



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Hoofdzaken

Algra, A.

Citation

Algra, A. (2006). *Hoofdzaken*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4474>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4474>

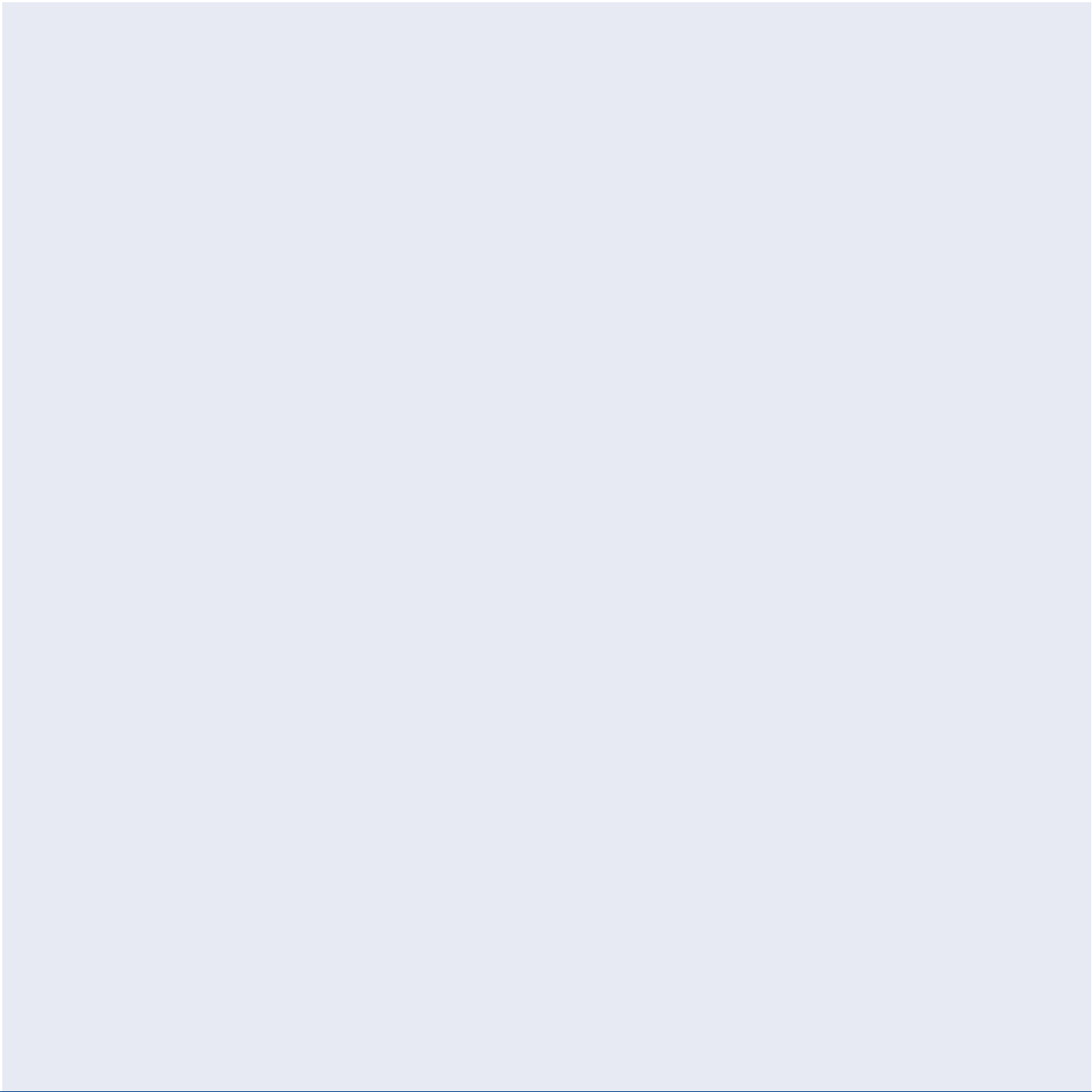
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. A. Algra

Hoofdzaken



Universiteit Leiden



Hoofdzaken

Oratie uitgesproken door

prof.dr. A. Algra

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Klinische Epidemiologie van Trombosebehandeling en Trombosepreventie,
aan de Universiteit Leiden, op vrijdag 3 februari 2006.



Universiteit Leiden

“Hoofdzaken”, mijnheer de rector magnificus en zeer geachte toehoorders is de titel van mijn oratie. Ik hoop dat gaandeweg duidelijk wordt waarom ik die titel koos.

Bijna tien jaar geleden, op maandag 6 mei 1996 werd ik om half acht 's avonds gebeld door professor van Gijn, hoofd van de afdeling neurologie van het UMC Utrecht. “Ale,” zei hij, “ik ben zojuist door professor Briët gebeld over het SPIRIT onderzoek. Het comité van toezicht beveelt aan het onderzoek in haar huidige opzet te beëindigen. We hebben tot vrijdag tijd gekregen om ons voor te bereiden op een vergadering met de stuurgroep en het comité van toezicht. Ik stel voor dat we morgenochtend spoedoverleg met het uitvoerend comité op mijn kamer houden.”

Voor ik verder ga, schets ik u de structuur van mijn oratie. Ik begin met het net genoemde SPIRIT onderzoek, ga dan door met onderzoek dat voortkwam uit SPIRIT en heb het daarna over onderzoek dat toepasbaar is bij individuele patiënten. Vervolgens heb ik het over Leids onderzoek, geld en tenslotte onderwijs.

SPIRIT – acute klinische epidemiologie

Waar ging het telefoontje van professor van Gijn over? Daarvoor moet ik eerst uitleggen wat SPIRIT was. In het Nederlands TIA Onderzoek onderzochten Nederlandse neurologen of je met een snufje aspirine (een zeventiende van een gewone tablet van 500 milligram) niet beter af zou zijn dan met een halve tablet per dag bij het voorkómen van nieuwe vaatziekten na een TIA of een klein herseninfarct.¹ Ik hoop dat u door de voorlichtingscampagne van de Nederlandse Hartstichting ondertussen allemaal weet wat de verschijnselen van een TIA of herseninfarct zijn. Ze treden plotseling op en

zijn gemakkelijk met het ezelsbruggetje uit de campagne te onthouden: FAST. Dat staat voor de F van Face - gelaat, A van Arm, S van Spraak en de T van Tijd. Het verschil tussen de TIA en het herseninfarct betreft louter een afspraak: duren de verschijnselen korter dan 24 uur dan noemen we het een TIA, is het langer dan hebben we het over een herseninfarct, maar in feite gaat het om hetzelfde ziektebeeld. In het Nederlands TIA Onderzoek ging het om secundaire preventie, ofwel het voorkómen van nieuwe vaatproblemen nadat je een eerste hebt gehad. Want als je niets doet krijgt per jaar zo'n kleine 10% van de patiënten een nieuwe ischemische vaatziekte. Ischemie betekent letterlijk bloedleegte en als het gebrek aan bloed lang genoeg duurt, sterft het weefsel in een orgaan af; we noemen dat een infarct. De ischemische vaatziekten waar ik net op doelde betreffen niet alleen het herseninfarct, maar ook het hartinfarct en het overlijden aan een vaatziekte.

