

Jaarverslag 2014



Inhoudsopgave

1. Bestuursverslag	3
2. Verslag Raad van Toezicht	7
3. Missie, visie en doelstellingen	8
4. Onderzoek en behandeling	9
5. Donaties	12
6. Fondsenwerving, evenementen en acties	13
7. Campagnes	14
8. Organisatie en bestuur	15
9. Financiën	18
10. Begroting 2015	21

Annex 1 – Controleverklaring onafhankelijke accountant

Annex 2 – Jaarverslag 2014 ALS Centrum Nederland

Bestuursverslag

Den Haag, 12 juni 2015

Bij het terugblikken op het jaar 2014 gaan onze gedachten allereerst uit naar de mensen die ons zijn ontvallen door de genadeloze ziekte ALS. Helaas hebben ook het afgelopen jaar weer te veel mensen de diagnose ALS gekregen. Stichting ALS Nederland is zich in 2014 onvermoeibaar blijven inzetten om, door wetenschappelijk onderzoek, de oorzaak van en de oplossing voor de genadeloze ziekte ALS te vinden. Daarnaast is de stichting zich ook steeds meer gaan richten op het verbeteren van de zorg en kwaliteit van het leven van ALS-patiënten en hun omgeving.

Algemeen

Voor de algemene informatie over Stichting ALS Nederland zoals onder andere statutaire naam en doel verwijs ik graag naar pagina 8 van de bijgesloten jaarrekening. Hierin staat ook dat de Stichting sinds 5 augustus 2012 een structuur met een Bestuur en een Raad van Toezicht heeft. Deze structuur is in 2014 niet gewijzigd.

Campagnes

Alle inzet vanuit de stichting heeft in 2014 bijgedragen aan ons motto 'ALS op de kaart' (bekendheid) en 'ALS van de kaart' (geld ophalen voor besteding aan onze doelstellingen). Op beide vlakken hebben we veel bereikt. Als we kijken naar de bekendheid van ALS in Nederland heeft de campagne 'Ik ben inmiddels overleden' uit 2011 geleid tot een naamsbekendheid van boven de 90%. De vervolgcampagne 'Ga door met mijn strijd' ging in 2014 van start. Deze campagne, wederom gemaakt in samenwerking met reclamebureau Publicis, had als doelstelling het niveau van de bekendheid van de ziekte ALS in Nederland vast te houden en daardoor de donaties te vergroten.

Opbrengsten

Om onze doelstellingen, het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek om de oorzaak van en de oplossing naar de ziekte te vinden én het verbeteren van de zorg en kwaliteit van het leven van ALS patiënten en hun omgeving, is véél geld nodig. In dit opzicht was 2014 een zeer succesvol jaar. De inkomsten stegen van 6,5 miljoen euro in 2013 naar bijna 9 miljoen euro in 2014.

Een zeer belangrijke bijdrage aan de stijging van de inkomsten werd gerealiseerd door het wereldwijde succes van de, door een Amerikaanse ALS-patiënt bedachte, Ice Bucket Challenge. Deze Ice Bucket Challenge leverde in Nederland circa 2 miljoen euro op.

Inclusief de Ice Bucket Challenge stegen de totale opbrengsten uit eigen fondsenwerving van 2,8 miljoen euro in 2013 naar 4,2 miljoen euro in 2014. Dit is een stijging van meer dan 50%. Het kostenpercentage eigen fondsenwerving, waarvan de norm van het CBF is dat dit niet boven de 25% mag uitkomen, zakte van 9,7% in 2013 naar 6,9% in 2014.

Internationale samenwerking

De Ice Bucket Challenge zorgde ook voor een stimulans in internationale samenwerking naar de oorzaak van en de oplossing voor ALS. Tijdens het jaarlijkse internationale ALS/MND Association congres in Brussel in december 2014 was intensievere internationale samenwerking het belangrijkste agendapunt. Ons lidmaatschap van deze organisatie vinden we dan ook van groot belang.

Interne organisatie

De hausse aan aandacht die de Ice Bucket Challenge in Nederland teweeg bracht in de zomer van 2014, bracht naast extra donaties en euforie, ook een grote werkdruk met zich mee bij de relatief kleine Stichting ALS Nederland (gemiddeld 5,1 FTE). Door middel van ondersteuning van bestaande en nieuwe vrijwilligers en met ondersteuning van bedrijven die ons belangeloos hielpen, konden we alle werkzaamheden realiseren. Graag willen wij iedereen hier heel hartelijk voor bedanken.

Acties door derden

In 2014 is er een groot aantal acties door derden gerealiseerd. Dit leidde tot mooie opbrengsten. De opbrengsten van de acties van derden steeg ten opzichte van 2013 met bijna 25% van 3,5 miljoen euro naar 4,4 miljoen euro. Het gaat hier om heel veel kleine, regionale, acties maar ook grote nationale acties, zoals de Tour du ALS en de Amsterdam City Swim. Laatstgenoemde evenementen trokken veel media-aandacht en zijn daardoor goed op het netvlies blijven staan bij het grote publiek.

In 2014 vond de 3^e editie van de Tour du ALS plaats. 629 Deelnemers bereikten de top van de beroemde en beruchte berg Mont Ventoux. De actie bracht meer dan 1, miljoen euro op. Wat een prestatie! Ter vergelijking: in het eerste jaar was er sprake van 57 deelnemers en een opbrengst van 116.000 euro.

De Amsterdam City Swim werd in 2014 voor de 3^e keer gehouden. Met 2100 volwassen deelnemers en een opbrengst van bijna 2,2 miljoen euro was dit evenement een daverend succes. Nieuw in 2014 was de Kids Swim waarbij 500 kinderen (onder begeleiding) in het Amsterdamse grachtenwater zwommen. Het succes van de Amsterdam City Swim bleef ook in het buitenland niet onopgemerkt. Veel buitenlandse collega's waren aanwezig bij de Amsterdam City Swim. Zo ontstonden initiatieven om ook in andere landen city swims te organiseren, zoals de New Amsterdam City Swim in New York.

De zestien ALS regioteams hebben ook niet stilgezeten in 2014. Haalden de regio's in 2013 totaal meer dan 100.000 euro op, in 2014 steeg de opbrengst tot boven de 300.000 euro. Een van de meest bijzondere regio-initiatieven was A Local Swim in het Westland met een fantastische opbrengst van bijna 200.000 euro. Vanwege het succes zal dit evenement in 2016 een vervolg krijgen.

Een ander prachtige initiatief is dat van de Ladies Circle Nederland die in 2013 en 2014 in totaal 250.000 euro ophaalden voor Stichting ALS Nederland. Ook de Rainbowrun in Eindhoven die door ALS patiënt Hein van Duivenboden werd opgezet, leverde een mooi bedrag op: meer dan 100.000 euro. Helaas is Hein ons aan het eind van 2014 veel te vroeg ontvallen.

Acties Stichting ALS Nederland

Stichting ALS Nederland hield op 21 juni 2014 een speciale dag voor de patiënten en hun familieleden in het Dolfinarium in Harderwijk ter gelegenheid van Wereld ALS Dag. Bijna 600 gasten genoten van een exclusieve dolfijnenshow waaraan ook onze ambassadeur Candy Dulfer met een optreden een mooie bijdrage leverde.

Tevens hielden wij op 20 oktober 2014 onze eerste ALS stakeholderdag in Eindhoven. Voor dit evenement hadden wij de hele Nederlandse ALS community uitgenodigd om met ons in gesprek en discussie te gaan. Met elkaar bespraken we waar we staan en welke zaken er anders en/of

beter kunnen. Op deze mooie dag kwam al snel naar voren dat door middel van kracht door samenwerking van alle initiatieven we hier een versnelling in aan kunnen brengen.

Vrijwilligers

Iedereen weet: zonder vrijwilligers geen goed doel. In 2014 ondersteunden niet minder dan 350 vrijwilligers onze stichting: zowel op kantoor in Den Haag als in de regio's. Door de enorme groei van onze organisatie hebben we steeds meer vrijwilligers nodig om onze doelstellingen te kunnen realiseren. We zullen het bestaande vrijwilligersbeleid tegen het licht houden om te kijken hoe we dat kunnen doen.

Bestedingen

In 2014 keurde Stichting ALS Nederland in totaal tien onderzoek aanvragen goed voor een bedrag van in totaal 8.721.822 euro. In 2013 was dit bedrag iets meer dan 6,9 miljoen euro. Alle aanvragen voor onderzoekprojecten die bij ons binnen komen worden door onze onafhankelijk Wetenschappelijk Raad (WAR) beoordeeld. Hierna volgt een advies aan de Raad van Toezicht die uiteindelijk een besluit neemt. De WAR bestaat uit acht vooraanstaande nationale en internationale experts en professoren die ons ondersteunen in het proces van investeren in de juiste onderzoeken. Daarnaast gaven we in 2014 ongeveer 5% uit aan publiciteit en communicatie voor ALS.

