



03 Onderzoek naar tremor bij Parkinson met fMRI



06 Verbetert ceftriaxon na beroerte de uitkomst?



09 Frank-Erik de Leeuw: beoordeling TIA's kan sneller



12 Minister Schippers reikt Galenusprijzen uit



13 Delirium op de IC verdient meer aandacht

03 Minder hoofdpijn door gebruik niet-snijdende naald

04 Immunomodulerende therapie MS geen gevaar ongeboren vrucht

07 Controversiële zaken onder de aandacht tijdens ESC 2011

11 Migraine: beperkingen van het twee uur pijnvrij-model

10 12 13 Korte berichten

04 Proefschrift behandelt erfelijke vorm frontotemporale dementie

05 Test bepaalt SMN-eiwit in leukocyten

10 IHS Berlijn 2011: "Bridging the wall of pain"

14 Serie 'kwaliteit en kosten': Pieter Vos RvZ

15 Agenda

## Redactioneel

# Regels zijn regels

Vaak worden we geconfronteerd met de opmerking 'regels zijn regels'. Mijn eerste opmerkelijke confrontatie was tijdens mijn assistentschap neurologie, nog voor het *stroke service*-tijdperk. Op de afdeling lag een Hindoestaanse vrouw met een forse hemiparese ten gevolge van een herseninfarct. De vrouw zou naar een verpleeghuis gaan maar haar 7 dochters (allen werkzaam in de verpleging) hadden liever dat ze naar huis kwam. Mevrouw lag op een antidecubitus bed welke gemakkelijk in haar woonkamer kon worden geplaatst. Mijn supervisor ging in overleg met haar ziektekostenverzekeraar. Helaas, hun regels stelden dat een antidecubitus bed niet werd vergoed. Op de opmerking van mijn supervisor dat het verzorgingsstehuis de maatschappij veel meer geld zou kosten, werd geantwoord 'maar dat is een ander potje en regels zijn regels'.

Het OIR kent ook duidelijk haar 'regels zijn regels'. Onlangs zag ik een mevrouw voor een rijbewijskeuring. Van tevoren had zij

het OIR gebeld, omdat deze een achterstand in het verwerken van keuringen heeft. Mevrouw werd verteld dat zij vanwege de achterstand de keuring maar twee maanden eerder moest ondergaan. U raadt het al, nadien kreeg ze een brief dat ze twee maanden te vroeg was gekeurd en derhalve geen rijbevoegdheid kreeg toegekend. Ik belde met de medisch adviseur van het OIR, die mij vertelde: 'tja, het is nooit goed; hebben we een achterstand dan klagen de mensen, maar werken we op tijd dan is het ook niet goed'. Mijn verhaal over het eerdere advies aan mevrouw werd weggewuifd met het mij bekende 'regels zijn regels en dan moet het maar opnieuw'. De keuring heb ik opnieuw gedaan (zonder kosten voor de patiënte) en ze rijdt inmiddels weer rond in haar auto. Tja, regels zijn regels.

\*OIR: Overheid Instelling die zich bezig houdt met Rijbewijskeuringen; u weet wel welke instantie ik bedoel.

*Dr. J.S.P. van den Berg, neuroloog en lid wetenschappelijke adviesraad NNI*

# Multidisciplinaire aanpak van migraine

**Dr. G.M. Terwindt is bioloog én neuroloog en speurt in het Leids Universitair Medisch Centrum al vele jaren naar de (genetische) oorzaken van migraine. Ook wil ze begrijpen waarom migraine-aanvallen bij ongeveer een kwart van de mensen chronisch worden. Ze vermoedt daarbij een relatie met depressie en overmatig gebruik van pijnstillers. "De leukste uitdaging in dergelijk onderzoek is om over de schutting van je vakgebied te kijken en in gesprek te komen met andere disciplines."**

Vrijwel iedereen krijgt wel één keer in het leven een aanval van bonkende, eenzijdige hoofdpijn gepaard met misselijkheid en overgevoeligheid voor licht en geluid. Migrainepatiënten hebben dergelijke pijnaanvallen echter zeer regelmatig. Bij één derde van de patiënten wordt dit voorafgegaan door zogeheten auraverschijnselen: het zien van lichtflitsen, diplopie, onregelmatigheden in het gezichtsveld en tintelingen die zich door de arm verplaatsen, het schoudergebied overslaan en eindigen rond de mond. Ook komt men soms moeilijk op woorden. Bij hemiplegische migraine domineren die auraverschijnselen en is er tevens sprake van tijdelijke halfzijdige spierzwakte of verlamming, voornamelijk in de extremiteten. Een dergelijke migraineaanval kan dagen duren en zelfs gepaard gaan met bewustzijnsvermindering, tot coma aan toe.

## Polarisatiegolf

In haar werkkamer op de afdeling Neurologie van het LUMC legt dr. Gisela Terwindt uit wat er in het brein gebeurt. "Het onderliggende mechanisme van aura's is het al lang geleden beschreven fenomeen Cortical Spreading Depression, een polarisatiegolf die zich van achter naar voren door de cortex verplaatst, waarna neuro-



Dr. G.M. Terwindt, neuroloog LUMC, Leiden

nen even niet meer functioneren. Bij auragerelateerde migraine lijkt de drempel voor het ontstaan van CSD's te zijn verlaagd. We willen het moleculaire mechanisme hiervan doorgronden en middelen

vinden om die drempel profylactisch te verhogen. Bovendien willen we begrijpen waarom bij ongeveer een kwart van de patiënten de aanvallen chronisch worden. Het

*lees verder op pagina 2 ►*

## European Stroke Conference 2011

Ruim 3000 geïnteresseerden uit 85 landen namen eind mei deel aan 's werelds grootste congres op het gebied van beroerte. Bezoekers hadden de mogelijkheid om 1200 lezingen en posterpresentaties bij te wonen. In deze uitgave een samenvatting met aandacht voor controversiële zaken, zoals de relatie tussen omgeving en beroerte; beroerte op jonge leeftijd; en het stellen van de diagnose TIA. Lees een beknopt verslag op pagina 7 en 8.

◀ *vervolg van pagina 1, Multidisciplinaire aanpak van migraine*

gaat om een zeer ernstige aandoening: patiënten met chronische migraine hebben minstens 15 dagen per maand hoofdpijn!"

### Ontstekingspijn

Wordt die pijn nu primair veroorzaakt door vaatverwijdingen in het hersenvlies of door ontstekingsreacties? Volgens Terwindt leidt deze vraag tijdens migrainecongressen altijd tot de boeiendste

in haar laatste jaar van het Atheneum in Heemstede duidelijk werd dat zij geneeskunde wilde gaan studeren, mocht zij tijdens een practicum aspirine maken. "Apetrots kwam ik thuis met een petrischaaltje vervuld aspirinepoeder." Dat ze twee keer werd uitgeloot voor de studie beschouwt ze achteraf als een zegen. "Tijdens mijn biologiestudie heb ik het onderzoeksvak geleerd. Bijvoor-

rologie op de afdeling van prof. dr. Michel Ferrari. Ik was vooral geïnteresseerd in neurogenetica en Ferrari bood een promotieonderzoek aan op het gebied van hemiplegische migraine, in samenwerking met prof. dr. Rune Frants van de afdeling Humane Genetica." Onderzoek naar familiale migraine en het opsporen van de verantwoordelijke genen stond nog in de kinderschoenen en in 1996 waren zij de eersten met een publicatie over het migrainegen. "Een concurrerende Franse groep deed onderzoek naar CADASIL, een syndroom waarbij één derde van deze patiënten lijdt aan migraine met auraverschijnselen. Ze hadden aanwijzingen dat het CADASIL-gen op chromosoom 19 moest zitten. Zelf hadden we onze kaarten gezet op chromosoom 5. Dat bleek een doodlopend spoor en daarom zijn we verder gegaan met chromosoom 19. Toen we als eersten dat gen lokaliseerden waren de Fransen niet blij. Uiteindelijk ontdekten Italianen ook een gen en werd – in samenwerking met onze groep – in Duitsland een gen ontdekt." Deze genen bleken allemaal te coderen voor iontransporters. Het netto-effect van een defect in deze membraaneiwitten is een verhoogde concentratie van glutamaat in de synapsspleet, met als gevolg verhoogde exciteerbaarheid van neuronen.

### Depressie

In 1998 promoveerde Terwindt bij Ferrari en Frants op het onderwerp 'Clinical genetics of migraine' en vervolgde zij haar opleiding tot neuroloog. Ze werd staf lid van de afdeling Neurologie van het LUMC en in 2006 hoofd van de polikliniek neurologie en de hoofdpijn-polikliniek. Ook raakte ze betrokken bij diverse (inter)nationale en multidisciplinaire onderzoeksprojecten. Zo kreeg ze een Clinical Fellowship van de NWO voor genetisch onderzoek van migraine en depressie, een samenwerkingsproject met de afdelingen Genetica van het LUMC en het Erasmus MC, waar men genetisch onderzoek doet bij een populatie inwoners van de Noord-Brabantse gemeente Rucphen. Terwindt: "Dit genetisch isolaat maakt het mogelijk te kijken naar de erfelijke samenhang tussen migraine en depressie. Het tegelijk voorkomen van migraine en depressie is twee à drie keer hoger dan men zou verwachten op

## LUMINA

LUMINA staat voor 'Leiden University medical centre Migraine Neuro Analysis programme'. Doel van dit project is via een website informatie te geven over migraine in het algemeen en het Leidse onderzoek in het bijzonder. Terwindt: "Onze belangrijkste drijfveer is echter om proefpersonen te werven. Het systeem is gebaseerd op het PROMISE-programma: men beantwoordt op het scherm een aantal vragen en, afhankelijk van de antwoorden, krijgt men steeds weer nieuwe vragenlijsten voorgeschoteld. Aanvankelijk waren we beducht mensen hiermee te overbelasten, maar men reageerde enthousiast. Uiteindelijk komt dan ook de vraag over onderzoeksparticipatie. Voor het genetisch onderzoek krijgt men een pakketje bloedbuisjes opgestuurd met de vraag zich door de huisarts te laten prikken. Deze benadering bleek uitermate succesvol; er hebben zich al ruim 5000 personen aangemeld! Het biedt ook enorme mogelijkheden voor epidemiologie. Zo onderzoeken we samen met prof. dr. Frans Zitman de relatie met depressie en met dr. Gert-Jan Lammers en prof. dr. Eus van Someren (VUmc) de relatie met slaapstoornissen."

basis van de prevalentie van beide aandoeningen. Die onderliggende kwetsbaarheid lijkt deels genetisch bepaald en zou te maken kunnen hebben met defecte ionkanalen, maar bijvoorbeeld ook met afwijkingen van het serotonerge systeem. Wij zijn ook van plan om in een internationaal samenwerkingsverband een genomwijde

weer samen met depressie. Ik heb vorig jaar van NWO een Vidi-subsidie gekregen om die trias te ontrafelen. Mensen met chronische migraine met en zonder depressie willen we laten afkicken van medicijnen. Met behulp van MRI van het brein willen we nagaan in hoeverre veranderingen zijn opgetreden. De vraag is of –

### Wordt men depressief als gevolg van chronificatie of maakt depressie mensen gevoeliger?

associatie(GWA)-analyse te doen bij grote populaties migraine- en depressiepatiënten." Samen met Ferrari en klinisch geneticus dr. Arn van den Maagdenberg vormt Terwindt het onderzoeksteam van het project LUMINA (*kader LUMINA*), waarin het LUMC migrainepatiënten in het hele land oproept zich voor klinische en genetische studies te melden.

### Afkicken van pijnstillers

Een opmerkelijke bevinding is dat er een verband lijkt te bestaan tussen het vóórkomen van depressie en de chronificatie van migraineaanvallen. Wordt men depressief als gevolg van chronificatie of maakt depressie mensen gevoeliger voor migraineaanvallen? Terwindt: "Daarnaast is er ook nog de factor medicatieovergebruik. Migraineaanvallen gaan vaak gepaard met veel medicatie en overmatig medicatie hangt

indien er verschillen detecteerbaar zijn – tussen mensen met en zonder chronische migraine, die veranderingen ook omkeerbaar zijn. Het aardige van dit onderzoek is dat je ook in muizenmodellen kunt nagaan wat bijvoorbeeld het effect is van chronische medicatie en het onttrekken daarvan op geïnduceerde CSD."

Dr. J.-H. van Dierendonck, wetenschapsjournalist



## Patiënten met chronische migraine hebben minstens 15 dagen per maand hoofdpijn

discussies. "Triptanen zijn specifieke antimigrainemiddelen en werken zowel vaatvernauwend als ontstekingsremmend. Lang dacht men dat beide effecten van belang zijn, maar er is nu een nieuwe groep veelbelovende middelen in de pijplijn, CGRP-antagonisten, die in de hersenvliezen ontstekingsremmend werken, maar *niet* vaatvernauwend – overigens goed nieuws voor migrainepatiënten met hart- en vaatziekten of hoge bloeddruk. Daarnaast hebben sommige mensen baat bij profylactische middelen: bloeddrukverlagers als bètablokkers of Atacand® of anti-epileptica als Depakine® en Topamax®. Geen van allen zijn specifiek voor migraine ontwikkeld en zijn helaas vaak matig effectief. Een goede profylactische behandeling zou echt goud waard zijn!"

### Biologiestudie

Terwindt heeft altijd grote interesse gehad in life sciences. Toen

beeld dat je je nooit moet laten misleiden door vooronderstellingen, altijd onbevooroordeeld je proeven moet ingaan." Ze herinnert zich hoe ze tijdens een cursus diermorfologie moest onderzoeken of kuikens flexibeler nekwerfels hebben dan volwassen kippen. "We filmde daartoe hun foeragegedrag en omdat die kuikens tijdens het pikken steeds door hun pootjes zakten, tilden we ze voorzichtig op. Achteraf bleken ze juist door hun knieën te zakken om te compenseren voor een nog weinig flexibele nek!"

