

HOOGGEËRD ONDERZOEK

De meest geciteerde Nederlandse medische studies

Voor het vierde jaar op rij laat Medisch Contact zien welke klinisch-wetenschappelijke studies door collega-onderzoekers het vaakst zijn aangehaald. Deze keer ook aandacht voor onderzoek dat in de vergetelheid dreigt te raken.

HENK MAASSEN EN EVERT PRONK

Nieuw op één: het lab van Ab. Was er vorig jaar nog één studie met meer citaties dan het onderzoek waarmee de Rotterdamse viroloog Ab Osterhaus samen met een Duitse onderzoeksgroep de vermoedelijke veroorzaker van SARS identificeerde, dit jaar wint het artikel uit *The New England Journal of Medicine* (NEJM) met overmacht. Het onderzoek werd direct bij voorpublicatie op internet in het voorjaar van 2003 wereldnieuws. Terecht, zou korte tijd later blijken, toen opnieuw de groep van Osterhaus aantoonde dat het geïdentificeerde coronavirus voldeed aan de postulaten van Koch en er zekerheid was over

de oorzaak van SARS. De resultaten van dit onderzoek verschenen in *Nature* en in *The Lancet*. Hoewel *Nature* een toptijdschrift is, valt het vanwege het algemene karakter niet binnen het gezichtsveld van de tellingen voor de ranglijst. Het artikel in *The Lancet* prijkt op de achtste plaats.

Tot eind 2005 is de NEJM-publicatie volgens de telling (zie *Samenstelling ranglijst*) van het van Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiestedies (CWTS) maar liefst 728 keer in andere wetenschappelijke artikelen aangehaald. Google-Wetenschap, een zoekmachine voor wetenschappelijke literatuur, laat zien dat het artikel tot eind 2006 zelfs al meer dan 2000 keer is geciteerd. Hoewel dit cijfer ontegenzeggelijk aangeeft dat

het een toppublicatie betreft, is het niet gebruikt bij het maken van deze ranglijst. 'Bij *scholar.google.com* is niet duidelijk hoe referenties precies tot stand komen', zegt Thed van Leeuwen, stafmedewerker van het CWTS. 'Het zijn links, maar hoe we ze precies moeten duiden, weten we niet goed. Onze citatie-indexen zijn gevalideerd in doorwrocht onderzoek.'

RHOON

Ook de eerste *runner-up* is geen onbekende. Het heeft er in het laatste teljaar 231 citaties bij gekregen en is daarmee vier plaatsen gestegen. Medeverantwortelijk voor deze publicatie, en ook voor het artikel op plaats zes in de ranglijst van *Hot Papers*, is Pim Remme, directeur >>

HOT PAPERS

	Onderwerp	Tijdschrift	Instelling	Aantal citaties
1 (2*)	Nieuw coronavirus bij SARS-patiënten	NEJM	Erasmus MC	728 (415)
2 (6)	Eplerenon bij hartfalen na infarct	NEJM	Sticares Cardiologische Research Rotterdam	415 (184)
3	Imatinib vs interferon bij chronische myeloïde leukemie	NEJM	Erasmus MC/Daniël den Hoed Kliniek	394
4 (4)	Leukemie als bijwerking van genterapie	NEJM	Wilhemina Kinderziekenhuis Utrecht	297 (197)
5	Classificatie met baarmoederhalskanker geassocieerde HPV-typen	NEJM	VUmc	289
6	Carvedilol vs metoprolol bij chronisch hartfalen	Lancet	Sticares Cardiologische Research Rotterdam/ Hoffman la Roche Nederland BV	216
7	Cetuximab met en zonder irinotecan bij gemetastaseerd coloncarcinoom	NEJM	Merck Nederland	193
8	Coronavirus is primaire veroorzaker SARS	Lancet	Erasmus MC	188
9	Enfuvirtide bij patiënten met medicijnresistente hiv	NEJM	AMC	152
10	Bivalirudine vs heparine bij ballonangioplastiek	JAMA	Erasmus MC	151

* plaats op de ranglijst in MC 1/2006: 9.