Als we de totale bestedingen (gerelateerd aan onze doelstellingen) van 2014 afzetten tegen de totale baten dan zien we met een percentage van 104,8% dat we afgelopen jaar meer hebben uitgegeven dan opgehaald. Ook in 2013, toen dit percentage 111,5% bedroeg, was dit het geval. Hieruit blijkt dat wij als stichting er aan werken om zoveel mogelijk van de opgehaalde donaties goed en snel te besteden aan onze doelstelling. Aan het eind van 2014 was er dan ook nog een vrije wetenschappelijke onderzoekreserve van 440.641 euro, waar dit eind 2013 nog 1.960.728 euro bedroeg.

Stichting ALS Nederland ontvangt jaarlijks geld uit eigen fondsenwerving, nalatenschappen en andere donaties. In principe besteden we dit geld, indien er goedgekeurde projecten voorhanden zijn, zo snel mogelijk aan onze doelstellingen. In bepaalde gevallen moeten we echter reserves aanleggen, omdat een zorgvuldige besteding tijd vraagt of dat verplichtingen voor een reeks van jaren worden aangegaan. In dat geval worden die gelden belegd of op een spaarrekening gezet. Binnen Stichting ALS worden de gelden al jaren belegd bij de organisatie Optimix uit Amsterdam. Wij hebben onze vermogensbeheerder Optimix opdracht gegeven ons vermogen te beheren met een defensief beleggingsprofiel

Stichting ALS maakt bewuste keuzes over het verwachte rendement, de periode en de risico's. Ook besteden we nadrukkelijk aandacht aan het maatschappelijk verantwoorde karakter van eventuele beleggingen. Eind 2014 hadden wij een totaal belegd vermogen van 8.180.084 euro waarvan 4.934.313 euro was belegd was en 3.245.771 euro bij Kas Bank stond wat in de loop van januari voor een belangrijk deel is belegd conform het beleggingsstatuut.

Vooruitblik

Na het meest succesvolle jaar in de historie van onze stichting qua inkomsten in 2014 verwachten wij in 2015 een daling van de inkomsten daar de Ice Bucket Challenge een eenmalig succes was. Wij zullen er met alle medewerkers en vrijwilligers alles aan doen om de gebudgetteerde inkomsten voor 2015 van 6.350.000 euro te realiseren. Dit geld is heel hard nodig om onze doelstellingen te realiseren. Belangrijk in 2015 is om de interne organisatie aan te passen aan de

toegenomen inkomsten van de afgelopen jaren waardoor we door kunnen groeien. Hierbij streven we ernaar om de kosten van de eigen fondsenwerving onder het gemiddelde van de leden van de Vereniging Fondsenwervende Instellingen te houden .

Het beleidsplan uit voorjaar 2011 dat destijds werd geschreven met steun van Stichting Laluz, loopt dit jaar af. Aan het eind van 2015 zal dan ook een nieuw plan gereed zijn voor de jaren 2016 tot en met 2018. In dit plan zullen we uiteenzetten waar we op in zullen zetten. Het plan zal ook omschrijven hoe we het aantal acties van derden kunnen behouden en daar waar mogelijk kunnen uitbreiden. Op internationaal gebied zullen we meer moeten samenwerken om de oorzaak van en de oplossing voor ALS te vinden. Daarnaast blijven wij ons de komende jaren richten op het verbeteren van de zorg en kwaliteit van het leven van ALS-patiënten en hun omgeving.

Gorrit-Jan Blonk
Directeur bestuurder

Verslag Raad van Toezicht

De Raad van Toezicht (RvT) kijkt met tevredenheid terug op het financiële resultaat van het jaar 2014. Een jaar waarin we mede door de Ice Bucket Challenge een nieuw hoogtepunt bereikten in de inkomstenstroom van de Stichting. Een ander hoogtepunt was het recordbedrag dat we mochten besteden aan de verwezenlijking van de doelstellingen van de Stichting ALS Nederland.

2014 was een jaar waarin we konden voortbouwen op het fundament van een nog breder actieve Stichting ALS. Achter de schermen is zeer hard gewerkt aan een verdere uitbouw van de daartoe benodigde capaciteiten. Daarnaast hebben we verdere stappen gezet voor de toekomst, onder andere door lid te worden van de overkoepelende internationale ALS MND Association.

Een grote schaduw werd in 2014 op onze Stichting geworpen door het aangezegd direct ontslag van de toenmalig directeur-bestuurder E.M. Nolet. Dit als gevolg van door hem in 2013 verrichte maar niet door de RvT geautoriseerde overboekingen. Ten gevolge van een mogelijk verband tussen de door de heer E.M. Nolet aan Stichting ALS terugbetaalde gelden en de door hem gedane onttrekkingen aan de Stichting Vrienden Rudolf Steiner Kliniek (Stichting Vrienden RSK), hebben de Stichting Vrienden RSK en de Stichting ALS na uitgebreid onderling overleg en juridisch advies 'de pijn' gedeeld. Dit heeft geresulteerd in een betaling van een bedrag van EUR 40.000 door Stichting ALS aan Stichting Vrienden RSK ter finale kwijting.

Het Openbaar Ministerie heeft slachtofferbeslag gelegd. Bij vervolging zal Stichting ALS zich voegen als benadeelde partij en een vordering voor de schade die resteert indienen. Op het moment van verschijnen van dit verslag moet het OM nog bepalen of en wanneer de heer Nolet daadwerkelijk strafrechtelijk vervolgd wordt.

Wij bieden u hierbij het geconsolideerde jaarverslag van Stichting ALS Nederland over 2014 aan. Dit is opgesteld door de Directie en goedgekeurd door de Raad van Toezicht. Dit jaarverslag beslaat het kalenderjaar 2014 met vergelijkende cijfers van het jaar 2013.

De in het jaarverslag opgenomen jaarrekening is gecontroleerd en akkoord bevonden door Stielstra & Partners Accountants te Rijswijk.

In 2014 kwam de Raad meerdere malen bijeen (meer dan 6 keer), tevens overlegden de remuneratie commissie en audit commissie diverse malen (meer dan 4 keer).

In 2014 heeft de heer Mr J.C. Westermann besloten na het verlopen van zijn termijn de Raad van Toezicht te verlaten. Wij danken hem bijzonder voor zijn inzet de afgelopen jaren.

De Raad complimenteert de nieuwe Directeur-Bestuurder de heer Drs G.J. Blonk en de medewerkers van Stichting ALS Nederland voor de bereikte resultaten in 2014 en dankt hen voor hun veerkracht en positieve energie.

Namens de Raad van Toezicht
's-Gravenhage 15 juni 2015

Mevr. Mr M.G.H.A. Soeteman-Reijnen, voorzitter
Mevr. A.M.H.D. Calon
Jhr Drs R.W.A. Rhoderick van der Wyck
Drs B.A. Marsman
Jhr Drs O.W.A. Bloys van Treslong

Noot Beloning Bestuurder

Ten gevolge van de plotselinge aangezegde direct ontslag aan onze toenmalig directeur-bestuurder werd de Stichting ALS genoodzaakt per direct een op diverse vakgebieden ervaren interim-directeur aan te trekken. Gedurende een bijzonder moeilijke periode van vijf maanden heeft de interim directeur - de heer J. de Leijer - onze Stichting, patiënten, donateurs en achterban met raad en daad, dag en nacht bijgestaan. Dhr. de Leijer werd opgevolgd door onze huidige directeur-bestuurder Drs. G.J. Blonk.

Noot Niet op de balans blijvende rechten en verplichtingen

Het OM heeft slachtofferbeslag gelegd. Bij vervolging zal Stichting ALS zich voegen als benadeelde partij en een vordering voor de schade die resteert indienen.

Noot Kantoor en Administratiekosten

De kantoor en administratie kosten omvatten eveneens de door Stichting ALS ter finale kwijting betaalde bedrag van EUR 40.000 aan Stichting Vrienden Rudolf Steiner Kliniek.

3. Missie, visie en doelstellingen



Stichting ALS Nederland is opgericht speciaal om deze patiënten te helpen, alsmede patiënten met Progressieve spinale spieratrofie (PSMA) en primaire laterale sclerose (PLS): ziekten die erg lijken op ALS en na enige jaren ook over kunnen gaan in ALS. In dit document wordt daarom alleen gesproken van ALS.

