

Het beste van de klinische wetenschap

Superieure studies

Henk Maassen
Evert Pronk

Ook dit jaar presenteert MC een overzicht van de meest geciteerde klinisch-wetenschappelijke studies waaraan Nederlanders hebben meegewerkt. Hart- en vaatziekten en kanker domineren de Top tien 2006, maar staan niet bij de eerste drie. Multiple sclerose staat op één en op drie, het spreekwoordelijke zilver is voor hepatitis B.

Opmerkelijk is dat de opkomst van monoklonale antilichamen (natalizumab, abciximab) zich doorzet. Genetica, twee jaar geleden nog in opkomst, is weggezakt.

In Hollands Glorie is er aandacht voor puur Nederlandse publicaties. Daarnaast blikken we met de Hot Papers vooruit naar recente artikelen die nu al veel zijn geciteerd.

beeld: Shutterstock

Chronische hepatitis B

Op de tweede plaats in de Top tien prijkt een artikel uit The New England Journal of Medicine over de behandeling van chronische hepatitis B. Het betreft een grote internationale gerandomiseerde dubbelblinde trial die sinds de publicatie in maart 2006 102 maal is geciteerd. Terwijl een aanzienlijk deel van de auteurs is weggestopt in de appendix staat mld-arts Robert de Man uit het Erasmus MC als derde auteur boven het artikel. 'De positie van de auteurs is een politiek spel', verklaart De Man. 'Het gaat erom hoeveel patiënten je aanbrengt, en hoe groot je aandeel is geweest in het opstellen van het protocol, het doen van de analyse en het schrijven van het manuscript. En dan kun je ook de verschillende continenten nog terugvinden in de auteurslijst.' Dat de studie veel is geciteerd, verbaast De Man niet echt. 'Het is de grootste

studie op dit gebied. Er deden 137 centra mee. Die omvang was nodig om een significant verschil te kunnen waarnemen. We vergeleken entecavir (Baraclude, red.) niet met een placebo, maar met het gangbare middel lamivudine.'

Met tweemaal 314 patiënten slaagden De Man en zijn collega's in die opzet. Entecavir onderdrukt de replicatie van het hepatitis-B-virus (HBV) beter dan lamivudine.

In de HBeAg-positieve groep daalde het serum-HBV-DNA-niveau met entecavir bij 67 procent van de patiënten tot beneden de detectiegrens. Met lamivudine lukte dit bij 36 procent van de patiënten.

Zoals verwacht gaven beide nucleoside-analogen nauwelijks bijwerkingen. Van lamivudine is bekend dat er op termijn resistentie optreedt. Bij entecavir was dat na 48 weken nog nauwelijks het geval.

'Dat was ook de hypothese', zegt De Man.

'Door het virus snel en krachtig te onderdrukken is er weinig kans op resistentie. Inmiddels hebben we data van vier jaar follow-up. De resistentie is nog steeds onder de 1 procent.'

Dat er bijna geen resistentie optreedt, komt volgens De Man doordat de patiënten niet eerst zijn behandeld met andere middelen. 'De eerste stappen richting resistentie komen overeen voor lamivudine en entecavir. Als een patiënt al resistent is tegen lamivudine en overgaat op entecavir is één mutatie genoeg voor resistentie tegen entecavir. Anders zijn er drie mutaties nodig. Daarom is het goed dat entecavir in Nederland direct mag worden ingezet en niet, zoals in België, pas als de andere middelen niet meer werken. Dat is een recept voor resistentie.'

Top tien 2006

| | onderwerp | tijdschrift | instelling | aantal citaties |
|----|---|--------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1 | Natalizumab bij multiple sclerose | NEJM; 354: 899-910 | VUmc | 127 |
| 2 | Entecavir versus lamivudine bij chronische hepatitis B | NEJM; 354: 1001-10 | Erasmus MC | 102 |
| 3 | Natalizumab bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie | NEJM; 354: 924-33 | VUmc | 90 |
| 4 | Imatinib bij chronische myeloïde leukemie | NEJM; 354: 2408-17 | Erasmus MC | 86 |
| 5 | Abciximab bij acuut coronair syndroom na PCI en clopidogrel | JAMA; 295: 1531-8 | St. Antonius Nieuwegein | 82 |
| 6 | Chemotherapie versus resectie bij slokdarmkanker | NEJM; 355: 11-20 | LUMC | 81 |
| 7 | Aspirine plus dipyridamole versus aspirine bij cerebrale ischemie | The Lancet; 367: 1665-73 | UMCU | 81 |
| 8 | Fondaparinux bij myocardinfarct | JAMA; 295: 1519-30 | AMC | 78 |
| 9 | Sirolimus- versus paclitaxel-gecoate stents bij coronaire arterie-laesies | JAMA; 295: 895-904 | Erasmus MC | 78 |
| 10 | Op gen-expressie gebaseerde predictoren borstkanker vergeleken | NEJM; 355: 560-9 | Nederlands Kanker Instituut | 76 |