HOLLANDS GLORIE

	Onderwerp	Tijdschrift	Instelling	Aantal citaties
1	Recombinant factor VII bij prostatectomie	Lancet	AMC	99
2	Genexpressieprofielen voor prognose acute myeloïde leukemie	NEJM	Erasmus MC/LUMC	97
3	Screening met MRI plus mammografie bij verhoogd risico op borstkanker	NEJM	Erasmus MC/LUMC/VUMC/UMCG/ UMC St. Radboud	87
4	Subcutaan fondaparinux vs heparine intraveneus bij longembolie	NEJM	AMC	87
5	Bypasschirurgie met en zonder hartlongmachine	NEJM	UMCU/Isala klinieken/St. Antonius Ziekenhuis	78

Twee ranglijsten: een top tien van de meest geciteerde publicaties met Nederlandse inbreng ('Hot Papers') verschenen in de periode 2003-2005 en een top vijf ('Hollands Glorie') over dezelfde periode met publicaties die (nagenoeg) uitsluitend afkomstig zijn van Nederlandse onderzoeksinstituten.

Referenties

Hot Papers

1. Drosten, C et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967-76. 2. Pitt, B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309-21. 3. O'Brien, SG et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 994-1004. 4. Haceinbeyabina, S et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003; 348: 255-6. 5. Muñoz, N et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-27. 6. Poolewilson, PA et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Lancet.* 2003; 362: 7-13. 7. Cunningham, D et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 337-45. 8. Kuiken, T et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 263-70. 9. Lazzarin, A et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant hiv-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2186-95. 10. Lincoff, AM et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIB/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIB/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2003; 289: 853-63.

Hollands Glorie

1. Friederich, PW et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy. *Lancet.* 2003; 361: 201-5. 2. Valk, PJM et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J of Med.* 2004; 350: 1617-28. 3. Kriege, M et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004; 351: 427-37. 4. Büller, HR et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1695-1702. 5. Nathoe, HM et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J of Med.* 2003; 348: 394-402.

SAMENSTELLING RANGLIJST

Ook dit jaar vormen gegevens van het Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiestudies (CWTS) de basis voor beide ranglijsten. Evenals de drie vorige edities is 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 2003, 2004 en 2005 is door het CWTS geteld hoe vaak ze in diezelfde periode zijn geciteerd in andere wetenschappelijke publicaties. De Hot Papers zijn de meest geciteerde artikelen waar Nederlandse onderzoekers aan hebben meegewerkt. Hierin is dus ruimte voor publicaties die voortkomen uit internationale samenwerkingsverbanden. In de ranglijst *Hollands Glorie* is alleen onderzoek van Nederlandse origine opgenomen.

<< van Sticares, een onderzoeksinstituut in Rhon, en hoogleraar aan de Carol Davila universiteit in Boekarest.

De studie op plaats twee over de toepassing van eplerenon (Inspra) na een myocardinfarct staat volgens Remme om twee redenen in de belangstelling. 'Wij tonen voor het eerst de effectiviteit aan van dit middel, een aldosteron-receptor-antagonist. Het reduceert morbiditeit en mortaliteit onder patiënten na een acuut myocardinfarct die tevens kampen met hartfalen. Twee jaar eerder vonden we bij hartfalen ook een goed effect met een andere aldosteron-receptorantagonist, spironolacton.' De andere reden waarom het artikel vaak is aangehaald, is volgens Remme 'de vrij snelle en soms zeer onvoorzichtige toepassing van het middel bij patiënten met hartfalen.' 'Als je een aldosteron-antagonist samen met een ACE-remmer geeft, dan moet je dat voorzichtig doen: begin met een lage dosering en bouw die geleidelijk op, afhankelijk van de kaliumwaarden. Combinatie van beide middelen, hetgeen bij hartfalen altijd het geval is, kan immers leiden tot hyperkaliëmie. Helaas is dat niet meteen goed opgepakt; dokters zijn te enthousiast aan de slag gegaan.

