

Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten

Een intermediaire uitkomstmaat (of surrogaatuitkomst) is een parameter die gebruikt wordt als alternatief voor een klinische uitkomstmaat. Op epidemiologische, therapeutische, fysiopathologische en wetenschappelijke gronden zou een intermediaire uitkomstmaat de positieve (en de negatieve) effecten van een interventie kunnen voorspellen.

Er zijn echter talrijke voorbeelden waarbij onderzoekers een gunstig effect van de behandeling vaststellen voor een intermediaire uitkomstmaat, maar niet voor een klinische uitkomstmaat die gerelateerd is aan dit intermediaire eindpunt.

In het traject tussen interventie en gezondheidsuitkomst kan een intermediair eindpunt verschillende posities innemen: het kan een oorzakelijke factor zijn, een subklinische indicator of een factor die samenhangt met de klinische uitkomstmaat¹.

Oorzakelijke factor

De HERS-studie onderzoekt het effect van postmenopauzale hormonale substitutie voor secundaire cardiovasculaire preventie². In vergelijking met placebo daalt over 3 jaar de LDL-cholesterol gemiddeld met 11% en neemt de HDL-cholesterol gemiddeld toe met 10%. Er is wel geen significant verschil tussen hormonale substitutietherapie en placebo voor de primaire uitkomstmaten zoals niet-fataal myocardinfarct of dood door cardiovasculaire oorzaak. Venieuze trombosen en galblaasaandoeningen komen echter frequenter voor in de hormonale substitutiegroep.

In de ILLUMINATE-studie vergelijken de auteurs het effect van torcetrapib plus atorvastatine versus atorvastatine in monotherapie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico³. Torcetrapib vermindert meer de LDL-cholesterol, doet de HDL-cholesterol sterk toenemen, maar gaat ook gepaard met een toename van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (HR 1,25 met 95% BI van 1,09 tot 1,44) en van de globale mortaliteit (HR 1,58 met 95% BI van 1,14 tot 2,19).

Een te hoge LDL-cholesterol of een te hoge LDL-C/HDL-C is een cardiovasculaire risicofactor. Geneesmiddelen kunnen de concentratie of de verhouding doen dalen, maar moeten nog bewijzen dat ze een gunstig effect hebben op de klinische gebeurtenissen die samenhangen met (onder meer) deze risicofactor.

Subklinische indicator

De PROC-IMT Study Group onderzoekt in een meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit observationeel onderzoek het verband tussen progressie van de vaatwanddikte van de carotiden (cIMT) en myocardinfarct, CVA of een samengesteld cardiovasculair eindpunt⁴. De evaluatie gebeurt op basis van minstens twee cIMT-scans over gemiddeld 7 jaar, met een mediane tussentijd van 4 jaar. De auteurs stellen dat er geen enkele conclusie mogelijk is over het gebruik van cIMT als intermediaire uitkomstmaat.

cIMT is een niet-invasieve, echografische biomarker voor beginnende atherosclerose. Bij de algemene bevolking was er een verband vastgesteld tussen cIMT en cardio-

vasculaire gebeurtenissen, onafhankelijk van het feit of er nog andere belangrijke risicofactoren aanwezig waren⁵. De meta-analyse van de PROC-IMT Study Group toont echter geen verband aan tussen cIMT en progressie van klinische cardiovasculaire gebeurtenissen bij de algemene bevolking. Dat stelt de betrouwbaarheid van cIMT als (intermediaire) uitkomstmaat voor de evaluatie van de werkzaamheid van een therapeutische interventie in vraag.

Gerelateerde factor

De grote ACCORD-studie onderzoekt het effect van een intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c <6,0%) bij patiënten met type 2-diabetes versus conventionele behandeling (streefwaarde HbA1c van 7,0 tot 7,9%)⁶. Het risico van albuminurie (micro en macro) daalt bij een intensieve behandeling. De incidentie van terminale nierinsufficiëntie vermindert daarentegen niet en de risico's van globale en cardiovasculaire sterfte, van gewichtstoename en van ernstige hypoglykemie nemen toe.

Micro-albuminurie is een risicofactor voor nierlijden en cardiovasculaire aandoeningen. In de ACCORD-studie leidt een intensieve behandeling tot een significante vermindering van albuminurie (=intermediaire uitkomstmaat) in vergelijking met een conventionele behandeling. De intensieve behandeling geeft echter geen significante reductie van de incidentie van terminaal nierlijden, een harde klinische uitkomstmaat die gerelateerd is aan micro-albuminurie.

In 2012 is een meta-analyse⁷ gepubliceerd die de resultaten van de ACCORD-studie bevestigen. De auteurs van deze meta-analyse stellen vast dat bij een intensieve glykemiecontrole het risico van micro- en macro-albuminurie afneemt, maar ook hier is er geen bewijs dat het risico van significante klinische renale uitkomsten vermindert (zoals verdubbeling van de creatinemie, terminaal nierlijden, mortaliteit door nierinsufficiëntie).

Besluit

Een klinische parameter (bloeddruk, cholesterolemie, HbA1c) kan op epidemiologische basis gelinkt worden aan het optreden van klinische gebeurtenissen. Toch is het niet correct om te besluiten dat een behandeling die een gunstig effect heeft op deze klinische parameter (intermediaire uitkomstmaat) ook een gunstig effect zal hebben op de gerelateerde klinische gebeurtenissen. Daarvoor hebben we consistente resultaten nodig van verschillende studies die de incidentie van deze klinische gebeurtenissen nagaan.

Resultaten van onderzoeken met intermediaire uitkomstmaten zijn dus op het vlak van klinische uitkomsten hypothesevormend en moeten nog bevestigd worden.

Referenties zie website