Multiple sclerose

Hoogleraar neurologie Chris Polman (VUmc) is eerste auteur van het onderzoek naar de werkzaamheid van natalizumab (Tysabri) bij multiple sclerose (MS), dat op plaats 1 prijkt in de Top tien over 2006. Polman: 'MS is niet zo'n veelvoorkomende aandoening dat ik zou verwachten dat een MS-stuk het vaakst wordt geciteerd. Je verwacht dat eerder bij onderzoek naar kanker, reuma of hart- en vaatziekten. Maar het is een aangename verrassing.' Op drie staat nog een stuk over het middel waaraan zijn collega prof. dr. Frederik Barkhof, radioloog, meeschreef. Beide artikelen verschenen in hetzelfde nummer van NEJM. (Zie ook: MC 24/2006: 990-3)

Toediening van natalizumab, zo tonen Polman c.s. aan, vermindert de mate waarin schubs zich voordoen met 68 procent ten opzichte van patiënten die een placebo krijgen. Ook leidt gebruik van natalizumab tot een aanmerkelijke reductie van nieuwe of vergrote laesies in de hersenen. Het monoklonale antilichaam grijpt aan

op een nieuw ontdekt mechanisme. De migratie van lymfocyten (geactiveerde T-cellen) door de bloed-hersenbarrière wordt gezien als een vroege stap in de ontwikkeling van de laesies die zich voordoen bij MS. De interactie van α 4-1-integrine, een eiwit op het oppervlak van de lymfocyten, met vasculaire adhesiemoleculen maakt die migratie mogelijk. Natalizumab bindt aan een deel van het integrine. Zo voorkomt het dat de lymfocyten ontstekingen veroorzaken.

Een deel van de hoge citatiescore voor beide artikelen is ongetwijfeld het gevolg van het feit dat het middel aanvankelijk versneld is goedgekeurd door de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA, maar ook snel weer werd teruggetrokken toen zich bij drie patiënten een zeer ernstige bijwerking had voorgedaan: progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het artikel waaraan Barkhof meeschreef, becijfert dat 1 op 1000 patiënten PML krijgt bij een gemiddeld gebruik van bijna 18 maanden.

'Natalizumab is sinds begin 2007 ook in Nederland op de markt als tweede-lijnsmiddel', zegt Polman. 'We geven het aan patiënten die ook na injecties met interferon of glatirameer (Copaxone, red.) nog ziekteactiviteit behouden. Eenmaal per maand krijgen ze een infuus. Veertig tot vijftig patiënten krijgen het nu in ons MS-centrum. Ze reageren er goed op. De angst voor PML bestaat nog, ofschoon zich tot op heden geen nieuwe gevallen meer hebben voorgedaan. Daarom screenen we patiënten voortdurend op de werking van hun immuunsysteem en maken we minstens eenmaal per jaar een MRI-scan.'

Inmiddels zitten er nog meer MS-medicijnen in de pijplijn, waaronder enkele met een directe werking op het centrale zenuwstelsel. Volgens Polman liggen aan MS heterogene oorzaken ten grondslag, reden waarom hij denkt dat een combinatie van neuroprotectieve en immunotherapeutische geneesmiddelen waarschijnlijk het beste zal blijken.

Spelregels van de ranglijst

Ook dit jaar vormen gegevens van het Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiestudies (CWTS) de basis voor de ranglijsten. En opnieuw hebben we uitsluitend gekeken naar klinisch onderzoek gepubliceerd in algemene medische tijdschriften met een hoge impact: Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine (NEJM) en British Medical Journal (BMJ).

