

Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren?

P. Chevalier

Heel wat studies in het cardiovasculaire gebied gebruiken samengestelde eindpunten. Het gaat om eindpunten die bestaan uit een combinatie van verschillende elementen, bijvoorbeeld de associatie van myocardinfarct, angor, revascularisatieprocedure en mortaliteit.

In 304 RCT's met twee studie-armen die gebruik maken van dit soort eindpunt, is in 73% van de gevallen het primaire en in 27% van de gevallen het secundaire eindpunt samengesteld. Hoe kleiner het aantal patiënten, hoe vaker men gebruik maakt van een samengesteld eindpunt. Mortaliteit is de meest frequente component van een samengesteld eindpunt, maar heeft slechts een minimale invloed op de effectgrootte van het samengestelde eindpunt in tegenstelling tot bijvoorbeeld revascularisatie. In 73% van de studies is het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen gedurende de studie groter dan het totale aantal gebeurtenissen van het samengestelde eindpunt¹.

Dit illustreert dat het werken met een samengesteld eindpunt zinvol kan zijn, maar ook zijn beperkingen heeft en het wijst op de noodzaak om de resultaten van dit soort onderzoek correct te interpreteren.

Waarom een samengesteld eindpunt gebruiken?

Het is vaak moeilijk om de werkzaamheid van een behandeling op het vlak van mortaliteit tijdens een studie aan te tonen. Vooral als het risico van overlijden niet erg hoog is, moet men een groot aantal patiënten includeren. Het opnemen van mortaliteit in een samengesteld primair eindpunt laat toe om de steekproefgrootte en/of de opvolgingsduur te beperken. Heeft het eindpunt 'mortaliteit' evenveel of meer belang dan het eindpunt 'revascularisatieprocedure' dat zich binnen het samengestelde eindpunt op hetzelfde niveau bevindt? Omdat revascularisatie veel frequenter voorkomt, kan deze component ervoor zorgen dat het samengestelde eindpunt (in dit voorbeeld het primaire eindpunt) statistisch significant wordt. Het primaire eindpunt is het eindpunt dat toelaat de werkzaamheid van een behandeling te beoordelen. Ook de power van de studie is berekend op basis van het primaire eindpunt.

Waarom moeten de componenten van een samengesteld eindpunt beantwoorden?

Volgens verschillende auteurs zijn er drie criteria voor een goede keuze van de componenten van een samengesteld eindpunt. Alle individuele componenten moeten van even groot belang zijn voor de patiënt²⁻⁴. Voor de verschillende individuele componenten moet van de behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid te verwachten zijn²⁻⁴. Het samengestelde eindpunt moet ook in het protocol van de studie opgenomen zijn en mag niet in de loop van de studie toegevoegd worden. Het is dus niet toegestaan dat de individuele componenten van een samengesteld eindpunt veranderen tijdens de studie (zie ProACTIVE⁵). Het is evenmin toelaatbaar dat een primair eindpunt (bv. mortaliteit) vervangen wordt door een samengesteld primair eindpunt (bv. mortaliteit of hospitalisatie voor cardiovasculaire redenen (CAPRICORN met carvedilol post myocardinfarct⁶)).

Klinische interpretatie

Ferreira-Gonzales et al.⁷ deden een systematisch literatuuroverzicht van gerandomiseerde, gecontroleerde studies in het cardiovasculaire gebied, gepubliceerd in de meest vooraanstaande tijdschriften. Zij stelden vast dat het belang dat patiënten aan de verschillende componenten van het samengestelde eindpunt in een studie toekennen, zeer uiteenlopend is. Ook de effectgrootte van de verschillende individuele componenten verschilt sterk. De effectgrootte van componenten die voor patiënten belangrijk zijn, is kleiner dan de effectgrootte van minder belangrijke componenten: RRR van 8% voor mortaliteit tegenover 33% voor minder belangrijke componenten voor de patiënt. Net zoals in het hogervermelde voorbeeld¹, stellen deze auteurs een verschil vast tussen de werkzaamheid op niveau van het samengestelde eindpunt en de werkzaamheid op niveau van één of meerdere componenten ervan. Daarom benadrukken Lim et al.¹ het belang om de verschillende individuele gebeurtenissen hiërarchisch te includeren in het samengestelde eindpunt en dit duidelijk te rapporteren. Ook vinden zij het noodzakelijk om naast het aantal patiënten met een bepaalde gebeurtenis ook het aantal individuele gebeurtenissen te rapporteren. Zij concluderen dat het effect van een samengesteld eindpunt niet vergeleken mag worden met het effect van de afzonderlijke componenten¹. Dit sluit aan bij minder recente aanbevelingen³ die wijzen op het belang om bij studies met samengestelde eindpunten ook de resultaten van elke afzonderlijke component te analyseren.

Referenties

1. Lim E, Brown A, Helmy A, et al. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. *Ann Intern Med* 2008;149:612-7.
2. Montori VM, Permyer-Miralda C, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005;330:594-6.
3. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554-9.
4. Montori VM, Busses JW, Permyer-Miralda C, et al. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite end points: should I dump this lump? *Evid Based Med* 2005;10:162-3
5. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
6. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
7. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:786-92.