### Migrainegen

Na twee jaar stapte Terwindt als nog over naar geneeskunde, om in de wachttijd van haar co-schappen de studie biologie te voltooien. Haar afstudeeropdracht vervulde ze bij de groep van prof. dr. Gert-Jan van Ommen omtrent de genetica van de ziekte van Duchenne. "Toen ik daarna mijn co-schappen ging lopen, koos ik voor neu-

## CHA-poli

In 2007 heeft Terwindt samen met klinisch geneticus dr. Saskia Lesnik Oberstein en psycholoog dr. Lucienne van der Meer de voor Nederland unieke polikliniek voor cerebrale hereditaire angiopathieën (CHA-poli) opgericht. Deze richt zich op drie zeldzame en onbehandelbare vaataandoeningen, waarvan de laatste twee gepaard gaan met migraine: HCHWA-D ('Katwijkse ziekte'), CADASIL en RVCL. Jaarlijks ontvangen zij circa 100 nieuwe patiënten, die voorlichting krijgen over erfelijkheidsaspecten, het beloop van de ziekten en het bestrijden van symptomen. Terwindt: "Het gaat bij deze syndromen om drie verschillende genen, die elk een andere aanpak vragen. Ze kunnen worden beschouwd als een model voor veel vaker voorkomende ziekten zoals migraine, herseninfarcten en dementie, waarbij een samenspel van verschillende genen en omgevingsfactoren leidt tot de aandoening."

Onderzoek naar tremor bij parkinsonpatiënten met behulp van functionele MRI

# Tremor: mysterieus symptoom van Parkinson

James Parkinson ontdekte in 1817 een nieuwe aandoening die werd gekenmerkt door traagheid en tremor. Bescheiden gaf hij deze ziekte de beschrijvende naam 'paralysis agitans'. De Parijse neuroloog Jean-Martin Charcot merkte echter in 1876 op dat een op de vier patiënten nooit trilt, en wijzigde daarom de naam in Ziekte van Parkinson. Tremor is altijd één van de meest mysterieuze symptomen van Parkinson gebleven. Rick Helmich maakte gebruik van functionele MRI om parkinsonpatiënten met en zonder tremor te vergelijken. Op 24 mei jl. promoveerde hij cum laude op dit onderzoek.

Het mysterie rondom tremor is grotendeels gebaseerd op twee vragen. Ten eerste is onbekend welke hersengebieden tremor produceren, en ten tweede is onduidelijk waarom parkinsonpatiënten met tremor een betere klinische prognose hebben dan parkinsonpatiënten zonder tremor. Helmich heeft voor zijn onderzoek parkinsonpatiënten met en zonder tremor met behulp van functionele MRI vergeleken. Hierbij werd de doorbloeding van de hersenen gemeten, terwijl een proefpersoon in de scanner een taak uitvoert. Zo was Helmich in staat te onderzoeken welke hersengebieden betrokken zijn bij het uitvoeren van die taak, en hoe de activiteit in die hersengebieden verschilt tussen groepen.

## Twee hersencircuits

Het is bekend dat bij de ziekte van Parkinson dopamineproducerende neuronen afsterven, wat resulteert in ernstige dopaminetekorten in de basale ganglia. Helmich vond dat tremordominante parkinsonpatiënten minder dopamine hadden dan tremorloze parkinsonpatiënten in een specifiek deel van de basale

ganglia, namelijk het pallidum. Het pallidum werd bovendien kortdurend actief aan het begin van iedere tremorepisode. De activiteit in andere hersengebieden – maar niet in de basale ganglia – was gerelateerd aan de mate van tremor: cerebellum, thalamus en motore schors waren actiever wanneer de tremor heviger was. Bij tremordominante Parkinson was dit netwerk bovendien in verhoogde mate gekoppeld (functionele connectiviteit) aan het pallidum. Dit suggereert dat tremor wordt geproduceerd door twee hersencircuits: de basale ganglia zetten de tremor aan en het thalamocerebellaire netwerk bepaalt de mate van de tremor (vergelijkbaar met een lichtdimmer). Dit verklaart waarom diepe hersenstimulatie in zowel de thalamus als in de basale ganglia (zoals pallidum of STN) de tremor kan behandelen. Bovendien zou het tot nieuwe therapieën kunnen leiden, te denken aan diepe hersenstimulatie die alleen bij het begin van tremorepisodes het pallidum 'uitzet'.

## Gunstige effecten

Helmich heeft tevens onderzocht of parkinsonpatiënten met en zon-

der tremor verschillende hersengebieden gebruiken tijdens willekeurige bewegingen. Om dit in de scanner te kunnen onderzoeken, is gebruikgemaakt van motorische verbeelding. Daarbij stellen patiënten zich voor een beweging te maken. Tijdens motorische verbeelding lieten tremordominante parkinsonpatiënten meer activiteit zien in hersengebieden die proprioceptieve informatie verwerken dan parkinsonpatiënten zonder tremor. Deze uitkomst zou kunnen worden verklaard doordat de tremor een hersengebied 'bezet' houdt dat normaal gesproken dit soort prikkels remt (de thalamus). Verrassend genoeg maakten parkinsonpatiënten met tremor minder fouten dan de groep zonder tremor. Het lijkt er op dat tremor – hoewel een vervelend neurologisch symptoom – een positief effect zou kunnen hebben op het maken van bewegingen.

## Proprioceptieve input

Bij de ziekte van Parkinson leidt dopaminegebrek in het pallidum tot tremor. De aanwezigheid van tremor kan echter gunstige effecten hebben op het brein, bijvoorbeeld doordat extra proprioceptieve input wordt gegenereerd. Dit zou deels kunnen verklaren waarom tremordominante patiënten een betere klinische prognose hebben dan patiënten zonder tremor.

## De promotie

Dr. Rick Helmich promoveerde op 24 mei 2011 cum laude aan de Radboud Universiteit te Nijmegen. Zijn proefschrift is getiteld 'Cerebral reorganization in Parkinson's disease'. Promotor was prof. dr. Bas Bloem (UMC St Radboud). Als copromotor trad op dr. Ivan Toni (Donders Centre for Cognitive Neuroimaging). Het proefschrift is voor download beschikbaar via [www.rickhelmich.com](http://www.rickhelmich.com).

Dr. R. Helmich



Dr. Rick Helmich, aios neurologie, UMC St Radboud in Nijmegen

## Minder hoofdpijn door niet-snijdende naald

Door een niet-snijdende naald te gebruiken bij lumbaalpuncties kan mogelijk het aantal ongewenste voorvallen en bijbehorende kosten worden verminderd. Dit schrijven Amerikaanse onderzoekers in het tijdschrift *Neurology*.

Het optreden van hoofdpijn na een lumbaalpunctie is een bekende, relatief frequent voorkomende complicatie. Onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van een snijdende naald meer kans op hoofdpijn geeft. In de richtlijnen van de *American Academy of Neurology* wordt daarom het gebruik van een niet-snijdende naald aanbevolen.

Om te bepalen hoe vaak hoofdpijn na een lumbaalpunctie optreedt bij het gebruik van een standaard snijdende naald, hebben Amerikaanse artsen retrospectief een databaseonderzoek uitgevoerd. De gegevens van patiënten tussen januari 2004 en december 2005 werden geanalyseerd. Bij alle procedures was gebruikgemaakt van een standaardnaald (20-gauge naald met een scherpe snijdende punt). Uit de database bleek dat 274 patiënten een lumbaalpunctie hadden ondergaan, waarvan 38 (14%) hoofdpijn ontwikkelden na de punctie. Rugpijn werd bij drie patiënten gerapporteerd. Om de hoofdpijn te bestrijden werd bij 11 (29%) patiënten intraveneuze

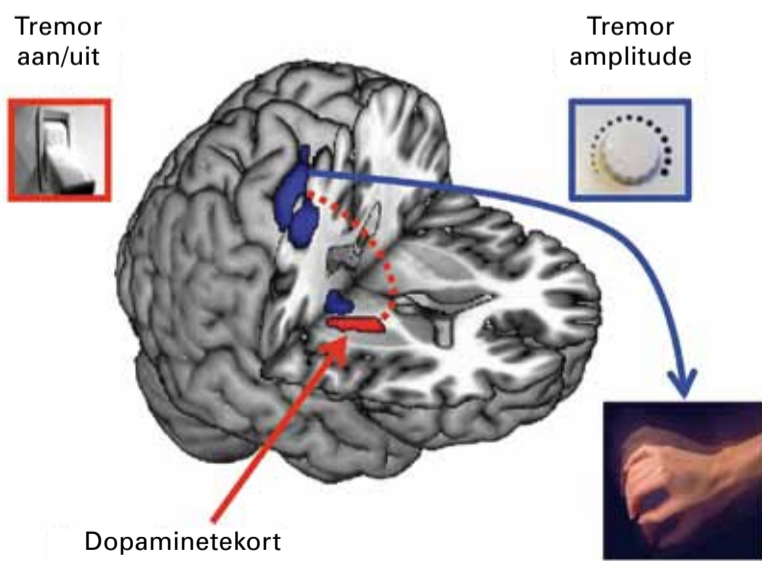
coffeïne toegediend en bij 7 (18%) patiënten epidurale bloedpleisters aangebracht. Twaalf patiënten werden vanwege hun klachten opgenomen gedurende een totaal van 18 dagen, het merendeel (17 dagen) wegens hoofdpijn.

In een kostenanalyse werden de kosten van de verschillende typen naalden, behandelingen voor complicaties en ziekenhuisopnames meegenomen. Aangenomen werd dat bij het gebruik van een niet-snijdende naald hoofdpijn in 4% van de gevallen voorkomt. Hoewel de niet-snijdende naald duurder is, bleek het gebruik ervan een aanzienlijke kostenbesparing te leveren. Door de vermindering van het aantal dure complicaties van 14% naar 4%, kan per patiënt \$73 worden bespaard. Op jaarbasis kan hierdoor circa \$20.000 worden bespaard, aldus de onderzoekers.

Dakka Y, Warra N, Albadareen RJ, et al. Headache rate and cost of care following lumbar puncture at a single tertiary care hospital. *Neurology*. 2011;77:71-4.



## Tremor wordt geproduceerd door twee netwerken



Parkinsonpatiënten met tremor hadden relatief veel dopamineverlies in het pallidum (rood). Het pallidum laat hierdoor afwijkende activiteit zien, waardoor de tremor wordt 'aangezet' (zoals bij een lichtschaakelaar). De tremor wordt geproduceerd door een ander netwerk bestaande uit thalamus, cerebellum en motore schors (blauw). Dit netwerk bepaalt de uitslag van de tremor (zoals een lichtdimmer).

# Zwangerschap en immunomodulerende therapie

**Multiple Sclerose (MS) treft veelal jonge volwassenen, waarbij zowel mannen als vrouwen in een reproductieve fase van hun leven zijn. Vanaf de jaren 90 van de vorige eeuw zijn voor de behandeling van MS immunomodulerende therapieën ter beschikking gekomen (zoals interferon- $\beta$  la/lb, glatirameeracetaat en natalizumap). De bijwerkingen van deze middelen zijn mild, vaak lokaal en niet systemisch. Een uitzondering hierop vormt natalizumap, waarbij een kans van 8:1000 bestaat op progressieve multifocale leukencefalopathieën (PML).**

Door de vele jaren ervaring met de genoemde middelen en het feit dat deze veelvuldig worden toegepast in de fase waarin MS-patiënten gezinsuitbreiding willen plannen, is het niet ondenkbaar dat zwangerschap is opgetreden tijdens of vlak na het stoppen van immunomodulerende therapieën. Recente prospectieve studies – onder meer uit Denemarken en Duitsland (Sandberg-Wollheim en Gold) – hebben telkens opnieuw aangetoond dat patiënten die al dan niet per ongeluk zijn doorgegaan met immunomodulerende therapie tijdens zwanger-

schap of poging tot opwekken van zwangerschap, geen kinderen hebben gekregen met teratogene afwijkingen die zouden kunnen worden verklaard door immunomodulerende behandelingen. Wel lijkt bij langdurig doorgaan van immunomodulatie tijdens zwangerschap een iets verhoogde kans te bestaan op spontane abortus in het eerste trimester van de zwangerschap, evenals het krijgen van een kind met een verlaagd geboortegewicht ten opzichte van gemiddeld. Deze studies bewijzen dat het door-

behandelen van bovengenoemde therapieën bij zowel mannen als vrouwen met kindwens géén gevaar biedt voor de ongeboren vrucht, hetgeen mogelijk een geruststellende gedachte is. De praktische consequentie is dat mannen met MS die zwangerschap willen opwekken feitelijk niet hoeven te stoppen met hun immunomodulerende therapie. Bij vrouwen die zwanger worden tijdens immunomodulerende therapie moet omwille van absolute veiligheid worden overwogen om voornoemde therapieën te staken. Dit temeer omdat zwangerschap zelf een beschermend effect heeft op

relapses bij MS. Mocht er sprake zijn van een ernstige actieve vorm van MS, dan kan worden overwogen om alle genoemde medicatie – inclusief natalizumap – door te zetten. Dit staat echter niet in de IB-tekst van alle genoemde middelen.

Amato MP, Portaccio E, Chezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-B exposure in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 2010;75:1794-802.

Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Stam Moraga M, et al. Pregnancy outcomes in Multiple Sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a Therapy. *Multiple Sclerosis Journal*, januari 2011.

Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis Journal*, mei 2011.

Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog  
 Amphibia ziekenhuis Breda



## Frontotemporale dementie: klinische, genetische en

**Frontotemporale dementie (FTD) is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende dementie voor het 65<sup>e</sup> levensjaar. FTD is een klinisch, genetisch en pathologisch heterogene ziekte en is onderdeel van een clinicopathologisch spectrum dat frontotemporale lobaire degeneratie (FTLD) wordt genoemd. De erfelijke vorm van FTD stond centraal in het proefschrift van Harro Seelaar (Erasmus MC).**

FTD wordt klinisch onderverdeeld in de 'behavioural variant' van FTD (bvFTD) en twee taalvarianten, semantische dementie en progressieve niet-vloeiende afasie. Tevens ontwikkelt 5-15% van de FTD-patiënten motor neuron disease (FTD-MND). Familiaire FTD wordt grotendeels verklaard door mutaties in het *microtubuli associated protein tau* (*MAPT*) of *Progranuline* (*GRN*)-gen. Desondanks zijn er verschillende fami-

lies bekend waarbij het genetisch defect nog niet bekend is. FTD bleek pathologisch te onderscheiden tussen patiënten met tau-positieve inclusies of met ubiquitine-positieve inclusies. In 2006 werd het TDP-43-eiwit als belangrijkste bestandsdeel van deze ubiquitine-inclusies ontdekt. Bij een klein deel was echter niet TDP-43, maar het FUS-eiwit het belangrijkste bestandsdeel van deze inclusies. Het doel van Seelaars

proefschrift was het beschrijven en bepalen van de relatie tussen de klinische presentatie, de genetica en pathologische kenmerken van FTD, waarbij de nadruk lag op de erfelijke vorm van FTD.

