

Pierre Chevalier,  
Centre  
Académique  
de Médecine  
Générale,  
Université  
Catholique de  
Louvain

## Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: een verschil in effectgrootte?

In het septembernummer van 2014 wezen we in een methodologische bijdrage op de geringe betrouwbaarheid van de resultaten, wanneer men in studies gebruik maakt van intermediaire eindpunten (surrogaateindpunten)<sup>1</sup>. Dat geldt zowel in het geval de intermediaire uitkomstmaat een oorzakelijke factor is, een subklinische factor of een factor die verband houdt met de klinische uitkomstmaat.

### Intermediaire versus klinisch relevante uitkomstmaten: hoe groot is het verschil in therapeutisch effect?

De BMJ publiceerde in 2013 een studie van Ciani et al. die enkele bijkomende elementen aanbrengt<sup>2</sup>. Deze onderzoekers wilden het therapeutische effect en het risico van bias kwantificeren en vergelijken tussen studies die biomarkers of intermediaire uitkomstmaten hanteerden en studies die klinisch relevante primaire eindpunten bij de patiënt hanteerden. In deze 'meta-epidemiologische studie' gebruikten de auteurs de metaregressietechniek, een techniek die bedoeld is om het verband te onderzoeken tussen de studiekenmerken en de vastgestelde effectgrootte (bv. het tijdschrift dat de studie publiceert versus effectgrootte). Op basis van random effects logistische metaregressiemodellen probeerden ze een inschatting te maken van de verhouding van de odds ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de studies met intermediaire eindpunten versus de studies met klinische relevante eindpunten bij de patiënt. Een ratio van de OR (ROR) >1 betekent een beter therapeutisch effect in de studies die intermediaire eindpunten gebruiken. Om rekening te houden met eventuele **confounders**, includeerden de auteurs in hun primaire analyse verschillende co-variabelen: zorgcontext, patiëntenpopulatie, soort interventie, sponsor, tijdschrift, steekproefgrootte en gemiddelde opvolgingsduur. Ze voerden ook verschillende sensitiviteitsanalyses uit en onderzochten het 'small study effect' (studies met een kleine onderzoekspopulatie leiden tot een groter effect) en het risico van **publicatiebias**. In hun meta-analyse includeerden ze de RCT's gepubliceerd in 2005 en 2006 in 6 tijdschriften met een hoge Impact Factor: de klassieke 5 grote tijdschriften (Annals of Internal Medicine, BMJ), Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Lancet) en PLoS Medicine. 511 publicaties kwamen in aanmerking voor hun onderzoek. 27% van deze publicaties gebruikte intermediaire uitkomstmaten. Uiteindelijk konden de auteurs een kwantitatieve analyse uitvoeren met 185 studies. Studies met relevante patiëntuitkomsten hadden gemiddeld meer patiënten, waren frequenter multicen-

ter studies en hadden bij chronische aandoeningen een langere gemiddelde opvolgingsduur.

Voor de primaire analyse kwamen 134 studies in aanmerking die binaire uitkomsten rapporteerden. De gepoolde OR van deze 134 studies bedroeg voor de primaire uitkomstmaat 0,51 (95% BI van 0,42 tot 0,60 met  $I^2$  91,2% en  $p < 0,001$ ) in de studies met intermediaire uitkomstmaten en 0,76 (95% BI van 0,70 tot 0,82 met  $I^2$  89,8% en  $p < 0,001$ ) in de studies met relevante patiëntuitkomsten. Het geschatte therapeutische effect lag gemiddeld 47% hoger in studies met intermediaire uitkomstmaten dan in studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt (ratio van de OR = 1,47; 95% BI van 1,07 tot 2,01;  $p = 0,02$ ). Dat verschil bleef overeind na correctie voor de studiekenmerken. Bij studies met intermediaire uitkomstmaten is de kans op de rapportering van een positief therapeutisch effect dus 2 maal hoger dan bij studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt.

Dit verschil is vergelijkbaar met het verschil in effectschatting dat is vastgesteld tussen studies met inadequate toewijzing en studies met een adequate toewijzing<sup>3</sup>.

Ridker et al. publiceerden in 2006 een onderzoek in de JAMA waarin ze eveneens vaststelden dat studies met intermediaire uitkomstmaten frequenter (67%) een positief effect rapporteerden dan studies met klinisch relevante uitkomstmaten (54%,  $p = 0,02$  voor het verschil)<sup>4</sup>. Deze auteurs zochten hiervoor in 3 klassieke hoofdtijdschriften en beperkten zich tot het cardiovasculaire domein.

### Mogelijke verklaring

In het onderzoek van de BMJ vonden Ciani et al. geen significante verschillen in risico's voor bias tussen studies met intermediaire uitkomstmaten en studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt. Het verschil in effect dat ze vaststelden is dus niet te wijten aan verschillen in risico's voor bias of aan andere studiekenmerken (bv. steekproefgrootte, publicatiebias).

De auteurs menen dat het verschil in therapeutisch effect fundamenteel groter is in studies met intermediaire uitkomstmaten dan in studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt. Intermediaire uitkomstmaten bevinden zich op het oorzakelijke traject tussen het ontstaan van een pathologie en een relevante klinische gebeurtenis bij de patiënt, liggen dus dicht bij de pathologie en zijn daarom over het algemeen gevoeliger voor het effect van interventies met een therapeutische doelstelling.

Referenties zie website