

door Pierre Chevalier

Centre Académique de Médecine Générale, UCL

## Hittegolven

Tot de menopauze is het cardiovasculaire risico bij vrouwen geringer dan bij mannen van dezelfde leeftijd. Uitgaande van deze observatie en door fysio(patho-)logische deductie is men in de jaren 1960-70 het cardiovasculaire preventieve effect gaan onderzoeken van oestrogenen, zelfs bij mannen. Het onderzoek bij mannen stopte snel omwille van de ongewenste effecten. In een cohortstudie bij een selecte groep vrouwen met een lager risico dan de doorsneepopulatie, was er wel gedeeltelijk een positief effect, dat door andere studies (zoals de Framingham-studie) tegengesproken werd ... wat de voorstanders van oestrogenen op hun beurt weer in twijfel trokken. Bij menopauzale vrouwen verminderden oestroprogestagenen, ondanks hun positieve effect op lipidenwaarden, de morbiditeit niet (HERS-studie)<sup>1</sup>. Op korte termijn nam het coronaire risico zelfs toe<sup>2</sup>.

## Hypothesen: van oud naar nieuw

Deze episode uit de geschiedenis van hormonale substitutie in de menopauze illustreert goed de verschillende beperkingen en valkuilen die zich kunnen voordoen bij het onderzoek en de evaluatie van nieuwe behandelingen. Fysiologische en pathofysiologische inzichten zijn onontbeerlijk voor de vooruitgang van de geneeskunde. Het blijven echter hypothesen en zijn zeker geen klinische zekerheden. Het nut van een behandeling gebaseerd op deze nieuwe hypothesen (epidemiologisch of via het werkingsmechanisme) dient bevestigd te worden in goed opgezette klinische studies. De noodzaak hiervan willen we illustreren aan de hand van enkele meer recente voorbeelden.

## Omgekeerde epidemiologie

Het cardiovasculaire risico van hypercholesterolemie is in het kader van andere al of niet beïnvloedbare risicofactoren, epidemiologisch duidelijk vastgesteld. Toch zijn er uitzonderingen. Zo ziet men dat bij zeer oude personen met lage cholesterolwaarden de mortaliteit hoger kan zijn<sup>3</sup>. In 2011 verscheen een prospectieve cohortstudie bij patiënten met reumatoïde artritis<sup>4</sup>. Bij een lage totale cholesterol of LDL-cholesterol nam het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen toe. Deze observaties zouden het nut van hypolipemiërende middelen bij deze patiëntengroepen in vraag kunnen stellen. Maar ook deze hypothese vraagt weer om bevestiging.

## Tegenstelling tussen werkingsmechanisme en effect

In vitro studies en studies bij mensen hebben aangetoond dat omega-6-vetzuren en transvetzuren inflammatie kunnen bevorderen en dat omega-3-vetzuren een anti-inflammatoire werking hebben. Een groep onderzoekers nam de belangrijke rol van inflammatie bij prostaatkanker als uitgangspunt<sup>5</sup>. Ze veronderstelden dat hoge waarden van omega-3-vetzuren in het bloed zouden beschermen tegen prostaatkanker, terwijl hoge waarden van omega-6-vetzuren het risico van prostaatkanker zouden doen toenemen. Hiervoor onderzochten ze bij een grote groep patiënten (1 658 cases versus 1 803 controles) van de Prostate Cancer Prevention-studie (n=18 882 waarvan de helft finasteride kreeg) de plasmaconcentratie van vetzuren die via de voeding waren ingenomen. Het omgekeerde leek waar. De observaties waren tegengesteld aan de hypothese.

Dat illustreert nogmaals dat de nabootsing van een fysio(patho-)logisch mechanisme door middel van voeding, voedingssupplementen of een geneesmiddel, niet noodzakelijk het veronderstelde gunstige effect zal hebben.

## Intermediair voordeel en globaal voordeel

We kunnen nog een stap verder gaan bij deze bedenkingen over het verband tussen de hypothese van een gunstig werkingsmechanisme en een werkelijk gunstig klinisch effect. In de voorbeelden over menopauze toonden we aan dat een gunstig

effect voor een intermediaire uitkomstmaat (daling van cholesterol) niet noodzakelijkerwijs een meerwaarde betekent op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Analoog is de discussie over het effect van glitazonen. Op basis van hun werkingsmechanisme leken deze geneesmiddelen oorspronkelijk veelbelovend. Het HbA1c daalde inderdaad, maar tot nu toe is er geen bewijs dat ook de complicaties van diabetes afnemen. Nadien zag men de ongewenste effecten: gewichtstoename, toename van het fractuurrisico, cardiovasculair risico (rosiglitazon), urinewegcarcinoom (pioglitazon). Rosiglitazon is intussen van de markt genomen en in Frankrijk is de vergunning voor het op de markt brengen van pioglitazon ingetrokken. Gebeurt de evaluatie van de risico/batenverhouding naargelang het land dan op een verschillende manier? Hoe zal het binnen enkele jaren gesteld zijn met de gliptines die ook over een nieuw werkingsmechanisme beschikken, maar waarvan heel wat zaken nog onbekend zijn?

Tussen werkingsmechanisme (vernieuwend en a priori dus interessanter), een gunstige intermediaire uitkomst (zelfs als deze aanleunt bij een gunstig klinisch effect) en een globaal positief klinisch effect voor de personen die behandeld worden en waarvan het nut van de behandeling gebaseerd is op een interessante hypothese, blijft er nog een belangrijke stap, namelijk nauwkeurig opgezette en volledig uitgevoerde studies, met evaluatie van klinische eindpunten en van de ongewenste effecten bij een voldoende aantal patiënten en met een voldoende lange onderzoeksduur.

## Referenties

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al (HERS). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women JAMA 1998;280:605-13.
2. Lemieux M. Postmenopauzale hormonale substitutie en cardiovasculair risico. Minerva 2000;29(5):233-6.
3. Boland B, Chevalier P. Veranderen cardiovasculaire risicofactoren bij ouderen? MinervaF 2010;9(7):73.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis : the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis 2011;70:482-7.
5. Brasky TM, Till C, White E, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol 2011;173:1429-39.
6. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-24.