Dat heeft weer geleid tot een reeks publicaties over ziekenhuisopnamen vanwege hyperkaliëmie, waarin wij stevast werden geciteerd.'

HARTFALEN

Remme kwalificeert het artikel op nummer 6 als 'een heel belangrijk stuk'. 'Het is de langst lopende studie (zes jaar) die ooit is uitgevoerd onder patiënten met hartfalen. Onderwerp was de directe vergelijking van twee bètablokkers: carvedilol (Carvedilol, Eucardic) en metoprolol (Lopresor, Selokeen). Sinds halverwege de jaren negentig weten we dat bètablokkers heel goed werken bij patiënten met hartfalen, mits je met een lage dosis begint en die langzaam opbouwt.' De middelen kregen in 2001 een prominente plaats in richtlijnen van de European Society of Cardiology. Remme, mede-opsteller van die richtlijnen: 'Bij mensen met hartfalen klasse II tot IV geldt: bètablokkers moeten. Vraag was wel welke van de drie: carvedilol, metoprolol of bisoprolol (Bisoprolol, Emcor)? De laatste twee werken vrij specifiek op bèta-1-adrenerge receptoren, terwijl carvedilol een veel bredere werking heeft. Het middel blokkeert de bèta-1-, bèta-2- en alfa-1-receptoren en het heeft daarnaast ook een antioxidatieve en een antiapoptotische werking. Reden waarom wij wilden aantonen dat carvedilol superieur is aan de andere middelen in termen van overleving en hospitalisatie., hetgeen met de studie in *The Lancet* ook is aangetoond. Carvedilol geeft een 17 procent betere overlevingskans dan metoprolol (20% voor cardiovasculaire sterfte). Het wordt

patiënten meer.' Sticares entameert doorgaans haar eigen onderzoek, maar voor financiële ondersteuning is sponsoring van de farmaceutische industrie noodzakelijk. Het instituut doet ook surveys onder publiek, huisartsen en specialisten om na te gaan hoe het met de bekendheid met hartfalen is gesteld. Remme: 'Het blijkt nog steeds een betrekkelijk onbekend ziektebeeld, terwijl 2 tot 3 procent van de bevolking aan hartfalen leidt.'

GLIVEC

De hoogste nieuwe binnenkomer is te vinden op de derde plaats. Ook dit artikel is in *The New England Journal of Medicine* verschenen en komt uit Rotterdam. Prof. Jan Cornelissen maakt deel uit van de stuurgroep van een multicentertrial waarin imatinib, beter bekend als Glivec, werd vergeleken met de gouden standaard van interferon-alfa (Roferon, Intron) bij patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML).

Het redactionele commentaar van destijds (Imatinib mesylate. The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia) is veelzeggend. Na 18 maanden is het bloedbeeld bij meer patiënten hersteld, en de behandeling wordt veel beter verdragen.

Onlangs publiceerde de internationale groep wetenschappers onder wie Cornelissen, de resultaten na vijf jaar. Vergelijking tussen beide patiëntgroepen is nauwelijks nog mogelijk. De patiënten mochten overstappen van de ene naar de andere onderzoekarm en deden dat massaal. De groep patiënten die interferon-alfa kreeg, werd gedecimeerd. Hoewel

'Binnenkort publiceren we ook dat carvedilol het risico op een myocardinfarct vermindert'

beter verdragen en leidt tot minder diabetes mellitus. Binnenkort publiceren we ook dat carvedilol het risico op een myocardinfarct duidelijk vermindert.'

Beide publicaties staan mede op naam van Sticares, volgens directeur Remme een 'redelijk uniek' research-instituut. 'Tot tien jaar geleden deden we kleinere fase-II- en begin fase-III-studies in het Zuiderziekenhuis in Rotterdam, waar ik toen nog werkte. Sindsdien heeft het instituut zich helemaal toegelegd op grote studies, vooral op het gebied van hartfalen. Ik concentreer me volledig op onderzoek en educatie, en zie geen

uit andere studies inmiddels duidelijk is dat imatinib ook een keerzijde heeft, het gaat bij een minderheid van de patiënten gepaard met verlies van de pompkracht van het hart, zijn ook na vijf jaar de resultaten opmerkelijk. Na correctie voor sterfte aan andere oorzaken of als gevolg van een beenmergtransplantatie, is de overleving na 60 maanden 95 procent.

