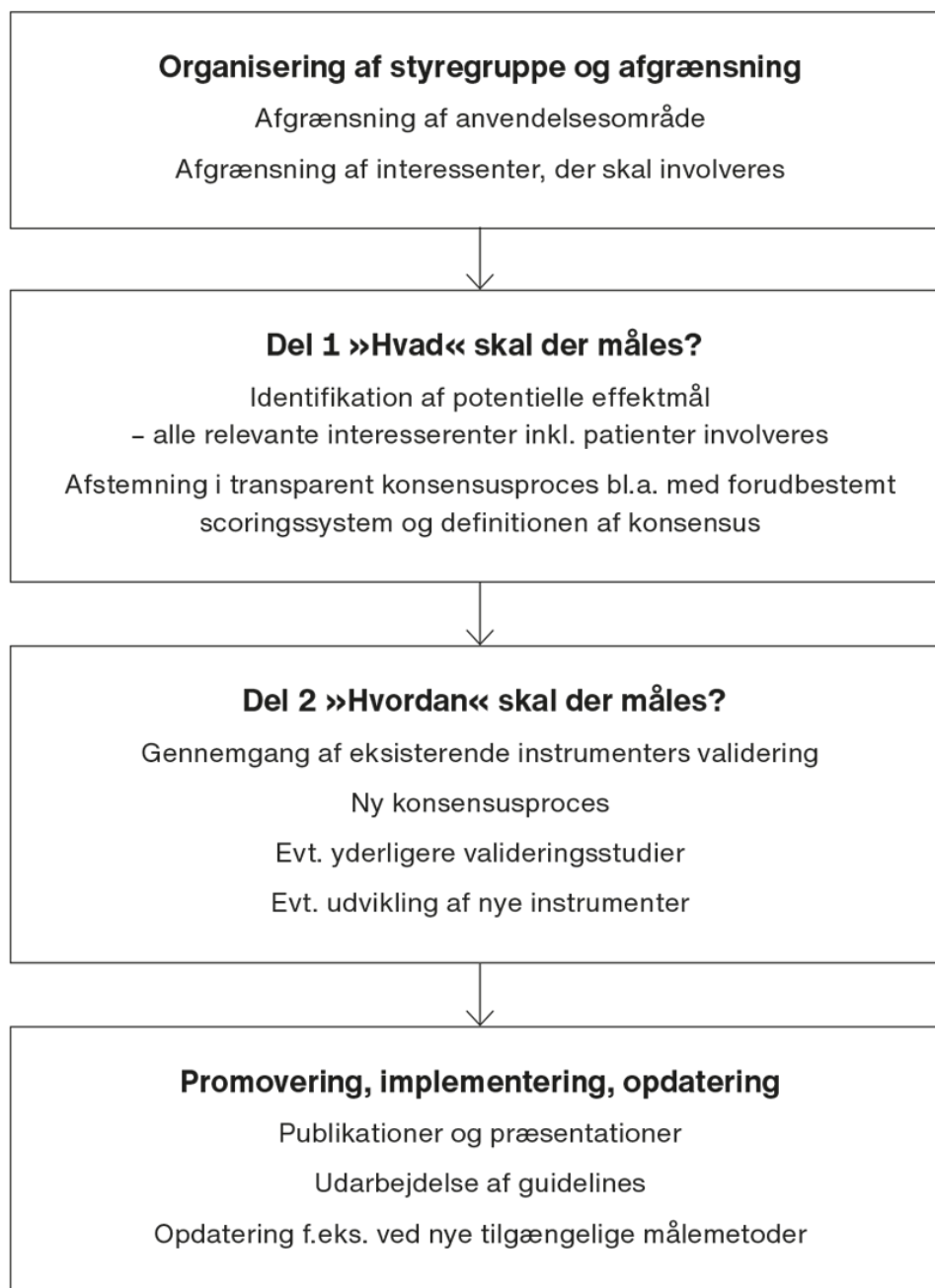
Dermatologispecifikke organisationer

I de seneste år har udviklingen inden for standardiseret anvendelse af dermatologiske effektmål været omfattende. I 2014 blev både International Dermatology Outcomes Measures [17] og Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CS-COUSIN) dannet [18, 19]. CS-COUSIN er for nylig fusioneret med Consortium for Harmonizing Outcomes Research in Dermatology (CHORD), og en ny organisation kaldet CHORD COUSIN Collaboration (C³) er blevet skabt [20]. Denne organisation understøtter aktuelt mere end ti diagnosegrupper.

METODER TIL OPNÅELSE AF KONSENSUS OM ET CORE OUTCOME SET

Som beskrevet ovenfor har de forskellige »COS-organisationer« hver især udgivet guidelines til brug for COS-udvikling. Der findes enkelte forskelle mellem f.eks. OMERACT og COMET, bl.a. i nomenklatur, men overordnet anbefales samme metoder, og de enkelte organisationer støtter indbyrdes hinanden. I det følgende skitseres processen overordnet, baseret på anbefalinger fra de omtalte organisationer og forfatterens egne erfaringer [9-11, 21-23] (Figur 1).

FIGUR 1 Oversigt over core outcome set-konsensusprocessen.



Organisering af en styregruppe

Det er et stort og politisk omfattende projekt at udvikle et COS. Derfor bør der etableres en international styregruppe. Her bør førende eksperter inden for området være repræsenterede sammen med eksperter inden for COS-udvikling og patientforskningspartnere (PRP). PRP er styregruppens eksperter i at leve med den pågældende sygdom og i at deltage i kliniske studier. Herudover er de ofte en uundværlig ressource ved udarbejdelse af bl.a. patientinformationsmateriale. For mange eksperter er det meget lærerigt og en sand øjenåbner at arbejde sammen med PRP.