Visie – de overtuiging van waaruit wij opereren

Het bestaan van een genadeloze ziekte als ALS in deze eeuw is onacceptabel. Stichting ALS Nederland is ervan overtuigd dat met focus en samenwerking er betere oplossingen kunnen komen voor patiënten nu en in de toekomst. De Stichting bestaat om het lijden door ALS te stoppen. ALS op de kaart (bekendheid genereren), ALS van de kaart (vinden van een oplossing voor de ziekte)

Missie – hoe we invulling geven aan die overtuiging

Stichting ALS Nederland wil bijdragen aan het vinden van oorzaak en oplossingen voor ALS in de toekomst (1) en het dragelijker maken van het leven van patiënten nu (2).

Balancerend tussen heden en toekomst, tussen voorkomen en verzachten, onderscheiden we vier aandachtsgebieden die we steunen om invulling geven aan onze missie:

- A. Onderzoek naar de oorzaak van ALS
- B. Onderzoek naar de behandeling van ALS
- C. Verbeteren van de kwaliteit van zorg
- D. Verbeteren van de kwaliteit van leven

Doelen – wat we willen bereiken

Stichting ALS werkte in 2014 met het meerjarenplan 2011-2015 met daarin de volgende kerndoelen:

- Ondersteunen van het ALS Centrum (AMC en UMC) als belangrijke basis voor optimale diagnose, zorg en wetenschappelijk onderzoek;
- Maximalisatie van de beschikbare subsidies voor onderzoek en zorg;
- Het bevorderen van internationale samenwerking op het gebied van onderzoek;
- Eenduidiger en efficiënter onderzoek en zorg faciliteren.

Vervolgens werkte Stichting ALS Nederland in 2014 aan het stimuleren van internationale samenwerking naar de oorzaak van de oplossing voor ALS. De Ice Bucket Challenge heeft hier veel aan bijgedragen. Tijdens het jaarlijkse internationale ALS/MND Association congres in Brussel in december 2014 was intensievere internationale samenwerking het belangrijkste agendapunt. Lidmaatschap van deze organisatie vinden we dan ook van groot belang.

Na het meest succesvolle jaar in de historie van onze stichting qua inkomsten in 2014 verwachten wij in 2015 een daling van de inkomsten daar de Ice Bucket Challenge een eenmalig succes was. Wij zullen er met alle medewerkers en vrijwilligers alles aan doen om de gebudgetteerde inkomsten voor 2015 van 6.350.000 euro te realiseren. Dit geld is heel hard nodig om de eerder genoemde doelstellingen te realiseren. Belangrijk in 2015 is om de interne organisatie aan te passen aan de toegenomen inkomsten van de afgelopen jaren waardoor we door kunnen groeien. Hierbij streven we ernaar om de kosten van de eigen fondsenwerving onder het gemiddelde van de leden van de Vereniging Fondsenwervende Instellingen te houden .

Het beleidsplan uit voorjaar 2011 dat destijds werd geschreven met steun van Stichting Laluz, loopt dit jaar af. Aan het eind van 2015 zal dan ook een nieuw plan gereed zijn voor de jaren 2016 tot en met 2018. In dit plan zullen we uiteenzetten waar we op in zullen zetten. Het plan zal ook omschrijven hoe we het aantal acties van derden kunnen behouden en daar waar mogelijk kunnen uitbreiden. Op internationaal gebied zullen we meer moeten samenwerken om de oorzaak van en de oplossing voor ALS te vinden. Daarnaast blijven wij ons de komende jaren richten op het verbeteren van de zorg en kwaliteit van het leven van ALS-patiënten en hun omgeving.

4. Onderzoek en behandeling



ALS is een relatief zeldzame ziekte waardoor de ontwikkeling van een geneesmiddel voor de farmaceutische industrie minder rendabel is. Door bundeling van kennis en expertise, ondersteund door het feit dat inmiddels 90% van de patiënten op enig moment in hun ziekte wordt gezien op het ALS Centrum, is het ALS Centrum een centrale plaats voor zorg op maat, onderzoek naar de oorzaak en behandeling van ALS. In het ALS Centrum bundelen het Academisch Medisch Centrum Amsterdam en het Universitair Medisch Centrum Utrecht de krachten die worden gecoördineerd door Prof Dr. Leonard H. van den Berg.

Stichting ALS Nederland is sinds jaar en dag een stabiele, drijvende kracht achter het ALS Centrum. Mede dankzij de steun van de Stichting is snellere diagnose mogelijk en worden verschillende onderzoeken naar de oorzaak, de zorg en de behandeling van ALS uitgevoerd.

In 2014 keurde Stichting ALS Nederland in totaal tien onderzoeksaanvragen goed voor een bedrag van in totaal 8.721.822 euro. In 2013 was dit bedrag iets meer dan 6,9 miljoen euro. Alle aanvragen voor onderzoeken die bij de stichting binnenkomen worden door onze onafhankelijk Wetenschappelijk Raad (WAR) beoordeeld. Hierna volgt een advies aan de Raad van Toezicht die uiteindelijk een besluit neemt. De WAR bestaat uit acht vooraanstaande nationale en internationale experts en professoren die ons ondersteunen in het proces van investeren in de juiste onderzoeken.

In 2014 keurde Stichting ALS Nederland de volgende tien projecten goed voor financiering:

- **Project PSMA** - Dit onderzoek richt zich op de rol van het immuunsysteem bij de ziekte PSMA (progressieve spinale musculaire atrofie). Deze ziekte lijkt op ALS en valt in het spectrum van de MND (Motor Neuron Disorders). Er zijn aanwijzingen dat bij een deel van de PSMA-patiënten de oorzaak van de ziekte gevonden kan worden in auto-immuunreacties. Dit onderzoek zal mogelijk uitwijzen of een behandeling gericht op antistoffen positieve effecten heeft bij een deel van de PSMA-patiënten.
- **Project Regenesance** - Biotechbedrijf Regenesance richt zich op het ontwikkelen van therapieën specifiek voor zenuw- en spierziekten. Uitgangspunt is dat een onderdeel van het immuunsysteem verstoord wordt, dat van invloed is op de verbinding tussen zenuwen en spieren. Regenesance verwacht eind 2016 te kunnen beginnen met de eerste klinische testfases.
- **Project Functionele analyse van het ALS interactoom** - Eiwitten zijn de bouwstenen van ons lichaam en hebben veel belangrijke functies binnen elke cel. Veranderingen (mutaties) in ALS-genen van ALS-patiënten leiden er toe dat een aantal eiwitten in de motorische zenuwcellen afwijken. Hierdoor gaan deze eiwitten samenklonteren, waardoor zij hun werk niet meer kunnen doen. Dit project onderzoekt de afwijkende eiwitten in de motorische zenuwcellen en de processen die er toe leiden dat de motorische zenuwcellen afsterven.
- **Project Informal caregivers** - Dit project richt zich op de mantelzorgers rondom een ALS-patiënt. Familieleden en vrienden die veel voor iemand met ALS zorgen worden mantelzorgers genoemd. Hun zorg is ontzettend belangrijk voor het welzijn van de patiënt. Maar het is ook belangrijk dat zij goed voor zichzelf zorgen. Dit project onderzoekt hoe mantelzorgers zo goed mogelijk kunnen worden ondersteund om, naast voor de patiënt, ook voor zichzelf te zorgen.
- **Project Totals** - Een verandering (mutatie) in een van de ALS-genen veroorzaakt de familiale vorm van ALS. Het is grotendeels onbekend waarom motorische zenuwcellen afsterven als er een mutatie in zo'n gen is. De onderzoekers kweken stamcellen uit de huidcellen van ALS-patiënten. Deze stamcellen laten zij in het laboratorium uitgroeien tot motorische zenuwcellen. Dit stelt hen in staat na te gaan wat er mis gaat in de motorische zenuwcel en om nieuwe behandelingen op deze zenuwcellen uit te proberen.