De ranglijsten zijn als volgt samengesteld: van alle artikelen die in de betreffende bladen zijn gepubliceerd in 2006 en 2007 heeft het CWTS geteld hoe vaak ze zijn geciteerd in andere wetenschappelijke publicaties. De Top tien 2006 en de Hot Papers 2007 zijn de meest geciteerde artikelen waar Nederlandse onderzoekers aan meewerkten. Hierin is dus ruimte voor publicaties die voortkomen uit internationale samenwerkingsverbanden.

De ranglijst Hollands Glorie bevat alleen onderzoek van Nederlandse origine.

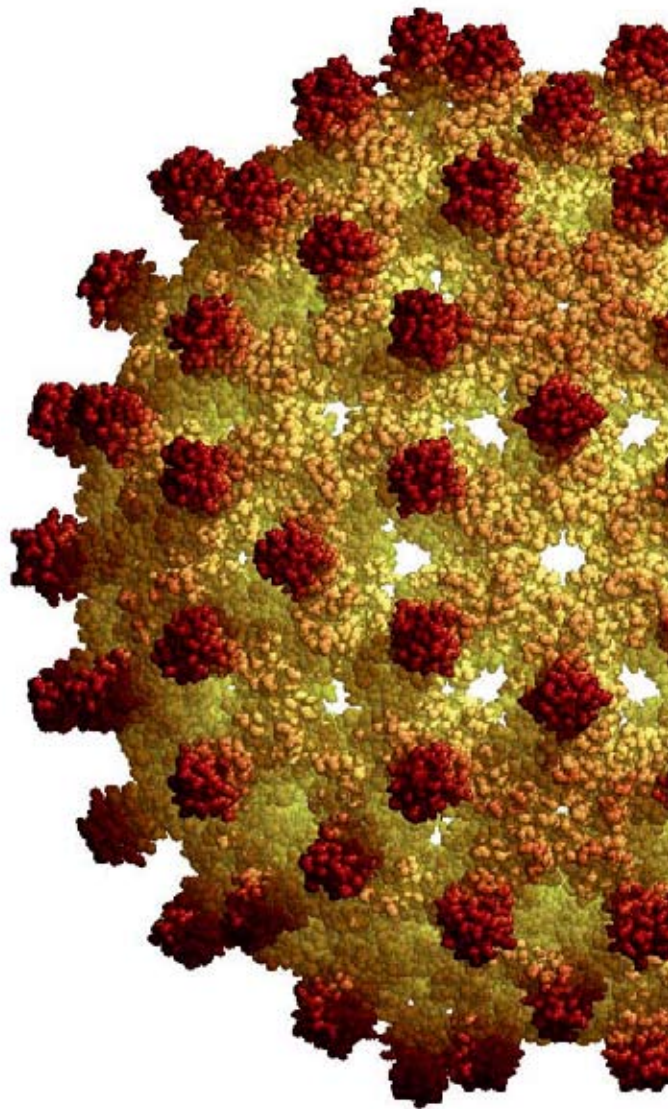
In de top tien staan tweemaal twee publicaties met evenveel citaties. Telkens hebben we

van die twee de meest recente bovenaan geplaatst: die paper heeft immers in iets kortere tijd een even hoge score behaald, en is dus net iets 'heter'.

Over 2007 publiceren we geen top vijf met onderzoek van uitsluitend Nederlandse herkomst, omdat dat veel ex aequo's en artikelen met weinig citaties zou hebben opgeleverd. Kennelijk is dit tijdvenster te kort om tot een substantiële citatiescore en daarmee tot een top vijf te komen.

Net als in vorige jaren komt BMJ er bekaaid af. Nederlandse onderzoekers weten wel degelijk de weg te vinden naar het blad, maar de citatiescores kunnen niet tippen aan die van de overige algemene toptijdschriften.

