

# SUPERSTUDIES VAN EIGEN BODEM

*Het meest geciteerde Nederlandse medisch onderzoek*

Welke onderzoek is momenteel 'hot'? Voor het derde achtereenvolgende jaar maakt Medisch Contact bekend welke klinisch-wetenschappelijke studies door collega-onderzoekers het vaakst zijn aangehaald. Zes toponderzoekers reageren.

EVERT PRONK EN HENK MAASSEN

**H**art- en vaatziekten zijn *hot* en de genetica krijgt eindelijk haar plaats in de kliniek. Dit is op te maken uit de ranglijsten met de meest geciteerde Nederlandse studies die Medisch Contact voor het derde achtereenvolgende jaar publiceert.

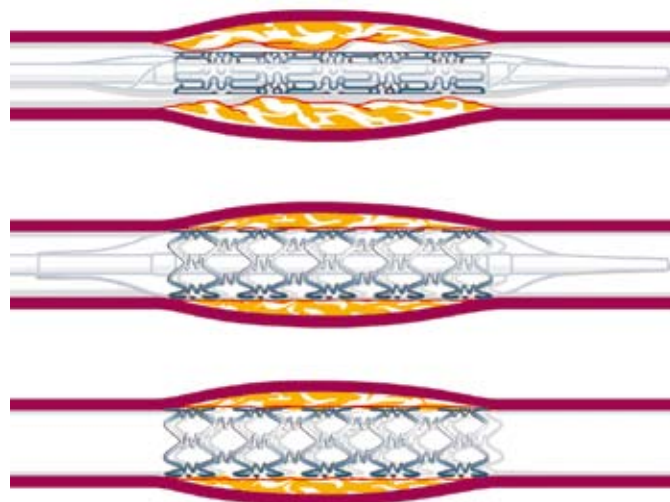
Bij de eerste vijf in de lijst met Hot Papers treffen we een studie over gecoate stents en een onderzoek naar te hoog cholesterol bij ouderen. En maar liefst drie van de vijf artikelen in de lijst met Hollands Glorie gaan over hartziekten. Van die drie werd een Groningse studie over boezemfibrilleren het vaakst geciteerd. Het geeft aan dat hart- en vaatziekten worden gezien als een van de grootste gezondheidsproblemen in de westerse wereld.

Wellicht nog opmerkelijker is het gegeven dat vier van de in totaal veertien artikelen (één onderzoek scoort in beide lijsten) gaan over een directe koppeling tussen genetica en behandeling. Het laat zien dat het tijdperk waarin genetica alleen nuttig was voor prenatale diagnostiek, voorbij is. De kennis over het humane genoom begint haar vruchten af te werpen. Helaas blijken de vruchten soms rot.

## STENTS

De 'heetste publicatie' van dit moment is geen onbekende. Vorig jaar stond de vergelijking tussen onbehandelde en gecoate stents voor revascularisatie van de kransslagaderen met 208 citaties op de tweede plaats. Inmiddels is het artikel 478 keer aangehaald.

De resultaten van het onderzoek zijn ruim twee jaar na publicatie geen nieuws meer; een gecoate stent - in het onderzoek met sirolimus - geeft minder restenose dan een stent zonder coating. Toch zijn de gecoate stents geen gemeengoed. 'Dat geldt met name in Nederland en Duitsland', verklaart Patrick Serruys, hoogleraar interventiecardiologie van het Thoraxcentrum van het Erasmus Medisch Centrum, een van de onderzoeksleiders van de trial. 'Omdat zorgverzekeraars het niet vergoeden, krijgt in Nederland maar eenderde van de patiënten een gecoate stent. In landen waar dat wel het geval is, of waar patiënten een deel van de kosten terugkrijgen, zoals in de Verenigde Staten en Japan, krijgt bijna elke patiënt een gecoate stent.' >>



De 'heetste' publicatie gaat over stents.