GENTHERAPIE

Op plaats vier staat weer een bekende; de NEJM-publicatie met het teleurstellende nieuws dat bij een patiënt van de Utrechtse kinderarts en immunoloog

Nico Wulffraat leukemie was ontstaan, na een revolutionaire behandeling met genterapie van *severe combined immunodeficiency* (SCID), een zeldzame X-gebonden erfelijke aandoening die alleen bij jongetjes voorkomt.

Ook op de vijfde plaats staat een artikel uit NEJM, over de classificatie van aan baarmoederhalskanker gerelateerde typen van het humaan papillomavirus (HPV). Het Nederlandse aandeel in de studie is geleverd door de afdeling Pathologie van het VUMC.

Het onderzoek maakte duidelijk welke typen HPV een hoog en welke een laag risico op baarmoederhalskanker geven, licht hoogleraar pathologie Chris Meijer toe. 'De resultaten vormen de basis voor onderzoek naar de toepassing van HPV-screening. Die studie loopt momenteel. De eerste resultaten laten zien dat de sensitiviteit van de test voor screening op HPV boven de 95 procent ligt. Bij cytologie is die in Nederland zo'n 70 procent. Op de specificiteit lever je iets in. Die zakt van 98 naar 96 procent. Maar dat het de pakkans vergroot, is zeker. We zijn de resultaten nu aan het opschrijven. Ook dit wordt weer een toppublicatie. We mikken op een groot klinisch tijdschrift.'

BLOEDSTOLLEND

Het Hollands Glorie-overzicht bevat alleen onderzoek van louter Nederlandse origine. Harry Büller, hoogleraar vasculaire geneeskunde bij het AMC Amsterdam is coauteur van de studies op plaats een en vier in deze ranglijst. Dat het artikel over de toepassing van recombinant factor VII-a zo hoog staat, verbaast hem wel, maar is volgens hem toch goed te verklaren. 'Recombinant VII-a is uitgegroeid tot een universeel prohemostatisch geneesmiddel. Het wordt toegepast in allerlei situaties waar bloedingen optreden: in de traumatologie, bij grote buikoperaties, bij hersenbloedingen, bij het toepassen van antistollingsmiddelen. Ons artikel wordt, naar ik vermoed, opgevoerd als één van de goede studies waarin de effectiviteit van verschillende doses is aangetoond.'

Het andere stuk, een grootscheepse, wereldwijde studie naar de effectiviteit en veiligheid van dagelijkse fondaparinux-injecties (Arixtra) bij longembolie, uitgevoerd onder leiding van een volledig uit Nederlanders bestaand *writing committee*, is van een heel andere signatuur. Büller: 'De resultaten van dit onderzoek, het grootste ooit onder longemboliepatiënten gehouden, betekenen een enorme uitkomst voor klinici.

Aanvankelijk was het gebruikelijk deze patiënten gedurende vijf tot tien dagen intraveneus heparine te geven. Je moest daarbij de mate van ontstolling heel nauwkeurig controleren en op geleide daarvan de dosis aanpassen. Dat was een patiëntonvriendelijke en nogal arbeidsintensieve

JAMA was nooit een optie? 'Jawel, we hebben net een stuk gepubliceerd in JAMA over de diagnostiek van longembolieën. Dat blad is duidelijk in opmars. Een paar jaar geleden werd het door toponderzoekers nog gemeden. Of je kwam er terecht als je stuk door andere topbladen niet was

'De heparinepomp kon definitief in de wilgen worden gehangen'

manier om heparine te geven. Onze studie laat zien dat eenmaal per dag subcutaan een vaste dosis fondaparinux (afhankelijk van het lichaamsgewicht) zonder laboratoriummonitoring even effectief en veilig is. Daar zat een groot deel van de klinische wereld op te wachten: de heparinepomp kon definitief in de wilgen worden gehangen.'