### Genetica

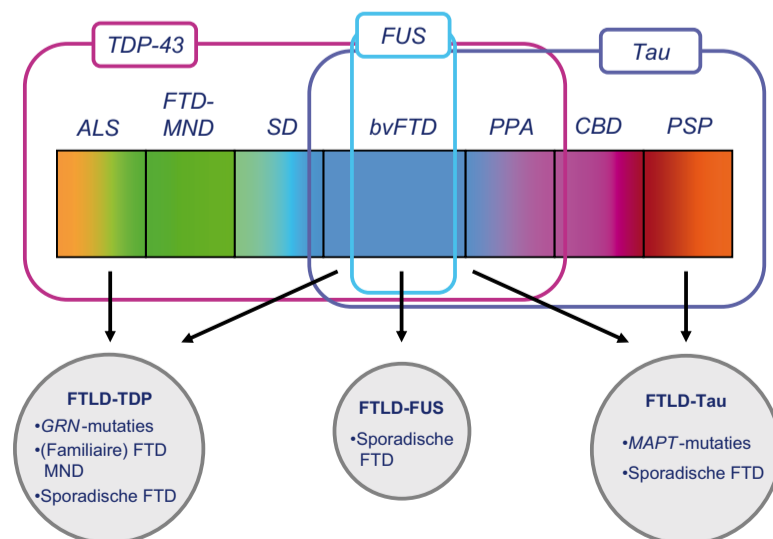
In de jaren 90 van de vorige eeuw werden mutaties gevonden in het *MAPT*-gen, gevolgd door de ontdekking van mutaties in het *GRN*-gen in 2006. Mutaties in het *GRN*-gen werden ook gevonden in drie Nederlandse families, waarbij de aanvangsleeftijd van de ziekte intrafamiliaal varieerde tussen de 45 en 79 jaar. Het FTD-cohort dat Seelaar bestudeerde bestond uit 364 patiënten. Gekeken werd hoeveel patiënten een autosomaal dominant overervingspatroon hadden. Tevens werd de frequentie van de bekende gendefecten bepaald.

Een autosomaal overervingspatroon kwam voor bij 27% van alle FTD-patiënten, van wie 11% een *MAPT*-mutatie had, 6% een *GRN*-mutatie en 10% werd gezien met een onbekend genetisch defect. In het Rotterdamse onderzoek ging de aandacht vooral uit naar

deze laatste groep. Een deel van deze groep patiënten had bvFTD, waarbij de aangedane familieleden ook FTD of dementie hadden. Het andere deel had bvFTD of FTD-MND, waarbij familieleden FTD of MND hadden. Bij de familiale FTD-MND wordt door verschillende groepen linkage met chromosoom 9 gevonden. Het gendefect is tot op heden nog niet ontdekt.

### Pathologie

Van 70 patiënten was hersenweefsel beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Op basis van de recente ontwikkelingen heeft Seelaar deze breinen onderzocht op de aanwezigheid van het tau-, TDP-43 en FUS-eiwit. 32 breinen toonden tau-pathologie, 33 TDP-43-pathologie en 4 FUS-pathologie. Wanneer werd gekeken naar de erfelijke vorm van FTD, hadden alle patiënten met *MAPT*-mutaties tau-pathologie bij neuropathologisch onderzoek, terwijl alle patiënten met *GRN*-mutaties TDP-43-pathologie lieten zien. Tevens lieten alle patiënten met de erfelijke vorm van FTD met onbekend genetisch defect ook TDP-



FTLD-spectrum

# Maternale imprinting onvolledig bij myoclonus dystonie

**Bij myoclonus dystonie lijkt er – in tegenstelling tot de gangbare gedachte – geen sprake te zijn van strikte maternale imprinting. Dit hebben Nederlandse onderzoekers aangetoond door middel van functionele MRI (fMRI). De resultaten van het UMC St Radboud zijn recent gepubliceerd in *Archives of Neurology*.**

Myoclonus dystonie is een bewegingsstoornis die autosomaal dominant overerft. De ziekte wordt gekenmerkt door schokken en dystone bewegingen of houdingen. In veel gevallen wordt de ziekte veroorzaakt door een mutatie in het gen (*DYT11*) dat voor het membraaneiwit epsilon-sarcoglycaan (SGCE) codeert. Bij de overerving van de ziekte speelt het geslacht van de ouder een belangrijke rol. In het algemeen ontwikkelen enkel patiënten die het gemuteerde gen van hun vader hebben geërfd klachten. Het lijkt er bij deze ziekte dus op dat het van de moeder geërfd gen inactief wordt gemaakt, een fenomeen dat maternale imprinting wordt genoemd.

## Functionele MRI

In het Nijmeegse onderzoek werd bekeken of deze aanname eigenlijk wel klopt. Met behulp van fMRI werd de hersenactiviteit vergeleken tussen acht klinisch aangedane *DYT11*-mutatiedragers die het gen van hun vader hadden overgeërfd met acht *DYT11*-mutatiedragers die het gen via de moeder hadden overgeërfd. Van de deelnemers in de maternale overervingsgroep waren vier volledig asymptomatisch. Bij de overige vier liet uitgebreid neurologisch onderzoek zeer geringe tekenen van dystonie zien. Elf gezonde deelnemers zonder de mutatie dienden als controle. Hersenactiviteit werd gemeten tij-

dens het uitvoeren van een motorische taak ('fingertapping').

## Activatiepatroon

Ten opzichte van de gezonde controles lieten deelnemers met de paternaal overgeërfd *DYT11*-mutatie hyperreactiviteit zien in de secundaire somatosensorische cortex aan de contralaterale zijde. Bij de deelnemers met de maternaal overgeërfd *DYT11*-mutatie werd ten opzichte van de gezonde controles hyperreactiviteit in het supplementaire motorgebied en ipsilaterale cerebellum gezien. Vervolgens werden de veranderingen in het zogenaamde 'blood oxygen level-dependent' gebaseerd con-

trast (gemeten in het rechter cerebellum, de rechter premotor cortex, de linker secundaire somatosensorische cortex, en de linker insula) vergeleken tussen de verschillende groepen. Deelnemers met maternaal overgeërfd *DYT11*-mutaties lieten consequent intermediaire activatiepatronen zien: bij alle bestudeerde gebieden zat het activatiepatroon van deelnemers met maternale overerving tussen de activatiepatronen van deelnemers met paternale overerving en gezonde controles in. Er werd geen verschil gezien door de deelnemers met maternale overerving en geringe neurologische symptomen te excluderen.

## Onvolledige imprinting

De huidige observaties laten zien dat bij myoclonus dystonie er geen sprake is van volledige maternale imprinting. Ondanks de afwezigheid van evidente symptomen, liet fMRI bij *DYT11*-mutatiedragers die het gen via de moeder hebben geërfd toch milde functionele hersenafwijkingen zien. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de ervaringen in de praktijk.

Beukers RJ, Foncke EM, van der Meer JN, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of incomplete maternal imprinting in myoclonus-dystonia. *Arch Neurol*. 2011;68:802-5.



## pathologische heterogeniteit

43-pathologie zien. Opvallend was de klinische gelijkenis van de vier patiënten met FUS-pathologie, die zich allen presenteerden met bvFTD, jonge aanvangsleeftijd (< 40 jaar), sporadische vorm en caudatusatrofie op MRI. Deze vier klinische kenmerken tezamen blijken een goede voorspeller voor onderliggende FUS-pathologie.

## Toekomst

Het voorspellen van de onderliggende pathologie zal belangrijk worden indien in de toekomst therapeutische opties beschikbaar komen, aangezien therapieën hoogstwaarschijnlijk eiwitspecifiek zullen zijn. In familiale FTD is de onderliggende pathologie goed voorspelbaar, maar bij de helft van de FTD-patiënten is er sprake van een sporadische vorm waarbij de pathologie niet goed is te voorspellen. Het ontwikkelen van nieuwe biomarkers (CSF, serum, imaging) zullen in de toekomst hieraan bijdragen. Momenteel is nog onduidelijk hoe mutaties in het *GRN*-gen leiden tot accumulatie van het TDP-43-eiwit. Identificatie van nieuwe genetische defecten of – voornamelijk in de families met linkage op chromosoom 9 – nieuwe genetische risicofactoren zullen bijdragen aan het begrijpen van de pathofysiologie van het TDP-43-



Dr. Harro Seelaar vervolgt momenteel zijn studie geneeskunde en loopt co-schappen

eiwit in erfelijke en mogelijk ook de sporadische vorm van FTD.

## De promotie

Dr. H. Seelaar is op 23 maart 2011 gepromoveerd aan de Erasmus Universiteit op zijn proefschrift '*Frontotemporal dementia: clinical, genetic and pathological heterogeneity*'. Promotores waren prof. dr. P.A.E. Sil-

levis Smit (Erasmus MC) en prof. dr. P. Heutink (VUmc). Als copromotor trad op dr. J.C. van Swieten (Erasmus MC). Het proefschrift is voor download beschikbaar via [repub.eur.nl](http://repub.eur.nl)

Dr. H. Seelaar



## Test bepaalt SMN-eiwit in leukocyten

**Nederlandse onderzoekers hebben een methode ontwikkeld om kleine hoeveelheden SMN-eiwit in het bloed te bepalen. Deze meting kan worden toegepast om de effecten van nieuwe experimentele behandelingen voor spinale musculaire atrofie (SMA) te vervolgen.**

SMA is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door een homozygote deletie van het *SMN1*-gen. Voor de productie van het SMN-eiwit zijn SMA-patiënten volledig afhankelijk van het *SMN2*-gen, dat echter maar zeer geringe hoeveelheden SMN-eiwit produceert. In celkweken van patiënten met SMA is aangetoond dat experimentele behandeling met valproïnezuur *SMN* mRNA en SMN-eiwit expressie kan opreguleren.

## ELISA

Het bepalen van de hoeveelheid SMN-eiwit in kleine hoeveelheden bloed kan een goede methode zijn om de effectiviteit van deze behandeling bij patiënten te kunnen vervolgen en te beoordelen of de behandeling wel of niet aanslaat. Met dit doel heeft dr. Sanne Piepers van het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen in Utrecht in samenwerking met onderzoekers van het AMC Amsterdam en UMC Groningen een ELISA-test ontwikkeld om het SMN-eiwit te kunnen meten

in leukocyten. Zes patiënten met SMA type 2 of 3 werden vervolgens gedurende vier maanden behandeld met valproïnezuur. Het effect van de behandeling op de SMN-eiwitexpressie werd gemeten door middel van de nieuwe ELISA-test. De ELISA bleek in staat om kleine hoeveelheden en kleine veranderingen in de concentratie van SMN-eiwit in leukocyten te bepalen. Bij vijf van de zes patiënten werd een verhoogde SMN-expressie gevonden na behandeling ten opzichte van baseline ( $p < 0,05$ ). Ondanks deze significante toename in SMN-eiwitexpressie werd geen terugkeer naar normaalwaarden gezien. De onderzoekers concluderen dat de nieuwe – specifiek voor SMN-eiwit – ELISA-test een waardevolle techniek is om de effectiviteit van experimentele behandelingen bij patiënten met SMA te bepalen.

Piepers S, Cobben JM, Soudar P, et al. Quantification of SMN protein in leukocytes from spinal muscular atrophy patients: effects of treatment with valproic acid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:850-2.



## Groot landelijk onderzoek naar preventieve antibioticatoediening

# Verbetert ceftriaxon na beroerte de uitkomst?

Ongeveer een op de drie patiënten loopt in de eerste dagen na het doormaken van een beroerte een infectie op. Het krijgen van een infectie is een onafhankelijke voorspeller voor een slechtere klinische uitkomst. Een groot landelijk multicentrisch onderzoek – gestart vanuit het AMC – onderzoekt het effect van preventieve behandeling met antibiotica op de functionele uitkomst na een beroerte.

Infecties vormen een van de belangrijkste complicaties in de acute fase na een beroerte. Een beroerte verhoogt het risico op infectie op verschillende manieren. Als eerste geeft de beroerte klinische uitvalsverschijnselen, zoals een slikstoornis of een verlaagd bewustzijn, waardoor aspiratie optreedt en vervolgens een pneumonie kan ontstaan. Daarnaast draagt ook het gebruik van invasieve procedures, zoals intubatie of

Het voorkomen van deze infecties zou daarom potentieel de klinische uitkomst van patiënten met een beroerte kunnen verbeteren.

### Ceftriaxon

Eerdere gerandomiseerde trials naar preventieve antibiotica bij patiënten met een beroerte gaven geen uitsluitend over het effect op de functionele uitkomst. Deze studies verschilden aanzienlijk in studiepopulatie, de gebruikte definities

het preventief geven van antibiotica zinvol is, is een grote trial met functionele uitkomst nodig.

Met dit doel is in 2010 vanuit het AMC de Preventive Antibiotics in Stroke Study, kortweg PASS, gestart. De PASS is een landelijke multicenter trial volgens het PROBE-design: prospectief, gerandomiseerd, openlabel, met een geblindeerd eindpunt. De studie onderzoekt het effect van preventief toedienen van het antibioticum ceftriaxon op de functionele uitkomst na drie maanden. In totaal zullen 3200 volwassen patiënten met beroerte worden gerandomiseerd voor standaardzorg of standaardzorg met ceftriaxon. Gezien de grootte van de studie is gekozen voor een pragmatische opzet: alle patiënten in de acute fase van een beroerte kunnen deelnemen; in de 'case record-formulieren' worden algemeen bekende gegevens gevraagd, en naast de toediening van ceftriaxon zijn er geen extra handelingen bovenop de standaardzorg.