CIAO

Op dit punt aangekomen wil ik graag een uitstapje maken om een afkorting te introduceren die mij veel woorden bespaart. De TIA's en herseninfarcten die in het Nederlands TIA Onderzoek werden onderzocht, waren van veronderstelde arteriële oorsprong. Dat wil zeggen dat de bloedpropjes, die in de slagaderen in de hersenen vastlopen, uit een grote slagader afkomstig zijn, meestal de halsslagader. De oorzaak is vrijwel steeds een beschadiging van de bloedvatwand door slagaderverkalking ofwel atherosclerose. Bloedpropjes, die in de hersenen vastlopen en daar een TIA of herseninfarct veroorzaken, kunnen ook van verder stroomopwaarts afkomstig zijn, namelijk uit het hart. Vooral bij de hartritmestoornis atriumfibrilleren kunnen zich stolsels in het hart vormen. Als daar stukjes van afbreken, kunnen die in de hersenbloedvaten terecht komen en daar een TIA of herseninfarct veroorzaken. Voor de cerebrale ischemie van

arteriële oorsprong zal ik nu verder de afkorting “CIAO” gebruiken, met de C voor cerebraal, de I voor ischemie, de A voor arterieel en de O voor oorsprong, en dan dat alles op zijn Italiaans uitgesproken als “tjauw”. Dan keren we nu terug van het uitstapje naar het Nederlands TIA Onderzoek.

Nederlands TIA Onderzoek en EAFT

Het Nederlands TIA Onderzoek liet zien dat bij patiënten na CIAO dat snufje aspirine tenminste net zo goed werkte als een halve tablet aspirine en dat er bovendien minder bijwerkingen waren in de vorm van bloedingen. Kortom na het onderzoek werd een snufje aspirine de standaard in Nederland bij de secundaire preventie na CIAO. Uit literatuuronderzoek dat we aan het begin van de negentiger jaren deden bleek echter dat aspirine maar beperkt hielp: zo’n 87% van de complicaties konden we er niet mee voorkomen.² En dus gingen we op zoek naar iets sterkers.

Daar hadden we al ervaring mee in een ander onderzoek dat vanuit Rotterdam door professor Koudstaal werd geleid en met wie we al sinds jaar en dag samenwerken. Beste Peter, ik hoop dat de goede samenwerking tussen Rotterdam en Utrecht nog lang zal blijven bestaan. Dat onderzoek was de Europese Atrium Fibrillatie Trial.³ Bij patiënten die een TIA of een klein herseninfarct kregen, terwijl ze ook de hartritmestoornis atriumfibrilleren hadden, bleek orale antistolling veel effectiever dan aspirine: er traden liefst 40% minder complicaties op. Orale antistolling maakt het bloed dunner door het remmen van de aanmaak van enzymen in de lever. Hoe meer je ervan geeft, hoe dunner het bloed wordt, maar de effecten wisselen helaas nogal van persoon tot persoon. Omdat bij te sterke bloedverdunding ernstige bloedingen kunnen optreden, wordt de behandeling met orale antistolling geregeld via de trombosediensten. Die zorgen ervoor dat de “dunheid” van het bloed binnen nauwe grenzen blijft. Daarvoor wordt

de INR, dat staat voor “International Normalised Ratio”, als maat gebruikt. In de Europese Atrium Fibrillatie Trial lag de INR tussen 2.8 en 4.0, dat is een tamelijk hoge intensiteit van antistolling. In de cardiologie bestond ervaring met orale antistolling bij de secundaire preventie na het hartinfarct. Een van die onderzoeken, het zogeheten 60-plus onderzoek, werd hier in Leiden door professor Loeliger geïnitieerd en mijn co-promotor professor Tijssen analyseerde het.⁴ Samen met het Rotterdamse ASPECT-onderzoek en het Noorse WARIS-onderzoek werd duidelijk aangetoond dat orale antistolling effectiever was dan placebo en veilig.^{5,6} De intensiteit van de gebruikte antistolling varieerde van 2.7 tot 4.8 INR, intensieve antistolling dus.

SPIRIT – en niet BIPS

Kortom er was alle aanleiding om nu ook bij patiënten na CIAO intensieve antistolling te gaan onderzoeken. We besloten antistolling met een INR van 3.0 tot 4.5 te gaan vergelijken met het snufje aspirine dat we in het Nederlands TIA onderzoek hadden gevonden. Op 23 april 1993 werd de eerste patiënt gerandomiseerd in het onderzoek. Dat wil zeggen, nadat informatie over het onderzoek was gegeven en de patiënt had toegestemd om mee te doen, werd door middel van het lot bepaald of de patiënt antistolling kreeg of aspirine. We noemden het onderzoek SPIRIT, ofwel Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial en niet BIPS dat voor Brain Infarction Prevention Study zou moeten staan en dat door een van de stuurgroepleden was gesuggereerd. We rekenden van tevoren uit dat we 3000 patiënten voor het onderzoek gedurende gemiddeld 3 jaar zouden moeten volgen. In zo’n grote trial is het nodig de vinger aan de pols te houden om te beoordelen of een van de twee behandelingen niet veel effectiever of veel onveiliger is dan de andere. Daarom wordt afgesproken dat een comité van toezicht periodiek de

onderzoeksgegevens beoordeelt in zogeheten interim-analyses. Bij grote verschillen tussen de twee behandelingen beveelt het comité de stuurgroep van het onderzoek aan de trial te beëindigen dan wel de opzet aan te passen. Op 6 mei 1996 ging het telefoontje van professor Briët aan professor van Gijn over de eerste interim-analyse van SPIRIT.