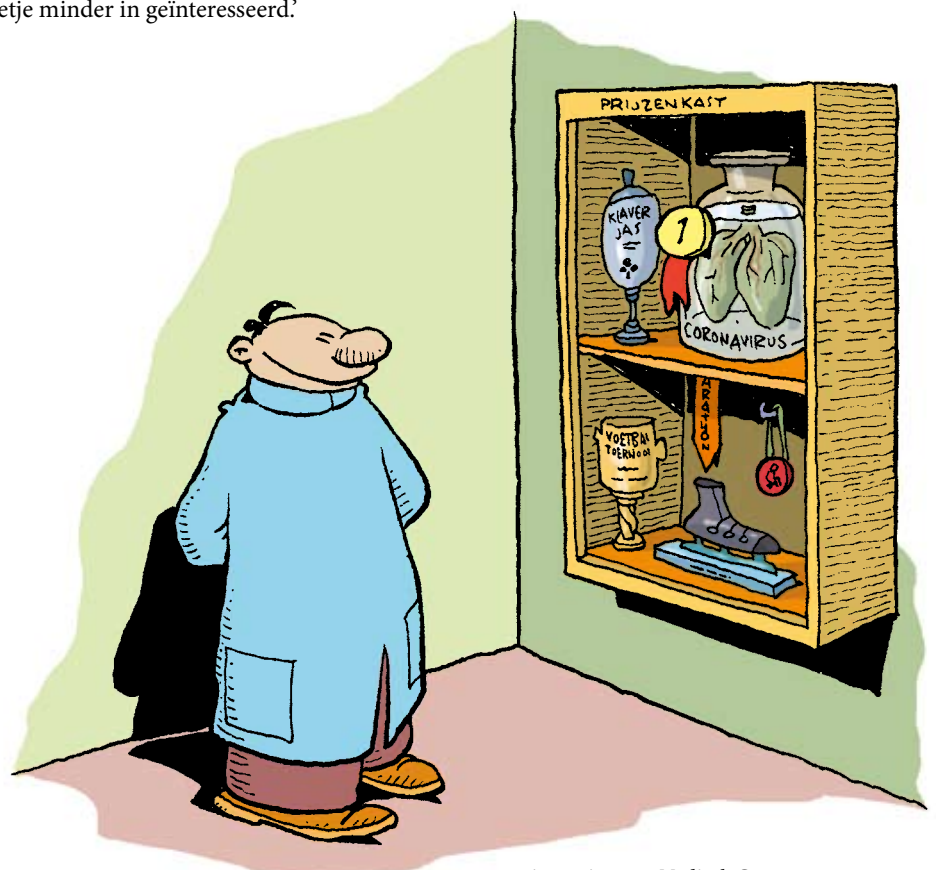
Het eerste artikel van Büller c.s. verscheen in *The Lancet*, het andere in NEJM. Waarom? Büller: 'Heeft onderzoek een grote klinische relevantie, dan ligt NEJM voor de hand. NEJM houdt van goed onderbouwde medische behandelingsdoorbraken; je zou kunnen zeggen, ze houden van 'de waarheid'. *The Lancet* is wat speelser, wat ondeugender en is meer geïnteresseerd in debat. Of een onderzoeksuitkomst de onomstotelijke waarheid is, daar zijn ze misschien een beetje minder in geïnteresseerd.'

geaccepteerd. Maar het heeft een heel grote lezerskring en inmiddels ook een uitstekend redactioneel beleid. Het begint NEJM enigszins naar de kroon te stijgen.'

ROBUUST

De tweede plaats in Hollands Glorie is voor onderzoekers van onder meer de afdeling Hematologie van het Erasmus MC. Zij toonden op basis van de genetische profielen van 286 patiënten met acute myeloïde leukemie aan dat de ziekte is onder te verdelen in zestien typen. Deze kennis biedt de basis voor snellere en specifieke diagnostiek.