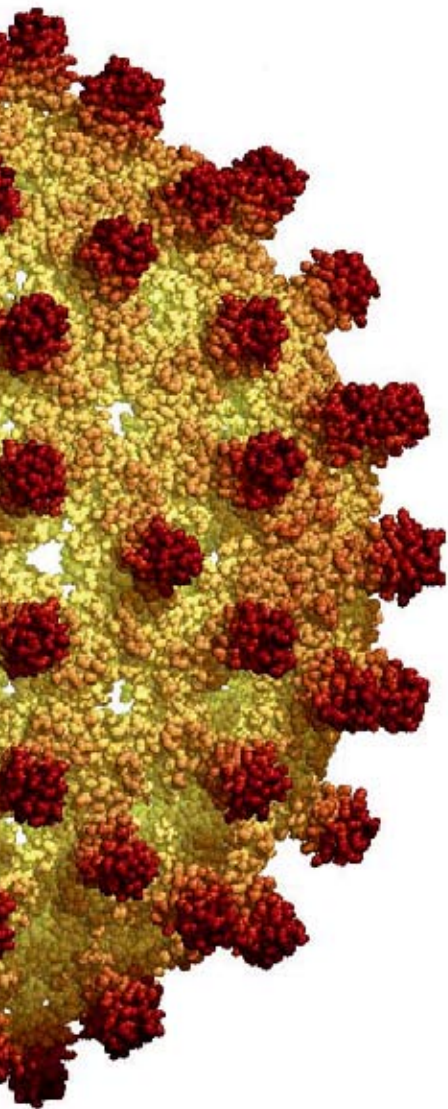
BMJ komt er bekaaid af



beeld: University of Wisconsin

Hollands Glorie 2006

| nummer | onderwerp | tijdschrift | instelling | aantal citaties |
|--------|--|--------------------------|--|-----------------|
| 1 | Aspirine plus dipyridamol versus aspirine bij cerebrale ischemie | The Lancet; 367: 1665-73 | UMCU | 81 |
| 2 | Paclitaxel-gecoate versus ongecoate stents in PCI | NEJM; 355: 1105-13 | OLVG, St. Antonius Nieuwegein, AMC | 56 |
| 3 | Mogelijke longembolie bepalen en behandelen volgens algoritme | JAMA; 295: 172-9 | LUMC, UMC Maastricht, AMC, Rijnstate, Erasmus MC, Meander Amersfoort, Ter Gooi Hilversum, UMC St Radboud | 53 |
| 4 | Polymorfisme en leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie | JAMA; 296: 301-9 | Erasmus MC, AMC, Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen | 31 |
| 5 | Antioxidanten en leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie | JAMA; 294: 3101-7 | KNAW, Erasmus MC, AMC | 29 |



Ouderdomsgerelateerde maculadegeneratie

Weliswaar op de 4de en 5de plaats in de ranglijst met Hollands Glorie, maar toch een hele prestatie om in één jaar twee artikelen in JAMA gepubliceerd te krijgen. Oogarts en hoogleraar epidemiologie en biostatistiek bij het Erasmus MC Paulus de Jong is penvoerder van twee artikelen over ouderdomsgerelateerde maculadegeneratie (AMD). Beide studies maken deel uit van de Rotterdam Studie, waarin meer dan tienduizend 55-plussers sinds 1990 worden gevolgd.

Eén studie laat zien dat een goed gebalanceerde normale dagelijkse voeding met voldoende antioxidanten, het risico op AMD vrijwel evenveel verlaagt als het slikken van grote hoeveelheden voedingssupplementen. 'Dit is belangrijk omdat gezond eten, naast stoppen met roken, de eerste primaire preventie is voor AMD, de belangrijkste oorzaak van ongeneeslijke slechtziendheid in de westerse wereld', licht De Jong toe. 'Helaas wees de NEJM-redactie dit artikel meteen af; JAMA nam het wel aan.'

In een tweede artikel laten De Jong en zijn collega's zien dat een bepaalde genetische variant van de 'Complement H Factor' een belangrijke risicofactor is voor AMD. 'Dit artikel is een halfjaar onder review geweest bij NEJM waarbij wij aanvullende vragen van de reviewers hebben beantwoord. Ineens werd ons meegedeeld dat de statistiek niet zou kloppen. Maar de statistiek klopt wel en JAMA heeft het snel geaccepteerd.'

Het belang van dit artikel was dat het aantoonde dat bij AMD erfelijke én omgevingsfactoren zoals roken en ontstekingen van invloed zijn. Voorheen was hiervoor nog weinig bewijs.'

De Jong en zijn collega's blijven de interactie tussen genen en omgeving nauwgezet volgen voor zowel AMD als voor glaucoom. 'Of, en hoe vaak wij in deze topbladen blijven komen, hangt natuurlijk van de resultaten af.'