- **Project ALS Biobank en Database** - In de ALS biobank en database wordt van zo veel mogelijk patiënten met ALS, PLS en PSMA en (gezonde) controlepersonen in Nederland, relevante onderzoeksinformatie verzameld en opgeslagen voor wetenschappelijk onderzoek. Het ALS Centrum vraagt alle ALS, PLS en PSMA-patiënten om vragenlijsten in te vullen en bloed te geven voor onderzoek. Dit is de basis voor veel wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en behandeling voor ALS, PLS en PSMA.
- **Project Treeway TW001** – TW001 is het eerste geneesmiddel dat biotechbedrijf Treeway wil gaan testen door middel van klinische trials. De verwachting is dat TW001 de ziekte zal vertragen. Gedurende 18 maanden zal het middel op 300 patiënten getest worden. Deze testfase gebeurt in samenwerking met het ALS Centrum en het TRICALS instituut.
- **Beyond project MinE** - Het doel van Project MinE is om de genetische oorzaak van ALS te vinden. Binnen Project MinE wordt het DNA-profiel, oftewel al het erfelijke materiaal, van 15.000 ALS-patiënten en 7.500 gezonde controlepersonen wereldwijd volledig afgelezen (whole genome sequencing). Dit resulteert in bijna zeven petabytes aan data die geanalyseerd moet worden. 'Beyond Project MinE -NL' dekt de investeringen in opslag- en rekencapaciteit en experts in het omgaan met grote hoeveelheden data.
- **Project MRI onderzoek** - Met de nieuwste MRI-scan technieken (Tesla 3 en Tesla 7) kan er al vroeg gekeken worden of er door de ALS schade is in de hersenen. Op deze MRI-scans is in de hersenen en in het ruggenmerg van ALS-patiënten te zien of motorische zenuwcellen achteruitgaan. En daarmee kunnen de onderzoekers van het ALS Centrum op het UMC Utrecht steeds beter voorspellen hoe snel de ziekte bij de patiënt zal verlopen. Sommige patiënten overlijden binnen maanden na de eerste symptomen. Bij andere patiënten verloopt de ziekte veel langzamer. Dit MRI-onderzoek heeft ten doel om het ziekteverloop beter te voorspellen.
- **Project Stichting Qurit Alliance** - Het doel van Stichting Qurit Alliance is om de oprichting van een biotech investeringsfonds mogelijk te maken met 100% focus op ALS. Dit fonds gaat geld aantrekken van investeerders (ambitie: € 100 miljoen), om daarmee te investeren in bedrijven die bezig zijn met een oplossing voor ALS, of die hiermee willen starten. Het fonds slaat zo een brug tussen de universitaire centra en de biotech wereld, om meer onderzoeksresultaten te kunnen benutten voor medicijnontwikkeling. Het fonds biedt (startende) ALS-biotech bedrijven ook specifieke kennis, ervaring en mensen, om de klinische testfasen beter, efficiënter en sneller te kunnen doorlopen. Het fonds krijgt professionele begeleiding van investeringsmaatschappijen met ruime ervaring op dit gebied. Het project is gestart door drie Nederlandse ALS-patiënten, nu verenigd in de Stichting Qurit Alliance. Als de oprichting van het fonds slaagt, ziet Stichting ALS Nederland er op toe dat de belangen van de ALS-patiënten worden behartigd richting het fonds.

Voor meer achtergrond over deze projecten wordt verwezen naar onze website: <http://www.als.nl/onderzoek/onderzoeksprojecten/>. Voor een uitgebreid overzicht van de onderzoek projecten en van de activiteiten en resultaten van het ALS Centrum wordt verwezen naar het jaarverslag 2014 van het ALS Centrum.

Als we de totale bestedingen (gerelateerd aan onze doelstellingen) van 2014 afzetten tegen de totale baten dan zien we met een percentage van 104,8% dat we afgelopen jaar meer hebben

uitgegeven dan opgehaald. Ook in 2013, toen dit percentage 111,5% bedroeg, was dit het geval. Hieruit blijkt dat wij als stichting er aan werken om zoveel mogelijk van de opgehaalde donaties goed en snel te besteden aan onze doelstelling. Aan het eind van 2014 was er dan ook nog een vrije wetenschappelijke onderzoekreserve van 460.641 euro, waar dit eind 2013 nog 1.960.728 euro bedroeg.

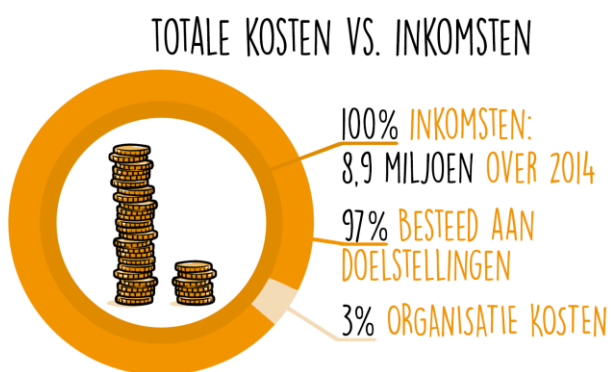
5. Donaties



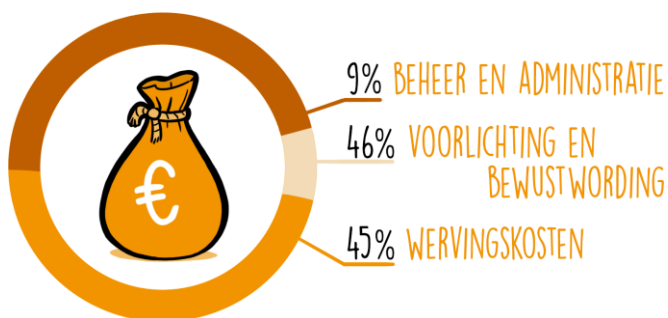
Om onze doelstellingen te realiseren, te weten het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek om de oorzaak van en de oplossing naar de ziekte te vinden én het verbeteren van de zorg en kwaliteit van het leven van ALS patiënten en hun omgeving, is véél geld nodig. In dit opzicht was 2014 een zeer succesvol jaar. De inkomsten stegen van 6,5 miljoen euro in 2013 naar bijna 9 miljoen euro in 2014.

Een zeer belangrijke bijdrage aan de stijging van de inkomsten werd gerealiseerd door het wereldwijde succes van de, door een Amerikaanse ALS-patiënt bedachte, Ice Bucket Challenge. Deze Ice Bucket Challenge leverde in Nederland circa 2 miljoen euro op.

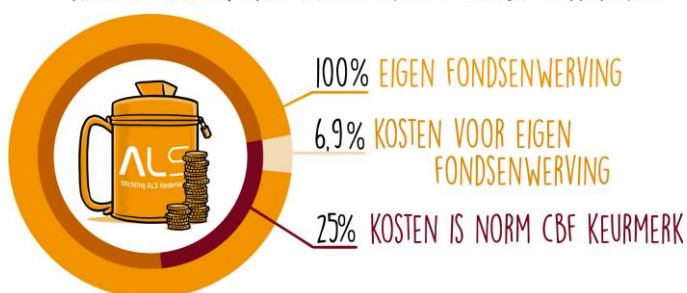
Inclusief de Ice Bucket Challenge stegen de totale opbrengsten uit eigen fondsenwerving van 2,8 miljoen euro in 2013 naar 4,2 miljoen euro in 2014. Dit is een stijging van 50%. Het kostenpercentage eigen fondsenwerving, waarvan de norm van het CBF is dat dit niet boven de 25% mag uitkomen, zakte van 9,7% in 2013 naar 6,9% in 2014.



VERDELING VAN DE KOSTEN



KOSTEN VS. OPBRENGSTEN EIGEN FONDSSENWERVING



6. Fondsenwerving, evenementen en acties



In 2014 is er een groot aantal acties door derden gerealiseerd. Dit leidde tot mooie opbrengsten. De opbrengsten van de acties van derden steeg ten opzichte van 2013 met bijna 25% van 3,5 miljoen euro naar 4,4 miljoen euro. Het gaat hier om heel veel kleine, regionale, acties maar ook grote nationale acties, zoals de Ice Bucket Challenge, de Tour du ALS en de Amsterdam City Swim. Laatstgenoemde evenementen trokken veel media-aandacht en zijn daardoor goed op het netvlies blijven staan bij het grote publiek.

In 2014 vond de 3^e editie van de Tour du ALS plaats. 629 Deelnemers bereikten de top van de beroemde en beruchte berg Mont Ventoux. De actie bracht meer dan 1,3 miljoen euro op. Ter vergelijking: in het eerste jaar was er sprake van 57 deelnemers en een opbrengst van 116.000 euro.

De Amsterdam City Swim werd in 2014 voor de 3^e keer gehouden. Met 2100 volwassen deelnemers en een opbrengst van bijna 2,2 miljoen euro was dit evenement een groot succes. Nieuw in 2014 was de Kids Swim waarbij 500 kinderen (onder begeleiding) in het Amsterdamse grachtenwater zwommen. Het succes van de Amsterdam City Swim bleef ook in het buitenland niet onopgemerkt. Veel buitenlandse collega's waren aanwezig bij de Amsterdam City Swim. Zo ontstonden initiatieven om ook in andere landen city swims te organiseren, zoals de New Amsterdam City Swim in New York.

De Ice Bucket Challenge waaide van Amerika over naar Nederland en werd uiteindelijk wereldwijd een ongekend succes. Vanaf 13 augustus 2014 gooide bekend en onbekend Nederland een emmer ijswater over zich heen. De donaties stroomden binnen. In Nederland was de opbrengst van de Ice Bucket Challenge 2014 maar liefst 2 miljoen euro!