Som PRP ligger opgaven i at sætte ord på levede kropslige erfaringer. Det kan være oplevelser, som berører både

smerte, sorg og skam, og derfor er det vigtigt, at PRP bliver mødt med åbenhed og forståelse. Samtidig er det en stor fordel, hvis PRP arbejder aktivt med patientstøtte, f.eks. igennem en forening, da det både giver indsigt i andres erfaringer og træning i at tale om, hvordan sygdommen påvirker livet (Figur 2).

FIGUR 2 Opgaven for en patientforskningspartner inkluderer at fortælle om, hvordan sygdommen påvirker livets mange aspekter.



Når styregruppen er etableret, bliver dens første opgave at få fastlagt en klar afgrænsning for COS'et.

Afgrænsning af anvendelsesområdet og interessenter

Afgrænsning af anvendelsesområdet sker i form af en klar beskrivelse af nedenstående: 1) Den sammenhæng, som COS'et skal anvendes i (f.eks. kliniske studier eller daglig klinisk praksis), 2) sygdomsgruppe eller -grupper

(f.eks. atopisk eksem eller screening for cancer), 3) populationen (f.eks. patienter med svær sygdom eller børn) og 4) interventioner (f.eks. alle interventioner, medicinske behandlinger eller kirurgi).

I afgrænsningen af de interessenter, der skal involveres, bør følgende inkluderes: 1) Dem, der påtænkes at skulle anvende COS'et (f.eks. kliniske forskere og medicinalindustrien), 2) sundhedsfaglige med ekspertise i den pågældende sygdomsgruppe (f.eks. kliniske eksperter og forskere, sygeplejersker, fysioterapeuter m.m.), 3) patienter med den pågældende sygdom eller deres repræsentanter (f.eks. patienter, pårørende, patientforeninger), 4) evt. andre interessenter såsom medicinske regulatorer (f.eks. FDA og EMA) samt 5) redaktører på faglige tidsskrifter.

En bred international inklusion af interessenter bør tilstræbes.