Eerste auteur Peter Valk, hoofd van het moleculair diagnostisch laboratorium van de afdeling Hematologie van het >>



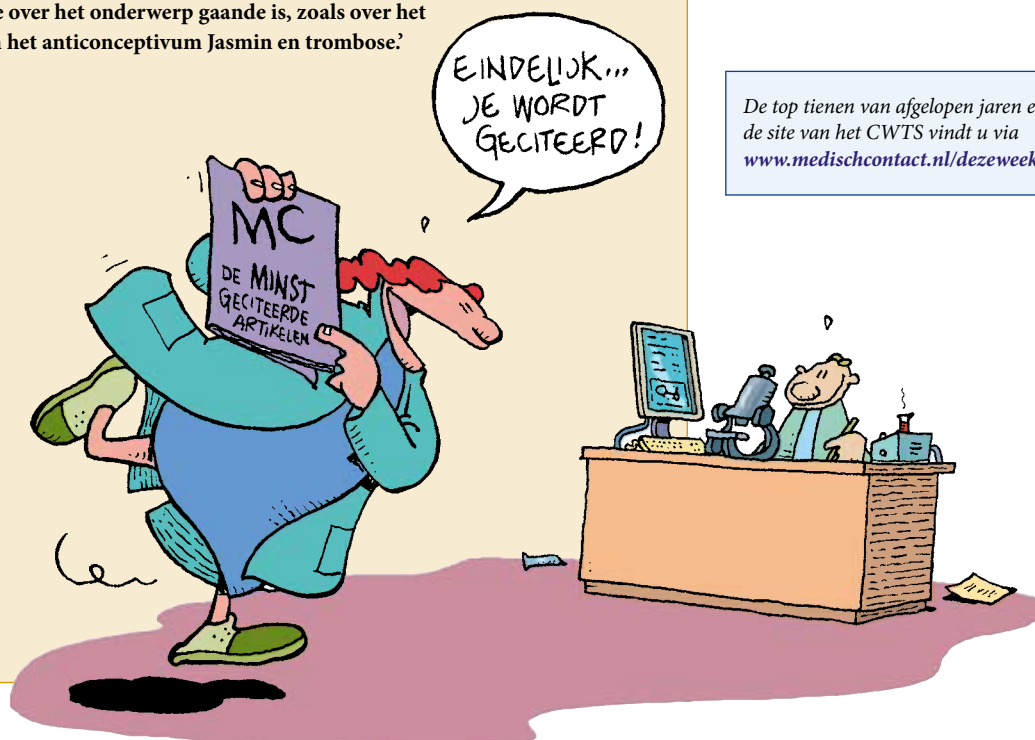
‘NIET ELK NUMMER IS EEN HIT’

Menig onderzoeker zal huiveren bij dit gegeven: in de database van het CWTS zijn over de periode 1980 tot 2006 uit allerlei wetenschapsgebieden 26 miljoen artikelen verzameld - waarvan 20 procent nog nooit is geciteerd.

Gelukkig vergaat het studies van Nederlandse medici doorgaans beter. In BMJ, JAMA, NEJM en The Lancet is hun impact zelfs bovengemiddeld, zegt CWTS-onderzoeker Thed van Leeuwen. ‘Nederlanders dragen dus bovenmodaal bij aan de groei van de boom der medische kennis. Bedenk daarbij dat de impact van deze bladen de laatste jaren is toegenomen. En dat de hoge impact door een relatief klein deel van de inhoud van het tijdschrift wordt bepaald.’