Willeke Westendorp en Jan-Dirk Vermeij, arts-onderzoekers PASS

### Eerdere trials gaven geen uitsluitend over het effect op de functionele uitkomst

katheterisatie, bij aan het infectierisico. Ten slotte blijken patiënten na een beroerte een verminderde werking van het immuunsysteem te hebben, een fenomeen genaamd 'immundepressie'. Infecties zijn – onafhankelijk van de ernst van de beroerte of de leeftijd – voorspeller voor een ongunstige uitkomst.

voor infectie en het type antibioticum. Bovendien waren de studies niet groot genoeg om een eventueel effect aan te tonen. Door de data van deze verschillende studies samen te analyseren, werd wel aangetoond dat preventief antibioticagebruik het aantal infecties vermindert. Echter, om zeker te weten of

Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS)			
<b>Hoofdonderzoekers</b>	Dr. D. van de Beek, dr. P.J. Nederkoorn		
<b>Arts-onderzoekers</b>	Drs. J-D. Vermeij, drs. W.F. Westendorp		
<b>Trialverpleegkundigen</b>	I.J. Hooijenga MSC, A.G. de Jong		
<b>Studiegroep</b>	Prof. dr. R.J. de Haan, dr. M.G.W. Dijkgraaf, prof. dr. J.M. Prins, prof. dr. L. Spanjaard, prof. dr. T. van de Poll, prof. dr. D.W.J. Dippel, drs. F.H. Vermeij		
<b>Data Safety Monitoring Board</b>	Prof. dr. G.J. Hankey, prof. dr. M.J.M. Bonten, prof. dr. A. Algra		
	www.passamc.nl, e-mail: pass@amc.nl		
Deelnemende centra & lokale onderzoekers			
Albert Schweitzer Ziekenhuis	Dr. H. Kerkhoff	MC Haaglanden	Dr. K. Jellema
AMC	Dr. D. van de Beek, dr. P.J. Nederkoorn	Medisch Centrum Alkmaar	Dr. R. Ten Houten
Amphia Ziekenhuis	Dr. M.J.M. Remmers	OLVG	Dr. J.L.W. Bosboom
Amstelland Ziekenhuis	Dr. D.S.M. Molenaar	Orbis Medisch Centrum	Dr. N.P. van Orshoven
Atrium Medisch Centrum	Drs. A. Schreuder	Radboud Ziekenhuis	Dr. E. van Dijk
BovenIJ Ziekenhuis	Drs. M. Janmaat	Rijnstate Ziekenhuis	Dr. S.E. Vermeer
Bronovo Ziekenhuis	Dr. S.M. van Manschot	Sint Franciscus Gasthuis	Drs. F.H. Vermeij
Catharina Ziekenhuis	Dr. M.C. De Rijk	Slotervaart Ziekenhuis	Dr. V.I.H. Kwa
Erasmus Medisch Centrum	Dr. D.W.J. Dippel	UMC Utrecht	Dr. H.B. van der Worp
HAGA Ziekenhuis	Dr. S.F.T.M. de Bruijn	VUmc	Dr. M.C. Visser
Kennemer Gasthuis	Dr. M. Weisfelt	Zaans Medisch Centrum	Dr. R.M. van den Berg - Vos
Martini Ziekenhuis	Drs. E.S. Schut	Westfriesgasthuis	Drs. T.C. van der Ree

### Nieuwe centra

De PASS heeft in een jaar tijd een enorme groei doorgemaakt. Op 4 juli 2010 werd in het AMC de eerste patiënt geïncludeerd. In de daaropvolgende maanden werden de eerste perifere centra bezocht om te praten over deelname. Vanaf oktober 2010 waren de lokale toetsingen afgerond en zijn de eerste PASS-patiënten in deze centra geïncludeerd. Hierna is het inclusieaantal snel opgelopen: van 1 tot 2 inclusies per week in het begin, naar 7-10 inclusies per week bij deelname van de eerste perifere centra, tot een huidig inclusieaantal van 17-20 patiënten per week. Op dit moment werken 18 Nederlandse ziekenhuizen mee aan de PASS: 7 academische en 11 perifere centra. Daarnaast vindt in 6 centra de lokale toetsing plaats en worden er vanuit het AMC nog altijd nieuwe centra benaderd. Ook kunnen centra zelf contact opnemen voor het inwinnen van informatie of het plannen van een PASS-presentatie op locatie.

### Immundepressie

Nu de trial goed begint te lopen, worden de eerste substudies gestart. Zo wordt gekeken naar resistentievorming binnen de PASS-studiepopulatie, en wordt het fenomeen 'immundepressie' nader onderzocht. De twee arts-onderzoekers van de PASS, Willeke Westendorp en Jan-Dirk Vermeij, hebben beiden hun eigen deelonderzoeken. Jan-Dirk Vermeij richt zich vooral op preklinisch onderzoek. Momenteel is hij – onder meer met hulp van het academisch ziekenhuis van Barcelona – bezig met het opzetten van een nieuw stroke-model wat zal worden gebruikt om het fenomeen immundepressie beter in kaart te brengen. Tevens voert hij experimenten uit naar immundepressie bij hersentrauma.

Willeke Westendorp zal de immundepressie bij patiënten gaan bestuderen. Door bij een deel van de PASS-patiënten op verschillende tijdstippen bloed af te nemen, kan worden onderzocht welke markers zijn geassocieerd met het krijgen van infecties. Daarnaast doet zij onderzoek naar resistentievorming

binnen de PASS-studiepopulatie. Er wordt hierbij in het bijzonder gelet op bacteriën die het enzym *Extended-Spectrum-Beta-Lactamase* (ESBL) kunnen aanmaken en hierdoor resistent worden voor ceftriaxon.

### Zijlijnstudies

Met het huidige wekelijkse inclusieaantal zal de PASS circa drie tot vier jaar duren. Gezien de grootte van de studie en de demografische verspreiding van de deelnemende centra over het hele land, zal de PASS een uitgebreide database opleveren van waaruit verschillende nieuwe onderzoeksvragen kunnen worden beantwoord. De actieve houding van de lokale onderzoekers hebben al tot vele ideeën voor nieuwe zijlijnstudies geleid. Door de grootte van de studie, de uitgebreide database en het samenwerkingskarakter binnen de deelnemende centra zal, naast beantwoording van de primaire onderzoeksvraag, een groot deel van neurovasculair Nederland baat hebben bij de PASS.

Mw. drs. W.F. Westendorp en drs. J-D. Vermeij, PASS



# Highlights European Stroke Conference 2011

Van 24 tot en met 27 mei werd in Hamburg de 20<sup>e</sup> European Stroke Conference (ESC) gehouden. De ESC is wereldwijd de grootste bijeenkomst over beroerte. Tijdens de bijeenkomst kon men meer dan 1200 wetenschappelijke lezingen en posterpresentaties bijwonen. Ruim 3000 geïnteresseerden uit meer dan 85 landen namen deel aan dit congres. Voor het eerst werden academische symposia georganiseerd met het doel controversiële zaken op het terrein van beroerte te bespreken, zoals de relatie tussen omgeving (weer, luchtvervuiling) en beroerte; beroerte op jonge leeftijd; en het stellen van de diagnose TIA.

## Stellen diagnose TIA

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende definities gehanteerd om te bepalen of er sprake is van een TIA. Een voorbeeld is de NIH-definitie, die stelt dat de meeste TIA's 2 tot 15 minuten duren. Een Portugese definitie daarentegen, meent dat er geen sprake is van een TIA indien de uitval korter duurt dan 15 minuten. Sinds 2002 staat in de definities dat een TIA geen weefselbeschadiging mag geven. Echter, MRI-onderzoek toont in een aanzienlijk deel van de TIA's afwijkingen, vooral wanneer binnen één week DWI-opnames worden gemaakt. Het symposium sloot af met de mededeling dat zal worden getracht één nieuwe Europese TIA-definitie te maken.

## Jonge leeftijd

De SIFAP (Stroke in Young Fabry Patients) is een Europese registerstudie die de mogelijke relatie tussen de ziekte van Fabry en beroerte of TIA op jonge leeftijd onderzoekt. Patiënten in de leeftijd 18 tot 55 jaar met een intracerebrale bloeding, herseninfarct of TIA kwamen in aanmerking voor opname in het register. Uiteindelijk werden 5024 patiënten (59% mannen en 41% vrouwen) geregistreerd; 3547 patiënten met een her-

seninfarct, 1191 met een intracerebrale bloeding en 286 met een TIA. De SIFAP is hiermee de grootste registratie van jonge patiënten met een beroerte en geeft veel informatie over beroerte op jonge leeftijd. De oorzaak van het herseninfarct volgens de TOAST-criteria was atherosclerose bij 18,7%, cardiale emboliebron bij 16,7%, smalle vessel disease bij 13,5% en overige oorzaken 17,8% (waarbij cervicale arteriële dissectie van de halsvaten het meest voorkwam). Bij 33,4% werd ondanks uitgebreide aanvullende diagnostiek geen oorzaak gevonden. Verder is gekeken naar het voorkomen van de vasculaire risicofactoren zoals hypertensie (47%), hyperlipidemie (34%), diabetes mellitus (10%), roken (41%) en een positieve familieanamnese voor cardiovasculaire (41%) of cerebrovasculaire aandoeningen (37%).

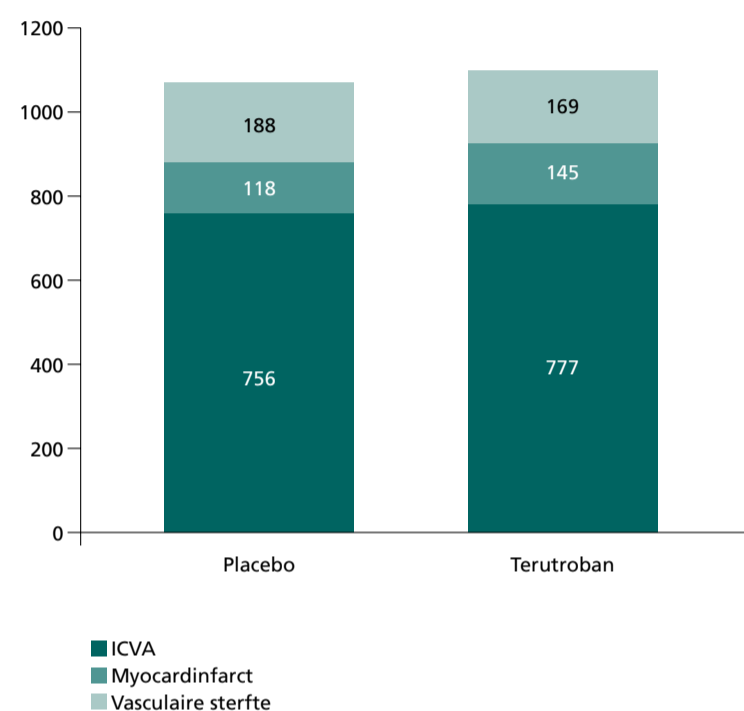
De vasculaire risicofactoren namen toe met de leeftijd en waren vooral zichtbaar bij mannen. Atherosclerose als oorzaak van het herseninfarct nam eveneens toe met de leeftijd; in de leeftijdsgroep 18-24 jaar was dit 1,9 versus 24,9% in de leeftijdsgroep 45-55 jaar.

Bij 2806 patiënten is MRI-onderzoek verricht. Hieruit bleek dat naarmate patiënten ouder waren

er minder herseninfarcten in het achterste stroomgebied aanwezig waren, maar meer lacunaire infarcten. Oude (silent) herseninfarcten werden gezien bij 13,2% in de leeftijdsgroep 18-24 jaar en zelfs bij 33,5% in de groep 45-55 jaar. De onderzoekers geven als mogelijke verklaring voor het hoge percentage oude herseninfarcten, dat jonge mensen klachten van uitval negeren omdat ze denken op hun leeftijd geen herseninfarct te kunnen krijgen.

## Ziekte van Fabry

De ziekte van Fabry is een geslachtsgebonden stofwisselingsziekte veroorzaakt door een deficiëntie van  $\alpha$ -galactosidase A. De geschatte prevalentie is 1:4500 tot 1:12.000 in de algemene bevolking. Van tevoren werd gesteld dat 0,5 tot 1,0% van de jonge patiënten met een beroerte de ziekte van Fabry zou hebben. Tot voor kort leek geen behandeling voor de ziekte van Fabry mogelijk, maar de laatste tijd zijn er ontwikkelingen met betrekking tot enzymtherapie, substraatdeprivatie, beenmergtransplantatie en mogelijk genterapie. Hierdoor is het belang om de ziekte in een vroege fase te diagnosticeren toegenomen (tabel 1).



Figuur 1. Primaire eindpunten in terutrobangroep (n = 9556) en placebo (n = 9554)

In de SIFAP-studie werd de ziekte van Fabry waargenomen bij 0,84% van de TIA's, 0,74% van de hersenbloedingen en bij 0,95% van de herseninfarcten. Bij 50% van de mannen en 38% van de vrouwen had een beroerte plaatsgevonden voordat de diagnose ziekte van Fabry werd vastgesteld. Een opvallend gegeven uit de aanvullende diagnostiek was dat bij patiënten met de ziekte van Fabry de diameter van de art. basillaris significant groter was in vergelijking met patiënten die geen ziekte van Fabry hadden.

## Nieuwe plaatjesremmer?

In Hamburg werden de resultaten van de PERFORM-studie gepresenteerd. Deze dubbelblinde gerandomiseerde studie vergelijkt de beschermende werking van een selectieve tromboxaanprostaglandine receptorantagonist terutroban (30 mg per dag) met aspirine (100 mg per dag) op het voorkomen van cerebrale en cardiovasculaire ischemische gebeurtenissen bij patiënten met een niet-cardio-embolische cerebrale ischemische

gebeurtenis (figuur 1). De gedachte is dat een aantal patiënten die aspirine krijgen aspirineresistent zijn en hierdoor mogelijk wel baat hebben bij een andere plaatjesremmer (terutroban). Het betrof een grote internationale studie in 46 landen met deelname van 802 ziekenhuizen. In zowel de terutroban- als de aspirinegroep had 90% een herseninfarct en 10% een TIA als kwalificerende gebeurtenis. In de terutrobangroep waren 9562 patiënten geïncludeerd en tegenover 9558 patiënten in de aspirinegroep. De gemiddelde vervolgperiode was 28,3 maanden. De studie werd eerder gestopt, omdat bij een tussenanalyse bleek dat het onwaarschijnlijk zou zijn dat terutroban het op de eindpunten beter zou doen dan aspirine. Het primaire eindpunt, combinatie van (niet) fataal herseninfarct, (niet) fataal myocardinfarct en overige vasculaire sterfte (uitgesloten sterfte door bloedingen), werd bereikt bij 1091 (11%) patiënten die terutroban kregen en bij 1062 (11%) patiënten die op

lees verder op pagina 8 ►

Tabel 1. Klinische kenmerken ziekte van Fabry

Perifeer zenuwstelsel	perifere neuropathie
Centraal zenuwstelsel	beroerte/TIA, epilepsie, cognitieve/psychiatrische klachten, wittestofafwijkingen
Overige organen	vertigo, gehoorverlies, tinnitus, cornea verticillata, cataract

Tabel 2. Primaire eindpunten na 6 maanden.

	Candesartan (n = 1017)	Placebo (n = 1012)	HR/OR (95% BI)	P-waarde
Vasculaire sterfte, (niet) fataal myocardinfarct, (niet) fatale beroerte	120 (12%)	111 (11%)	1,09 (0,84-1,41)	0,52
Goede functionele status/ mRS = 0-1	465 (45,7%)	509 (50%)	1,17 / 1,00-1,38	0,048

Tabel 3. Optreden van aantal primaire eindpunten per 100 patiënten/jaar.