Den transparente konsensusproces – først »hvad«, derefter »hvordan«

Et COS er først fuldt anvendeligt, når der er enighed om, både »hvad«/hvilke outcomes der skal måles (f.eks. smerte) [24], og »hvordan« disse outcomes skal måles, dvs. hvilket instrument der skal måle de enkelte outcomes [25]. I konsensusprocessen er det vigtigt at adskille de to ting; først bør man koncentrere sig om at opnå enighed om, »hvad« der skal måles (outcome domains (domæner)) uden at skele til, hvilke instrumenter der findes eller evt. ikke findes til måling af disse domæner. Herefter fokuseres på »hvordan« (outcome measurement instruments). Det er afgørende, at konsensusprocessen er transparent, så det efterfølgende er tydeligt, at COS'ets anbefalinger er genereret ved stringent metode og uden bias [10].

»Hvad« skal måles

Før selve afstemningen kan gå i gang, skal der identificeres en liste af potentielle domæner. Det er afgørende, at alle relevante interessenter, inkl. patienter, har været med til at generere denne liste. Hyppigt anvendte metoder hertil er udførelse eller gennemgang af kvalitative studier med patientinterview, men der kan også udføres kvalitative studier med sundhedsfaglige eller andre interessenter. Dette kan med fordel kombineres med en systematisk litteraturgennemgang af de domæner, der tidligere har været anvendt.

Før selv afstemningen bør scoringssystemet defineres, inklusive definitionen af konsensus og kriterier for at inkludere, ekskludere og tilføje nye domæner undervejs. Sproget, der anvendes til at beskrive de enkelte domæner, bør være utvetydigt og klart, f.eks. med anvendelse af både medicinske og lægmandstermer, som er testet inden brug. Transparens skal således både gælde processen og de enkelte strukturelementer.

Konsensusprocessen kan foregå både gennem onlineafstemninger og ved personlige konsensusmøder. Det er som regel en fordel at kombinere de to former, således at mere simple opgaver løses online, mens mere komplekse eller principielle problemstillinger diskuteres i møder.

»Hvordan« skal der måles

Enighed om, hvordan hvert domæne inkluderet i COS skal måles, opnås ved at kombinere en gennemgang af eksisterende instrumenters validering med en ny konsensusproces [26]. Kan et tilstrækkeligt valideret instrument ikke identificeres, kan der udføres nye valideringsstudier eller udvikles et nyt instrument. Disse processer er af pladshensyn udeladt her.

