

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent  
Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

In 'Atiologie, Begriff und Profylaxis de Kindbettfiebers' publiceerde Semmelweis in 1861 zijn pogingen om grip te krijgen op het hoge percentage van kraambedkoorts in een Weens ziekenhuis. Zijn werk blijft een mooie illustratie van hoe men door empirisch onderzoek van de implicaties van een hypothese, de hypothese kan verwerpen of onderbouwen. Toeval zorgde voor de juiste hypothese. Een collega kwetste zich aan een scalpel tijdens een lijkschouwing en stierf met vergelijkbare symptomen als de vrouwen met kraambedkoorts. Semmelweis plaatste ontsmettend chloorkalk tussen de snijzaal en de bevallingskamers om het 'lijkgif' van de handen af te wassen en binnen de maand daalde de sterfte<sup>1</sup>. EBM valt uiteindelijk terug op dit oude schema. Een hypothese is pas juist wanneer experimentele klinische observaties de consequenties van de hypothese bevestigen. Is dit niet zo dan verwerpt men de hypothese.

Hypothesen leiden soms een zeer hardnekkig bestaan en tegen de feiten in bedenken wetenschappers soms nieuwe experimenten om toch maar de meestal mooie en sluitende maar schijnbaar tot hertoe niet valide hypothese te onderbouwen. Zo stelden anatoompathologen vast dat coronaire atheroomplaten stabiel of kwetsbaar kunnen zijn. In kwetsbare atheroomplaten zagen ze bovendien meer macrofagen en een fibrinekapsel dat eenderde dunner was dan bij stabiele atheroomplaten. Lokale inflammatie zou dus een belangrijke factor kunnen zijn bij het ontstaan van instabiliteit in atheroomplaten en zou acute coronaire syndromen kunnen veroorzaken<sup>2,3</sup>.

De consequentie van deze hypothese is dat anti-inflammatoire farmaca acute coronaire syndromen bij risicopatiënten zouden kunnen reduceren door atheroomplaten te stabiliseren. Corticosteroïden, NSAID's en colchicine komen hiervoor in aanmerking. Een meta-analyse van 11 studies (2 646 patiënten) met corticosteroïden na myocardinfarct toonde een daling aan van de mortaliteit met 26% (OR 0,74; 95% BI van 0,59 tot 0,94), maar een sensitiviteitsanalyse van alleen de RCT's kon geen verschil in mortaliteit aantonen<sup>4</sup>. Hypothese verworpen! Een Deense cohortstudie die 99 187 patiënten volgde na een eerste acuut myocardinfarct stelde vast dat gebruik van NSAID's na 5 jaar follow-up een verhoogde mortaliteit voor gevolg had (HR 1,63; 95% BI van 1,52 tot 1,74)<sup>5</sup>. Hypothese verworpen! Colchicine heeft eveneens een anti-inflammatoir effect dat effectief is bij de behandeling van jicht en Middellandse Zee koorts. Recent bleek colchicine ook succesvol bij de behandeling van acute pericarditis<sup>6</sup>. Een retrospectieve studie bij patiënten met jicht kon aantonen dat gebruikers van colchicine een bescheiden reductie hadden van hun risico

van een acuut myocardinfarct (1,2% versus 2,6%;  $p=0,03$ )<sup>7</sup>. Toeval, geluk of toch een belangrijke observatie? Retrospectief beschrijvend onderzoek staat immers bloot aan zoveel bias dat het weinig overtuigend is om hiermee een hypothese te onderbouwen. In dit nummer van *Minerva* (zie p. 119) kan je echter een bespreking terugvinden van een prospectieve, gerandomiseerde studie met blinding van de effectbeoordeelaars die de toevallig ontstane hypothese van colchicine uit retrospectief onderzoek<sup>7</sup> toetst. Het resultaat is op zijn minst indrukwekkend. Het aantal coronaire aandoeningen daalde met 67% en het NNT flirt na gemiddeld 3 jaar behandeling met de 11. We beschouwen de studie echter eerder als hypothese-ondersteunend en ze geeft ons nog geen mandaat om deze behandeling te generaliseren. Er was immers geen blinding van de patiënt en evenmin van de voorschrijver. Alleen de onderzoekers die de eindpunten bepaalden waren geblindeerd voor de behandeling. Het gaat dus niet om een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. Tweede zwak punt is de relatieve kleine groep van patiënten, wat de verschillen kan uitvergroten. Generalisatie van de resultaten is dus alleen mogelijk wanneer een placebogecontroleerde RCT met voldoende en klinisch heterogene patiënten de resultaten bevestigt. De vraag is of een goedkoop product als colchicine op voldoende interesse kan rekenen bij eventuele sponsors van een dergelijke studie. Nochtans kan iedereen deze uitdaging opnemen gezien het om een niet-gepatenteerde molecule gaat. Ondertussen lopen er wel al studies met methotrexaat en monoclonale antistoffen die het anti-inflammatoire effect van deze veel duurdere farmaca op het cardiovasculaire risico willen uittesten.

## Referenties

1. Hempel CC: Filosofie van de natuurwetenschappen. Antwerpen/Utrecht Het Spectrum 1972.
2. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Forrester JS. Toward understanding the evolution of plaque rupture: correlating vascular pathology with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1566-8.
4. Ciugliano CR, Cuigliano RP, Gibson CM, Kuntz. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1055-9.
5. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
6. Imazio N, Brucato A, Cemim R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
7. Crittenden DB, Lehman RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458-64.