



Armelle Demmers is accountmanager peer reviewer en klinisch epidemioloog werkzaam voor TIMM Health Care en HB08. Zij schrijft, onderzoekt en adviseert op het gebied van complementaire interventies.

Duiding van verschillende uitkomstmaten

Bij de opzet van onderzoek worden eerst de uitkomstmaten, de belangrijkste eindpunten van het onderzoek, bepaald om de onderzoeksvraag goed te kunnen beantwoorden. Er is een onderscheid te maken tussen primaire en secundaire uitkomstmaten. In dit artikel wordt aan de hand van een onderzoek uitgelegd wat uitkomstmaten inhouden, wat het belang ervan is en hoe ze geïnterpreteerd kunnen worden.

Ter illustratie van het gebruik en interpretatie van uitkomstmaten wordt hier onderzoek uit Zweden van Olssen et al. beschreven.^[1] In dit gerandomiseerd onderzoek met controlegroep is onderzocht wat het effect is van *Rhodiola rosea* L. op burn-outklachten. Aan het onderzoek deden zestig deelnemers mee. Ze waren verdeeld in gelijke groepen en de controlegroep kreeg een placebo. De interventie met *Rhodiola rosea*-extract bestond uit een dagelijkse inname van vier tabletten met 576 mg extract. Het doel van dit onderzoek was om vast te stellen of dagelijkse inname van *Rhodiola rosea*-extract gedurende een periode van 28 dagen positieve effecten heeft op het verbeteren van aandacht, de kwaliteit van leven, depressie en symptomen van vermoeidheid bij personen met stressgerelateerde vermoeidheid. Verder werden de ochtendcortisolspiegels in het speeksel gemeten om het anti-stress- en anti-vermoeidheidseffect van *Rhodiola rosea*-extract te beoordelen, omdat patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom een hogere cortisolspiegel hebben bij het ontwaken. De onderzoekers gingen ervan uit dat dit vergelijkbaar is voor mensen met burn-outklachten.

In deze studie zijn verschillende uitkomstmaten gebruikt. De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is: een vermindering van vermoeidheidssymptomen, gemeten volgens de Burn-outschaal van Pines.^[2] Bij het opzetten van een onderzoek wordt eerst bepaald wat de primaire uitkomstmaat gaat worden. Dit geeft het belangrijkste meetresultaat in een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep. Met deze uitkomstmaat wordt namelijk vooraf een steekproefgrootteberekening gemaakt om te bepalen hoeveel deelnemers in de studie nodig zijn. Dit wordt ook wel powerberekening of poweranalyse genoemd. Voor deze powerberekening wordt meestal naar eerdere studies met een soortgelijke onderzoeksvraag gekeken.

Er is in de publicatie van Olssen et al. niet terug te vinden of er een powerberekening gemaakt is op hun primaire uitkomstmaat. Hierdoor is het nu niet duidelijk hoeveel deelnemers in de studie nodig zijn om een significant effect te kunnen verwachten. Wanneer het resultaat geen significant effect laat zien, kan dit dus betekenen dat het aantal deelnemers aan de studie te laag is geweest. De kans is ook aanwezig dat hierdoor het gevonden gunstige significante resultaat *underpowered* is. Dit kan doordat bij te weinig deelnemers het gevonden effect groter kan zijn dan het daadwerkelijke effect, omdat de variatie tussen mensen zwaarder weegt.

Naast primaire uitkomstmaten zijn er ook verschillende secundaire uitkomstmaten. Dit zijn vooraf gedefinieerde eindpunten, waarop geen steekproefgrootte is berekend. Ze ondersteunen de bevindingen van de primaire uitkomstmaat en zijn aanleiding voor verder onderzoek. In het onderzoek van Olssen et al. zijn de secundaire uitkomstmaten: depressie, aandacht, kwaliteit van leven en de cortisolwaarden.

Primaire en secundaire uitkomstmaten zijn verder in te delen in harde, zachte, surrogaat en samengestelde uitkomstmaten. De keuze voor een van deze uitkomstmaten hangt af van de onderzoeksvraag.