	Rivaroxaban	Warfarine	HR (95% BI)	P-waarde
Ingestelde behandeling	1,70	2,15	0,79 (0,65-0,95)	0,015
Intention to treat (ITT)	2,12	2,42	0,88 (0,74-1,03)	0,117

◀ *vervolg van pagina 7, Highlights European Stroke Conference 2011*

aspirine waren gezet. Dit was geen statistisch significant verschil (hazard ratio 1,02; 95% BI 0,94-1,12). Ook op de secundaire eindpunten en subgroepanalyse was er geen statistisch significant verschil zichtbaar tussen de patiënten op terutroban of aspirine. Gezien de veiligheid was er slechts een kleine toename van niet-ernstige bloedingen in de terutrobangroep in vergelijking met de aspirinegroep: 12 versus 11% (HR 1,11; 95% BI 1,02-1,21). De conclusie van de onderzoekers was dat aspirine de gouden standaard trombocytenaggregatieremmer blijft wat betreft secundaire preventie in cerebrale ischemische gebeurtenissen.

**Cerebrale autoregulatie**

Moet in de acute fase van een herseninfarct een hoge bloeddruk worden behandeld? Normaal is er een cerebrale autoregulatie die zorgt dat de cerebrale perfusie constant blijft. Onduidelijk is of in de acute fase de autoregulatie nog wel werkt. Een hoge bloeddruk kan hersenoedeem en hersenbloedingen geven; de IST-studie toonde een relatie met hoge bloeddruk in de acute fase en slechte uitkomst (sterfte). Echter, verlagen van de bloeddruk kan leiden tot een vermindering van de cerebrale perfusie met als gevolg het groter worden van het herseninfarct.

In 2003 werd de ACCESS-studie (Stroke 2003;34:1699-703) gepubliceerd, waar bij 342 patiënten met een herseninfarct de bloeddruk in de acute fase werd verlaagd met candesartan, een angiotensine receptorblokker. Na 12 maanden

was. Primaire eindpunten waren combinatie van vasculaire sterfte, (niet) fatale myocardinfarct, (niet) fatale beroerte tijdens eerste 6 maanden en de functionele status (mRS) na 6 maanden (tabel 2). De studie werd voortijdig gestopt, omdat de inclusie traag verliep en er geen financiële ondersteuning meer was. De gemiddelde bloeddruk – zowel diastolisch als systolisch – was gedurende de eerste 7 dagen statistisch significant lager in de candesartangroep ( $p < 0,001$ ). Na 6 maanden was er op de primaire eindpunten geen verschil tussen patiënten behandeld met candesartan of placebo; ook waren met subgroepanalyse geen statistisch significante verschillen zichtbaar. De conclusie luidde dat er momenteel geen reden is om in de acute fase van het herseninfarct de bloeddruk te verlagen met een angiotensinereceptorblokker; het is mogelijk zelfs schadelijk (zie mRS 0-1 na 6 maanden).

**Nieuwe antitrombotica**

Boezemfibrilleren (BF) is een hartritmestoornis die vooral bij ouderen een oorzaak van beroerte kan zijn. Warfarine is een effectief medicijn voor het voorkomen van beroerte bij patiënten met BF. Er zijn echter enkele nadelen, zoals de regelmatige controle van de INR. Rivaroxaban is een orale directe factor-Xa blokker. ROCKET AF, een dubbelblinde gerandomiseerde studie, onderzocht of 20 mg rivaroxaban per dag gelijk (non-inferior) of zelfs beter (superior) is dan warfarine (INR tussen 2,0-3,0) op de preventieve werking

patiënten een TIA of beroerte in de voorgeschiedenis. Op grond van de gegeven behandeling werkte rivaroxaban beter dan warfarine wat betreft het voorkomen van primaire eindpunten; rivaroxaban gaf een relatieve risico reductie van 21% (tabel 3). Echter, op grond van ITT was rivaroxaban niet beter, maar wel gelijk aan warfarine. Verder leek rivaroxaban meer bescher-

ming te geven aan patiënten die geen TIA of beroerte in de voorgeschiedenis hadden. Er waren minder intracraniale bloedingen en sterfte door bloedingen in de rivaroxabangroep, maar er waren meer patiënten die in verband met bloedingen een bloedtransfusie nodig hadden in deze groep. Een aantal studies (RE-LY en AVERROES) zijn bekend waarin

andere nieuwe antitrombotica zijn onderzocht. Deze nieuwe medicijnen lijken een aanwinst te zijn wat betreft het voorkomen van nieuwe trombo-embolische gebeurtenissen in patiënten met BF. Meer onderzoek is gewenst.

Dr. J.S.P. van den Berg, neuroloog  
Isala kliniek Zwolle



**De conclusie was dat aspirine de gouden standaard trombocytenaggregatieremmer blijft**

waren er minder recidief vasculaire gebeurtenissen en sterfte (OR 0,48; BI 95% 0,25-0,90) in de candesartangroep in vergelijking met placebo.

In de SCAST-studie kregen patiënten met een herseninfarct met systolische bloeddruk onder de 140 mmHg gedurende de eerste 4 dagen na het ontstaan candesartan (n = 1017) of placebo (n = 1012). De candesartan werd gegeven volgens een vast schema waarbij de medicatie werd verhoogd indien de systolische bloeddruk boven de 120 mmHg kwam of er een klinische noodzaak

en veiligheid bij patiënten met BF die een verhoogd risico op beroerte hebben. Het primaire eindpunt bestond uit alle beroerten en systemische embolische gebeurtenissen die niet plaatsvonden in de hersenen. Verder werd gekeken naar het optreden van ernstige bloedingen en de klinisch relevante niet-ernstige bloedingen. In de groep behandeld met rivaroxaban werden 7081 patiënten geïncludeerd en in de warfarinegroep 7090. De gemiddelde vervolgperiode was 707 dagen. In zowel de rivaroxaban- (n = 3894) als de warfarinegroep (n = 3899) had 55% van de

# Reminyl

## Hou de mooie jaren langer vast\*

\* Raskind M. et al. Arch Neurol 2004; 61: 252-256  
Feldman H. et al. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 24(5): 479-488

© Janssen-Cilag B.V. 01-2011, 5110



Janssen-Cilag B.V.



## Deel 3 bijzondere neurologische afdelingen: TIA Service rond de klok

# Beoordeling TIA's moet sneller

Mei vorig jaar opende de afdeling Neurologie van het St Radboud in Nijmegen de 24-uurs TIA Service. Mensen getroffen door een TIA kunnen hier 24 uur per dag en 7 dagen per week terecht voor diagnose en behandeling. Een belangrijke service om een TIA tijdig te signaleren en nieuwe herseninfarcten te voorkomen, vindt vasculair neuroloog dr. Frank-Erik de Leeuw. Kritische tongen beweren echter dat de service slechts een gevoel van schijnveiligheid opwekt en dat de reguliere polikliniek volstaat.

De landelijke richtlijn stelt dat een patiënt na een TIA binnen drie dagen moet worden gezien. Frank-Erik de Leeuw heeft zich de afgelopen jaren verbaasd over deze afspraak binnen zijn beroepsgroep. Zijns inziens zou de diagnostiek en behandeling bij TIA-patiënten sneller kunnen plaatsvinden. "Daar ligt een prachtige parallel met instabiele angina pectoris, die je als een TIA van het hart zou kunnen beschouwen. Geen cardioloog die het acceptabel vindt zo'n patiënt pas na drie dagen te zien."

## ABCD<sup>2</sup>-score

De Leeuw haalt meerdere trials aan om zijn standpunt kracht bij te zetten. Deze concluderen dat indien een herseninfarct volgt op een TIA, dit vaak binnen drie dagen gebeurt. "Waarom zou je met deze kennis een termijn van drie wachtdagen aanvaardbaar vinden?", stelt De Leeuw retorisch. "De trials hebben aangetoond dat het aanbieden van een 24-uurs service buitengewoon effectief is en kostenbesparend werkt." De TIA Service kan het beste worden gezien als een

op de eerste hulp. De standaard-onderzoeken kunnen hier tijdens de dienst plaatsvinden.

## Logistiek

TIA Service rond de klok valt op staat bij een goede logistiek. De Leeuw: "We hebben in huis afspraken gemaakt met betrokken specialisten, zoals de radioloog, cardioloog en vaatchirurg. Voordeel van een groot centrum is dat alle expertise 24/7 in huis is; allen komen standaard in consult, ook in het weekend." Vaatchirurgische ingrepen kunnen wachten, hoewel het wel prettig is de vaatchirurg al in het weekend te kunnen informeren zodat dit niet hoeft te wachten tot de eerstvolgende vaatbespreking, merkt De Leeuw op. "Dit zijn handelingen die de procedure een stuk versnellen." Als bijkomend voordeel noemt De Leeuw de continuïteit van dit subspecialisme. "Als vasculair neurologen beoordelen we dag in dag uit TIA's. We bouwen een enorme expertise op om de juiste symptomen te herkennen." De Leeuw verwijst naar de actuele discussie rondom volumennormen. "Deze normen gelden niet alleen voor de snijdende, maar ook voor de beschouwende vakken. Wie per jaar 200 patiënten met TIA-symptomen ziet, heeft er wellicht meer verstand van dan dat je dit eenmaal per maand beoordeelt."

## Public Relations

Verschillende centra bieden inmiddels een TIA dienst aan. Volgens De Leeuw gaat het in veel gevallen om een onderdeel van de eerste hulp. De Nijmeegse Service behelst meer, stelt hij, zoals het actief benaderen van patiënten en huisartsen. "In de praktijk komt iemand met een klacht bij de huisarts. We zijn afhankelijk van diens alertheid of en *wanneer* hij iemand verwijst. Hier zit de bottleneck. Meldingen via de post geven een aantal dagen tijdsverlies. Sinds kort hebben we Zorgdomein, een systeem waarmee huisartsen direct digitaal kunnen verwijzen." In de nascholingsfeer



Dr. Frank-Erik de Leeuw, vasculair neuroloog, UMC St Radboud Nijmegen

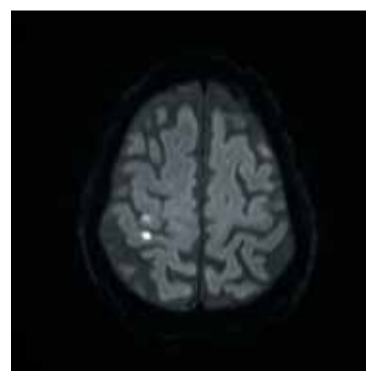
## Is het risico acceptabel dan komt de patiënt ook bij ons de volgende dag naar de TIA-poli

De gezondheidszorg in ons land is opmerkelijk georganiseerd, meent De Leeuw. "Pas bij een acuut herseninfarct gaan alle toeters en belen rinkelen, worden kosten noch moeite gespaard en kan men met de hoogst mogelijke spoed terecht. Dat laatste is natuurlijk ook terecht, ware het niet dat het zowel voor de patiënt als voor de gezondheidszorg geheel veel (kosten)effectiever is om risicofactoren voor hart- en vaatziekten en TIA's snel te behandelen dan te 'wachten' totdat een herseninfarct is opgetreden."

verlengstuk van de reguliere poli. Wanneer een huisarts of patiënt belt met een verdacht verhaal, maken De Leeuw en zijn collega's door middel van de ABCD<sup>2</sup>-score een inschatting van de ernst van een TIA en het risico op een infarct. "Is dit acceptabel dan komt de patiënt ook bij ons de volgende dag naar de TIA-poli", tempert De Leeuw de geluiden dat alle patiënten op ieder moment naar de spoedeisende hulp zouden moeten komen. Pas bij een hoog risico komt de patiënt buiten poli-uren

## 24-uurs TIA Service

1. Huisarts/patiënt neemt contact op via strotetelefoon of zorgdomein
2. Beoordeling dmv ABCD<sup>2</sup>-score / hoogrisico inschatting
  - verwijzing naar reguliere poli (binnen 24-48h)
  - directe verwijzing naar eerste hulp
3. Beoordeling vasculair neuroloog
4. Beeldvorming van hersenen/halsvaten met CT en CTA door radioloog
5. ECG, bloeddruk, en eventueel TTE/TEE
6. Labonderzoek glucose en lipidespectrum
7. Zo nodig: consult vaatchirurg
8. Start medicatie, advies over lifestyle, informatie over ziekte en handelen bij recidief
9. Bij hoog risico op infarct binnen enkele dagen: opname
10. Nazorg en preventie polikliniek



Diffusie gewogen MRI-opname laat haarfijn de zeer lokale doorbloedingsstoornissen zien, die met een veel vaker gebruikte CT waarschijnlijk niet zouden worden opgemerkt



Magnetische Resonantie Angiografie van de extra- en intracraniale cerebrale circulatie. Deze MRA toont de normale anatomie van de bloedvaten.

worden huisartsen geattendeerd op het belang van snel handelen. Bewoners in de regio ontvangen via de lokale media informatie over de service. Snelheid lijkt het sleutelwoord. Dat wordt ook geïllustreerd door het feit dat de vasculair neurologen een strotetelefoon bemannen; een lijn waarmee 24/7 kan worden overlegd met huisartsen en collega's in het UMC. "Dat werkt, het aantal TIA-patiënten op onze afdeling is het afgelopen jaar met tientallen procenten gestegen."

## Speerpunt 2012

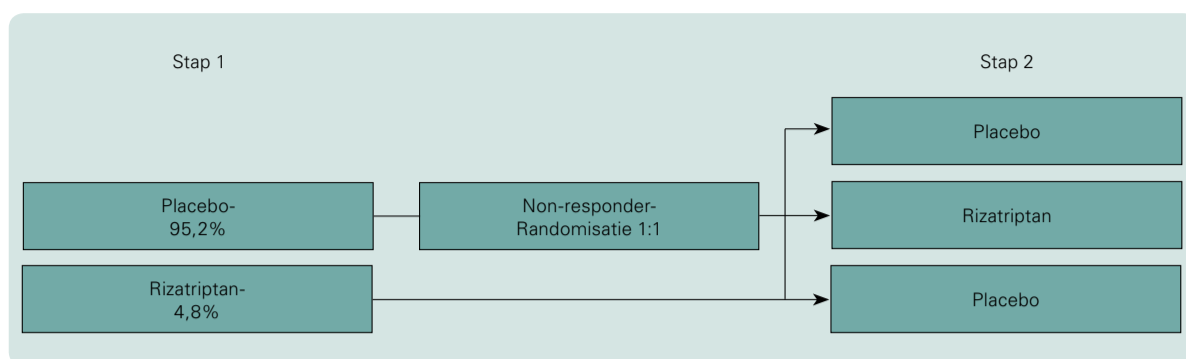
In 2012 wil De Leeuw zich nog nadrukkelijker gaan richten op personen die op jonge leeftijd een

beroerte krijgen. Van alle beroertes is 10-15% jonger dan 50 jaar. De Leeuw rekt voor dat het in Nederland jaarlijks gaat om 5000-6000 personen. "Het goed informeren van huisarts én bevolking is hier nog meer aan de orde. De gemiddelde strokepatiënt is 75 jaar en heeft een relatief beperkte levensverwachting. Bij iemand van 30 jaar is dat een volstrekt ander verhaal. Er is vaak veel onduidelijkheid en de zorg is – door de lage incidentie – lang niet zo goed georganiseerd."