## HOT PAPERS

Onderwerp	Tijdschrift	Instellingen*	Aantal citaties
1 Gecoate versus ongecoate stent <sup>1</sup>	NEJM	Erasmus MC	478
2 Nieuw coronavirus bij Sars-patiënten <sup>2</sup>	NEJM	Erasmus Universiteit	415
3 Genexpressie voorspelt overleving borstkanker <sup>3</sup>	NEJM	NKI Amsterdam	295
4 Leukemie als bijwerking na genterapie <sup>4</sup>	NEJM	Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht	197
5 Pravastatine reduceert vasculair risico ouderen <sup>5</sup>	Lancet	LUMC Leiden	196
6 Eplerenon bij links-ventriculaire disfunctie <sup>6</sup>	NEJM	Sticares Cardiologische Research Rotterdam	184
7 Correctie immuundeficiëntie door genterapie <sup>7</sup>	NEJM	Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht	169
8 Migraine, de stand van zaken <sup>8</sup>	NEJM	LUMC Leiden	158
9 Voriconazol vs amfotericine B bij aspergillose <sup>9</sup>	NEJM	UMC Nijmegen	150
10 Genetische variatie in gevoeligheid voor HIV-medicatie <sup>10</sup>	Lancet	NKI Amsterdam	147

## HOLLANDS GLORIE

Onderwerp	Tijdschrift	Instellingen	Aantal citaties
1 Genexpressie voorspelt overleving borstkanker <sup>11</sup>	NEJM	NKI Amsterdam	295
2 Hartslag en hartritme bij atriaal fibrilleren <sup>12</sup>	NEJM	UMC Groningen, VUmc, AMC, Twentse Ziekenhuizen, Rijnstate Arnhem, St Antonius Nieuwegein	139
3 Polymorfisme en risico hartziekte <sup>13</sup>	JAMA	Universiteit Wageningen, UMC Nijmegen	109
4 Antioxidanten en risicoreductie Alzheimer <sup>14</sup>	JAMA	Erasmus MC	90
5 Cognitie na bypasschirurgie met of zonder hart-longmachine <sup>15</sup>	JAMA	UMC Utrecht, Isala Zwolle	74

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

Twee ranglijsten: een toptien van de meest geciteerde publicaties met Nederlandse inbreng ('Hot Papers') verschenen in de periode 2002-2004 en een top vijf ('Hollands Glorie') over dezelfde periode met publicaties die (nagenoeg) uitsluitend afkomstig zijn van Nederlandse onderzoeksinstituten.

### Referenties

#### Hot Papers

1. 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(23): 1773-80. 2. Drosten C et al., Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20): 1967-76 (E-pub 2003 apr 10). 3. Van de Vijver MJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(25): 1999-2009. 4. Hacein-Bey-Abina S et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003; 348(3): 255-6. 5. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623-30. 6. Pitt B et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-21 (E-pub 2003 mar 31). 7. Hacein-Bey-Abina S et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med.* 2002; 346(16): 1185-93. 8. Goadsby PJ et al., Drug-therapy - Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 257-70. 9. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin-B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347(6): 408-15. 10. Fellay J et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002; 359: 30-6.

#### Hollands Glorie

11. Van de Vijver MJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(25): 1999-2009. 12. Van Gelder IC et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347(23): 1834-40. 13. Klerk M, et al. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288(16): 2023-31. 14. Engelhart MJ et al. Dietary-intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2002; 287(24): 3223-9. 15. Van Dijk D et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 287(11): 1405-12.

## SPELREGELS

Gegevens van het Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiastudies (CWTS) vormen als steeds de basis voor beide ranglijsten. Evenals voorgaande jaren is vooral gekeken naar klinisch onderzoek; dus niet naar (fundamenteel) biomedisch onderzoek zoals dat verschijnt in vooraanstaande bladen als *Cell*, *Nature of Science*. Daarbij richten we onze blik op algemene medische tijdschriften met een hoge impact: *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. Ook nu weer vielen publicaties in *British Medical Journal* buiten de boot vanwege te lage impact en vooral vanwege het lage aantal citaties: de hoogst scorende publicatie in *BMJ* werd 'slechts' 31 keer aangehaald.

Volgens Thed van Leeuwen, medewerker van het CWTS, moeten we de redacties van tijdschriften met argusogen blijven volgen, want 'ze proberen op allerlei manieren hun impactfactor te verhogen, bijvoorbeeld door reviewartikelen als een editorial te publiceren. Editorials worden veel geciteerd, maar tellen niet mee in het totale aantal stukken waarover de impact van een tijdschrift wordt berekend. Ze staan met andere woorden wel in de teller (het totale aantal citaties dat een tijdschrift behaald), maar niet in de noemer (het totale aantal citeerbare stukken). Het zijn, zegt Van Leeuwen, 'citations for free'. 'Ook zie je wel dat tijdschriften manuscripten van belangrijke onderzoekers aan het begin van het jaar publiceren, zodat ze lekker lang meetellen voor de berekening van de impact van het betreffende tijdschrift.'