De zestien ALS regioteams hebben ook niet stilgezeten in 2014. Haalden de regio's in 2013 totaal meer dan 100.000 euro op, in 2014 steeg de opbrengst tot boven de 300.000 euro. Een van de meest bijzondere regio-initiatieven was A Local Swim in het Westland met een fantastische opbrengst van meer dan 200.000 euro. Vanwege het succes zal dit evenement in 2016 een vervolg krijgen.

Een ander prachtige initiatief is dat van de Ladies Circle Nederland die in 2013 en 2014 in totaal 250.000 euro ophaalden voor Stichting ALS Nederland. Ook de Rainbowrun in Eindhoven die door ALS patiënt Hein van Duivenboden werd opgezet, leverde een prachtig bedrag op: meer dan 100.000 euro. Helaas is Hein ons aan het eind van 2014 veel te vroeg ontvallen.

Stichting ALS Nederland hield op 21 juni 2014 een speciale dag voor de patiënten en hun familieleden in het Dolfinarium in Harderwijk ter gelegenheid van Wereld ALS Dag. Bijna 600 gasten genoten van een exclusieve dolfijnenshow waaraan ook onze ambassadeur Candy Dulfer met een optreden een mooie bijdrage leverde.

Ook hielden wij op 20 oktober 2014 onze eerste ALS stakeholderdag in Eindhoven. Voor dit evenement hadden wij de hele Nederlandse ALS community uitgenodigd om met ons in gesprek en discussie te gaan. Met elkaar bespraken we waar we staan en welke zaken er anders en/of beter kunnen. Op deze dag kwam al snel naar voren dat door middel van kracht door samenwerking van alle initiatieven we hier een versnelling in aan kunnen brengen.

7. Campagnes



Alle inzet vanuit de stichting heeft in 2014 bijgedragen aan ons motto 'ALS op de kaart' (bekendheid) en 'ALS van de kaart' (geld ophalen voor besteding aan onze doelstellingen). Op beide vlakken hebben we veel bereikt. Als we kijken naar de bekendheid van ALS in Nederland heeft de campagne 'Ik ben inmiddels overleden' uit 2011 geleid tot een naamsbekendheid van

boven de 90%. De vervolgcampagne 'Ga door met mijn strijd' ging in 2014 van start. Deze campagne, wederom gemaakt in samenwerking met reclamebureau Publicis, had als doelstelling het niveau van de bekendheid van de ziekte ALS in Nederland vast te houden en daardoor de donaties te vergroten.

8. Organisatie en bestuur



De Stichting is gevestigd op de Koninginnegracht 7, te Den Haag. De Stichting staat ingeschreven bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam onder nummer 34219945.

De Stichting is bij de belastingdienst geregistreerd als ANBI (Algemeen Nut Beogende Instelling) en beschikt over het CBF (Centraal Bureau Fondsenwerving) keurmerk. De commissie keurmerk van het CBF heeft beslist met ingang van 1 januari 2009 de Stichting, in haar hoedanigheid van fondsenwervende instelling, te erkennen als keurmerkhouder. Gedurende 2014 is door het CBF opnieuw vastgesteld dat de Stichting voldoet aan de keurmerkcriteria en de overige voorwaarden zoals vastgelegd in het reglement CBF-Keur.

Bestuur - Per 31 december is de samenstelling van het bestuur als volgt:
Drs. Gorrit-Jan Blonk enig bestuurder

Raad van Toezicht - Per 31 december is de samenstelling van de Raad van Toezicht als volgt:

Mr. Marguerite Soeteman-Reijnen, Voorzitter sinds december 2010, lid sinds 2009

- Vakgebied: Financiële Dienstverlening
- Functie: Global Chief Marketing Officer – Aon Inpoint
- Nevenfuncties: Lid RvC Madurodam B.V. (2011-2015)

AnneMarie Calon, Secretaris sinds 2008, lid sinds 2005

- Vakgebied: Zakelijke dienstverlening.
- Functie: partner Work on Progress te Utrecht, Training -en Coaching bureau voor duurzame gedragsverandering
- Nevenfuncties: Geen

Drs. Rhoderick van der Wyck, lid sinds 2010

- Vakgebied: Finance & Operations
- Functie: Global Industry Practice Lead Travel, Transport & Logistics, British Telecom
- Nevenfuncties: Voorzitter School Vereniging Wolters

Drs. Arnout Bloys van Treslong, lid sinds 2010

- Vakgebied: Marketing
- Functie: Directeur Marketing Private Banking, ING
- Nevenfuncties: geen

Drs. Bouke Marsman, lid sinds 2010

- Vakgebied: Financiën en onderzoek
- Functie: President Spotzer
- Nevenfuncties: Penningmeester Max Geldens Stichting en McKinsey Alumni Board, Lid van Bestuur van de IESE business school alumni vereniging Nederland

In 2014 vergaderde de Raad van Toezicht in ieder geval zes maal plenair over de volgende hoofdpunten, naast divers gedetailleerd overleg op deelonderwerpen in diverse subcommissies:

- Financiën (inclusief fondsenwerving)
- Strategie
- Interne & administratieve organisatie
- HR & appraisals
- Marketing & fundraising
- Subsidieverzoeken & lopende subsidies
- Juridische zaken
- Office management

Bureau - De hausse aan aandacht die de Ice Bucket Challenge in Nederland teweeg bracht in de zomer van 2014, bracht naast extra donaties en euforie, ook een grote werkdruk met zich mee bij de relatief kleine Stichting ALS Nederland (gemiddeld 5,1 FTE). Door middel van ondersteuning van bestaande en nieuwe vrijwilligers en met ondersteuning van bedrijven die ons belangeloos hielpen, konden we alle werkzaamheden realiseren.

In 2014 werkten de volgende (parttime) medewerkers (gemiddeld 5,1 FTE) in dienst van het Bureau:

- G.J. Blonk - Directeur-bestuurder (40 uur)
- Anja Bramsen - Office Manager (32 uur)
- Ineke Zaal - PR & Events Manager en patiëntencontact (40 uur)
- Inge Metz - Marketing & Fundraising Manager (40 uur)
- Joost Kokke - Medewerker Marketing & ICT (40 uur)
- Roxani Demetriadis – Hoofd secretariaat (40 uur)
- Christopher Ammeraal – Medewerker marketing en communicatie (40 uur)

Vrijwilligers - Iedereen weet: zonder vrijwilligers geen goed doel. In 2014 ondersteunden niet minder dan 350 vrijwilligers onze stichting: zowel op kantoor in Den Haag als in de regio's. Door de enorme groei van onze organisatie hebben we steeds meer vrijwilligers nodig om onze doelstellingen te kunnen realiseren. We zullen het bestaande vrijwilligersbeleid tegen het licht houden om te kijken hoe we dat kunnen doen.

Comité van Aanbeveling - De Stichting hecht veel waarde aan haar Comité van Aanbeveling, dat bestaat uit vooraanstaande personen uit de politiek, sport, entertainment en het bedrijfsleven die met hun inzet en betrokkenheid de bekendheid, uitstraling en slagvaardigheid van de Stichting kunnen vergroten.

In 2014 is Hein Vergeer (oud wereldkampioen schaatsen) tot het Comité toegetreden en derhalve ultimo 2014 bestond het Comité van Aanbeveling uit:

- Karen Verstraete (Voorzitter)
- Eric Niehe
- Teun de Nooijer
- Erica Terpstra
- Bert Bunnik
- Hein Vergeer

Ambassadeurs - Afgelopen jaar is naast onze ambassadeur van het eerste uur Candy Dulfer ook Gerard Ekdorf ambassadeur geworden.

9. Financiën



Onderstaand de samengevatte jaarrekening 2014, bestaande uit de samengevatte balans per 31 december 2014, de samengevatte staat van baten en lasten over 2014, een mutatieoverzicht van het eigen vermogen, evenals aanvullende toelichting. Deze cijfers zijn ontleend aan de gecontroleerde jaarrekening van 2014 van de Stichting. Een exemplaar ligt ter inzage ten kantore van de Stichting.

Balans per 31 december 2014 na resultaatbestemming.

	31 december 2014 €	31 december 2013 €
ACTIVA		
Materiele vaste activa	7.051	8.444
Financiële vaste activa	1	-
Vorderingen en overlopende activa	126.304	273.864
Beleggingen	4.934.313	4.591.494
Liquide middelen	5.116.621	3.365.323
	<u>10.184.290</u>	<u>8.239.125</u>
PASSIVA		
Eigen vermogen		
Reserves		
- Continuïteitsreserve	800.000	560.000
- Herwaarderingsreserve	127.748	-
- Bestemmingsreserve wetenschappelijk onderzoek	460.641	1.960.728
	<u>1.388.389</u>	<u>2.520.728</u>
Fondsen		
- Bestemmingsfondsen	242.961	150.000
	<u>1.631.350</u>	<u>2.670.728</u>
Langlopende schulden	5.521.773	332.198
Kortlopende schulden		
Crediteuren	58.846	88.538
Onderzoeksverplichtingen	2.906.201	5.098.032
Loonbelasting en sociale lasten	16.040	11.974
Overige schulden en overlopende passiva	50.080	37.655
	<u>3.031.167</u>	<u>5.236.199</u>
	<u>10.184.290</u>	<u>8.239.125</u>

Staat van baten en lasten over 2014.