Vasculaire complicaties na een TIA

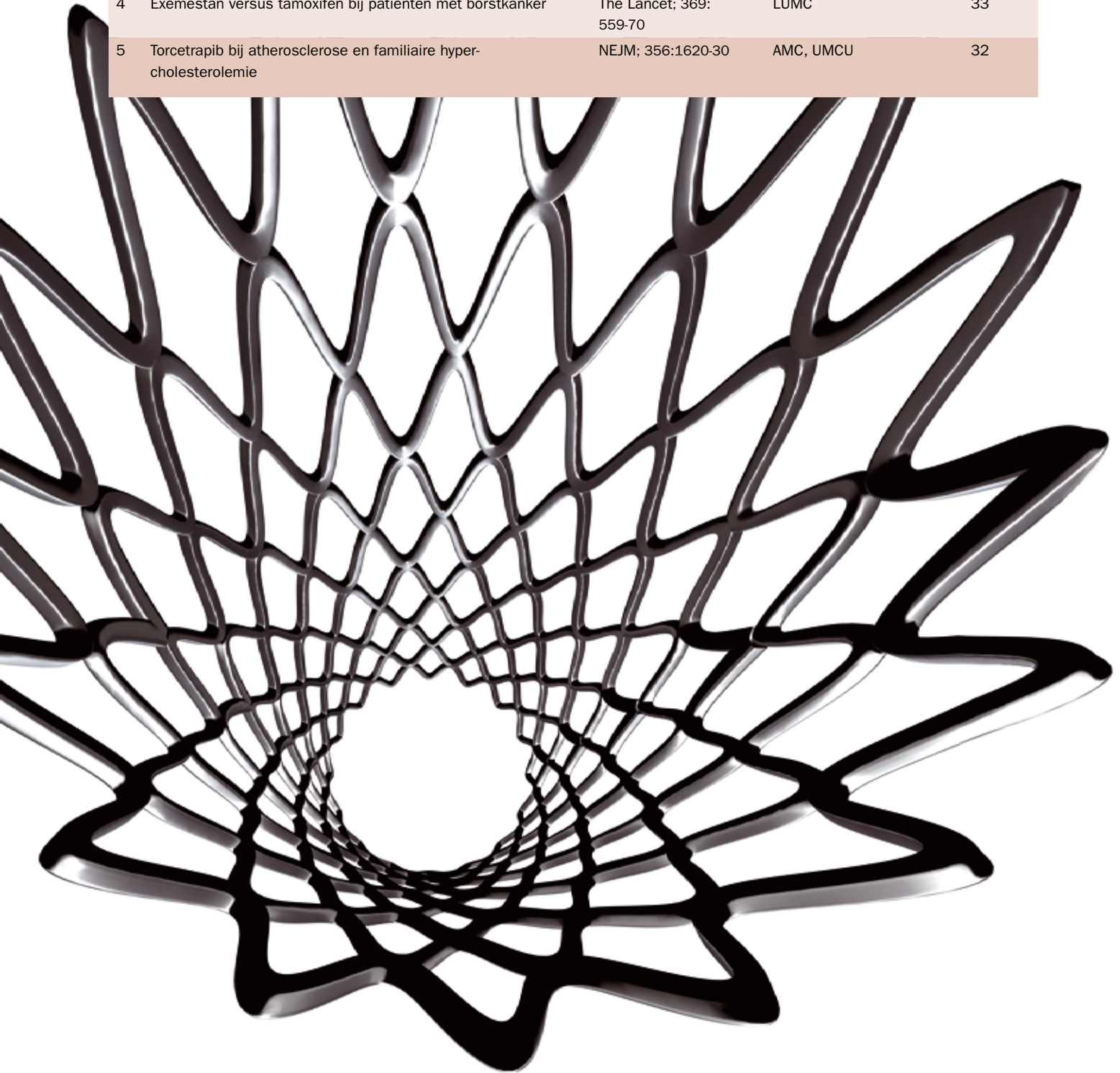
Het enige artikel dat in twee lijsten voorkomt (op 7 in de Top tien 2006 en op 1 in Hollands Glorie 2006) betreft onderzoek van de groep van neuroloog prof. dr. Ale Algra van het Julius Centrum van het UMC Utrecht. Algra vindt de hoge citatiescore verheugend, maar niet verrassend. 'Dat de studie veel impact zou hebben, hadden we wel verwacht. De trial beslecht immers een controversie in de neurologische gemeenschap. Dat niettemin nog steeds niet iedereen is overtuigd van onze resultaten, draagt ook bij aan de verwijzingen.' Wat was de controversie? Algra en zijn medewerkers vonden een antwoord op de vraag wat de beste manier is om vasculaire complicaties te voorkomen bij patiënten die een TIA of een klein herseninfarct van slagaderlijke oorsprong hebben gehad. Is aspirine voldoende of is het beter aspirine te combineren met de bloedplaatjesaggregatiemiddel dipyridamol?