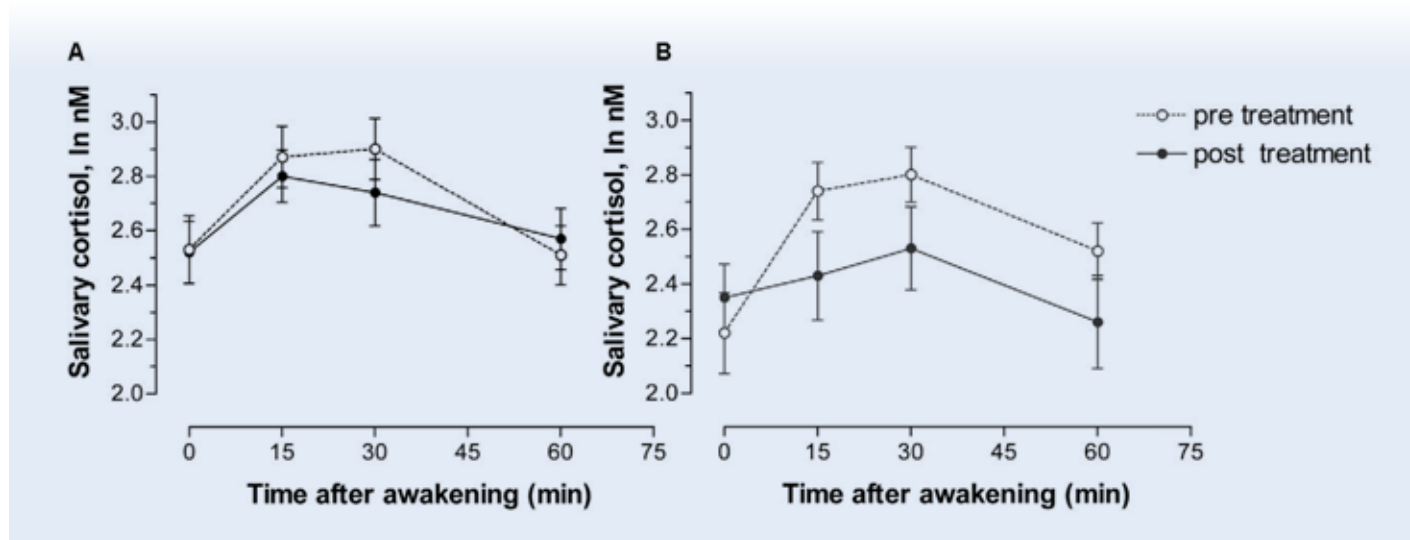
Harde uitkomstmaten, zijn het meest betrouwbaar, omdat zij een rechtstreeks verband tonen met een onderzochte ziekte of aandoening. Voorbeelden zijn: het optreden van een hartinfarct of de dood bij hart- en vaatziekte. Onderzoeken met harde uitkomstmaten bestrijken een lange onderzoeksperiode en zijn daardoor vaak (te) kostbaar. Ze zijn vooral terug te vinden in studies naar een levensverlengend effect van een behandeling en/of bij onderzoek naar operaties.

Zachte uitkomstmaten, ook wel *patiëntgeoriënteerde uitkomstmaten* genoemd, zijn bij uitstek geschikt om de effecten van behandelingen van complementaire en holistische therapieën te meten. Ze meten in het algemeen het welbevinden of het functioneren. In de studie van Olssen et al. zijn dit: depressie en kwaliteit van leven.

Surrogaat uitkomstmaten zijn vaak eenvoudiger en sneller – en dus goedkoper – te meten dan harde uitkomstmaten. Ze zijn minder eenduidig en volledig, maar kunnen wel aantonen of de behandeling in de gewenste richting gaat. De cortisolwaarde in de studie van Olssen et al. is een surrogaat uitkomstmaat.