Mw. drs. M.J. Vreeburg







werd behaald bij 87/284 (30,6%) van de patiënten behandeld met rizatriptan en bij 63/286 (22%) van de patiënten die placebo kregen (OR 1,55; 95% BI 1,06-2,26  $p = 0,025$ ). Gezien de secundaire

eindpunten was er geen statisch verschil tussen de rizatriptan- en placebogroep op grond van verbetering van hoofdpijn na twee uur (58,8 versus 51,4% / OR 1,35; 95% BI 0,96-1,90  $p = 0,08$ ) maar

wel op het punt wegblijven van hoofdpijn na twee uur tot aan 24 uur (26,8 versus 16%  $p = 0,003$ ) en tot aan 48 uur (24,6 versus 15,6%  $p = 0,011$ ). Het optreden van bijwerkingen kwam ongeveer even

vaak voor in de rizatriptan- als in de placebogroep.

De onderzoekers concludeerden dat rizatriptan – gegeven in dosis op basis van gewicht – bij adolescenten een duidelijke verbetering geeft van de hoofdpijn tijdens een migraineaanval en goed wordt verdragen.

#### Candesartan als profylaxe

Voor de profylactische behandeling van clusterhoofdpijn zijn slechts weinig medicijnen (verapamil, lithium) beschikbaar. Tijdens de IHS werden de resultaten gepresenteerd van een Scandinavische studie. Het betrof een gerandomiseerd

placebogecontroleerd parallel-onderzoek waarbij patiënten met episodische clusterhoofdpijn placebo of candesartan kregen (aanvangdosis 16 mg, mogelijke verhoging naar 32 mg). Na drie weken was het aantal clusteraanvallen (primaire eindpunt) lager in de candesartangroep ( $30 \pm 22,2$   $n = 19$ ) vergeleken met de placebogroep ( $44 \pm 40,1$   $n = 13$ ) ( $p < 0,0001$ ). De conclusie luidde dat candesartan effectief lijkt te zijn als profylaxe in de behandeling van episodische clusterhoofdpijn.

Dr. J.S.P. van den Berg, neuroloog Isala kliniek Zwolle



## Triptanen voor migraine: welke voorkeur heeft de patiënt?

Het Menarini Symposium tijdens het congres van de International Headache Society in Berlijn op 23 juni behandelde de vraag: hoe meet je het beste of een behandeling voor migraineaanvallen succes heeft? Onder leiding van Michel Ferrari debatteerden Peter Goadsby en Hans-Christoph Diener over de stelling: *De huidige richtlijnen voor klinisch onderzoek van migraine zijn onvoldoende gericht op de klinisch relevante aspecten van behandeling met triptanen. Of wel: is de huidige door de IHS aanbevolen primaire uitkomstmaat (pijnvrij na 2 uur) adequaat? Na het debat besprak Ferrari een preference trial voor migraine, die past in de trend naar meer 'patient centered medicine resp outcomes'.*

Prof. Goadsby (Universiteit van California, USA) had de meest eenvoudige rol in het debat: hij was voor de stelling, net als de meerderheid van het publiek. Hij benadrukte het woord *huidige* in de stelling, en voorkwam daarmee dat zijn opponent de initiatieven binnen de IHS om tot nieuwe richtlijnen te komen bij zijn argumentatie kon betrekken. Klinisch relevant is uiteindelijk: wat wil de patiënt? Volgens Goadsby is het antwoord een behandeling met snelle, totale en langdurige/blijvende verlichting van migrainesymptomen. 'Pijnvrij na twee uur' zegt weinig wanneer je na zes uur weer een recurrence hebt, en het maakt verschil of een triptan al na 30 minuten of pas na 1,5 uur werkt, zo stelde hij. Het is per definitie klinisch relevant wat patiënten willen, en nu de wensen van patiënten niet in de aanbevolen uitkomstmaat zitten (of maar zeer ten dele) is deze niet adequaat. Wat en hoe je precies wél moet meten bleef helaas onduidelijk.

#### Misverstanden en ruis

Prof. Diener (Universiteit van Duisburg-Essen, Duitsland) bena-

drukte vooral het feit dat 'pijnvrij na twee uur' bewezen betrouwbaar en sensitief is. Je weet wat je meet en de betrouwbaarheidsintervallen en placebopercentages zijn hiermee klein. Het effect van migrainebehandeling is niet objectief meetbaar. Zodra je complexere vragen aan poefpersonen gaat stellen, is de kans groot dat je misverstanden en ruis introduceert in een studie. Hij waarschuwde tevens voor het kiezen van allerlei op de eigenschappen van een bepaalde triptan aangepaste uitkomstmaten in gesponsorde studies. Specifiek over het alternatief

#### 'Pijnvrij na twee uur' zegt weinig wanneer je na zes uur weer een recurrence hebt

van preference studies zei Diener dat ze nooit door de autoriteiten als voldoende voor registratie zullen worden geaccepteerd, en dat toevoegen van een 'placebopoot' aan een dergelijke trial het design extreem ingewikkeld zou maken. Ook de stemming na afloop van het debat gaf weer dat de meeste klinici de beperkingen van het 'twee uur pijnvrij'-model zo fors vonden dat men voor de stelling

bleef. Goadsby werd als winnaar van het debat uitgeroepen.

#### Preference trial

Prof. Ferrari (LUMC) sprak vervolgens over de preference trial als een model dat mogelijk meer klinisch relevant is, althans de patiënt nadrukkelijk aan het woord laat om op basis van eigen afwegingen te kiezen tussen twee middelen. Inmiddels zijn drie van dergelijke preference trials voltooid. Het idee was dat een dergelijke aanpak nuttige aanvullende informatie zou kunnen opleveren, waar de registratiestudies eigenlijk nauwelijks

een reden bieden om onderscheid tussen triptanen te maken. Ferrari besprak een inmiddels gepubliceerde rizatriptan versus frovatriptan trial, met circa 230 subjects en met patient-preference als primaire uitkomstmaat. In deze dubbelblinde, gerandomiseerde, crossover studie werd voor behandelen gekozen zodra de migraine begint, en niet pas wanneer de migraine

minstens 'matig-ernstig' is. Deze manier van behandelen sluit immers beter aan op de praktijk. De patiënt behandelde tweemaal drie aanvallen. Daarna moest hij zijn mate van voorkeur voor één van beide triptanen op een 10 cm VAS aangeven (+5 = sterke voorkeur voor rizatriptan, 0 = geen voorkeur, -5 = sterke voorkeur voor frovatriptan). De conclusie was dat er geen 'beste' triptan was, maar dat proefpersonen wel degelijk vaak (57%) een voor hen duidelijk favoriete triptan aanwezen. De verhouding rizatriptan-frovatriptan was nagenoeg gelijk. Er was geen correlatie van betekenis tussen klassieke IHS-eindpunten en de voorkeur van patiënten. Wel leek rizatriptan sneller en korter, en frovatriptan langzamer en langer te werken, wat gepaard ging met significant minder recurrence. Hierdoor was het aantal patiënten dat succesvol werd behandeld, op basis van sustained pain free en de voorkeur voor een van de triptanen, gelijk. De praktische boodschap uit deze studie zou kunnen zijn dat in de kliniek de patiënt de gelegenheid moet krijgen met enkele triptanen kennis te maken, om vervolgens te kiezen voor het middel dat hij preferereert.



Tot slot sprak Carlo Lisotto (Universiteit van Padua, Italië) over het optimaliseren van triptantherapie in de praktijk. In deze lezing werd benadrukt dat in individuele gevallen de kenmerken van een migraineaanval erg uiteen kunnen lopen. Het is de kunst een triptan te vinden die optimaal aansluit bij de daaruit voortkomende behoeften van de patiënt.

Dr. J.A. Carpay, neuroloog Tergooiziekenhuizen te Hilversum/Blaricum

Dit verslag is mede mogelijk gemaakt door een educational grant van Menarini



**Tarieven rijkeuring**

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) heeft in brief aan de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) laten weten dat neurologen soms nog de oude tarieven voor rijbewijskeuringen declareren. Dit schrijft de NVN op haar website. De NZA vermoedt niet dat er met opzet onjuist wordt gedeclareerd, maar dat per ongeluk oude tarieven worden gehanteerd. De NVN attendeert haar leden dat in 2011 het tarief voor rijbewijskeuringen vastgesteld op € 138,48. Meer informatie is beschikbaar op de website van de NVN of via de DBC-tariefapplicatie op de website van de NZA.

NVN, 17 juni 2011

**Neurochirurgie weg uit Lelystad**

De eigenaar en bestuurder van het ziekenhuis Loek Winter, heeft aangekondigd dat het MC Zuiderzee in de toekomst geen neurochirurgische ingrepen meer zal uitvoeren. Dat meldt Medisch Contact. Het besluit is in reactie op de aangekondigde hervormingen in zorg genomen. Winter is voorstander van het plan van minister Schippers om handelingen in de zorg meer te concentreren. MC Zuiderzee zal ook de afdeling hartchirurgie afstoten. In een eerder stadium heeft het ziekenhuis al de intensive care, oogheelkunde en nierdialyse aan derden uitbesteed.

Medisch Contact, 11 juli 2011

**Risico anti-epileptica tijdens zwangerschap**

Het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op ernstig aangeboren afwijkingen bij het kind. Dit risico is niet alleen afhankelijk van het type geneesmiddel, maar ook van de dosis en andere factoren. Dit blijkt uit een grootschalig internationaal onderzoek, mede opgezet door het UMC Utrecht. De kans op congenitale afwijkingen was het laagst bij gebruik van minder dan 300 mg lamotrigine per dag (2,0% ofwel 17 afwijkingen) of minder dan 400 mg carbamazepine (3,4% ofwel 5 afwijkingen).

Lancet Neurology, 6 juni 2011

# Galenusprijzen voor Iwan de Esch en Arzerra

**De Galenus Researchprijs 2011 is op 27 juni uitgereikt aan dr. Iwan de Esch van de Vrije Universiteit Amsterdam (VU). Hij kreeg de prijs voor zijn onderzoek naar het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen door middel van geavanceerde computertechnologieën. De Galenus Geneesmiddelprijs 2011 werd dit jaar toegekend aan Arzerra® (ofatumumab) van de firma GlaxoSmithKline B.V. Arzerra is een nieuw middel tegen chronische lymfatische leukemie.**

De jaarlijkse uitreiking van de nationale Galenusprijzen, georganiseerd door de Stichting Galenusprijs Nederland, vond plaats in CORPUS te Oegstgeest. De Geneesmiddelenprijs is bestemd voor het meest innovatieve en betekenisvolle geneesmiddel dat het voorgaande kalenderjaar in de handel werd gebracht. De Researchprijs wordt uitgereikt aan een veelbelovende jonge onderzoeker op het gebied van geneesmiddelenonderzoek. Hoofdsponsor van de Galenusprijzen is de medische uitgeverij Van Zuiden Communications B.V. Overige sponsors waren onder meer met Nefarma en ZonMW.

**Researchprijs 2011**

Winnaar van de Galenus Researchprijs 2011 was dr. Iwan de Esch, universitair hoofddocent bij de Vakgroep Farmacochemie van het VUmc. De prijs werd uitgereikt door dr. Koen Wiedhaup, voormalig directeur Research & Development van Organon. Wiedhaup prees de dynamische instelling van De Esch. "Hij is een aanstormende wetenschapper en gewaardeerd docent. Bovendien maakt hij tijd voor activiteiten waar veel wetenschappers – zowel jong als oud – voor terugdeinzen." Hierbij refereerde Wiedhaup aan een aantal belangrijke wapenfeiten van De Esch, namelijk het opzetten van een aantal 'spin-off' bedrijven evenals zijn bijdragen aan de geheel nieuwe studierichting 'Science, Business and Innovation' van de VU. Ook de voorzitter van de jury, emeritus hoogleraar Farmacochemie prof. dr. Henk Timmerman, roemde de bedrijvigheid van De Esch. "De jury concludeert dat Iwan de Esch niet alleen hoog scoort met betrekking tot de primaire activiteiten van een universitaire medewerker, maar bovenal ook excelleert bij het valoriseren van de bereikte onderzoeksresultaten. Hij verdient de Galenus Researchprijs 2011 ten volle!"

In een helder betoog lichtte De Esch vervolgens zijn werkzaamhe-

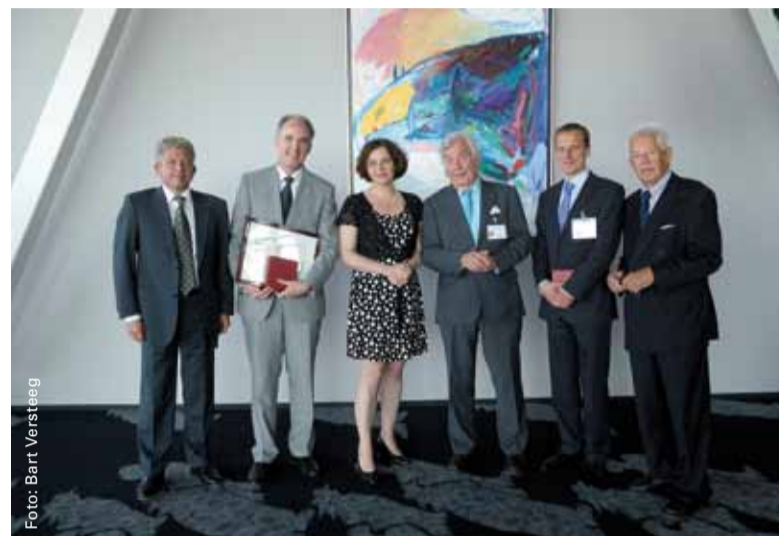
den op het gebied van fragment-based drug discovery (FBDD) toe. Bij deze techniek wordt drug design toegepast om op basis van een bekende biologische target bruikbare chemische liganden te ontwikkelen. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen met FBDD is een waardevol alternatief voor de kostbare en inefficiënte 'high-throughput screening', aldus De Esch.