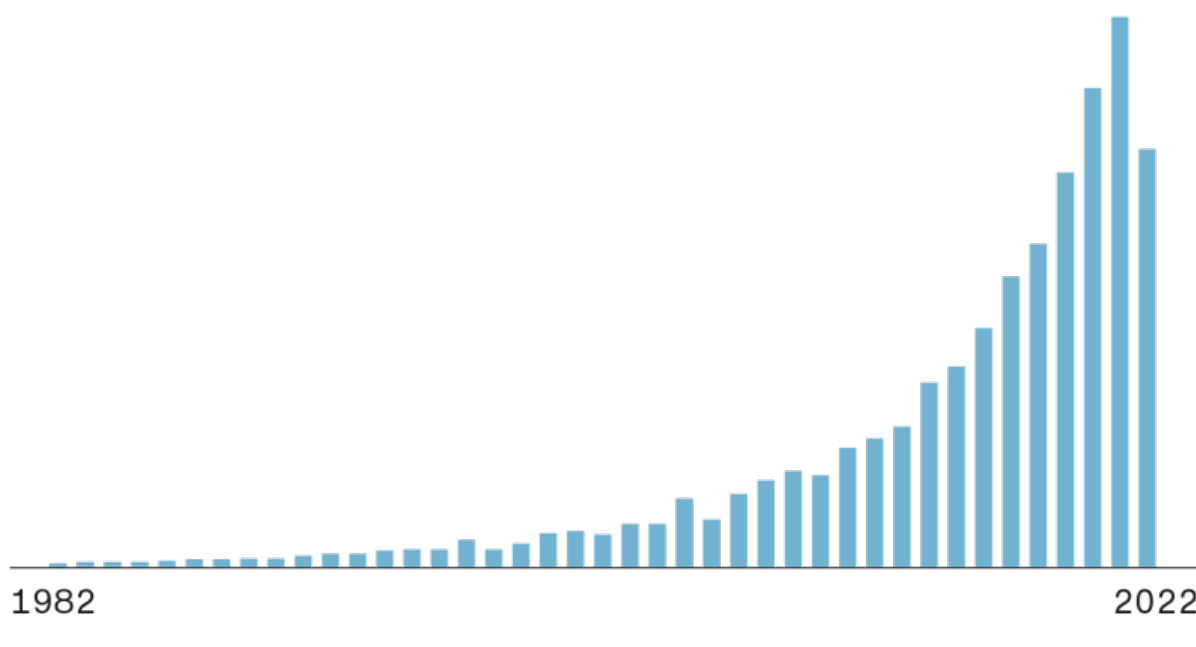
Diskussion

Det er et omfattende, men også meget givende arbejde at involvere sig i et COS-konsensusprojekt. Når sundhedsfaglige og patienter arbejder side om side som ligeværdige parter med et fælles mål, lærer alle parter meget af hinanden. Det er en stor milepæl at opnå konsensus om et COS, og det er et arbejde, der almindeligvis tager flere år. Arbejdet stopper dog ikke her. Når konsensus omkring et COS er opnået, fortsætter et vigtigt

arbejde med at promovere og implementere det pågældende COS. Her kan det ligeledes være en stor fordel at organisere sig, som man f.eks. har set i Danmark indenfor psoriasis [27].

Forskning viser, at der er god plads til forbedringer i forhold til tilslutning/anvendelse af eksisterende COS [28]. Der er heldigvis fokus på området, og antallet af COS-projekter er klart stigende; alene fra 2011 til 2021 er antallet af hits på PubMed med søgeordet »core outcome set« mere end firedoblet (**Figur 3**). Samtidig er kvaliteten af de udviklede COS'er formentlig også stigende pga. publikation af flere hjælpsomme guidelines i de seneste år [9-11, 15, 16, 26]. Hermed vil det generelle fokus på anvendelsen af COS forhåbentligt også stige til gavn for forskningens kvalitet, for syntesen af data og ultimativt for patienterne.

FIGUR 3 PubMed-publikationer på søgeordet "Core Outcome Set". I alt 128 publikationer i 2011 og 609 publikationer i 2021.



Korrespondance *Linnea Thorlacius*. E-mail: Irit@regionsjaelland.dk

Antaget 2. juni 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. august 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V09220579

SUMMARY

Credibility of clinical research depends on consensus on outcomes

Linnea Rishøj Thorlacius, Bente Villumsen, Robin Christensen & Gregor Borut Ernst Jemec

Ugeskr Læger 2023;185: V09220579

In clinical studies, beneficial and harmful effects of interventions are investigated by measuring predefined outcomes. The uncontrolled choice of these outcomes carries a risk of outcome reporting bias, large heterogeneity of outcomes with reduced options for evidence synthesis. Furthermore, such outcomes may not be important for stakeholders including patients. A potential solution to these problems is to develop a core outcome set (COS) - a list of outcomes which have been estimated to be important to include in all future studies in a given setting by all relevant stakeholders. This review summarises the benefits of defining a COS.