Door een tijdvenster aan te houden (2002 - 2004) kunnen artikelen immers 'groeien' in belangstelling - hetgeen overigens kenmerkend is voor hot papers.

Maar er zijn ook artikelen die helemaal niet 'groeien'. Wat opvalt aan de gegevens van het CWTS is dat er veel stukken zijn die geen enkele citatie scoren. Vooral publicaties in *BMJ* blijkt dat treurige lot beschoren te zijn. 'Tja', beaamt Van Leeuwen droogjes, 'veel wetenschappelijk onderzoek wordt nu eenmaal gepubliceerd om des keizers baard.'

Volgens de socioloog Bram de Swaan (*Volkskrant*, 20 augustus 2005) is citaties tellen overigens louter 'wichelarij'. Het is voor gevorderde onderzoekers namelijk helemaal niet moeilijk om een aardige citatiescore te behalen door variërend op één onderwerp elk jaar een handvol artikelen te publiceren en veel naar elkaar te verwijzen. Beter zou daarom zijn als wetenschappers in een continu onderling debat het belang van publicaties bepalen. Maar Van Leeuwen weet niet hoe hij dat zou moeten kwantificeren en betwijfelt de objectiviteit van de uitkomst van zo'n debat. Hij merkt verder op dat De Swaan vooral kijkt naar de sociale en geesteswetenschappen, waar veel wordt gepubliceerd in (elkaars) boeken. 'Juist voor dat type publicaties bestaat geen citatie-index. We zijn voor de technische wetenschappen overigens wel bezig om te kijken hoe congresliteratuur is toe te voegen aan de citatie-index. Maar voor biomedisch onderzoek is dat niet nodig: de meeste verwijzingen bij tijdschriftpublicaties op dat gebied zijn naar andere tijdschriftartikelen, waaruit valt af te leiden dat die congresverslagen en boekbijdragen geen grote rol van betekenis spelen.'

<< Volgens Serruys wordt het onderzoek zo vaak geciteerd omdat het als 'de eerste gerandomiseerde studie met een gecoate stent' een nieuw tijdperk voor de interventiecardiologie aankondigde. 'En we staan aan de vooravond van alweer een volgend tijdperk. Volgend jaar verwachten we de eerste patiënten te behandelen met gecoate stents die na verloop van tijd oplossen. Dit is in theorie nog veel beter omdat als de vaatwand eenmaal is hersteld, de stent geen functie meer heeft en eigenlijk alleen maar kwaad kan. Het bemoeilijkt bijvoorbeeld een latere bypassoperatie.' Serruys verwacht dat 'als alles meezit' de eerste klinische resultaten over de oplosbare stents eind 2007 openbaar worden.

### STATINES

Ook op plaats vijf gaat het over hart- en vaatziekten: deze studie van de Leidse internist en verouderingsonderzoeker Rudi Westendorp en een internationaal gezelschap van collega's toont aan dat ook oude tot zeer oude mensen baat kunnen hebben bij statines. Een aanvankelijk wat onverwachte vondst. Westendorp legt uit: 'We weten dat de waarde van het LDL-cholesterolgehalte als predictor van hart- en vaatziekten vanaf 70 jaar geleidelijk minder wordt, vanaf 75 jaar is verdwenen en vanaf 85 omkeert: dan geldt hoe hoger het cholesterol, hoe beter. Dus wat doe je dan met een statine? Als primaire preventie: eigenlijk niets. Maar als secundaire preventie, kun je - zo blijkt uit onze studie - ruim 20 procent van het risico afhalen. Het effect is later bevestigd in een andere grote studie. We begrijpen overigens niet goed waarom het werkt. Misschien hebben statines ook anti-inflammatoire effecten, en hebben we daarmee van doen in deze studies.'

Overigens hadden Westendorp c.s. gehoopt op nog andere effecten, maar vonden die niet: 'Geen effect op dementie, cognitieve achteruitgang en op beroerten. Statines zijn kennelijk goed voor het hart, maar niet voor het hoofd.'

### FIBRILLEREN

Het op een na meest geciteerde artikel in de ranglijst 'Hollands Glorie' heeft ook betrekking op een hartaandoening. Het gaat om een studie waaraan 31 Nederlandse centra hebben meegedaan. Het artikel met de titel 'A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation' is 139 keer in de vakpers geciteerd. 'Collega's over de hele wereld kennen de studie', zegt penvoerder cardioloog Isabelle van Gelder van het UMC Groningen. 'Het is een belangrijk onderwerp. Boezemfibrilleren komt vaak voor op hoge leeftijd. Het herstellen van het ritme door cardioverteren is lastig en belastend voor de patiënt. Bovendien hebben veel patiënten alsnog antistollingsmedicijnen nodig.'