Afronding SPIRIT

Na professor van Gijns telefoontje belde ik op mijn beurt de trial coördinatoren dokter Gorter en dokter Tjeerdsma met het verzoek om nog diezelfde avond te beginnen aan het zelf uitvoeren van gedetailleerde analyses die het comité van toezicht al op hoofdlijnen had gedaan. Al snel werd duidelijk wat de reden van het advies was: bij de patiënten, die met orale antistolling werden behandeld, kwamen veel meer ernstige bloedingen voor dan bij de patiënten die aspirine gebruikten. In de helft van de gevallen bleek het om hersenbloedingen te gaan. Die waarneming was onverwacht na de eerdere onderzoeken die ik zojuist beschreef en waarbij intensieve antistolling niet tot een grote overmaat aan bloedingen leidde. Dus stelden we onszelf de vraag of we factoren konden identificeren die samengingen met een hogere kans op zo'n ernstige bloeding. Als eerste keken we naar de intensiteit van de orale antistolling. Daarvoor gebruikten we een computerprogramma dat door doctor Cannegieter en professor Rosendaal van de afdeling Klinische Epidemiologie alhier was ontwikkeld. Ik ging het de woensdagavond na het bericht van het comité van toezicht bij professor Rosendaal thuis ophalen. Met het programma konden we berekenen hoeveel tijd een patiënt bij welke INR had doorgebracht. Verder zochten we uit bij welke INR de bloedingen waren ontstaan. Zo konden we per halve INR eenheid tellers en noemers bepalen – daar zijn epidemiologen dol op. Teller was het aantal bloedingen in een bepaalde INR klasse en noemer

de totale tijd die patiënten in die INR klasse doorbrachten.⁷ De kans op een ernstige bloeding bleek met 43% procent toe te nemen voor elke stijging van de INR met een halve punt. We konden bovendien aannemelijk maken dat het verlagen van de gemiddeld bereikte INR met 1.5 punt zou leiden tot een afname van het aantal ernstige bloedingen met ongeveer tweederde. Daarmee hadden we de eerste risicofactor voor een ernstige bloeding te pakken. We zagen ook dat afwijkingen in de witte stof van de hersenen, zoals die te zien waren op de hersenscan die aan het begin van het onderzoek gemaakt was, ook gepaard gingen met ernstige bloedingen, in het bijzonder hersenbloedingen. Ook hoge leeftijd bleek een risicofactor voor bloedingen.⁸

Met de kennis van de analyses van de afgelopen vier dagen hielden we vrijdags een telefonische vergadering met achtereenvolgens het comité van toezicht en de stuurgroep. Bij onze overwegingen wat te doen was het aloude adagium van de geneeskunde *primum non nocere* – in de eerste plaats geen schade doen – een belangrijke leidraad. Daarom besloten we om patiënten die antistolling kregen en ouder dan 75 jaar waren zo snel mogelijk over te zetten op aspirine en bij alle andere patiënten op antistolling het INR-streefgebied van 3.0 tot 4.5 te verlagen naar een INR tussen 2 en 3. Dit besluit faxten we de dinsdag na de telefonische vergaderingen naar alle neurologen in de 58 deelnemende ziekenhuizen en bovendien ook naar alle trombosediensten die SPIRIT-patiënten onder behandeling hadden. Tot zover de beschrijving van een geval van acute klinische epidemiologie.

Van SPIRIT naar ESPRIT

Wat hadden we van SPIRIT geleerd? Dat bij patiënten met CIAO antistolling met een hoge intensiteit onveilig is. Met die “ontdekking” hebben we waarschijnlijk heel wat mensenlevens

gered, omdat op basis van pathofysiologisch inzicht antistolling bij CIAO dikwijls werd gebruikt. We mogen aannemen dat dat na het bekend worden van de SPIRIT resultaten⁸ niet meer gebeurt. We hebben ook geleerd dat je niet alle cerebrovasculaire ziekten op één hoop moet gooien: een behandeling die prima werkt, en veilig is, bij de secundaire preventie na cerebrale ischemie op basis van atriumfibrilleren is dat niet als de oorzaak in de grote slagaderen is gelegen, bij CIAO dus. We begrepen ook dat we nog lang niet alles begrepen van de pathofysiologie en secundaire preventie van CIAO. SPIRIT heeft daarom geleid tot allerlei nieuw onderzoek dat ik met u zal bespreken.

Allereerst was door het vroege einde van de SPIRIT trial de vraag nog niet opgelost of orale antistolling met een lagere intensiteit niet toch beter zou beschermen dan een snufje aspirine na CIAO. We besloten daarom een nieuwe trial op te zetten, die we ESPRIT doopten, waarbij de E voor European/Australasian staat. Uit een enquête onder de neurologen, die aan SPIRIT deelnamen, bleek er voldoende draagvlak voor zo'n trial. Belangrijk argument daarbij was dat we op basis van de SPIRIT-data aannemelijk konden maken dat antistolling met een INR van 2 tot 3 wél veilig zou zijn. Observationeel onderzoek met gegevens van de Leidse trombosedienst, dat in 2001 werd gepubliceerd, gaf dat later nog een steuntje in de rug. In dat onderzoek bleek de optimale intensiteit van antistolling bij patiënten na CIAO namelijk tussen INR 2,5 en 3,5 te liggen.⁹ Natuurlijk vroegen we ons bij het opzetten van de nieuwe trial af of aspirine nog wel de standaardbehandeling ter vergelijking moest zijn en bovendien welke patiënten aan het onderzoek zouden kunnen meedoen.

ESPS-2

In 1996 waren net de resultaten bekend geworden van de tweede European Stroke Prevention Study, ESPS-2.¹⁰ Dat onderzoek ging net als SPIRIT over de secundaire preventie

na CIAO. Er werden vier behandelingen vergeleken: aspirine, dipyridamol, dat is net als aspirine een remmer van het samenklonteren van de bloedplaatjes, de combinatie van aspirine en dipyridamol, en géén behandeling als standaard. Over dat laatste is veel te doen geweest, omdat een belangrijk deel van de neurologische gemeenschap ten tijde van de start van ESPS-2 ervan overtuigd was dat er al voldoende bewijs was dat aspirine beter was dan géén behandeling. Bij het afsluiten van ESPS-2 was het bewijs daarover zeker overtuigend, zodat de relevante vergelijkingen uit die trial ten opzichte van aspirine gemaakt moesten worden. Bij de combinatie van aspirine en dipyridamol kwamen 22% minder nieuwe vasculaire complicaties voor dan bij aspirine. Zouden we dus die combinatie als nieuwe standaard in ESPRIT moeten gaan gebruiken? We waren daar niet van overtuigd, omdat in vier eerdere kleinere trials na CIAO geen enkel voordeel van de combinatie van aspirine en dipyridamol ten opzichte van aspirine alleen was gevonden en óók niet in ruim tien onderzoeken bij patiënten met andere vaatziekten. Doctor De Schryver zette dat in een review voor de Cochrane Collaboration allemaal keurig op een rijtje.^{11,12} Kortom wat moesten we nu kiezen: de combi of aspirine alleen? In een dergelijke situatie van onzekerheid is er eigenlijk maar één oplossing: bestudeer het in een trial. Dus zijn we in ESPRIT drie behandelingen met elkaar gaan vergelijken: milde antistolling met een INR van 2 tot 3, de combinatie van dipyridamol en aspirine, en aspirine alleen.^{13,14}