**Kandidaten**

Het aantal aanmeldingen voor de Galenus Geneesmiddelenprijs was dit jaar lager dan voorgaande jaren. In plaats van de gebruikelijke zeven à acht telde de Galenus Geneesmiddelenprijs 2011 vier kandidaten: Arzerra® (ofatumumab) van GlaxoSmithKline B.V., is een nieuw volledig humaan monoklonaal antilichaam voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie bij patiënten die refractair zijn voor de bestaande therapie. Instanyl® (intranasaal fentanylcitraat) van Nycomed B.V., is een nieuwe intranasale toedieningsvorm van fentanyl tegen doorbraakpijn bij kanker. Iressa® (gefitinib) van AstraZeneca B.V. wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker en een aangetoonde mutatie in de epidermale groeifactor receptor in de tumor. Valdoxan® (agomelatine) van Servier B.V., is een nieuw anti-depressivum dat een afgeleide is van het lichaamseigen melatonine.

**Minister Schippers**

Uit de vier kandidaten waren door de jury twee middelen, Arzerra en Iressa genomineerd. Voordat de winnaar van de Galenus Geneesmiddelenprijs 2011 bekend werd gemaakt, richtte drs. Edith Schippers, minister van VWS, zich tot de aanwezigen. Met de woorden 'Zonder vernieuwing staat Nederland stil' besprak ze de noodzaak voor een maatschappelijk klimaat dat ruimte geeft aan innovatief onderzoek. Maar ook de noodzaak tot kostenbeperking kwam



Prijswinnaars 2011 met minister Edith Schippers en dr. Koen Wiedhaup, geflankeerd door bestuur Stichting Galenusprijzen. Vlnr Philip de l'Orme (voorzitter Stichting), Rudolf van Olden, Edith Schippers, Koen Wiedhaup, Iwan de Esch en Henk Timmerman (voorzitter jury)

aan bod, waarbij de minister de aangekondigde bezuinigingen in de zorg verdedigde. Echter, de kabinetsplannen bevatten ook een aantal maatregelen om innovatie te stimuleren, zoals voorwaardelijke toelating van nieuwe middelen tot het basispakket en aandacht voor life sciences als één van de topprioriteitsgebieden.

**Arzerra wint prijs**

Tot slot werd de Galenus Geneesmiddelenprijs overhandigd door de minister aan Rudolf van Olden, medisch directeur van GlaxoSmithKline B.V., voor het geneesmiddel Arzerra. Van Olden gaf aan de prijs als een belangrijke erkenning te zien voor het samenwerkingsverband waarbinnen dit nieuwe molecuul is ontwikkeld. Hierbij werd benadrukt dat een Nederlandse onderzoeker, prof. dr. Jan van de Winkel (hoogleraar immunologie UMC Utrecht), aan het nieuwe werkingsprincipe van het middel (Arzerra) ten grondslag heeft gestaan.

Arzerra is een nieuw volledig humaan monoklonaal antilichaam dat is geregistreerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie die refractair is voor de bestaande therapie. Volgens de jury is men met dit middel erin geslaagd een nieuw mechanisme voor de binding van het nieuwe antili-

chaam met CD20 te identificeren. Zeer bijzonder is dat dit geneesmiddel versneld voorlopige registratie heeft ontvangen op basis van één open label-onderzoek. Tijdens dit onderzoek werd een duidelijke verbetering in de overlevingsduur gezien. "Arzerra is innovatief en voorziet in een unmet medical need", aldus de jury.

**De Galenusprijzen**

De Galenusprijzen worden jaarlijks toegekend. De prijzen werden in 1993 voor het eerst in Nederland uitgereikt. Sinds 2010 worden de prijzen beheerd door de Stichting Galenusprijs Nederland. De medische uitgeverij Van Zuiden Communications B.V. treedt op als hoofdsponsor. Hiernaast leveren Nefarma en ZonMW een belangrijke bijdrage aan de prijzen. Overige sponsors zijn Corpus, Ephor, Hinfelaar PR, Smelik Abrahams Morssinkhof en Vondst Advocaten. De jury is onafhankelijk en bestaat uit wetenschappers en bestuurders van openbare lichamen in de medische sector. Voor meer informatie aangaande de Galenusprijzen in het algemeen en de inschrijffprocedure voor de Galenus Researchprijs 2012 en de Galenus Geneesmiddelenprijs 2012 in het bijzonder, zie [www.galenusprijzen.nl](http://www.galenusprijzen.nl).

Mw. dr. J. Schuijf, medical writer



# Delirium op de IC krijgt meer aandacht

**Veel patiënten op een intensive care hebben een kort of langer durend delirium. Dat kan heel belastend zijn, zowel voor de patiënt zelf als voor de omgeving. Er is steeds meer aandacht voor delirium op IC's. Uit onderzoek van het UMC Utrecht blijkt dat een rustige omgeving de duur van een delirium op de IC kan verkorten.**

Op een IC komt een delirium heel frequent voor: bij maar liefst 80% van de patiënten. "Misschien zelfs wel bij alle patiënten", denkt dr. Arjen Slooter, neuroloog-intensivist in het UMC Utrecht. "Desondanks wordt het vaak niet herkend. Het kan namelijk heel kort duren. Bovendien kunnen de verschijnselen erg lijken op het beeld van patiënten die bijkomen uit narcose. Dat wordt dan vaak niet gezien als een delirium. Een ander lastig punt is dat IC-patiënten vaak niet verbaal kunnen communiceren, bijvoorbeeld omdat zij worden beademd."

## Spectrum

Kenmerkend voor een delirium is dat de patiënt niet adequaat reageert als hij wordt aangesproken. Er is sprake van een veranderd bewustzijnsniveau en verminderde aandacht. De verschijnselen bij een delirium beslaan een heel spectrum: van hypo- tot hyperactief. De patiënt kan slaperig of apathisch zijn of juist erg onrustig. Er zijn zelfs patiënten die uit bed springen, schreeuwen en aan infuusslangen trekken. Tijdens een delirium kunnen waanbeelden optreden, en dat is heel beangstigend. "Patiënten kunnen denken dat zij zijn verkracht, of in de hel

zijn beland. Achteraf zeggen zij dan vaak: 'dit was zo eng, dit wil ik nooit meer meemaken.' Andere symptomen zijn desoriëntatie, ongeorganiseerd denken, woordvind- of geheugenstoornissen, een gestoord slaap-waakritme en emotionele stoornissen, zoals angst, somberheid of irritatie.

Als diagnostische methode is de CAM-ICU beschikbaar, een voor de IC aangepaste versie van de 'confusion assessment method'. Getrainde verpleegkundigen kunnen de CAM-ICU snel toepassen, ook bij patiënten met een endotracheale tube. Deze methode bepaalt vier criteria voor de diagnose 'delirium': veranderd bewustzijn, fluctuerend ziektebeeld, aandachtsstoornis en ongeorganiseerd denken. De waarde van de CAM-ICU in de dagelijkse praktijk is echter gering, blijkt uit een multicenter onderzoek geleid door het UMC Utrecht. Een mogelijke verklaring is dat cognitieve screening niet erg past in de cultuur op de IC, wat meer gericht is op monitoring van fysiologische veranderingen.

## Cholinerge systemen

Hoe een delirium precies ontstaat, is nog niet goed duidelijk. Versto-

## Curriculum vitae

Arjen Slooter was als student al geïnteresseerd in het grensgebied van neurologie en psychiatrie. Hij promoveerde in de epidemiologie op een proefschrift over dementie. Tijdens zijn opleiding tot neuroloog kwam hij in aanraking met het vakgebied Intensive Care. Geboeid geraakt door het generalistische karakter, de significantie, de snelheid en het werken in teamverband, besloot hij zich verder te specialiseren in neuro-Intensive Care. Nog steeds gefascineerd door neuropsychiatrie richt hij zijn onderzoek momenteel op delirium bij Intensive Care patiënten. Hij is sinds 2006 werkzaam als neuroloog-intensivist in het UMC Utrecht.

ring van het cholinerge systeem kan daarbij een rol spelen: anticholinerge medicatie kan een delirium induceren. Tijdens een delirium is de serum anticholinerge activiteit verhoogd. Andere oorzaken kunnen zijn een overschot aan dopa-

Bij een kortdurend delirium wordt de situatie meestal even aangekeken. Maar indien het langer aanhoudt, is het nodig om in te grijpen met een behandeling. "Want dat is schadelijk voor de patiënt", zegt Slooter. "De opnameduur

## Harde bewijzen voor de huidige medicamenteuze behandeling van delirium ontbreken

mine, een ontsteking, chronische stress of stoornissen in de microcirculatie.

De risicofactoren voor een delirium zijn aanzienlijk. Deze worden verdeeld in predisponerende en luxerende factoren. Bekende predisponerende factoren zijn ouderdom, cognitieve achteruitgang, ADL-stoornissen, gehoor- en visusstoornissen, ondervoeding, verslaving en gebruik van psychofarmaca. Luxerende factoren zijn onder meer infectie, dehydratie, hypoxemie, metabole stoornissen, chirurgie, anesthesie en onthouding van alcohol. Verschillende risicofactoren tezamen vergroten de kans op een delirium sterk: "Bijvoorbeeld bij een alzheimerpatiënt met een blaasontsteking zijn er veel predisponerende factoren en is heel weinig nodig voor een delirium. Een jonge IC-patiënt met multiorgaanfalen heeft daarentegen veel luxerende factoren waardoor een delirium kan ontstaan. Bij IC-patiënten is de oorzaak eigenlijk altijd multifactorieel. Gemiddeld spelen maar liefst elf risicofactoren tegelijkertijd."

is dan langer, er is meer kans op overlijden of de patiënt houdt een blijvende cognitieve stoornis zoals dementie. Elke dag dat het delirium langer duurt, stijgt de kans op overlijden of ernstig cognitief letsel binnen een half jaar met 10%. En daarnaast verhoogt een delirium de behandelkosten."

## Goede IC-zorg

De behandeling richt zich op de symptomen en op factoren die kunnen bijdragen aan het ontstaan van het delirium. Bijvoorbeeld pijn, een infectie, uitdroging, zuurstoftekort, te veel of te weinig natrium of calcium of hartfalen. "Stap één in de behandeling komt dus feitelijk neer op goede IC-zorg", zegt Slooter. "De huidige medicamenteuze behandeling van delirium bestaat uit antipsychotica en eventueel benzodiazepines, maar harde bewijzen daarvoor ontbreken. Alleen voor antipsychotica zijn enkele kleine trials gedaan. Heeft de patiënt duidelijk hallucinaties, dan wordt meestal haloperi-

*lees verder op pagina 14 ►*



Dr. A. Slooter, neuroloog-intensivist, UMC Utrecht

## PNS bij chronische migraine

Therapie door middel van perifere zenuwstimulatie (PNS) van de occipitale zenuw kan een verbetering in klachten en kwaliteit van leven bij chronische migraine geven. De resultaten van onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van deze nieuwe behandeling werden tijdens het International Headache Congress in Berlijn bekend gemaakt. Patiënten die stimulatie ontvingen rapporteerden een afname in het aantal dagen hoofdpijn van gemiddeld zeven dagen per maand. In de placebogroep werd een afname van slechts één dag per maand gezien.

*Medische innovaties, 24 juni 2011*

## Wisselen anti-epileptica

Generieke anti-epileptica vertonen soms grote onderlinge verschillen in de mate van opname. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het wisselen tussen verschillende generieke versies. Dit schrijven Amerikaanse onderzoekers in een voorpublicatie in het blad *Annals of Neurology*. Om voor registratie in aanmerking te komen, moet het generieke preparaat binnen redelijke marges in dezelfde mate als de spécialité worden opgenomen. Sommige preparaten zitten echter dicht tegen de boven- of ondergrens, waardoor onderling een groot verschil kan ontstaan.

*Medisch Contact, 30 juni 2011*

## Autisme in technoregio

Grootschalig onderzoek van de universiteit van Cambridge in samenwerking met Nederlandse onderzoekers heeft laten zien dat autisme vaker voorkomt in gebieden met een sterke technologieseCTOR. De diagnose autisme werd in Eindhoven drie tot vier keer vaker gesteld dan in de omgeving van Haarlem en Utrecht. In Eindhoven werkt een groter percentage van de beroepsbevolking in de ICT- of technologieseCTOR. Deze resultaten lijken de aanname dat ouders met technische banen meer kans lopen dat zij een kind krijgen met een autismestoornis verder te ondersteunen.

*Elsevier, 20 juni 2011*

◀ *vervolg van pagina 13, Delirium op de IC krijgt meer aandacht*

dol gegeven. Met dat middel is inmiddels veel ervaring opgedaan, hoewel de ultieme dubbelblinde studie nooit is gedaan. In 2010 hebben we in *The Lancet* wel een andere studie gepubliceerd, namelijk met rivastigmine. Sinds de jaren 1990 wordt dat gebruikt tegen de ziekte van Alzheimer. Maar tegen een delirium blijkt het niet effectief. In onze multicenter studie verlengde het de duur van een delirium zelfs. Omdat we ook

een verhoogde sterfte zagen in de rivastigminegroep, hebben we de studie voortijdig gestaakt."

#### Oud- en nieuwbouw

In een andere studie is gekeken naar de invloed van de omgeving van de patiënt op de duur van het delirium. Daar blijkt grote winst te behalen. Isolatie, lawaai, geen daglicht en fixatie blijken belangrijke luxerende factoren. Het UMC Utrecht had een goede gelegenheid

om dat te onderzoeken: in april 2010 is het nieuwe IC-centrum geopend, gebouwd op het dak van het ziekenhuis. Het telt 36 eenpersoonskamers en heeft veel daglicht, privacy, rust en ruimte voor iedere patiënt. "We konden daardoor de oudbouw en de nieuwbouw met elkaar vergelijken", vertelt Slooter. "Soms moeten we noodgedwongen een operatie op de IC doen, als de patiënt niet naar de OK kan worden vervoerd. In de oude situatie gebeurde dat met alleen gordijntjes rond het bed. Ook komt het voor dat een IC-patiënt stervende is en dat er veel familie omheen zit. Dat draagt allemaal niet bij aan rust op de afdeling. Op onze nieuwe afdeling is dat heel anders, doordat alle patiënten een aparte kamer hebben. Uit de studie bleek dat door de rustige omgeving de duur van een delirium bijna een halve dag korter was."