	Werkelijk 2014	Begroot 2014	Werkelijk 201
	€	€	€
Baten:			
- Baten uit eigen fondsenwerving	4.227.621	3.055.000	2.800.59
- Baten uit acties van derden	4.421.736	4.200.000	3.548.82
- Baten uit beleggingen	252.695	50.000	153.27
Som der baten	8.902.052	7.305.000	6.499.68
Lasten:			
Besteed aan doelstellingen			
- Voorlichting en bewustmaking	642.548	323.000	305.357
- Kosten onderzoeksprojecten	4.703	-	4.345
- Koersverschillen onderzoeksprojecten	-43.950	-	-
- Bijdrage onderzoeksprojecten	8.721.822	1.152.000	6.940.029
	9.325.123	1.475.000	7.249.73
Wervingskosten baten			
- Kosten eigen fondsenwerving	293.443	192.000	272.567
- Kosten acties van derden	296.066	177.000	176.618
- Kosten van beleggingen	36.430	-	23.988
	625.939	369.000	473.17
Beheer en administratie			
- Kosten beheer en administratie	118.116	32.000	44.01
Som der lasten	10.069.178	1.876.000	7.766.92
Resultaat	-1.167.126	5.429.000	-1.267.23
Kostenpercentage eigen fondsenwerving: (Kosten eigen fondsenwerving in % van de baten uit eigen fondsenwerving)	6,9%	6,3%	9,7%
Bestedingspercentage baten: (Totaal besteding aan doelstelling in % van het totaal van de baten)	104,8%	20,2%	111,5%
Bestedingspercentage lasten: (Totaal besteding aan doelstelling in % van het totaal van de lasten)	92,6%	78,6%	93,3%
Resultaatbestemming			
Toevoeging/onttrekking aan:			
- Continuïteitsreserve	240.000	-	
- Bestemmingsfondsen	92.961	-	556.46
- Bestemmingsreserve wetenschappelijk onderzoek	-1.500.087	5.429.000	710.76
	-1.167.126	5.429.000	1.267.23

Toelichting:

Algemeen

De jaarrekening van de Stichting is opgesteld volgens in Nederland geldende algemeen aanvaarde grondslagen voor financiële verslaggeving, waarbij de Richtlijn voor de jaarverslaggeving 650 Fondsenwervende instelling is gevolgd.

Eigen vermogen

	<u>2014</u>	<u>2013</u>
<i>Continuïteitsreserve</i>	€	€
Stand per 1 januari	560.000	560.000
Dotatie boekjaar	240.000	-
Stand per 31 december	<u>800.000</u>	<u>560.000</u>

Vanaf 2008 is een continuïteitsreserve gevormd ten bedrage van anderhalf keer de vaste kosten.

	<u>2014</u>	<u>2013</u>
<i>Bestemmingsreserve wetenschappelijk onderzoek</i>	€	€
Stand per 1 januari	1.960.728	2.671.497
Mutatie boekjaar	-1.500.087	-710.769
Stand per 31 december	<u>-460.641</u>	<u>1.960.728</u>

De reserve is gevormd voor doelbesteding aan wetenschappelijk onderzoek.

Bestemmingsfondsen

Wanneer door derden aan een deel van de middelen een specifieke besteding is gegeven, wordt dit deel aangemerkt als een 'bestemmingsfonds'.

Het verloop van de bestemmingsfondsen in 2014 is als volgt:

	Stand per	Resultaat	Stand per
	<u>1-1-2014</u>	<u>bestemming</u>	<u>31-12-2014</u>
	€	€	€
Bestemmingsfonds kosten Internationalisering	50.000	-37.039	12.961
Bestemmingsfonds kosten ALS de weg	100.000	-	100.000
Bestemmingsfonds kosten Visuals	-	25.000	25.000
Bestemmingsfonds kosten Treeway Summer Challenge	-	30.000	30.000
Bestemmingsfonds kosten Landscape&roadmap	-	30.000	30.000
Bestemmingsfonds kosten Tour du ALS (nader te bepalen)	-	45.000	45.000
Totaal bestemmingsfondsen	<u>150.000</u>	<u>92.961</u>	<u>242.961</u>

10. Begroting 2015

	<u>Begroot 2015</u>	<u>Gerealiseerd 2014</u>	<u>Begroot 2014</u>
	€	€	€
Baten			
<u>Baten uit eigen fondsenwerving</u>			
Donaties en giften	1.250.000	3.442.736	2.450.000
Donaties via ALS actiesite	900.000	361.911	-
Periodieke schenkingen	100.000	74.155	100.000
Nalatenschappen	300.000	204.208	200.000
Verkopen en overige baten	-	3.399	5.000
Benefietgala	-	-7000	300.000
Baten Geef SMS/-Gratis/-Samen	100.000	148.212	-
	2.650.000	4.227.621	3.055.000
<u>Baten uit acties van derden</u>			
Baten ALS regio's	300.000	290.320	200.000
Baten Tour du ALS	1.300.000	1.345.050	2.000.000
Baten uit overige acties derden	250.000	586.528	500.000
Baten Amsterdam City Swim	1.750.000	2.197.089	1.500.00
Baten Vriendenloterij	-	2.749	-
	3.600.000	4.421.736	4.200.000
<u>Baten uit beleggingen</u>			
Dividend, rente	-	108.707	-
Koersresultaten	100.000	143.988	50.000
	100.000	252.695	50.000
Som der baten	6.350.000	8.902.052	7.305.000
Lasten			
Onderzoeksprojecten	5.227.000	8.682.575	1.152.000
Kosten van beleggingen	25.000	36.430	-
Kosten eigen fondsenwerving	10.000	3.723	10.000
Kosten acties van derden	25.000	10.403	5.000
Publiciteit en communicatie	300.000	456.164	205.000
Personeelskosten	565.000	537.767	368.000
Huisvesting	29.000	27.745	28.000
Kantoor en algemene kosten	164.000	310.364	104.000
Afschrijving	5.000	4.008	4.000
Som der lasten	6.350.000	10.069.179	1.876.000
Resultaat	-	-1.167.127	5.429.000

Annex 1 – Controleverklaring van de onafhankelijke accountant

CONTROLEVERKLARING VAN DE ONAFHANKELIJKE ACCOUNTANT

Aan: de Raad van Toezicht van Stichting ALS Nederland

Bijgesloten samengevatte jaarrekening, bestaande uit de samengevatte balans per 31 december 2014, de samengevatte staat van baten en lasten en het samengevatte mutatieoverzicht eigen vermogen over 2013 met bijbehorende toelichtingen, zijn ontleend aan de gecontroleerde jaarrekening 2014 van Stichting ALS Nederland. Wij hebben een goedkeurend oordeel verstrekt bij die jaarrekening, in onze controleverklaring van 12 juni 2015. Desbetreffende jaarrekening en deze samenvatting daarvan, bevatten geen weergave van gebeurtenissen die hebben plaatsgevonden sinds de datum van onze controleverklaring van 12 juni 2015.

De samengevatte jaarrekening bevat niet alle toelichtingen die zijn vereist op basis van Richtlijn voor de Jaarverslaggeving 650 Fondsenwervende instellingen. Het kennisnemen van de samengevatte jaarrekening kan derhalve niet in de plaats treden van het kennisnemen van de gecontroleerde jaarrekening van Stichting ALS Nederland.

Verantwoordelijkheid van het bestuur

Het bestuur is verantwoordelijk voor het opstellen van een samenvatting van de gecontroleerde jaarrekening in overeenstemming met de grondslagen zoals beschreven in de toelichting van de gecontroleerde jaarrekening.

Verantwoordelijkheid van de accountant

Onze verantwoordelijkheid is het geven van een oordeel over de samengevatte jaarrekening op basis van onze werkzaamheden, uitgevoerd in overeenstemming met Nederlands recht, waaronder de Nederlandse Standaard 810, 'Opdrachten om te rapporteren betreffende samengevatte financiële overzichten'.

Oordeel

Naar ons oordeel is de samengevatte jaarrekening in alle materieel van belang zijnde aspecten consistent met de gecontroleerde jaarrekening van Stichting ALS Nederland en in overeenstemming met de grondslagen zoals beschreven in de toelichting van de gecontroleerde jaarrekening.