CAPRIE

Welke patiënten zouden we vervolgens in ESPRIT moeten opnemen? Als je een trial snel wilt afronden, is het aantrekkelijk om ruime toelatingscriteria te formuleren. Dat gebeurde bijvoorbeeld in de CAPRIE trial.¹⁵ Daarın werden de effecten van clopidogrel, ook een remmer

van het samenklonteren van de bloedplaatjes, vergeleken met die van aspirine bij alle patiënten met een vorm van atherosclerotische ziekte. De plaats van de atherosclerotische ziekte maakte daarbij niet uit: het kon het hoofd zijn met een herseninfarct, het hart met een hartinfarct of de benen met claudicatio intermittens ofwel etalagebenen. De resultaten van de vergelijking van clopidogrel met aspirine bleken echter aanzienlijk te verschillen tussen deze drie hoofdgroepen: clopidogrel was iets beter dan aspirine bij de patiënten met een herseninfarct, maar de nauwkeurigheid van die grotere effectiviteit was onvoldoende om de neurologen en masse te overtuigen,¹⁶ er was een licht nadeel voor clopidogrel na een hartinfarct en er was een duidelijk voordeel van clopidogrel bij patiënten met etalagebenen. Naar mijn overtuiging is het dus niet verstandig om zo'n heterogene groep in één trial op te nemen, het ziektebeeld moet homogeen zijn. We zagen dat eerder al geïllustreerd aan de verschillende bevindingen bij patiënten met cerebrale ischemie op basis van arteriële of cardiale oorsprong.

MATCH

Een andere manier om een trial snel te laten lopen is de toelatingscriteria te richten op patiënten die een hoog risico hebben op een nieuwe vasculaire complicatie. Die strategie is recent toegepast in de MATCH trial.¹⁷ In die trial werd de combinatie van clopidogrel en aspirine vergeleken met clopidogrel alleen, een wat mij betreft merkwaardige vergelijking, omdat de standaardbehandeling met aspirine alleen ontbrak. In MATCH moesten de patiënten behalve CIAO tenminste nog één bijkomende ziekte hebben: een eerder herseninfarct of hartinfarct of etalagebenen of suikerziekte. Het aantal nieuwe vaatziekten dat in de trial optreedt bepaalt hoeveel patiënten we in het onderzoek op moeten nemen om tot een voldoende nauwkeurige conclusie te komen. Dus bij het

opnemen van hoog risico patiënten in een trial treden meer complicaties op en heb je dus minder patiënten nodig en zou je dus sneller klaar zijn. Maar is dat wel waar? De hoog risico patiënten moeten worden geselecteerd uit alle patiënten met CIAO en de deelnemende neurologen komen dus minder vaak geschikte patiënten tegen. Bovendien zijn daarmee de onderzoeksresultaten alleen toepasbaar voor patiënten die voldoen aan de strenge toelatingseisen van de trial: de generaliseerbaarheid van de bevindingen is gering. In het geval van MATCH bijvoorbeeld bleek dat liefst tweederde van de patiënten suikerziekte had, terwijl dat percentage in eerder onderzoek bij patiënten met CIAO in de open bevolking op 12% lag.¹⁸ Professor Rothwell, hoogleraar neurologie in Oxford, deed over dit onderwerp samen met ons een retrospectieve analyse.¹⁹ In onder meer de gegevens van het Nederlands TIA Onderzoek bleek dat het risico op een nieuwe vaatziekte bij patiënten met één of meer extra risicofactoren volgens het MATCH protocol nauwelijks groter was dan bij alle patiënten uit het Nederlands TIA onderzoek. Echter slechts één derde van alle patiënten van het Nederlands TIA Onderzoek voldeed aan de MATCH criteria, zodat er óók op basis van statistische overwegingen geen voordeel is te behalen met deze selectie. Voor ESPRIT hebben we besloten om een homogene groep patiënten toe te laten, dat wil zeggen allemaal patiënten na CIAO. Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico worden uitgesloten uit veiligheidsoverwegingen, dus patiënten ouder dan 75 jaar of met afwijkingen van de witte stof kunnen niet meedoen. Verder houden we de toelatingscriteria zo ruim mogelijk om de resultaten van het onderzoek breed te kunnen toepassen. Op dit moment is de trial-coördinator, dokter Halkes, druk bezig met de finale analyses van de vergelijking van de combinatie van aspirine en dipyridamol met aspirine alleen. De uitslag van die analyse hopen we onze

medeonderzoekers te vertellen op een deelnemersbijeenkomst tijdens de European Stroke Conference die in mei in Brussel zal plaatsvinden.

Ander onderzoek na SPIRIT

Dat was allemaal over het opzetten van een nieuwe trial na SPIRIT. Maar we wilden meer. We wilden weten waarom de patiënten, die na CIAO met intensieve antistolling werden behandeld, zo veel vaker een ernstige bloeding kregen dan de patiënten die antistolling kregen na cerebrale ischemie met een bron in het hart. In een analyse die doctor Gorter uitvoerde bleek dat de kans op een hersenbloeding onder antistolling in SPIRIT maar liefst 19 keer zo hoog was als in de Europese Atrium Fibrillatie Trial.²⁰ We speculeerden dat patiënten met CIAO bossere kleine bloedvaten in hun hersenen hadden dan de patiënten met cerebrale ischemie en atriumfibrilleren. Die bossere vaatjes zouden gaan lekken bij intensieve antistolling. Als dat het geval zou zijn, zo redeneerden we, dan zou je zo'n verschil ook moeten zien als je de patiënten behandelt met aspirine. Dat idee schreven we op als één van de deelprojecten van een programmasubsidie waarvoor we bij NWO geld wisten te verwerven. Doctor Ariesen zocht het uit in de gegevens van 9 trials waarvan we door goede internationale samenwerking de individuele patiëntgegevens hadden verkregen.²¹ Wat bleek: onder behandeling met aspirine was er geen verschil in het optreden van hersenbloedingen tussen de twee groepen. We concludeerden daarom "it takes two to tango": voor het frequentere optreden van hersenbloedingen is niet alleen de CIAO verantwoordelijk, maar ook de antistolling.

SPIRIT en genetica

Een ander idee dat uit SPIRIT voortvloeide was dat we preciezer zouden willen kunnen identificeren wie nu die patiënten zijn met een hoog risico op ernstige bloedingen.

Die patiënten zouden niet in aanmerking komen voor een agressieve behandeling met middelen die het vormen van bloedpropjes voorkomen, de antitrombotica. Met dat idee begonnen we meteen na SPIRIT al. Aan alle overlevende patiënten die onder antistolling een bloeding kregen en een twee keer zo grote vergelijkingsgroep zonder bloeding, vroegen we toestemming om bloed af te mogen nemen. In het bloed keken we of een bepaald genetisch kenmerk, namelijk een polymorfisme van het apolipoproteïne E gen, vaker voorkwam bij de patiënten met een bloeding dan bij die zonder bloeding. Uit eerder onderzoek was namelijk een verband gebleken van dat genetische kenmerk met de kans op een hersenbloeding. In SPIRIT bleek dat echter niet het geval te zijn. Recent hebben Petra Noordijk en Jeroen van der Meijden hier in Leiden in het lab van de Klinische Epidemiologie nieuwe bepalingen naar genetische kenmerken in datzelfde bloed gedaan. En nu vonden we wél een verschil, namelijk in een fibrinogeen polymorfisme. Dit verschil lijkt plausibel, omdat dit polymorfisme te maken heeft met de stevigheid van bloedstolsels.