Het onderzoek van Van Gelder c.s. laat zien dat bij patiënten met terugkerend atriumfibrilleren verlaging van de hartfrequentie vergelijkbare resultaten geeft als het aanpakken van de ritmestoornis. In het onderzoek zijn 522 patiënten drie jaar lang gevolgd. 'In een kleinere studie was al aangetoond dat het verlagen van de hartfrequentie ook werkt, maar een onderzoek van deze orde van grootte was er nog niet. De publicatie heeft



BEELD: IMAGE DICTIONARY

een enorme invloed gehad op de klinische praktijk. Bij jongere patiënten heeft cardioverteren nog wel de voorkeur, maar bij oudere mensen probeer je dat nu hooguit één keer.

Momenteel is Van Gelder bezig met een vervolgonderzoek. 'We willen weten of het verlagen van de hartfrequentie tot onder

## Het startschot voor de ontwikkeling van een vaccin tegen SARS is gegeven

de 80 slagen per minuut bij rust beter is dan een hartfrequentie van onder de 110. Met de 31 deelnemende ziekenhuizen hebben we al 300 van de benodigde 500 patiënten geïncludeerd. Over drie jaar kunnen we de resultaten publiceren.

### SARS

Er waren uiteraard ook andere onderwerpen van onderzoek. Sommige daarvan kregen veel aandacht in de media, zoals de runner-up in de Hot papers-lijst: 'The novel coronavirus might have a role in causing SARS' was de voorzichtige conclusie van dit artikel dat in april van 2003 wereldnieuws werd. Samen met een Duitse onderzoeksgroep had het lab van viroloog Ab Osterhaus de vermoedelijke veroorzaker van SARS geïdentificeerd. NEJM publiceerde de studie vervoegd op het internet. The Lancet publiceerde overigens tegelijkertijd een artikel met dezelfde strekking. Ruim een maand later, op 15 mei, verscheen het artikel in de papieren versie. Precies diezelfde dag publiceerde Nature een artikel van opnieuw Osterhaus. Met zijn col-

lega's van de afdeling Virologie van het Erasmus Medisch Centrum laat hij door middel van een besmettingsproef bij makaken zien dat het virus voldoet aan de postulaten van Koch. 'Dit was het ultieme bewijs dat we het SARS-virus te pakken hadden', becommentarieert Osterhaus. 'Dat is van groot belang voor de diagnostiek van SARS. Nu is het mogelijk om bij een vermoeden van een besmetting met moleculaire diagnostiek de ziekte in een vroeg stadium vast te stellen. Bovendien vormde dit het startschot voor de ontwikkeling van antivirale middelen en vaccins tegen SARS. Wij hebben hier preklinische studies voor gedaan. De eerste klinische trials bij mensen zijn nu gaande.'

Hoe goed een vaccin beschermt, is volgens Osterhaus nog niet duidelijk. 'Dat weten we pas na een nieuwe uitbraak van SARS, maar daar zit natuurlijk niemand op te wachten.'

### GENENPROFIEL

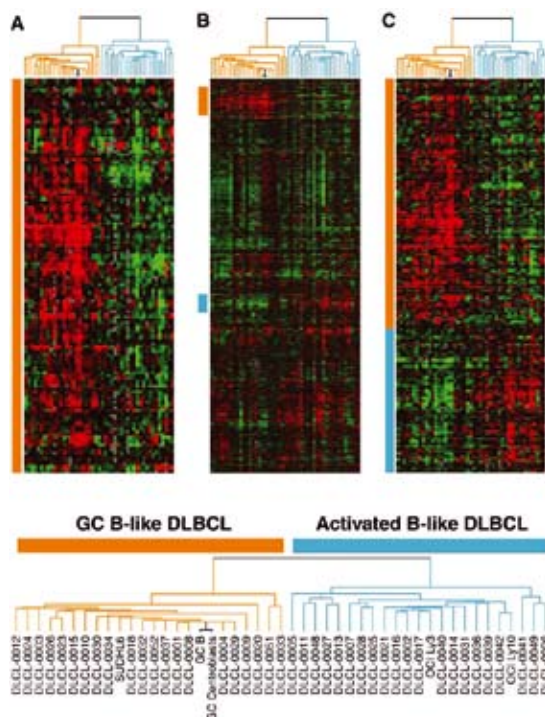
Op de derde plaats in de Hot Papers-lijst prijkt het NEJM-artikel waarin het Nederlands Kanker Instituut (NKI) laat zien dat een genenprofiel een hoge voorspellende waarde heeft voor de behandeling van borstkanker. Met 195 citaties staat het artikel zelfs helemaal bovenaan in de ranglijst 'Hollands Glorie'.