Rijswijk, 15 juli 2015

Stielstra & Partners accountants en adviseurs

Origineel getekend door J. Eenhoorn RA



Verslag activiteiten ALS Centrum Nederland 2014

Prof Dr. Leonard H. van den Berg

Coördinator ALS Centrum Nederland



Inhoud

2014: Met grote stappen vooruit	3
Doelstelling ALS Centrum Nederland	3
Mijlpalen van het ALS Centrum	4
Wetenschappelijk onderzoek naar ALS	4
Zorg	5
Verspreiden van kennis: ALS Kennisplatform	6
Onderzoeksprojecten	8
Projecten rondom diagnostiek en ziekteverloop	8
Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen	9
Translationeel onderzoek met stamcellen: Van gen naar functie	13
Europese projecten	15
Onderzoek naar de oplossing: Geneesmiddelenonderzoek	11
Onderzoek naar kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg	15
Publicaties	16

2014: Met grote stappen vooruit

2014 was het jaar van de grote stappen vooruit. We hebben **TRICALS** gelanceerd, een platform waarop patiënten, ALS centra en biomedische bedrijven samen gaan zorgen voor meer geneesmiddelenonderzoek. En **Project MinE** ging internationaal. Dankzij Stichting ALS Nederland en de Amsterdam City Swim konden we onze internationale collega-onderzoekers in Amsterdam uitnodigen voor overleg over dit baanbrekende genetisch onderzoek. Inmiddels hebben al twaalf landen wereldwijd fondsenwerving en het genetisch onderzoek voor Project MinE opgezet. **Deze twee grote projecten brengen ons verder in de strijd tegen ALS. Maar ook onze kleinere projecten zijn onmisbaar om alle puzzelstukjes van de ziekte ALS te vinden en te plaatsen. In 2015 gaan we onverminderd voort op weg naar een effectieve behandeling voor ALS!**

Doelstelling ALS Centrum Nederland

Het ALS Centrum Nederland heeft als doel de diagnostiek, zorg en behandeling voor mensen met ALS (amyotrofische laterale sclerose), PLS (primaire laterale sclerose) en PSMA (progressieve spinale musculaire atrofie) in Nederland te optimaliseren door:

- **Wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en het ziekteproces van ALS, PLS en PSMA om zo snel mogelijk effectieve therapieën te vinden.**
- **De best mogelijke zorg te geven rondom diagnose en daarna door een continuüm van zorg in multidisciplinaire teams aan te bieden in de keten van neurologie, revalidatiegeneeskunde en 1^{ste} lijn.**
- **Onze kennis van ALS, PLS en PSMA te verspreiden en te delen met patiënten en hun naasten en behandelaars in de ALS behandelteams, huisartsen, eerstelijns fysiotherapeuten, thuiszorgmedewerkers en anderen betrokken bij de zorg voor mensen met ALS.**

ALS Centrum Nederland: expert op het gebied van ALS

Het ALS Centrum Nederland is **dé centrale plaats** waar kennis op het gebied van **diagnostiek, behandeling, optimale zorg en wetenschappelijk onderzoek naar ALS** wordt gebundeld.

Het ALS Centrum is gevestigd in het UMC Utrecht en het AMC. In het UMC Utrecht zijn neuromusculaire ziekten en in het bijzonder ALS speerpunt. Dit speerpunt is ondergebracht in het UMC Utrecht Hersencentrum. Het Hersencentrum combineert de expertise van neurologie, psychiatrie, neurowetenschappen, neurochirurgie en revalidatiegeneeskunde. Er wordt daarnaast samengewerkt met het Centrum voor Thuisbeademing, Medische Genetica, Epidemiologie en Radiologie.

Bij het AMC is de zorg voor de patiënt met ALS topreferent en ondergebracht in het neuromusculaire centrum van de afdeling neurologie en de afdeling revalidatiegeneeskunde. In samenwerking met het VUmc vindt onderzoek plaats naar cognitie en gedrag.

Mijlpalen van ALS Centrum Nederland

Wetenschappelijk onderzoek naar ALS

De afgelopen jaren is meer bekend geworden over ALS dan in de decennia daarvoor. Het ALS Centrum Nederland met vooraanstaande wetenschappers als Leonard van den Berg, Jeroen Pasterkamp en Jan Veldink, lopen voorop in de internationale ontwikkelingen rondom ALS.

Ook in 2014 hebben weer veel onderzoeksprojecten en kwaliteitsprojecten met dank aan Stichting ALS Nederland op het ALS Centrum plaats gevonden. De Stichting ALS is een belangrijke partner en financier van ALS Centrum Nederland. Een overzicht van de door de Stichting ALS gefinancierde projecten vindt u op www.als.nl/onderzoeksprojecten. Daarnaast publiceert het ALS Centrum regelmatig berichten over de voortgang van haar projecten op www.als-centrum.nl. Achteraan dit jaarverslag vindt u een korte typering van de type onderzoeksprojecten. Eerst willen we graag een aantal mijlpalen uitlichten:

- Het ALS Centrum heeft de **grootste ALS database en biobank ter wereld** met de unieke combinatie van zowel de DNA-profielen, als gegevens over de leefstijl, blootstelling aan gevaarlijke stoffen en andere mogelijke risicofactoren bij patiënten.
- Het ALS Centrum werkt internationaal veel samen met andere toonaangevende instituten. Het doel is door internationale samenwerking te komen tot een effectieve behandeling voor ALS-patiënten. Leonard van den Berg, coördinator van het ALS Centrum, is oprichter en **voorzitter van het Europese netwerk van ALS Centra die samen toewerken naar een behandeling van ALS** (ENCALS: het European Network for the Cure of ALS). ENCALs is een samenwerkingsverband tussen 32 Europese ALS-centra, met als doel om door internationale samenwerking in wetenschappelijk onderzoek een effectieve behandeling voor ALS te vinden. ENCALs organiseert jaarlijkse congressen en stimuleert interactie tussen onderzoekers.
- Het in Nederland geïnitieerde Project MinE is internationaal de grootste genetische studie naar ALS. Wereldwijd worden 22.500 DNA-profielen geanalyseerd om de oorzaak van ALS te achterhalen. **Eind 2014 deden 12 landen mee aan Project MinE en zowel de fondsenwerving als de analyse van DNA-profielen is op full speed!** Kijk op www.projectmine.com
- Het ALS Centrum Nederland is coördinerend centrum van verschillende Europese **projecten gefinancierd door de Europese Commissie of andere Europese fondsen**.
- **Om de vertaalslag naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te versnellen is vanuit het ALS Centrum TRICALS opgericht**, een internationaal platform waar patiënten, ALS Centra en farmaceuten elkaar vinden. Doordat patiënten zich bij TRICALS registreren, kunnen farmaceutische bedrijven snel (subgroepen van) patiënten vinden voor nieuwe studies. De deelname aan een studie verloopt via de aangesloten ALS centra. Hieronder wordt TRICALS verder uitgelicht.
- Ook in 2014 was er weer een promotie. Ewout Groen is op 4 maart 2014 in Utrecht gepromoveerd. Hiermee heeft hij vier jaar onderzoekswerk afgerond. Het proefschrift van Ewout Groen is getiteld 'Understanding ALS: insights from genetics, genomics and functional biology'. In zijn proefschrift ontrafelde Ewout Groen de onderliggende ziektemechanismen

van ALS. Hij gebruikte genexpressieanalyse om het werkingsmechanisme van het enige momenteel beschikbare medicijn voor ALS, riluzole, beter te begrijpen. Verder heeft hij met genetische nieuwe aanknopingspunten gevonden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor ALS.

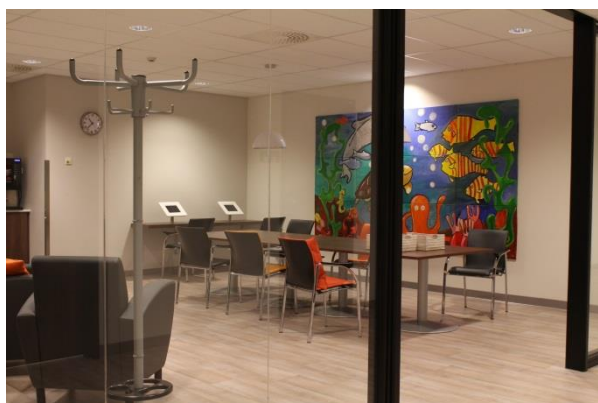
Zorg

- **ALS Centrum Nederland ziet meer dan 85% van de patiënten met ALS/PLS/PSMA in Nederland.** Door deze bundeling van expertise zien patiënten neurologen met veel ervaring met ALS, PLS, PSMA en aanverwante ziektebeelden.
- **95% van de patiënten wordt binnen 2 weken na doorverwijzing op de polikliniek gezien door ervaren ALS deskundigen voor optimale diagnostiek op dezelfde dag.** De duur tot het stellen van de diagnose ALS is gedaald van gemiddeld 16 naar 9 maanden na de eerste klachten.
- Op de polikliniek neuromusculaire ziekten van het UMC Utrecht en het AMC staat de patiënt centraal. In het UMC Utrecht is een patiënten-lounge met comfortabele, hoge stoelen, die maar enkele passen verwijderd zijn van de spreekkamers en EMG-ruimten. Dit zorgt voor privacy en ruimte voor rust en ontspanning op de diagnosedag.
- ALS-patiënten worden na de diagnose ALS doorverwezen voor behandeling en begeleiding naar 40 – in ALS gespecialiseerde – behandelteams verspreid over heel Nederland. **In 2014 heeft het ALS Centrum het contact met de ALS behandelteams versterkt door de digitale nieuwsbrief, geïntensiveerde contacten met de revalidatieartsen.** Daarnaast zijn voorbereidingen getroffen voor het symposium voor ALS behandelteams in juni 2015. Dit zal een jaarlijks terugkomend symposium worden, naast het al bestaande tweejaarlijkse ALS congres.