#### Rust en regelmaat

En er zijn meer factoren die bijdragen aan rust en regelmaat voor de patiënt. Bijvoorbeeld een goed dag-nachtritme. Slooter adviseert daarom om patiënten overdag, als dat mogelijk is, uit bed te halen en 's nachts te zorgen voor minder geluid en licht. De patiënt kan voor de nacht eventueel oordopjes

## Waarom aandacht voor delirium op de ic?

Een delirium

- is belastend voor de patiënt
- verlengt IC- en ziekenhuisverblijf
- verhoogt risico op dementie
- leidt vaker tot verpleeghuisopname
- verhoogt het risico op sterfte
- verhoogt de kosten

krijgen. Daarnaast is het goed om patiënten 'bij de les' te houden. Dat kan bijvoorbeeld door hen hun bril of gehoorapparaat te laten gebruiken, regelmatig even bij hen langs te gaan, foto's van familie bij het bed te zetten of de patiënt naar eigen muziek te laten luisteren. Ook vroege fysiotherapie blijkt gunstig: meer patiënten worden daarmee functioneel onafhankelijk en een delirium duurt gemiddeld twee dagen, in plaats van vier dagen met alleen gebruikelijke zorg.

Er is steeds meer aandacht voor het delirium op de IC. Zo is het jaarlijkse aantal wetenschappelijke artikelen de afgelopen 20 jaar meer dan verdubbeld. Waren er rond de jaren 80 van de vorige eeuw nog

slechts een handjevol publicaties, inmiddels is dat gestegen tot enkele tientallen per jaar. Slooter is daar blij mee: "Delirium is lange tijd verwaarloosd. Maar de langetermijneffecten na een IC-opname komen steeds meer in de belangstelling. De incidentie van delirium zal waarschijnlijk stijgen. De bevolking vergrijsd, er wordt minder sedatie toegepast en het wordt normaler dat het leven eindigt op de IC. Soms bestaat nog het idee dat een delirium nu eenmaal bij een IC hoort. Maar met gerichte aandacht is er wel degelijk iets aan te doen."

K. Vermeer, wetenschapsjournalist



## Essentiële kenmerken delirium:

- Licht gedaald bewustzijn
- Verminderde aandacht
- Fluctuatie in de tijd

Andere kenmerken:

- Desoriëntatie
- Ongeorganiseerd denken
- Woordvindstoornissen
- Geheugenstoornissen
- Wanen en hallucinaties
- Motorische onrust
- Gestoord slaap-waakritme
- Emotionele stoornissen: angst, somberheid, irritatie
- Autonome verschijnselen

# Op naar een omslag in de zorg!

Pieter Vos, algemeen secretaris van de Raad voor Volksgezondheid en Zorg (RvZ)

**Zorg overhevelen uit de tweede naar de eerste lijn? De RvZ vindt het niet zo'n issue, ze wil zelfs af van het onderscheid tussen een eerste en tweede lijn. Pieter Vos van de RvZ predikt een soort revolutie in de zorg. "Wij willen een ordening op basis van de zorgvraag, van zorgfuncties. Wij willen een omslag van traditionele zorg naar ondersteuning van zelfmanagement. Los komen van het bestaande!"**

#### Stelling 1

*Meer ketenzorg komt de kwaliteit van de zorg ten goede*

"Daarover bestaat geen twijfel. Die keten moet dan wel worden aangestuurd door een stevige en wettelijk verankerde zorgstandaard. En de zorgverzekeraars moeten daar op inkopen."

#### Stelling 2

*Kwaliteit en doelmatigheid van de zorg moeten, veel meer nog dan nu, worden gemeten*

"Ja, dat moet zeker. En we moeten niet alleen (normeren en) meten,

maar de uitkomsten daarvan ook gebruiken als grondslag voor de bekostiging van de zorg. Kwaliteit en doelmatigheid hangen sterk samen, vormen in feite één stelsel

### Wij willen een omslag van traditionele zorg naar ondersteuning van zelfmanagement

van normen voor verantwoorde zorg. De RvZ heeft in een serie van adviezen steeds gezegd dat kwaliteitsnormen primair, maar niet uitsluitend, moeten worden

uitgedrukt in termen van *outcomes*. En dat zijn, als het aan ons ligt, *outcomes* op het vlak van gezondheidswinst en participatie. Voor veel patiënten is de beperking

belangrijker dan de ziekte. Zij willen regie over hun leven, ondanks de beperking. De gezondheidszorg moet hen daarin bijstaan. Dat is dus meer dan 'ziekte en zorg',

## Deel 2

### uit de serie 'Kwaliteit en kosten'

**In vervolg op het verslag van het Rode Hoed Symposium 'Medisch Specialist 2011', reageren een aantal zorgpartijen, waaronder ZN, de IgZ en de RvZ, op een zevental vaste stellingen. Deze keer is het de beurt aan de RvZ.**

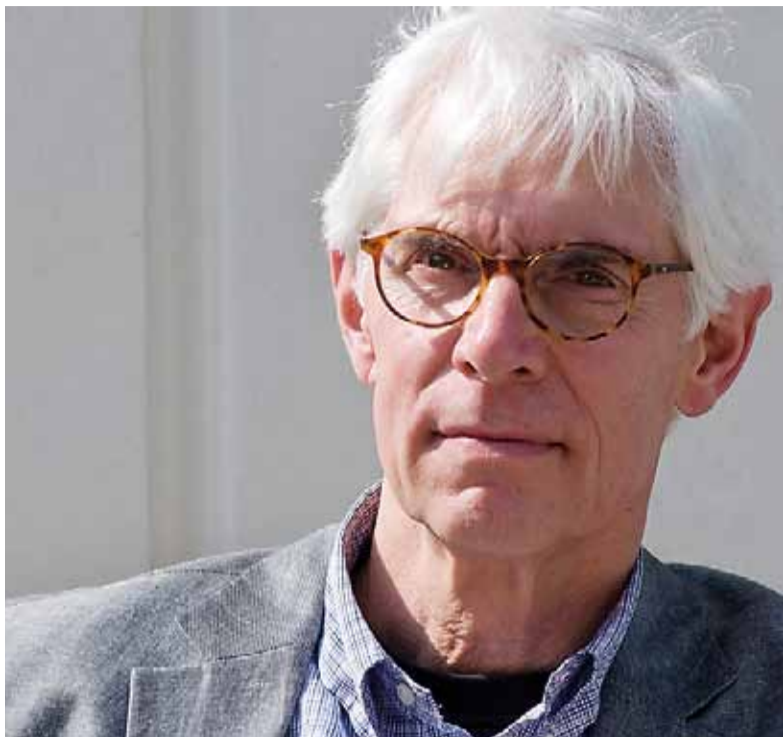
ofwel zz. Het is vooral 'gezondheid en gedrag', ofwel gg. Van zz naar gg dus, als het aan de RvZ ligt."

#### Stelling 3

*Zorg overhevelen van de tweede naar de eerste lijn beperkt de kosten*

"Ja, dat zal wel waar zijn. Maar het is niet het enige motief! Belangrij-

ker is dat een eerstelijnszorg beter in staat is te doen wat ik zojuist bepleitte: van zz naar gg gaan, op de beperking focussen, bij participatie ondersteunen, en de patiënt centraal stellen. De RvZ vindt overigens het onderscheid tussen een eerste en tweede lijn achterhaald; daar moeten we van af. Artsen en verpleegkundigen met specialistische kennis en kunde moeten ook



Pieter Vos, algemeen secretaris van de Raad voor Volksgezondheid en Zorg

een eerstelijnsrol kunnen spelen. Wij moeten maar eens anders aan gaan kijken tegen de poortwachtersrol, vooral voor chronisch zieken. Verder zijn wij een groot voorstander van een inloop- of aanloopfunctie; in deze tijd zal dit vaak een login-functie kunnen zijn – met gebruikmaking van internet dus! Zo'n functie is vóór de zorg geschakeld en is bedoeld voor mensen met vragen op het

ren – zie ook stelling 2 – op kwaliteit in termen van maatschappelijke prestaties."

#### Stelling 5

*Het is terecht dat er ook op medicijnen wordt bezuinigd*

"Dat lijkt mij niet terecht, maar misschien vergis ik mij in de kostenproblemen. Ik ben ervan overtuigd dat het geneesmiddel van heel groot belang is voor de medi-

#### Stelling 6

*Specialisten moeten in loondienst om hun salariskosten te beperken*

"Nee, hier ben ik het niet mee eens. Er is niets tegen loondienst. Maar het is op zich geen oplossing van de problemen die er zijn: problemen met ketenzorg en samenwerking, problemen met kwaliteit, problemen met de zorguitgaven, problemen met de participatie van mensen met een beperking, problemen op de arbeidsmarkt. Deze problemen los je echt niet op door in dienstverband te gaan. En bovendien, op weg naar een – als het aan de RvZ ligt – totaal ander zorglandschap, is loondienst misschien wel een handicap. Loondienst is namelijk per definitie verbonden met het bestaande, met de ziekenhuizen die wij nu hebben. Maar wij willen juist toe naar een ordening op basis van de zorgvraag, van zorgfuncties. Wij willen toe naar een omslag, van traditionele zorg naar ondersteuning van zelfmanagement. Van zz naar gg dus. Loskomen van het bestaande!"

#### Stelling 7

*De specialist kan eigenhandig een wezenlijke (andere) bijdrage leveren aan het beperken van de kosten*

"Ja, zeker. Door volgens de standaard te werken. Door, nogmaals, van zz naar gg te gaan. Door 'vooruit te denken'. En door met de verpleegkundige, de fysiotherapeut en anderen alles te doen om het zelfmanagement van de patiënt te ondersteunen."

Drs. M. Tent, wetenschapsjournalist



### De RvZ vindt overigens het onderscheid tussen een eerste en tweede lijn achterhaald

terrein van gezondheid en gedrag, mobiliteit, financiën, huisvesting. Het is het loket voor aanspraak op én de zorgverzekeringwet (ZVW) én de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ) én de Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo)."

#### Stelling 4

*De (gereguleerde?) marktwerking in de zorg moet verder worden uitgebreid*

"Ja, dat vindt de RvZ. En met goede redenen. Het lijkt er sterk op dat het goed gaat met ons nieuwe verzekeringsstelsel sinds 1 januari 2006. Maar let goed op: er staat niet voor niets 'gereguleerd' voor marktwerking. Gereguleerd wil zeggen dat er flink wat spelregels nodig zijn om de publieke belangen te kunnen borgen. Ik denk dan in de eerste plaats aan de kwaliteit van de zorg. En verder moet je zo'n systeem wél aanstu-



## Agenda

### Congressen en symposia

**28 augustus-1 september 2011**

**29<sup>th</sup> International Epilepsy Congress 2011**

Rome, Italië

[www.epilepsyrome2011.org](http://www.epilepsyrome2011.org)

**10-13 september 2011**

**15<sup>th</sup> EFNS Congress**

Budapest, Hongarije

[www.efns.org/15th-EFNS-Congress-Budapest-2011.286.0.html](http://www.efns.org/15th-EFNS-Congress-Budapest-2011.286.0.html)

**11-14 september 2011**

**World Congress on Huntington's Disease 2011**

Melbourne, Australië

[www.worldcongress-hd2011.org/](http://www.worldcongress-hd2011.org/)

**21-24 september 2011**

**7<sup>th</sup> Congress of the European Federation of IASP**

**Chapers**

Hamburg, Duitsland

[www2.kenes.com/efic/Pages/Home.aspx](http://www2.kenes.com/efic/Pages/Home.aspx)

**30 september-1 oktober 2011**

**Cognition Disorders in Multiple Sclerosis 2011**

Florence, Italië

[www.seronosymposia.org/en/Neurology/Symposia/](http://www.seronosymposia.org/en/Neurology/Symposia/)

**6 oktober 2011**

**Wetenschappelijk Najaarssymposium Werkgroep Slaap- en Waakstoornissen**

Den Haag

[www.neurologie.nl/files/7113/0761/3547/Agenda%206%20oktober%20RLS.pdf](http://www.neurologie.nl/files/7113/0761/3547/Agenda%206%20oktober%20RLS.pdf)

**14-17 oktober 2011**

**ESPR 2011**

Newcastle, Groot-Britannië

[www2.kenes.com/espr2011/Pages/Home.aspx](http://www2.kenes.com/espr2011/Pages/Home.aspx)

**19-22 oktober 2011**

**European Congress for Treatment and Research in MS 2011**

Amsterdam

[www.ectrims.eu](http://www.ectrims.eu)

**20-23 oktober 2011**

**Vascular Dementia 7<sup>th</sup> International Congress 2011**

Riga, Letland

[www2.kenes.com/vascular2011/pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/vascular2011/pages/home.aspx)

**12-17 november 2011**

**20<sup>th</sup> World Congress of Neurology 2011**

Marrakesh, Marokko

[www2.kenes.com/wcn/Pages/Home.aspx](http://www2.kenes.com/wcn/Pages/Home.aspx)

**12-16 november 2011**

**Society for Neuroscience 41<sup>st</sup> Annual Meeting**

Washington, Verenigde Staten

[www.sfn.org/am2011/home.aspx](http://www.sfn.org/am2011/home.aspx)

**25 november 2011**

**14<sup>e</sup> Jaarlijkse Wetenschappelijke Bijeenkomst van de Nederlandse Hoofdpijnvereniging (NHV)**

Zwolle

[www.neurologie.nl/publiek/agenda/2011/14de-jaarlijkse-wetenschappelijke-bijeenkomst-van-de-nederlandse](http://www.neurologie.nl/publiek/agenda/2011/14de-jaarlijkse-wetenschappelijke-bijeenkomst-van-de-nederlandse)

**26 november 2011**

**ANB: 110<sup>th</sup> Anniversary Symposium**

Brussel, België

<http://neuro.be/bvn-sbn/agenda/index.asp?lang=en&navid=128&id=1712>

biogen idec



# INNOVATIE IN MULTIPLE SCLEROSE

Biogen Idec International BV • Prins Mauritslaan 13-19 • 1171 LP Badhoevedorp  
[www.biogenidec.nl](http://www.biogenidec.nl) • [www.avonex.nl](http://www.avonex.nl) • [www.tysabri.nl](http://www.tysabri.nl)  
Raadpleeg de verkorte productinformatie elders in dit blad

**AVONEX**<sup>®</sup>  
(interferon beta-1a)

**TYSABRI**<sup>®</sup>  
(natalizumab)