SMART en POLARIS

In de al eerder genoemde programmasubsidie zoeken we verder naar genetische kenmerken die de kans op een hersenbloeding verhogen. En we zoeken ook naar genetische kenmerken die het risico op een nieuwe ischemische vaatziekte verhogen. Dokter Pruissen is daar nu druk mee bezig en hij doopte zijn onderzoek POLARIS, hetgeen staat voor POLymorphisms And Risk Of ISchaemic Stroke.²² Hij gebruikt daarvoor de gegevens van het SMART onderzoek en daarover wil ik nu iets meer vertellen.

SMART, alweer een acroniem, staat voor Second Manifestations of ARTerial disease en is een groot cohort onderzoek met vaatpatiënten.²³ Het is opgezet vanuit het

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het UMC Utrecht door professor Van der Graaf en mijzelf. Dankzij de hulp van vele klinici, verpleegkundigen en promovendi zijn nu bijna 6000 patiënten in het onderzoek opgenomen. Alle patiënten die met een vaatziekte of een risicofactor naar het UMC Utrecht worden verwezen krijgen de SMART-benadering in de zorg. De patiënten worden uitgebreid gescreend op de aanwezigheid van risicofactoren voor hart- en vaatziekten alsmede op de aanwezigheid van afwijkingen elders in het vaatstelsel. Met die gegevens wordt een multidisciplinair therapieadvies opgesteld dat is gebaseerd op de laatste richtlijnen. Zo hopen we het risicofactor profiel van de patiënten op gunstige wijze te beïnvloeden en daarmee de risico's op nieuwe hart- en vaatziekten te verlagen. Of de SMART-benadering de risicoprofielen werkelijk beter beïnvloedt dan standaard zorg zijn we nu aan het uitzoeken in een onderzoek waarin we samenwerken met het LUMC. We hebben het onderzoek RULE genoemd, ja, alweer een acroniem. Deze staat voor Risk management in Utrecht and Leiden Evaluation. Dan ga ik nu weer terug naar het deelproject van dokter Pruissen in SMART. Hij verzamelde de gegevens van ongeveer 800 patiënten met CIAO. In het bloed van deze patiënten zal hier in het lab van de Klinische Epidemiologie een aantal polymorfismen worden bepaald dat met de bloedstolling te maken heeft.

Van groep naar individu

Langzamerhand komen we bij het hoofdthema van mijn huidige onderzoek. Centrale vraag daarin is hoe kunnen we de behandelingen zo goed mogelijk afstemmen op de kenmerken van de individuele patiënt. Dat is een ontwikkeling die al gaande is binnen het terrein van de cerebrale ischemie. Bij

een patiënt met een TIA of herseninfarct zal de secundaire preventie altijd worden afgestemd op de aan- of afwezigheid van een bron in het hart. En wanneer de patiënt CIAO heeft zal steeds worden nagegaan of de patiënt een vernauwing heeft van een halsslagader die verantwoordelijk is voor de klachten. Als de vernauwing ernstig genoeg is zal operatie worden aanbevolen. Trials over deze behandeling hebben namelijk onomstotelijk bewezen dat operatie zinvol is bij voldoende vernauwing van de halsslagader.^{24;25} De resultaten van die trials gelden voor alle bestudeerde patiënten samen, of zo u wilt voor de gemiddelde patiënt. Maar de waarheid ligt zelden in het midden zoals professor Rosendaal al in de titel van zijn oratie stelde. Professor Rothwell is daarom druk bezig de indicatiestelling voor de operatie aan de halsslagader te verfijnen, dus meer af te stemmen op de kenmerken van de individuele patiënt. Hij doet dat door de individuele patiëntgegevens van meerdere trials te combineren en dan in subgroepen de effecten van de operatie te bestuderen.²⁶ Je kan ook proberen trials te doen binnen heel erg nauwkeurig gedefinieerde subgroepen, maar dat zal niet gemakkelijk zijn, omdat elke trial toch al gauw drie tot vijfduizend patiënten vergt. Bovendien is de instroom in die trials traag, omdat de patiënten van de subgroepen relatief zeldzaam zullen zijn. Ik denk dat een aanpak met grote bestanden van individuele patiëntgegevens vruchtbaarder zal zijn, maar die aanpak kan denk ik nog worden uitgebreid met modelmatige analyses.

Balans

Als we terugkeren naar het voorbeeld van de antitrombotische behandeling na CIAO dan wil je daar bij de keuze van een bepaalde behandeling de optimale balans zien te vinden tussen het voorkómen van ischemische vaatziekten en het optreden van ernstige bloedingen als bijwerking. Die optimale balans hangt voor een deel af van de intensiteit van de behandeling.

Neem bijvoorbeeld de orale antistolling; met een beetje voorkom je de ischemische vaatziekten niet, maar heb je ook geen ernstige bloedingen; met veel zou je in principe de ischemische vaatziekten goed voorkómen, maar treden veel ernstige bloedingen op. De balans hangt daarnaast ook nog af van de individuele kenmerken van een patiënt. Die kenmerken worden nu nog maar slechts gedeeltelijk gebruikt bij de keuze voor een bepaalde antitrombotische behandeling. En het is nog geheel onbekend of kennis over genetische kenmerken van een patiënt de behandeling nog verder kan verfijnen.

Risicomodellen

In de komende tijd hoop ik me daarom in mijn onderzoek te wijden aan het maken van twee risicomodellen. De ene voor het schatten van de kans op een nieuwe ischemische vaatziekte, de andere voor het schatten van de kans op een ernstige bloeding. Daarbij wil ik nadrukkelijk nagaan of de schattingen verbeterd kunnen worden met informatie over genetische kenmerken. Op basis van die modellen zijn tenminste vier groepen patiënten te definiëren. Ten eerste patiënten met een laag risico op ischemische vaatziekten en óók een laag risico op ernstige bloedingen; deze patiënten zou men waarschijnlijk het best een weinig intensieve antitrombotische behandeling kunnen geven. Ten tweede patiënten met een laag risico op ischemische vaatziekten en een hoog risico op ernstige bloedingen; zij zijn waarschijnlijk het beste af zonder antitromboticum. Ten derde patiënten met een hoog risico op ischemische vaatziekten en een laag risico op ernstige bloedingen; zij lijken optimale kandidaten voor agressieve antitrombotische behandeling. Tenslotte de patiënten die zowel een hoog risico op ischemische vaatziekten hebben als op ernstige bloedingen; bij hen is de balans delicaat. Vooral voor deze laatste groep zou ik verdergaande analyses willen doen en in zogeheten Markov beslismodellen nader willen bestuderen

welke patiënt met welke antitrombotische behandeling het beste behandeld kan worden. Daarbij zal ik nauw samenwerken met mijn collegae van de Medical Technology Assessment groep van het Julius Centrum.