REFERENCER

1. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: variables and parameters. *BMJ*. 1999;318(7199):1667. doi: 10.1136/bmj.318.7199.1667.
2. Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martin MM, Ramos-Goni JM et al. Patient involvement in health research: a contribution to a systematic review on the effectiveness of treatments for degenerative ataxias. *Soc Sci Med*. 2009;69(6):920-5. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.07.005.
3. Sinha IP, Gallagher R, Williamson PR, Smyth RL. Development of a core outcome set for clinical trials in childhood asthma: a survey of clinicians, parents, and young people. *Trials*. 2012;13:103. doi: 10.1186/1745-6215-13-103.
4. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis – progress at OMERACT 7. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2250-6.
5. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132. doi: 10.1186/1745-6215-13-132.
6. Tovey D. The impact of Cochrane Reviews [ed]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2011:ED000007.
7. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008;3(8):e3081. doi: 10.1371/journal.pone.0003081.
8. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010;340:c365. doi: 10.1136/bmj.c365.
9. Williamson PR, Altman DG, Bagley H et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18(Suppl 3):280. doi: 10.1186/s13063-017-1978-4.
10. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002447. doi: 10.1371/journal.pmed.1002447.
11. Boers M, Kirwan JR, Wells G et al. Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):745-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.013.
12. Tugwell P, Boers M, Brooks P et al. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials*. 2007;8:38. doi: 10.1186/1745-6215-8-38.
13. Outcome measures in rheumatology (OMERACT). <https://omeract.org/> (2. jul 2023).
14. Core outcome measures in effectiveness trials (COMET). <https://www.comet-initiative.org> (2. jul 2023).
15. Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG et al. Core Outcome Set-STANDARDISED Protocol items: the COS-STAP Statement. *Trials*. 2019;20(1):116. doi: 10.1186/s13063-019-3230-x.
16. Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Reporting: The COS-STAR Statement. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002148. doi: 10.1371/journal.pmed.1002148.
17. Gottlieb AB, Levin AA, Armstrong AW et al. The International Dermatology Outcome Measures Group: formation of patient-centered outcome measures in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):345-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.002.
18. Kottner J, Jacobi L, Hahnel E et al. Core outcome sets in dermatology: report from the second meeting of the International Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):e279-e285. doi: 10.1111/bjd.16324.
19. Schmitt J, Deckert S, Alam M et al. Report from the kick-off meeting of the Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN). *Br J Dermatol*. 2016;174(2):287-95. doi: 10.1111/bjd.14337.
20. The CHORD COUSIN Collaboration (C3). <https://www.c3outcomes.org> (2. jul 2023).
21. Thorlacius L, Garg A, Ingram JR et al. Towards global consensus on core outcomes for hidradenitis suppurativa research: an update from the HISTORIC consensus meetings I and II. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):715-721. doi: 10.1111/bjd.16093.

22. Thorlacius L, Ingram JR, Villumsen B et al. A core domain set for hidradenitis suppurativa trial outcomes: an international Delphi process. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):642-650. doi: 10.1111/bjd.16672.
23. Thorlacius L, Ingram JR, Garg A et al. Protocol for the development of a core domain set for hidradenitis suppurativa trial outcomes. *BMJ Open.* 2017;7(2):e014733. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014733.
24. Tugwell PS, Maxwell LJ, Beaton DE et al. Dialogue on developing consensus on measurement and presentation of patient-important outcomes, using pain outcomes as an exemplar, in systematic reviews: a preconference meeting at OMERACT 12. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1931-1933. doi: 10.3899/jrheum.141430.
25. Christensen R, Maxwell LJ, Juni P et al. Consensus on the need for a hierarchical list of patient-reported pain outcomes for metaanalyses of knee osteoarthritis trials: An OMERACT Objective. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1971-1975. doi: 10.3899/jrheum.141384.
26. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set” – a practical guideline. *Trials.* 2016;17(1):449. doi: 10.1186/s13063-016-1555-2.
27. PRO-sekretariatet. <https://pro-danmark.dk/da/pro-emner/psoriasis>. (2. jul 2023).
28. Williamson PR, de Avila RO, Clarke M et al. Assessing the relevance and uptake of core outcome sets (an agreed minimum collection of outcomes to measure in research studies) in Cochrane systematic reviews: a review. *BMJ Open.* 2020;10(9):e036562. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036562.