'als het resultaat niet significant is, kan dit betekenen dat het aantal deelnemers aan de studie te laag is geweest'

'primaire en secundaire uitkomstmaten zijn verder in te delen in harde, zachte, surrogaat en samengestelde uitkomstmaten'



Figuur: Cortisolrespons van patiënten met het vermoeidheidssyndroom in het eerste uur na het ontwaken. Groep A is de placebogroep (n = 25); groep B is behandeld met *R. rosea* extract SHR-5 (n = 21) gedurende 28 dagen. De verticale balken geven standaarddeviaties.

Samengestelde uitkomstmaten, combinaties van meerdere uitkomstmaten, worden vooral gebruikt om het aantal deelnemers in de studie te verkleinen. Het gaat vaak om uitkomsten die weinig voorkomen. Als voorbeeld: er is een studie naar de werking van visolie,^[3] waarin de onderzoekers een samengestelde primaire uitkomstmaat meegenomen hebben, namelijk: ischemische voorvallen bestaande uit een combinatie van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire vascularisatie of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris.

Terug naar de primaire uitkomstmaat van 'een vermindering van vermoeidheidssymptomen' uit de studie van Olssen et al. Deze uitkomstmaat is voor de onderzoekers het meest belangrijk om hun onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Vermoeidheidssymptomen zijn algemeen voorkomend bij veel aandoeningen. Daarom is het goed om te lezen wat de in- en exclusiecriteria zijn geweest voor deelname aan het onderzoek, om het onderzoeksresultaat goed te kunnen duiden. In het artikel staat dat de deelnemers onder andere moesten voldoen aan de criteria van 'vermoeidheidssyndroom' volgens onderverdeling F43.8A van de Internationale Classificatie van Ziekten (ICD) code F43.8. Deelnemers moesten dagelijks last hebben van symptomen van vermoeidheid voor minstens twee weken. En de vermoeidheid moest gerelateerd zijn aan een specifieke stressor. De vermoeidheid mocht geen verband houden met middelenmisbruik of psychiatrische of andere primaire stoornissen.

Wat waren de resultaten van het onderzoek van Olssen et al.? In deze studie gaf dagelijkse toediening van 576 mg *Rhodiola rosea*-extract gedurende een periode van 28 dagen een gunstig effect op de zelfgerapporteerde vermoeidheid, want deze daalde significant ten opzichte van de placebogroep. Maar de placebogroep liet ook een gunstig effect zien. Dit kan het gevolg zijn van een algemeen placebo-effect of door het verloop van de tijd. De uitkomst 'aandacht' –

en dan met name het vermogen om zich te concentreren – gaf ook een significante verbetering ten opzichte van de placebogroep. Daarnaast daalde de ochtendcortisolspiegel na de interventie van het *Rhodiola rosea*-extract (Zie figuur). Op de scores van de depressie waren geen significante verbeteringen te zien tussen de beide groepen. Of het meenemen van de uitkomstmaat 'depressie' überhaupt een juiste keuze is geweest, daar kan over gediscussieerd worden. Want een depressie is een andere diagnose dan een burn-out.

De gunstige significante uitkomst op de primaire uitkomstmaat 'een vermindering van vermoeidheidssymptomen' bij mensen met symptomen van het vermoeidheidssyndroom kan in twijfel getrokken worden, omdat de hoeveelheid deelnemers in het onderzoek mogelijk te laag is geweest. Maar de resultaten op de secundaire uitkomsten, een significante daling van het ochtendcortisolgehalte en de verbetering van concentratie, ondersteunen deze positieve werking, waardoor het wel aannemelijk wordt dat *Rhodiola rosea* L. een effectieve medicinale plant is bij stressgerelateerde vermoeidheidsklachten. ■

Meer informatie: www.ge-bu.nl/artikel/keuze-en-interpretatie-van-uitkomstmaten-in-gerandomiseerd-onderzoek

BRONVERMELDING:

- Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med.* 2009 Feb;75(2):105-12. doi: 10.1055/s-0028-1088346. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19016404.
- Pines A, Aronson E, Kafry D. *Burnout: from tedium to personal growth*. New York: Free Press; 1981 26 International Conference on Harmonisation.
- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., ... Ballantyne, C. M. (2019). Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(22), 2791–2802. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.032>