Leids onderzoek

Misschien bent u zich ondertussen gaan afvragen of dit wel een Leidse oratie is en niet een Utrechtse: ik heb het tot dusverre immers voornamelijk over Utrechts onderzoek gehad. Weest u niet ongerust: u bent niet gedesorienteerd in plaats, dit is Leiden en ik ga het nu over de Leidse aspecten van mijn werk hebben. Hoofdonderwerp van onderzoek van de afdeling Klinische Epidemiologie alhier is veneuze trombose, zich als ziekte vooral uitend als trombosebeen of longembolie. Veel van het onderzoek heeft zich gericht op de etiologie van deze ziekte: het bestuderen van de factoren die leiden tot het optreden van veneuze trombose. Net als bij arteriële trombose is de kans op veneuze trombose van vele factoren afhankelijk. Als je geen risicofactoren hebt, is het risico om veneuze trombose te krijgen heel laag; heb je veel risicofactoren dan is het risico aanzienlijk. Omdat we nu langzamerhand veel weten over die risicofactoren kunnen we ook beter gaan nadenken over de preventie van veneuze trombose. Bij de preventie van nieuwe veneuze trombose stel ik me voor op dezelfde wijze als voor CIAO risicofuncties te gaan ontwikkelen voor de kans op veneuze trombose en óók voor ernstige bloedingen. Bij de preventie van veneuze trombose worden namelijk óók antitrombotica gebruikt die de kans op ernstige bloedingen doen toenemen. En misschien gaan we ook nog wel een trial opzetten over de effecten van bepaalde antitrombotica bij nog nader te definiëren groepen met patiënten met een hoge kans op veneuze trombose. Dat is allemaal nu nog wat vaag geformuleerd. Dat komt omdat we nog hard nadenken hoe

we dat het beste kunnen aanpakken. Daarbij zal ik er over waken dat de principes over trials die ik eerder besprak zoveel mogelijk worden gevolgd. Ik ga al dat Leidse werk niet in mijn eentje doen. Doctor Van der Bom heeft het voortouw al genomen en zij zal terzijde worden gestaan door Doctor Vossen. Bij dit project treedt naar ik hoop kruisbestuiving op vanuit Utrecht naar Leiden. Die kruisbestuiving is overigens al volop gaande op de nieuwe professorenkamer van de afdeling Klinische Epidemiologie met liefst vier hoogleraren die daar elk een dag van de week doorbrengen in wisselende combinaties: de al eerder genoemde professor Briët, professor Helmerhorst, professor Reitsma en ikzelf. Kruisbestuiving van Leiden naar Utrecht is al langere tijd gaande zoals bleek uit onderzoek dat ik eerder besprak.

Geld

Dames en heren, ik heb dus mooie onderzoeksplannen genoeg. Maar wie zal die betalen? Zoete lieve Gerritje? Ik denk dat de bijdrage van onze minister van financiën, of breder geformuleerd de overheid, aan klinisch wetenschappelijk onderzoek groter moet zijn en in het bijzonder aan dat op het terrein van cerebrovasculaire ziekten. Wellicht denkt u nu, oh, daar staat weer zo'n hoogleraar die alleen voor de eigen parochie preekt, maar laat ik u overtuigen waarom ik dat vind. Allereerst, beroerten zijn na ischemische hartziekten de tweede meest voorkomende oorzaak van sterfte.²⁷ Maar met sterfte wordt de ziektelast van beroerte slechts deels beschreven: van de overlevenden is namelijk na een jaar ongeveer tweederde afhankelijk van de hulp van anderen.²⁸ En ook het leven van die anderen wordt meestal drastisch beïnvloed. Daarom staan beroerten nummer één op de lijst van oorzaken van invaliditeit. De omvang van beroerte als probleem in Nederland zal de komende jaren ook zeker niet afnemen. Uit

een scenario-analyse van het RIVM bleek namelijk dat voor de periode 2000 – 2020 het aantal patiënten met een beroerte in Nederland met tenminste 27% zal stijgen.²⁹ Lang is ook gedacht dat de incidentie van acute coronaire syndromen hoger zou zijn dan die van acute cerebrovasculaire syndromen. Uit een recent onderzoek in Oxfordshire onder leiding van de al eerder genoemde professor Rothwell is echter gebleken dat die aanname niet juist is: de incidentie van TIA en herseninfarct is juist hoger dan die van onstabiele angina pectoris en hartinfarct.³⁰ In termen van ziektelast is er dus alle reden om aan cerebrovasculair onderzoek tenminste net zo veel geld te besteden als aan het onderzoek over hartziekten. Uit een inventarisatie in 9 Europese landen van het geld dat wordt besteed aan onderzoek over beroertes bleek dat dit slechts 2 tot 11% uitmaakte van het totale bedrag aan onderzoek over beroerten, hartziekten en kanker. Aan onderzoek over kanker werd meer dan 10 keer zoveel uitgegeven als aan onderzoek over beroerten en aan onderzoek over hartziekten was dat ruim twee keer zo veel.³¹ Dat er veel minder onderzoek over cerebrovasculaire ziekten dan over hartziekten wordt gedaan, blijkt ook uit een meta-analyse van nieuwe risicofactoren: die werden ongeveer vier keer zo vaak bestudeerd in het kader van hartziekten als bij cerebrovasculaire ziekten.³² Er is dus sprake van een enorme achterstand bij het financieren van onderzoek over beroertes in vergelijking met dat over hartziekten.

Ik pleit er dus voor dat er meer geld besteed gaat worden aan onderzoek over beroerten. Daarbij kan de overheid een belangrijke rol spelen via het fonds Doelmatigheidsonderzoek, het programma Preventie van ZonMW en de TOP-subsidies van NWO. Wat dat laatste betreft zou het de overheid sieren indien de budgetten voor werkelijk open subsidieprogramma's verruimd zouden worden. Want de grote bedragen voor NWO-

Big en Top Instituut Pharma zijn politiek gezien natuurlijk fantastisch – ze bieden geen soelaas aan de steeds schraller wordende geldstromen voor onderzoek dat van onderaf wordt geïnitieerd. Voor de gezondheidswetenschappen komen daar nog eens de nadelige gevolgen van de “kanteling” van de NWO-organisatie bij.