In 2014 werden meer patiënten voor een diagnosedag gezien dan in de jaren daarvoor. In 2014 waren er 653 nieuwe patiënten op de diagnosedag, ter vergelijking, in 2012 waren dat er 515 en in 2008 waren dat er 395. Mogelijk speelt een betere verwijzing door neurologen in perifere ziekenhuizen, huisartsen en revalidatieartsen een rol, mede dankzij de gegroeide bewustwording van ALS.

Tabel 1 – Aantal verwijzingen voor diagnosedag ALS Centrum Nederland

	UMC Utrecht	AMC	Totaal ALS Centrum Nederland
Totaal aantal patiënten voor diagnosedag	513	140	653
Waarvan diagnose:			
ALS	242	57	299
PSMA	42	20	62
PLS	15	5	20
Segmentale SMA	6	5	11



De polikliniek neuromusculaire ziekten in het UMC Utrecht

Verspreiden en delen van kennis: ALS Kennisplatform

Dankzij het project ALS Kennisplatform gefinancierd door Stichting ALS Nederland kan het ALS Centrum haar kennis steeds beter verspreiden en delen met patiënten, familieleden, mantelzorgers, behandelaren, donateurs en anderen. Dit doet zij door middel van:

1. De consultatiefunctie: **Het ALS Centrum beantwoordt ongeveer 100 e-mails per maand en meerdere telefoontjes per dag van patiënten, familieleden en zorgverleners** over ALS, behandeling van symptomen, afstemming met thuiszorg, mogelijkheden voor deelname aan medicijnonderzoek, etc.
2. Trainingen: **Het ALS Centrum heeft in 2014 tien thuiszorgteams door het hele land getraind over ALS.** De meeste thuiszorgmedewerkers krijgen hooguit een paar keer in hun werkzame leven te maken met een ALS-patiënt. Op dat moment moet er dus scholing voor hen zijn. Door het scholingsaanbod beter zichtbaar aan te bieden had het ALS Centrum al 13 aanvragen voor teamtrainingen ingepland voor 2015. Daarnaast zijn in 2014 twee workshops-op-maat gegeven aan ALS behandelteam in revalidatiecentra. Ook dit aanbod zal in 2015 worden uitgebreid.
3. **Het ALS Centrum heeft op 1 maart haar nieuwe website gelanceerd.** Het kennisplatform op www.als-centrum.nl wordt goed gevonden. Hierop staan ruim 300 webartikelen voor patiënten, naasten, zorgverleners en andere geïnteresseerden met alle informatie over ALS, leven met ALS en wetenschappelijk onderzoek naar ALS. Zie hieronder de tabel met de meest bezochte artikelen in de periode van 1 maart tot 31 dec. 2014.

Meest bezochte artikelen Kennisplatform op www.als-centrum.nl	Pageviews
PEG-sonde en PRG-sonde	6.896
Verschijnselen van ALS	4.816
Wat is Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS)	3.250
TUBA4A ontdekt als nieuw ALS-gen	2.840
Meer experimenteel medicijnonderzoek: TRICALS	2.606
Multidisciplinaire Richtlijn ALS	2.643
ALS, PLS en PSMA	2.447
Oorzaak van ALS	2.367
Het stellen van de diagnose ALS	1.989
Film 'You're not You' over ALS	1.880
Onderscheid tussen ALS, PLS en PSMA	1.770
Spierkrampen en kaakklem	1.701
Wat is een ALS-behandelteam?	1.670
Project MinE: Innovatief genetisch onderzoek	1.666
ALS en calorierijke voeding	1.623
Leven met ALS	1.593
Fasciculaties	1.576
Behandelen van ALS	1.564
De differentiaal diagnose voor ALS	1.550
Erfelijkheid van ALS	1.525
Wetenschappelijk onderzoek naar ALS	1.516

Onderzoeksprojecten

Hieronder staat een aantal onderzoeksrichtingen uitgelegd, met daaronder aangegeven welke onderzoeksprojecten gefinancierd door Stichting ALS Nederland hieronder vallen.

Projecten rondom diagnostiek en ziekteverloop

Meer te weten komen over de progressie van ALS

Eigenlijk weten we nog weinig over het ziekteverloop van ALS. **Er is geen specifieke diagnostische test voor ALS.** De diagnose wordt gesteld op basis van een klinische beoordeling door een neuroloog. Gemiddeld wordt de definitieve diagnose ALS pas 9 maanden na het verschijnen van de eerste symptomen gesteld. Bij een snel-progressieve ziekte zoals ALS zorgt deze vertraging ervoor dat patiënten pas in een laat stadium de juiste hulp aangeboden krijgen. Ook kunnen neurologen nu nog geen voorspelling van de snelheid van het ziekteverloop (progressie) geven per patiënt. De gemiddelde levensverwachting bij ALS is 3-5 jaar na de eerste symptomen, maar verschilt enorm per patiënt. Sommige patiënten leven veel langer.

We zoeken daarom ‘rode vlaggen’ om de diagnose beter te kunnen stellen en om het ziekteproces beter te kunnen volgen. Er zijn nog weinig metingen waarvan duidelijk is dat dit zo’n rode vlag is. Het ALS Centrum onderzoekt daarom wat als zo’n rode vlag zou kunnen dienen: zoals bepaalde bloedwaarden, enzymen of hormonen. Ook de structuur van de hersenen en de zenuwnetwerken in de hersenen kunnen in de toekomst mogelijk inzicht geven in de fase van de ziekte.



Project Motor netwerk degeneratie in ALS: een nieuwe methode om de ziekteprogressie vast te leggen

Meer te weten komen over cognitieve en gedragsproblemen bij ALS

ALS werd lange tijd beschouwd als een ziekte waarbij alleen de motorische zenuwcellen zijn aangedaan, zich uitend in snel toenemende spierzwakte. Inmiddels is duidelijk geworden dat ook andere delen van de hersenen bij ALS kunnen zijn aangedaan. Ongeveer de helft van de ALS-patiënten heeft een zogenaamd frontotemporaal syndroom, bestaande uit lichte gedragsveranderingen en/of lichte cognitieve stoornissen, zoals moeite met het vinden van de juiste woorden en geheugenproblemen. In een kleine groep patiënten (8%) is er zelfs sprake van echte dementie (frontotemporale dementie, FTD).

We onderzoeken de cognitieve en gedragsproblemen, omdat we hierdoor meer te weten komen over de ziekte ALS. Deze problemen kunnen bovendien ook een probleem vormen in de relationele sfeer en bij het nemen van beslissingen beademing of een voedingssonde. Het is dus ook belangrijk om meer over cognitieve en gedragsproblemen bij ALS te weten te komen om de begeleiding hierop af te kunnen stemmen.



Project FTD

Een ander onderzoeksproject heeft zich gericht op de beste manier om het diagnosegesprek te voeren en het nemen van beslissingen over behandeling. Op basis van observaties bij het voeren van slechtnieuwsgesprekken en interviews met patiënten die de diagnose net hadden gekregen is gezocht

naar de beste timing en inhoud van deze gesprekken. Ook hebben wij patiënten bevraagd wat zij de beste wijze van behandeling vinden en hoe zij tot beslissingen over behandelbeperkingen komen.

Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen

Meer te weten komen over mogelijke risicofactoren voor ALS, zoals leefstijl, voeding en blootstelling aan schadelijke stoffen.



ALS Biobank en Database

In de ALS biobank en database wordt van zo veel mogelijk patiënten met ALS, PLS en PSMA en controlepersonen in Nederland, relevante onderzoeksinformatie verzameld en opgeslagen voor wetenschappelijk onderzoek.

Naast het verzamelen van bloed voor DNA-onderzoek, willen we ook zoveel mogelijk informatie verzamelen over factoren uit de omgeving en leefstijl van mensen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van ALS. