



### Marketing van primaire en secundaire eindpunten

Ons oog viel op twee verschillende advertenties voor een cholesterolverlagende behandeling, die naast elkaar werden gepubliceerd. De ene advertentie stelt dat 40 mg simvastatine even effectief is als 80 mg atorvastatine. De andere stelt daarentegen dat atorvastatine 80 mg superieur is aan 40 mg simvastatine. Nu, dat zijn we wel gewoon van advertenties. Iedereen kan daarin immers zijn eigen waarheid kwijt. Maar wie schetst onze verbazing als we in de kleinere letters lezen dat deze beweringen allebei gestaafd worden met gegevens uit dezelfde studie, de IDEAL-studie, die in dit nummer van Minerva, samen met de TNT-studie wordt besproken<sup>1</sup>. Wat is hier aan de hand?

Het antwoord is simpel. De eerste stelling is gebaseerd op de resultaten van het primaire eindpunt van de IDEAL-studie en de tweede uitspraak op de secundaire eindpunten. Maar de uitspraken lijken tegenstrijdig. Hoe moeten we deze studie interpreteren? De methodologische vraag is hier eigenlijk: *“Hoe moeten we de resultaten van een secundair eindpunt interpreteren als het primaire eindpunt de drempel van de statistische significantie niet haalt?”* Maar eerst een woordje uitleg over het verschil tussen primaire en secundaire eindpunten. Om te onderzoeken of een (nieuw) geneesmiddel het beter doet dan een andere behandeling, doet men een klinische trial (RCT). Men definieert hiervoor eerst een relevant eindpunt dat klinici ervan zal overtuigen om het nieuwe product aan hun patiënten voor te schrijven, het primaire eindpunt dus. Hoeveel patiënten we in de studie moeten opnemen om een eventueel verschil tussen de behandelingen aan te tonen voor het primaire eindpunt, hangt af van hoe zeker we willen zijn dat we ons niet vergissen. We zouden bijvoorbeeld onterecht kunnen vaststellen dat er geen verschil is, terwijl er in werkelijkheid wel een verschil bestaat. Meestal stelt men dat deze kans niet groter mag zijn dan 10 à 20%.

#### Literatuur

1. Lemiengre M. Statines: hoe hoger de dosis, hoe beter? *Minerva* 2006;5(5):70-3.
2. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ* 2001;322:989-91.

Anders gezegd is de ‘power’ van de studie om een werkelijk bestaand verschil aan te tonen 90 à 80%. Al deze berekeningen zijn gebaseerd op het primaire eindpunt.

Als dit primaire eindpunt niet statistisch significant verschillend is tussen beide groepen, kun je in de publicatie pogen hier weinig aandacht aan te geven en, zoals Freemantle zegt, *“lock the crazy aunt in the attic”* (de zotte tante op zolder opsluiten), dan heeft niemand er nog last van<sup>2</sup>. De tweede advertentie gebaseerd op de IDEAL-studie en ook de in dit nummer van Minerva besproken PROactive-studie<sup>3</sup> maken hiervan gebruik. Methodologisch gezien is dit echter niet correct. Wanneer voor het primaire eindpunt in een studie geen statistisch significant verschil wordt gevonden, dan is de statistische ‘power’ van de studie opgebruikt. Dit betekent dat het toeval een belangrijke invloed krijgt, zelfs wanneer secundaire uitkomsten statistisch significant lijken<sup>2,4</sup>. De secundaire eindpunten hebben dan enkel nog waarde als ‘hypothesevormers’. Maar zelfs wanneer het primaire eindpunt statistisch significant is, moet men voorzichtig blijven bij de interpretatie van resultaten van secundaire eindpunten of subgroepen. Ook hier speelt het toeval een belangrijke rol en zijn de bevindingen minder betrouwbaar<sup>2</sup>. Aanbevelingen voor de praktijk onderbouwen met de resultaten van secundaire eindpunten is, zeker wanneer ze enkel binnen het kader van één enkel onderzoek zijn vastgesteld, op zijn minst een heikele onderneming.

Publiciteit is duur, maar de potentiële winsten van simpele zogenaamde ‘evidence-based’ reclameboodschappen voor artsen zijn groot. Wat goed is voor onze patiënten leren we niet uit advertentieslogans, maar door de resultaten van studies kritisch te interpreteren.

M. Lemiengre en M. van Driel

3. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers’ claims for reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-9.