Onderwijs

Dames en heren studenten en junior-onderzoekers. Deze rede gaat hoofdzakelijk over onderzoek, maar ik wijd ook een enkel woord aan onderwijs. De relatief korte tijd die ik in mijn oratie aan onderwijs geef, is geen weerspiegeling van een beperkt belang dat ik aan onderwijs zou hechten, maar komt vooral voort uit het feit dat ik er in de eerste plaats voor heb gekozen onderzoeker te zijn. Dat betekent niet dat ik geen onderwijs geef, integendeel. Met plezier ben ik betrokken bij het derdejaars onderwijs “klinisch wetenschappelijk onderzoek” waarin we in 6 weken aan groepen van ongeveer 25 studenten de basisprincipes daarvan uitleggen. Het is elke keer een genoegen te zien hoe aan het eind van het blok presentaties gegeven kunnen worden als hield men een voordracht op een wetenschappelijk congres. Veel van mijn onderwijs is echter nog kleinschaliger, namelijk één op één bij het begeleiden van studenten en junior-onderzoekers in de praktijk van het klinisch-wetenschappelijk onderzoek. Want dat is waar je het onderzoek pas echt leert: in een ouderwetse meester – gezelschap relatie. Ik hoop een goede meester te zijn.

Over één ding maak ik me wel een beetje zorgen: rekenen. Als ik met mijn ouderwetse HBS-B wiskunde sommetjes voorreken over mijn favoriete twee bij twee tabellen zie ik jullie afhaken. Niet, omdat je de principes van de sommetjes niet snapt, maar vooral omdat je het rekenen niet zo snel kan volgen. Volgens mij een manco van de middelbare school

– ik zie het thuis van dichtbij, niet waar Annemijn en Jelle? Gelukkig is minister Van der Hoeven eindelijk ook zo ver dat ze door heeft dat er wat aan het middelbaar onderwijs moet veranderen. Rekenvaardigheid hoort daar zeker bij!

Dankwoord

Dames en heren, Leiden, Utrecht en Rotterdam, mijn woonplaats en alma mater, lijken wel een soort Bermuda driehoek te vormen met Woerden als verdwijnpunt. Dat wordt althans gesuggereerd door de uitdrukking aan elk van de universiteiten in die steden: “Oh ja, maar die komt van achter Woerden vandaan”. Voor ik nu na de receptie verdwijn achter Woerden naar Utrecht, kom ik aan mijn dankwoord toe. De weg naar mijn benoeming aan de oudste universiteit van Nederland is niet zonder hobbels geweest. Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik van harte dat zij mij in haar midden hebben willen adopteren, terwijl ik toch voor een groot deel in het UMC Utrecht blijf werken. Ik zal mijn best doen het in mij gestelde vertrouwen niet te beschamen en een vruchtbare kruisbestuiving te bewerkstelligen tussen deze twee centra die beide natuurlijk achter Woerden liggen – ’t is maar hoe je het bekijkt. Hooggeleerde Rosendaal, beste Frits, het is een waar voorrecht dat ik je vanaf deze plaats kan bedanken voor alles wat je hebt gedaan om deze leerstoel te vestigen binnen de afdeling Klinische Epidemiologie van het LUMC. Jij hebt de leiding van divisie 2, de Raad van Bestuur van het LUMC en het College van Bestuur van de Universiteit Leiden ervan helpen overtuigen dat de vestiging van deze leerstoel een “win-win”-situatie zou zijn om het in bestuurlijke taal te zeggen. Hooggeleerde van Gijn, beste Jan. Je bent het beste wat me in wetenschappelijke zin is overkomen na mijn overstap van Rotterdam naar Utrecht. Je bent een geweldige inspirator voor

het klinisch wetenschappelijk onderzoek binnen de afdeling neurologie van het UMC Utrecht én daarbuiten. Mede door jouw toedoen is de klinische epidemiologie in Utrecht van de grond gekomen. Ik prijs me bijzonder gelukkig dat ik me onder jouw vleugels verder heb kunnen ontwikkelen. Dank ook voor je steun bij het vestigen van deze leerstoel aan jouw alma mater. Hooggeleerde Van der Graaf, beste Yolanda, onze “roots” gaan helemaal terug naar de befaamde cursus klinische epidemiologie van Olli Miettinen in 1983 in de Hartenark. Sinds 1991 werken we samen bij de Utrechtse Klinische Epidemiologie en hebben het steeds hogerop gezocht: van de kelder van het AZU zijn we uiteindelijk in de 7e hemel, pardon 7e verdieping, van het Stratenum terechtgekomen op de oude kamer van onze voorzitter van de Raad van Bestuur – jammer dat er een muur in die kamer is gezet toen wij kwamen... Yolanda, ik hoop nog heel lang je buurman te blijven. Hooggeleerde Vandenbroucke, beste Jan, als inspirator voor het RATIO onderzoek heb je de samenwerking tussen Leiden en Utrecht op gang gebracht. Het is een geweldig mooi onderzoek geworden – case-control natuurlijk naar Leidse tradities – waaraan Yolanda, Frits en ik heel goede herinneringen bewaren. Het project is een tweede fase ingegaan en ik zal er actief op toezien dat we verder oogsten uit al het verzamelde materiaal. Hooggeleerde Kappelle, hooggeleerde Rinkel, beste Jaap en Gabriël, volgens mij hebben we het in Utrecht fantastisch met elkaar getroffen. Jullie hebben elk je eigen hoofdzaken, kort gezegd ischemie en bloeding, maar samen met Jan voel ik dat we een team zijn waarin we ook over de grenzen van die deelgebieden heen met elkaar samenwerken. Ik vind het geweldig dat er in onze groep ruimte is voor een klinisch epidemioloog om eigen onderzoeksplannen te ontwikkelen en uit te voeren, maar waarbij jullie uiteraard je eigen klinische expertise inbrengen. Omgekeerd doe ik dat natuurlijk ook met

methodologische expertise bij projecten die jullie initiëren. Wat mij betreft kan deze samenwerking gelden als rolmodel voor de relatie tussen een klinische afdeling en een afdeling klinische epidemiologie.

Hooggeleerde Grobbee, beste Rick, ik dank je hartelijk voor de vrijheid die je me laat om me hoofdzakelijk met cerebrovasculaire ziekten bezig te houden. Ik dank je ook zeer voor je steun bij het realiseren van deze Leidse leerstoel. Ik ben ervan overtuigd dat ook jij een groot voorstander bent van de gedeelde aanstellingen tussen de afdeling Klinische Epidemiologie van het Julius Centrum en klinische afdelingen. Gelukkig zijn die er met veel meer afdelingen dan alleen de neurologie.

Zeergeleerde Van der Bom, beste Anske, je bent me vooruitgesnelde vanuit Utrecht naar Leiden. In het Julius Centrum kruisten onze wegen zich nog maar beperkt, maar hier in het Leidse des te meer. Ook al ben ik hier maar één dag per week, ik ben ervan overtuigd dat onze samenwerking vruchtbaar zal blijken.