'En dat voor een artikel dat in december is gepubliceerd!', reageert professor René Bernards, van het NKI. 'Dan heeft het toch bijna een jaar minder de tijd om te worden geciteerd.'

Dat het artikel stof heeft doen opwaaien, wist Bernards wel. 'Het is het eerste onderzoek dat laat zien dat het maken van een genetisch profiel nut heeft in de kliniek. Daarmee werd een belofte van jaren ingelost. In Nature hadden we *proof of concept* gepubliceerd, maar nog geen uitvoerige validatie met grote aantallen patiënten.'

De publicatie van het NKI beschrijft de validatie van een micro-array die de activiteit van 70 genen in het tumorweef-

BEELD: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH



Genenprofielen bepalen het nut van chemotherapie.



<< sel meet. Hiermee is te bepalen of adjuvante chemotherapie al dan niet zinvol is bij patiënten jonger dan 55 met fase I of II invasieve borstkanker zonder uitzaaiingen naar de lymfklieren.

‘Er is sinds de publicatie in NEJM nogal wat gebeurd’, zegt Bernards. ‘De methode is in een studie van Zweedse, Franse en Engelse onderzoekers gevalideerd. De uitkomst daarvan wordt binnenkort gepubliceerd. In Nederland vindt de zogeheten RASTER-studie plaats waarin we in samenwerking met het College voor Zorgverzekeringen in twintig ziekenhuizen de kosten-effectiviteit van de methode onderzoeken.’

Bernards heeft vertrouwen in de uitkomst. Voor de exploitatie van de techniek heeft hij samen met NKI-collega Laura van ‘t Veer het bedrijf Agendia opgericht waar artsen de test genaamd Mammaprint kunnen bestellen. ‘De methode heeft nu het CE-keurmerk en is ISO-gecertificeerd. Volgend jaar hopen we goedkeuring van de Amerikaanse Food and Drug Administration te krijgen. Dan zouden we de eerste door de FDA goedgekeurde methode voor *geneprofilering* hebben.’

#### GENTHERAPIE

Geruchtmakend waren de publicaties op de plekken 4 en 7 in de Hot Papers-lijst, waaraan de naam van kinderarts en immunoloog Nico Wulfraat van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht is verbonden. Het ging om een studie van een groep bestaande uit vooral Parijse artsen die erin waren geslaagd functionerende kopieën van een defect gen in de eigen beenmerg-stamcellen in te brengen van kinderen met *severe combined immune deficiency* (SCID), een zeldzame X-gebonden erfelijke

aandoening die alleen bij jongetjes voorkomt. Patiëntjes met deze aandoening missen een essentieel deel van hun afweerapparaat: T-cellen en killerzellen. Daardoor hebben ze nauwelijks afweer tegen virussen en bacteriën en een slechte prognose.

De Parijse gentherapie leek aanvankelijk succesvol totdat er bij een patiënt van Wulfraat, en later ook bij anderen, leukemie werd geconstateerd. Over die zeer ernstige bijwerking gaat het in tal van commentaren geciteerde stuk dat op plaats 4 staat. ‘Een droom viel in duigen’, zegt Wulfraat nu. ‘In Europa is besloten het onderzoek voorlopig stop te zetten en op zoek te gaan naar een veiliger vector. Een vector is een inactief virus dat het gen op zijn plek moet brengen. ‘In Groot-Brittannië’, vervolgt de kinderarts, ‘is het onderzoek wel voortgezet. De overweging daar is dat artsen en patiënten zelf het best kunnen afwegen of zij het risico willen aanvaarden.’ Een recente publicatie (december 2004) van een Britse groep in *The Lancet* liet bemoedigende resultaten zien. En patiënten met een andere vorm van SCID (ADA-SCID) hebben ook veel baat bij gentherapie, meldt Wulfraat. ■

De toptiens van afgelopen jaren en de site van het CWTS vindt u via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