Vier kleine studies gaven geen verschillen tussen beide behandelingen; uit een grotere trial (ESPS2) bleek dat de combinatie de voorkeur verdient. De onderzoeksgroep van Algra deed een meta-analyse waarin alle data werden gepoold en de uitkomst daarvan ondersteunde de uitkomst van de ESPS2-trial. De groep van Algra deed bovendien een onafhankelijk, gerandomiseerd multicenteronderzoek waaraan 2739 patiënten deelnamen. Meta-analyse en trial verschenen in The Lancet. Alle deelnemers aan de trial kregen dagelijks tussen de 30 en 325 mg aspirine; ongeveer de helft van hen kreeg daarnaast tweemaal daags 200 mg dipyridamol. Het primaire eindpunt van de studie was niet-fatale beroerte, hartinfarct of complicatie van een ernstige bloeding of overlijden vanwege hart- en vaatziekten. De combinatie van beide middelen gaf een absolute risicoreductie van 1 procent per jaar. De onderzoeksresultaten pleitten

daarmee voor het routinematig toepassen van de combinatie van dipyridamol en aspirine. In Nederland is dat inmiddels het geval. Ook de American Heart Association heeft de aanbeveling overgenomen. Het moet Algra wel van het hart dat het steeds moeilijker wordt om onafhankelijke, niet door de industrie gefinancierde studies van dit kaliber te doen. 'Voor de financiering konden we gelukkig een beroep doen op de Hartstichting en op Europese fondsen. Maar dat is lang niet altijd mogelijk. Een andere belangrijke hinderpaal is de uitgebreide regelgeving. Een deel van het budget gaat op aan het opzetten van controlesystemen. Daar heb je personeel voor nodig en dat kost geld. Al die regels zijn gebaseerd op wantrouwen en moeten voorkomen dat onderzoekers knoeien met hun data. Ik begrijp dat wel, maar naar mijn inschatting zijn ze niet kosteneffectief.'

Hot Papers 2007

| | onderwerp | tijdschrift | instelling | aantal citaties |
|---|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | Sirolimus-gecoate stents versus ongecoate stents | NEJM; 356: 1030-9 | St. Antonius Nieuwegein | 53 |
| 2 | Trombose bij sirolimus-gecoate en paclitaxel-gecoate stents | The Lancet; 369: 67-78 | Erasmus MC | 50 |
| 3 | Sirolimus-gecoate stents versus ongecoate stents, meta-analyse | NEJM; 356: 989-97 | Erasmus MC | 43 |
| 4 | Exemestan versus tamoxifen bij patiënten met borstkanker | The Lancet; 369: 559-70 | LUMC | 33 |
| 5 | Torcetrapib bij atherosclerose en familiale hypercholesterolemie | NEJM; 356:1620-30 | AMC, UMCU | 32 |



Trends

Net als bij vorige afleveringen van dit overzicht geldt ook nu weer dat de impact van de Nederlandse publicaties in BMJ, JAMA, NEJM en The Lancet boven het gemiddelde van deze bladen ligt, zo meldt CWTS-onderzoeker Thed van Leeuwen. Dat is conform de resultaten van het rapport Wetenschaps- en Technologie-Indicatoren 2008 van het Nederlands Observatorium van Wetenschap en Technologie. 'Ook dat concludeert dat het Nederlands klinisch-geneeskundig onderzoek een

hoge impact heeft en oververtegenwoordigd is in de mondiale output.' De Nederlandse publicaties in JAMA vormen een uitzondering: de stroom bijdragen stijgt weliswaar gestaag (van 67 in 1998-2001 tot 105 in 2004-2007), maar de impact tendeert naar het gemiddelde van het tijdschrift. Is de selectie minder streng geworden? 'Zou kunnen', zegt Van Leeuwen, 'maar dat is speculatie.' Ook over een ander opvallend fenomeen kan hij slechts speculeren. Het aantal

publicaties met Nederlandse inbreng (inclusief brieven) is in The Lancet erg fors teruggelopen: van 439 over het tijdvak 1998-2001 naar 210 in de periode 2004-2007. 'Misschien', oppert Van Leeuwen, 'hebben onderzoekers inmiddels in de gaten dat de impactfactor van het blad lang nogal overschat is geweest. Die stond op 15, wij berekenden hem op 8, soms zelfs op 2,5. Maar het kan ook dat de redactie strenger is geworden in haar aannamebeleid.'