Zeergeleerde Buskens, beste Erik, jij was de derde klinisch epidemioloog in Utrecht en je hebt je ondertussen ontwikkeld tot deskundige op het terrein van de Medical Technology Assessment. Onze wegen kruisen zich voortdurend, vooral in projecten samen met de neurologie. Ik zie ernaar uit om samen met jou en de per 1 maart aangestelde doctor Jolanda Greving de balansconcepten die ik vandaag voor CIAO heb besproken ook te gaan ontwikkelen voor patiënten met een nog niet geruptureerd aneurysma van een hersenslagader.

Diverse van mijn promovendi heb ik hiervoor al genoemd, maar ook de anderen wil ik danken voor de goede samenwerking: Petra Simons, Suzanne Niemeijer, Marco Tangelder, Jeanet Kemmeren, Thora Hafsteinsdottir, Iris van Wijk, Wouter Schonewille, en Wouter Schuiling. De medewerkers van het trialbureau neurologie Paut Greebe,

Moniek Boekweit, Marrit van Buren, Gré Mooibroek en Dorien Slabbers dank ik voor hun al jarenlange steun bij al het patiëntgebonden onderzoek in de vasculaire neurologie. Arts-assistenten van de afdeling neurologie, ik vind het geweldig om samen met jullie onderzoek te doen en vooral ook om dat samen op congressen uit te dragen en niet te vergeten in de kleine uurtjes na te bespreken. Collegae van het Julius Centrum, de afdeling neurologie en de Leidse Klinische Epidemiologie, het doet mij een groot genoegen jullie hier in zulke grote aantallen te zien: ik voel me in alle drie afdelingen zeer thuis, dank daarvoor.

Lieve familie, helaas zijn we niet meer compleet, maar des te meer doet het mij genoegen jullie hier met zo velen te zien. Vader en Pa, ik vind het geweldig dat jullie hier vandaag zijn. Lieve Mijna, de Leidse mores lieten niet toe dat je deze oratie in je Groningse toga bijwoonde, maar je mag weten dat ik ontzettend trots op je ben als jongere zus die steeds drie jaar voorloopt bij zowel promoveren als oreren. Lieve Jelle, Annemijn en Margriet, voor jullie is het laatste woord. De titel van mijn oratie is hoofdzaken, dat is meervoud. Jullie staan op één.

Ik heb gezegd.

Bibliografie

- 1 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1261-6.
- 2 Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; **60**: 197-9.
- 3 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; **342**: 1255-62.
- 4 The Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; **2**: 989-94.
- 5 Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. [see comments]. *Lancet* 1994; **343**: 499-503.
- 6 Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; **323**: 147-52.
- 7 Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; **69**: 236-9.
- 8 The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; **42**: 857-65.
- 9 Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin. High initial bleeding risk. *Neurology* 2001; **57**: 1993-9.
- 10 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; **143**: 1-13.
- 11 De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001820.
- 12 De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003; **34**: 2072-80.
- 13 De Schryver EL on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group. Design of ESPRIT: An International Randomized Trial for Secondary Prevention after Non-Disabling Cerebral Ischaemia of Arterial Origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; **10**: 147-50.
- 14 De Schryver EL. ESPRIT: protocol change. *Cerebrovasc Dis* 2001; **11**: 286.
- 15 Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**: 1329-39.
- 16 Algra A, van Gijn J. Is clopidogrel superior to aspirin in secondary prevention of vascular disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; **1**: 143-5.
- 17 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 331-7.
- 18 Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; **328**: 326.
- 19 Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Potential consequences for recruitment, power and external validity of requirements for additional risk factors for eligibility in randomised controlled trials in secondary prevention of stroke. *Stroke* 2006; **37**: 209-15.
- 20 Gorter JW, for the Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; **53**: 1319-27.
- 21 Ariesen MJ, Algra A, Koudstaal PJ, Rothwell PM, Van Walraven C. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with arterial versus

- cardiac origin of cerebral ischemia on aspirin or placebo: analysis of individual patient data from 9 trials. *Stroke* 2004; **35**: 710-4.
- 22 Pruisen DM, Kappelle LJ, Algra A. Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke (POLARIS) study: rationale and design. *Eur Neurol* 2004; **51**: 30-4.
- 23 Simons PC, Algra A, Van de Laak MF, Grobbee DE, Van der Graaf Y. Second manifestations of ARterial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol* 1999; **15**: 773-81.
- 24 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998; **351**: 1379-87.
- 25 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1415-25.
- 26 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; **361**: 107-16.
- 27 Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**: 1269-76.
- 28 Wolfe CD. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; **56**: 275-86.
- 29 Struijs JN, Van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, Van den Bos GA. Modeling the future burden of stroke in The Netherlands: impact of aging, smoking, and hypertension. *Stroke* 2005; **36**: 1648-55.
- 30 Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; **366**: 1773-83.
- 31 Pendlebury ST, Rothwell PM, Algra A, Ariesen MJ, Bakac G, Czlonkowska A et al. Underfunding of stroke research: a Europe-wide problem. *Stroke* 2004; **35**: 2368-71.
- 32 Bhatia M, Rothwell PM. A systematic comparison of the quality and volume of published data available on novel risk factors for stroke versus coronary heart disease. *Cerebrovasc Dis* 2005; **20**: 180-6.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. A.ALGRA



- 1991-1995 Universitair docent klinische epidemiologie, Universiteit Utrecht
- 1995 Universitair hoofddocent klinische epidemiologie, Universiteit Utrecht
- 1999-2000 Visiting professor klinische epidemiologie, University of Western Ontario
- 2005 Benoeming tot hoogleraar klinische epidemiologie van trombosebehandeling en trombosepreventie Universiteit Leiden

Het hoofdthema van mijn onderzoek is vaatziekten, in het bijzonder die van de hersenen. Ik was en ben betrokken bij diverse onderzoeken over de secundaire preventie met geneesmiddelen die de stolling van het bloed beïnvloeden (antitrombotica). Een van deze onderzoeken (SPIRIT) moest voortijdig worden beëindigd in verband met een hoge frequentie van ernstige bloedingen. Deze onverwachte bevinding is een belangrijke bron van inspiratie voor mijn huidige onderzoek: waarom hadden deze patiënten met een klein herseninfarct van arteriële oorsprong een verhoogde neiging tot bloeden in vergelijking tot patiënten met andere vaatziekten? En kunnen we dergelijke patiënten identificeren en die informatie gebruiken om de behandeling met antitrombotica te optimaliseren om zo nieuwe ischemische complicaties te voorkomen? Ik ga ervan uit dat mijn gecombineerde aanstelling bij het Leidse UMC en het UMC Utrecht vruchtbaar zal blijken te zijn bij het beantwoorden van deze vragen.



Universiteit Leiden