

# WETENSCHAPPELIJKE HOOGVLIEGERS

*Het meest geciteerde Nederlandse medisch onderzoek*

Welke Nederlandse publicaties over klinisch-wetenschappelijk onderzoek zijn inspirerend voor collega-onderzoekers? Medisch Contact publiceert net als vorig jaar de ranglijsten met de 'heetste' klinisch-wetenschappelijke artikelen en laat vijf hoogvliegers aan het woord.

**HENK MAASSEN EN EVERT PRONK**

**H**et Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiestudies (CWTS) dook ook dit jaar voor MC in zijn database om uit te zoeken welke medisch-wetenschappelijke artikelen met een Nederlandse inbreng het meest zijn geciteerd.

De procedure was daarbij als volgt. Het CWTS onderscheidt een aantal 'hoofdvelden in de geneeskunde', zoals 'Clinical Medicine' en 'Health Science' met bijbehorende tijdschriften. Wij beperkten ons tot het veld 'Clinical Medicine', oftewel: tot onderzoek waarvan de resultaten het dichtst bij toepassing in de kliniek staan. Daarom, en alweer net als vorig jaar, vindt u in onze lijstjes geen (fundamenteel) biomedisch onderzoek zoals dat is verschenen in gezaghebbende bladen als Cell, Nature of Science.

'Clinical Medicine' is weer op te splitsen in verschillende deelgebieden waaronder 'Medicine, General & Internal'. Binnen deze categorie kozen we voor publicaties in de belangrijkste tijdschriften: British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association

(JAMA) (beide spelen dit jaar in de lijstjes geen rol), The Lancet en The New England Journal of Medicine (NEJM). Ook andere tijdschriften zoals Annals of Internal Medicine behoren tot deze categorie maar vielen buiten de boot vanwege een lagere impactscore. In tegenstelling tot de meest gangbare definitie van de impactscore telt het CWTS overigens niet alle mogelijke citaties, maar alleen de verwijzingen van en naar origineel wetenschappelijk onderzoek. Volgens deze systematiek hebben NEJM, JAMA, The Lancet en BMJ weliswaar minder impact, maar blijft hun rangorde gehandhaafd.

## STIJGERS

We presenteren twee lijsten met toppers: een toptien van hot papers met Nederlandse inbreng verschenen in de periode 2001-2003 en een topvijf met 'Hollands Glorie' over dezelfde periode: vijf top-publicaties die (vrijwel) volledig het werk zijn van Nederlandse wetenschappers. Nederlandse inbreng betekent overigens: deelname van een Nederlandse universiteit of instelling, het betekent niet per se dat de (co-)auteur(s) de Nederlandse nationaliteit hebben.

Door het aangehouden tijdvenster kunnen artikelen 'groeien' in belangstelling, hetgeen kenmerkend is voor hot papers. De nieuwe nummer een, een artikel over het nut van losartan bij diabetespatiënten met nierlijden, stond vorig jaar nog op plaats drie in de lijst met hot papers, de huidige nummers drie en vier bezetten destijds respectievelijk de zesde en de achtste plaats. Hetzelfde gaat op voor de 'Hollands Glorie'-lijst: de lijstaanvoerder, een artikel over adjuvante radiotherapie bij rectumkanker (tevens op nummer zeven in de lijst van hot papers) stond vorig jaar nog op drie.

Ook goed om te weten: het citatievenster betreft weliswaar de periode 2001 tot en met 2003, maar de telling begint steeds in december, vandaar dat de nummer drie in de hot paper-lijst - verschenen in The Lancet in december 2000 - nog net mocht meedoen.

Ten slotte nog dit: de nummers twee en drie in de hot paper-lijst hebben beide 208 citaties, we konden niettemin een rangschikking maken, omdat het artikel over met een geneesmiddel gecoate stents een jaar langer de tijd had om die score te bereiken dan het artikel over astma. De gecoate stent is dus aanzienlijk 'heter'. ■

## HOT PAPERS

| Onderwerp                                      | Tijdschrift | Instellingen*   | Aantal citaties |
|--|-------------|---|-----------------|
| 1 Losartan tegen nierfalen bij diabetes        | NEJM        | RUG faculteit Medische Wetenschappen                                  | 458             |
| 2 Gecoate versus ongecoate stent               | NEJM        | Erasmus MC, Cardialysis   | 208             |
| 3 Anti cytokine interleukine-5 tegen astma     | Lancet      | LUMC  | 208             |
| 4 Risedronate tegen heupfracturen              | NEJM        | AZM   | 174             |
| 5 Genmutatie bij de ziekte van Crohn           | Lancet      | AMC afdeling Gastro-enterologie                                       | 164             |
| 6 Imatinib tegen gemetastaseerde GIST          | Lancet      | Erasmus MC, Daniël den Hoed Kliniek                                   | 159             |
| 7 Preoperatieve radiotherapie bij rectumkanker | NEJM        | LUMC, UMC St Radboud, Ziekenhuis Leyenburg, AZG, Catharina-ziekenhuis | 157             |
| 8 NSAID's tegen Alzheimer                      | NEJM        | Erasmus MC, Inspectie voor de Gezondheidszorg                         | 144             |
| 9 Antistolling bij dotterbehandeling           | Lancet      | AMC   | 119             |
| 10 Alfa-galactosidase bij Fabry                | NEJM        | AMC   | 117             |

## HOLLANDS GLORIE

| Onderwerp                                      | Tijdschrift | Instellingen*   | Aantal citaties |
|--|-------------|---|-----------------|
| 1 Preoperatieve radiotherapie bij rectumkanker | NEJM        | LUMC, UMC St Radboud, Ziekenhuis Leyenburg, AZG, Catharina-ziekenhuis | 157             |
| 2 NSAID's tegen Alzheimer                      | NEJM        | Erasmus MC, Inspectie voor de Gezondheidszorg                         | 144             |
| 3 Agressieve aanpak hypercholesterolemie       | Lancet      | AMC, UMC St. Radboud  | 100             |
| 4 Borstkanker na profylactische borstampuatie  | NEJM        | Erasmus MC, Daniël den Hoed Kliniek                                   | 91              |
| 5 Coronairangiografie met 'multi slice' -CT    | Lancet      | Erasmus MC  | 81              |

\* Alleen de instellingen die prominent in de publicatie staan, zijn genoemd. Deelnemende instellingen die in appendices van de publicaties staan, zijn niet vermeld.

00-12-03-58-098-97462-049-XX

## 1. NIERFALEN BIJ DIABETES

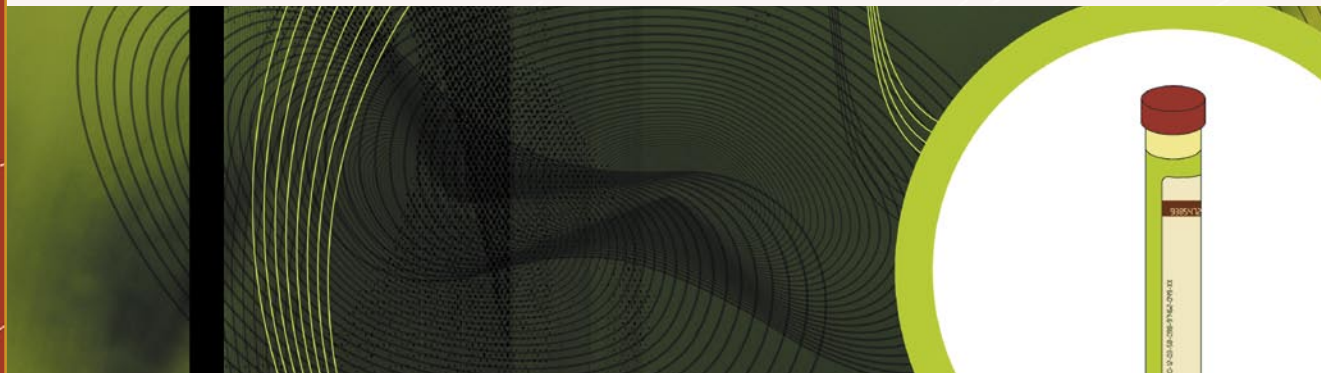
De angiotensine-II-remmer losartan verlaagt het risico op ernstig nierfalen bij patiënten met diabetes type II met 28 procent ten opzichte van een placebo. Dit is de belangrijkste conclusie uit de RENAAL-studie waaraan 1513 patiënten met diabetes en nierfalen deelnamen. Dick de Zeeuw, hoogleraar klinische farmacologie in Groningen, was betrokken bij de opzet van het onder de titel *Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy* in NEJM beschreven onderzoek. Het artikel is maar liefst 458 keer geciteerd.

Dick de Zeeuw weet wel waarom het onderzoek zo vaak is aangehaald. 'Diabetes is nu eenmaal een hot topic. Er wordt veel onderzoek verricht naar de aandoening, dus verschijnen er ook veel artikelen waarin naar de studie kan worden verwezen.

Dat het artikel wat betreft citaties bijzonder hoog scoort, zegt me eerlijk gezegd niet zo veel. Als Medisch Contact zegt dat het bijzonder is, ben ik wel trots. Ik hou me nooit zo bezig met dit soort zaken. Ik zoek liever uit of er nog betere resultaten zijn te behalen. Het renoprotectieve effect van losartan is bescheiden. Als je kijkt naar de absolute risico dat patiënten met diabetes ondanks behandeling met een angiotensine-II-remmer overhouden, weet je dat er nog winst te behalen valt.'

Dat ervoor is gekozen om de studie aan NEJM aan te bieden, vindt De Zeeuw logisch. 'Als je onderzoek doet van dit volume, ga je voor NEJM of The Lancet. Wetenschappelijk gezien is The Lancet wellicht minder interessant, maar de reikwijdte is wel groter voor de klinische praktijk. Echter, de eerste auteur kwam van Harvard. Dan ligt een keuze voor NEJM toch meer voor de hand.' Het 'bescheiden effect' ten spijt heeft de studie wel invloed gehad op de klinische praktijk. Menig patiënt met diabetes krijgt losartan voorgeschreven. In de vorig jaar herziene NHG-standaard wordt het middel aangeraden indien patiënten hinder ondervinden van kriebelhoest, een veelvoorkomende bijwerking van ACE-remmers.

De RENAAL-studie heeft veel lof geoogst, maar er was ook kritiek. Met name omdat is vergeleken met een placebo en niet met een ACE-remmer. Nu is nog niet duidelijk met welk middel een patiënt beter af is. 'Vergelijking met een ACE-remmer is in het wetenschappelijke comité wel besproken, maar bleek praktisch onhaalbaar omdat we dan veel meer patiënten hadden moeten includeren. Achteraf gezien is het een gemiste kans.' Nog regelmatig verschijnen er publicaties van De Zeeuw op basis van de data uit de RENAAL-studie. 'Het is een geweldige bron van informatie. Onze statisticus wordt er soms hoorndol van. Daarnaast heeft de studie ook nieuwe onderzoeksmogelijkheden blootgelegd. Zo is uit RENAAL gebleken dat een laag hemoglobinegehalte een risicofactor is voor nierfalen. Onder het prachtig acroniem TREAT zoeken we nu uit of behandeling met EPO (erythropoëtine, EJP) nierfalen tegengaat.'



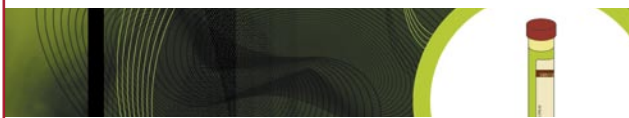
### Literatuur bij Hot Papers

1. Brenner BM et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001; 345: 861-869. 2. Morice MC et al. *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. N Engl J Med 2002; 346: 1773-1780. 3. Leckie MJ et al. *Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response*. Lancet 2000; 356: 2144-2148. 4. McClung MR et al. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women*. N Engl J Med 2001; 344: 333-340. 5. Hampe J et al. *Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations*. Lancet 2001; 357: 1925-1928. 6. Van Oosterom AT et al. *Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study*. Lancet 2001; 358: 1421-1423. 7. Kapiteijn E et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. N Engl J Med 2001; 345: 638-646. 8. In 't Veld BA et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease*. N Engl J Med 2001; 345: 1515-1521. 9. Mehta SR et al. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*. Lancet 2001; 358: 527-533. 10. Eng CM et al. *Safety and efficacy of recombinant human  $\beta$ -galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease*. N Engl J Med 2001; 345: 9-16

## 2. DE GECOATE STENT

Het plaatsen van een stent die het medicijn sirolimus (Rapamune) afgeeft, gaat revascularisatie van de coronairvaten tegen. Dit hebben Rotterdamse onderzoekers die deel uitmaken van de internationale RAVEL study group, vastgesteld. Het middel gaat de proliferatie van lymfocyten en spiercellen tegen. Bij geen van de patiënten die de gecoate stent kregen, trad een restenose van meer dan 50 procent op, terwijl dit bij meer dan een kwart van de patiënten met een ongecoate stent optrad. Het NEJM-artikel, *A Randomised Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization*, is 208 keer geciteerd.

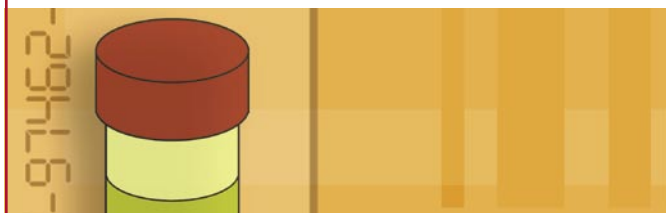
Patrick Serruys, hoogleraar interventiecardiologie bij het Thoraxcentrum van het Erasmus MC, leidde het Nederlandse gedeelte van het onderzoek. Hij is niet verbaasd dat het onderzoek vaak wordt geciteerd. 'Het gebruik van stents die medicijnen afgeven, heeft de laatste jaren een gigantische vlucht genomen,' zegt hij in prachtig Vlaams. 'In de Verenigde Staten gebruikt men in 85 procent van de gevallen drug eluting stents. In Japan is dat zelfs 90 procent.' Nederland blijft met 35 procent flink achter. 'Dat heeft veel met onduidelijkheid over de kosteneffectiviteit te maken. Er zijn twee grote studies naar de kosteneffectiviteit verricht, maar dat was in beide gevallen bij een selectie van patiënten. In Rotterdam onderzoeken we momenteel in hoeverre deze stents kosteneffectief zijn in de 'gewone wereld'. Bij ons krijgen alle patiënten een stent die een geneesmiddel tegen restenose afgeeft. Zoals het er nu naar uitziet, zijn de stents te duur en daardoor niet kosteneffectief. Als de prijs zakt van de huidige 2000 euro naar 1200 euro, is het kostenneutraal. En dan nog maakt de industrie enorme winst. Die miljarden hebben ze klaarblijkelijk nodig om een vijandige overname te voorkomen, of uit te voeren.' De reden om het manuscript naar NEJM te sturen ligt volgens Serruys voor de hand. 'Als je een flink aantal jaar met zo een grote studie bezig bent geweest en het betreft een primeur, dan mik je zo hoog mogelijk. De acceptatie van het artikel kostte redelijk wat tijd, maar dat kost het bij dit soort bladen nu eenmaal altijd. Het tijdschrift is bijzonder arrogant, maar dat kunnen ze ook zijn want het zijn de beste onderzoekers ter wereld die het artikel van een scherp commentaar voorzien. Dan ben je wel weer een paar weekenden met de verschillende co-auteurs bezig om de aanwijzingen in het artikel te verwerken. Tegenwoordig geven ze overigens van te voren heel duidelijk aan wat de criteria zijn waaraan het artikel moet voldoen.' Dat de gecoate stents niet zaligmakend zijn, toonde de onderzoeksgroep van Serruys het afgelopen najaar aan. In *The Lancet* publiceerden ze een studie die uitwees dat ondanks de stent medicatie tegen plateletaggregatie niet kan worden gestaakt. Dit leidt namelijk tot instent-trombose met hartinfarcten of overlijden tot gevolg. 'Het is duidelijk dat we de langetermijneffecten goed in de gaten moeten houden. Van de industrie verwacht ik op dit punt niet veel. Die laten op hun website wel trots zien hoeveel mensen inmiddels met een dergelijke stent rondlopen, maar het is zeer de vraag of die mensen ook onderdeel uitmaken van een goed postmarketingonderzoek.'



## 3. ASTMA EN EOSINOFIELEN

In *Effects of an Interleukine-5 Blocking Monoclonal Antibody on Eosinophils, Airway Hyper-responsiveness, and the Late Asthmatic Response* dat verscheen in december 2000 in *The Lancet*, toonden onder anderen onderzoekers van het LUMC aan dat er geen oorzakelijk verband bestaat tussen het gehalte aan eosinofielen in het bloed en het optreden van astmatische klachten. Het artikel bezet plaats 3 in de lijst van hot papers met 208 citaties.

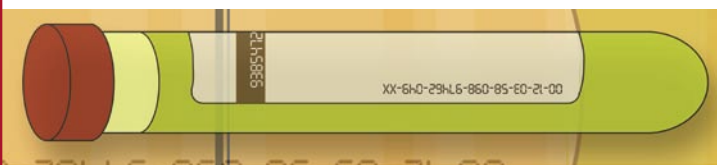
Peter Sterk, hoogleraar pathofysiologie aan de Leidse universiteit is een van de auteurs van het stuk. Hij is niet verbaasd dat de studie zoveel aandacht heeft gekregen. 'De afgelopen tien jaar drong zich de hypothese op dat het cytokine interleukine-5 (IL-5) wel eens heel belangrijk zou kunnen zijn bij het aanzwengelen en onderhouden van de ontsteking in de luchtwegen bij astmapatiënten, en meer speciaal bij de vorming van eosinofielen. Gaat het goed met astmapatiënten dan gaat hun eosinofielengehalte omlaag, gaat het slecht dan gaat het omhoog. Een oorzakelijk verband lag dus voor de hand.' Toen de onderzoeksgroep van Sterk samen met twee groepen uit Londen en Southampton de beschikking kon krijgen over een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (geproduceerd door Smith KlineBeecham) waarmee het IL-5 kon worden uitgeschakeld, besloten ze gezamenlijk tot een dubbelblinde, placebocontroleerde en gerandomiseerde trial (N=24). Astmapatiënten kregen een eenmalig infuus met de stof toegediend. Sterk: 'We waren volkomen stupéfait toen we de resultaten zagen: een eenmalig infuus liet een daverend effect zien. De eosinofielen waren nagenoeg geheel verdwenen, zowel in de bloedcirculatie als in het sputum, een effect dat gedurende meer dan zestien weken aanhield. De cruciale vraag was natuurlijk: werden de patiënten er ook beter van? Doorstonden ze de provocatietest beter? Welnu, we vonden geen enkel effect! Kennelijk lagen de eosinofielen dus helemaal niet aan de basis van astmatische reacties.' Later heeft een andere groep nog een tweede studie gedaan met een iets ander monoklonaal antilichaam (gefabriceerd door farmaceut Shearing) dat herhaaldelijk aan astmapatiënten werd aangeboden. Ook deze onderzoekers vonden geen afname van klachten. Nog weer een andere groep onderzoekers keek na toediening van een monoklonaal antilichaam naar bronchusbiopten en vond in mucosa toch nog, zij het verminderde, hoeveelheden eosinofielen. Sterk: 'Misschien dat die hun werk nog steeds doen, en aldus de klachten in stand houden. Daar is nu heftig debat over. En dat is meteen de reden waarom wij zo veel worden geciteerd.' Volgens Sterk was het niet moeilijk om de studie in *The Lancet* te krijgen. 'Als ik een toppublicatie denk te hebben, dan kies ik bij voorkeur voor NEJM, dat staat nog wat hoger aangeschreven dan *The Lancet*. We zijn in dit geval toch naar *The Lancet* gegaan, vanwege de voorkeur van onze Britse vakbroeders. Omdat we de eersten waren die bij patiënten IL-5 als doelwit kozen, is het stuk vrij snel geaccepteerd en gepubliceerd. Er was weinig commentaar van de reviewers. Maar achteraf constateer ik dat bepaalde aspecten in de sectie 'Methode' ontbreken. Het is daarom, vermoed ik, niet goed mogelijk om met onze beschrijving de studie exact te repliceren. Maar die kleine slordigheden vindt *The Lancet* in zo'n geval kennelijk niet zo erg. Als we langer hadden kunnen broeden, was het een mooier artikel geworden. Ik ben dus wat tweeslachtig: wetenschappelijk was het nieuw en veel geciteerd, maar was het onze beste publicatie? Nee.'



## 1. RADIOTHERAPIE BIJ RECTUMKANKER

In het artikel *Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer* beschrijven onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum in een gerandomiseerde studie de meerwaarde van bestraling bij de behandeling van endeldarmkanker. Het blijkt dat het toevoegen van vijf radiotherapie sessies voorafgaande aan chirurgische verwijdering van de endeldarmtumor een verlaging van lokale recidieven geeft van 8,2 naar 2,4 procent. Het artikel is 157 keer geciteerd.

Onderzoeksleider Cock van de Velde weet dat het artikel impact heeft gehad. Hij noemt een aantal redenen voor het hoge aantal citaties. 'Het onderzoek heeft consequenties gehad voor de klinische praktijk. In Nederland, Engeland en Scandinavië vormt preoperatieve adjuvante radiotherapie in combinatie met de totale mesorectale excisie tegenwoordig de standaard. In de Verenigde Staten is het niet overgenomen, maar dat heeft niet zozeer met de onderzoeksresultaten te maken als wel met hele andere aspecten. Door maar vijf keer voorafgaande aan de chirurgische ingreep te bestralen in plaats van 42 keer na de operatie, loopt de radiotherapeut in de VS veel geld mis. Die krijgt namelijk per bestralingssessie betaald. Bovendien is de samenwerking tussen radiotherapeuten en chirurgen in de VS over het algemeen niet zo goed als hier.' Was er niet ook kritiek op de studie omdat de gebruikte chirurgische techniek nooit gerandomiseerd gecontroleerd is vergeleken? 'Dat klopt, maar we vonden de standaardbehandeling waarbij je weet dat je zenuwen sloopt, eigenlijk zo slecht dat we dat mensen niet meer wilden aandoen.' De ongevoelbaar scherpe kwaliteitscontrole is een andere reden waarom de studie volgens Van de Velde spraakmakend is. 'De deelnemende chirurgen werden gecontroleerd door een team van chirurgen, maar ook door pathologen. Bovendien is de pathologie op een gestandaardiseerde manier uitgevoerd. Daarnaast hebben de radiotherapeuten onderling veel overlegd om te zorgen voor een eenvormige behandeling. Vanwege de hoge kwaliteitseisen wisten we dat we een goede kans maakten om het artikel in NEJM te kunnen publiceren.' Het onderzoek is na de publicatie niet gestopt. 'We kijken nu naar de waarde van het toevoegen van chemotherapie aan de behandeling. Uit eerder onderzoek blijkt dat het geen voordeel heeft, maar dat was nog voor we de totale mesorectale excisie toepasten. In de komende jaren moet blijken of het nu wel meerwaarde heeft.'



## 2. ONTSTEKINGSREMMERS TEGEN ALZHEIMER

Wie meer dan twee jaar NSAID's slikt, beschermt zichzelf daarmee tegen de ziekte van Alzheimer maar niet tegen vasculaire demantie. Dat is de voornaamste bevinding van de studie *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease* die 22 november 2001 verscheen in NEJM. De auteurs, Bas in 't Veld en de zijnen, onder wie onderzoeksleider prof. dr. Bruno Stricker, allen verbonden aan de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van het Erasmus MC in Rotterdam, maakten daarbij gebruik van data uit de zogeheten Rotterdam-studie.

De studie haalde tot nu toe 144 citaties.

Prof. Stricker had de groeiende interesse voor de studie niet zo gevolgd: 'Mijn vakgebied, de farmacoepidemiologie, is een breed terrein. Wij bewegen ons op tal van deelgebieden en bovendien: ik ben niet zo ijdel.' Maar hij heeft wel een eenvoudige verklaring voor de belangstelling: 'Er is nog geen uitzicht op een medicijn tegen Alzheimer, dus elk effect wekt belangstelling.' Stricker waarschuwt dat uit zijn (en ander) onderzoek niet mag worden geconcludeerd dat men ouderen nu maar met NSAID's moet gaan behandelen: 'Zelfs als die middelen inderdaad beschermend werken dan moet nog maar blijken of de bijwerkingen als maagbloedingen niet erger zijn dan het gunstige effect. Ik zou ze als arts nooit voorschrijven om Alzheimer tegen te gaan, ofschoon ik weet dat er in de VS dokters zijn die zelf NSAID's slikken als primaire preventie tegen demantie. Er moet nog goed prospectief, dubbelblind gerandomiseerd onderzoek worden gedaan. Zoals bekend is er zojuist een dergelijke studie met naproxen afgebroken, juist vanwege de bijwerkingen.' Inmiddels is er wel wat meer duidelijkheid over het werkingsmechanisme van NSAID's. 'Een bepaalde subset van NSAID's zoals ibuprofen zou de concentratie van het schadelijke eiwit amyloid- $\beta$ 24 verlagen. Maar dat is nog wel theorie.'

'Publiceren is een vorm van topsport', zegt Stricker, 'je weet nooit of je de hoogste top haalt.' Maar bij NEJM is de degelijkheid en betrouwbaarheid van de data uit de Rotterdam-studie bekend, reden waarom Stricker en de zijnen toch betrekkelijk gemakkelijk toegang kregen tot het Amerikaanse tijdschrift. 'Hoewel het stuk nog wel een keer of vijf heen en weer is geweest naar aanleiding van terechte, kritische opmerkingen van reviewers.'



### Literatuur bij Hollands Glorie

1. Kapiteijn E et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
2. In 't Veld BA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1515-1521.
3. Smilde TJ et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
4. Meijers-Heijboer H et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-164.
5. Nieman K et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 2001; 357: 599-603.

De toptien van afgelopen jaar, de eerste vijf artikelen uit de lijst en de website van het CWTS vindt u bij dit artikel via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek)