Toch komt het natuurlijk voor dat een artikel niet of nauwelijks wordt aangehaald. Eén van de studies die in de periode 2003-2005 geen enkele citatie opleverde, is van de Leidse epidemioloog Ton de Craen c.s. van de afdeling Ouderengeneeskunde van het LUMC.¹ Het betreft een artikel over de prevalentie van een aantal aandoeningen onder zeer oude mensen (BMJ 2003; 327: 131-2). De Craen ligt niet er wakker van: ‘The Rolling Stones zijn een wereldband, maar niet elk nummer was een wereldhit.’ Dat het artikel niet wordt aangehaald, is overigens best te begrijpen. Het stuk geeft, aldus De Craen, kwantitatieve informatie die waarschijnlijk eerder zijn weg zal vinden in overzichtsrapporten dan in wetenschappelijke publicaties.

Niet iedereen doet luchtig over nul citaties. Zo wilde één Nederlandse arts liever geen commentaar geven op het feit dat zijn publicatie in een topblad nimmer was aangehaald. Begrijpelijk: het zou de honorering van een belangrijke subsidieaanvraag voor vervolgonderzoek in gevaar kunnen brengen. Huisarts Eugène van Puijenbroek heeft ook een artikel met nul citaties op zijn naam. Hij is hoofd van de afdeling Analyse van Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Van Puijenbroek verwerkte een melding van een collega-huisarts over het optreden van epifysiolyse bij een meisje dat vanwege haar vervroegde puberteit leuproreline-injecties kreeg, tot een case report en stuurde het naar British Medical Journal (BMJ 2004; 328: 1353). Ook dat artikel is sinds de publicatie in juni 2004 nog niet aangehaald. ‘Over het algemeen publiceren we dergelijke gevalbeschrijvingen in bladen als Geneesmiddelenbulletin of British Journal of Clinical Pharmacology. Hier was echter sprake van een sterk signaal omdat epifysiolyse al eerder bij gelijksoortige middelen was beschreven. Insturen naar BMJ is hoger mikken. Het blad heeft een hogere impact. Hoewel dat nu niet echt naar voren komt’, lacht Van Puijenbroek. ‘Een kwalitatief goede casusbeschrijving is als een goede wijn. Die behoeft rijping.’ Net als De Craen vindt ook hij het niet heel verrassend dat zijn artikel nog niet is geciteerd. ‘Het betreft een zeer zeldzame aandoening. Bovendien is het geen randomised controlled trial. Een casus krijgt meer aandacht als het gaat om een frequent optredende bijwerking die nog niet eerder is gezien, zoals destijds hoesten bij het gebruik van ACE-remmers. Of als er al een discussie over het onderwerp gaande is, zoals over het verband tussen het anticonceptivum Jasmin en trombose.’



<< Erasmus MC, wist destijds dat het onderzoek veel aandacht zou krijgen. ‘Het is klinisch onderzoek met nieuwe technologie. En het was robuust genoeg om het naar The New England Journal of Medicine te sturen. Dat is toch het meest prestigieuze klinische blad.’

‘Na onze publicatie zijn over de hele wereld wetenschappers met de door ons gepubliceerde data aan de slag gegaan’, vervolgt Valk. ‘Dat verklaart natuurlijk ook het aantal citaties. Zelf hebben we het onderzoek voortgezet met meer patiënten en met een nieuwe chip met meer genen.’

Hoewel Valk stelt dat het onderzoek vooralsnog vooral veel wetenschappelijke waarde heeft en nog geen directe gevolgen voor de klinische praktijk, is hij ervan overtuigd dat het behandelen van patiënten met AML op basis van hun genetisch profiel de toekomst heeft. ‘Inmiddels hebben we een bedrijf opgericht, Skyline Diagnostics, om de diagnostiek van onder meer acute myeloïde leukemie verder te ontwikkelen. Van patiënten met een specifieke genetische afwijking in de vorm van een translocatie weten we goeddeels de prognose. De cytogenetica is echter ingewikkeld en kan alleen door specialisten op dit gebied worden uitgevoerd. Met een chip is dat eenvoudiger. Van patiënten bij wie de prognose momenteel nog niet is te voorspellen met cytogenetica, kunnen we door gebruikmaking van de nieuwe technologieën de prognose wellicht wel in kaart brengen.’ ■

De top tien van afgelopen jaren en de site van het CWTS vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.