beeld: Shutterstock

Hete stents

Maar liefst drie van de vijf artikelen in de ranglijst met Hot Papers gaan over stents. Gezamenlijk zijn deze relatief jonge artikelen (alle uit 2007) al bijna 150 maal geciteerd.

Dat niet cardiologen de draad even kwijt zijn als het gaat om het gebruik van stents bij het dotteren, is niet verwonderlijk. Twee jaar terug schreven we bij deze ranglijsten nog dat duidelijk was dat stents gecoat met sirolimus (de zogeheten Cypher-stent) en paclitaxel (de Taxus-stent) restenose tegengaan en daardoor superieur zijn ten opzichte van ongecoate stents. Uit latere publicaties kwam een ander beeld naar voren. 'Het was inderdaad een schok voor de

'Niet duidelijk is welke patiënten precies het beste af zijn met gecoate stents'

cardiologische wereld toen in september 2006 op het wereldcardiologiecongres in Barcelona een meta-analyse werd gepresenteerd waarin medicijnafgeevende stents juist een verhoogde mortaliteit lieten zien', zegt Maarten Suttorp van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. 'Het gebruik van stents met paclitaxel of sirolimus heeft een enorme vlucht genomen, terwijl de langetermijneffecten niet of nauwelijks bekend waren.'

Suttorp is coauteur van één van drie artikelen in de verschillende ranglijsten die gaan over de late effecten van stents. Het betreft een analyse waarin 14 studies naar stents die sirolimus afgeven, zijn vergeleken met ongecoate stents. Uit de studie kwam naar voren dat de sirolimus-stent niet significant beter is dan de ongecoate stent als het gaat om mortaliteit. Bij patiënten

met de sirolimus-stent is wel significant minder vaak opnieuw een interventie nodig vanwege restenose.

Het artikel van Suttorp is gepubliceerd in een uitgave van The New England Journal of Medicine met nog vier artikelen over de langetermijnresultaten van stents. Eén daarvan is van de hand van de Belgische hoogleraar interventiecardiologie Patrick Serruys van het Erasmus MC en bezet de derde plaats van de ranglijst Hot Papers. Uit deze gepoolde analyse van gegevens van 1748 patiënten blijkt ook dat er na vier jaar geen verschil is tussen beide stents.

Serruys stond al tweemaal eerder met artikelen over stents in de ranglijsten van Medisch Contact. Ditmaal komt deze 'wetenschappelijke asielzoeker' driemaal voor. In de Top tien van 2006 staat hij op nummer 9 met een studie waaruit blijkt dat bij stents met paclitaxel en stents met sirolimus restenose binnen één jaar even vaak voorkomt. Ook in de lijst met Hot Papers staat een artikel uit The Lancet waarin hij laat zien dat bij gecoate stents late trombose onverwachts kan optreden op elk tijdstip. Dit duidt erop dat late trombose pathofysiologisch verschilt van vroege trombose.'

'Dat er op korte termijn met gecoate stents minder restenose optreedt, is evident', zegt Suttorp. 'Verder weten we nog niet zo veel. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk welke patiënten precies het beste af zijn met gecoate stents, terwijl ze op grote schaal off-label worden gebruikt. Samen met het AMC doen wij een studie naar met paclitaxel gecoate stents versus niet-gecoate stents bij patiënten die zijn gedotterd vanwege een hartinfarct met ST-elevatie (plaats 2, Hollands Glorie). Uit de driejaarcijfers die we binnenkort publiceren, komt nog geen groot voordeel naar voren. We hebben de patiënten gevraagd of we ze na vijf jaar nog een keer mogen onderzoeken.'



De eerdere afleveringen uit deze serie vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl. Hier staan ook de volledige referentielijst en aanvullende achtergrondinformatie.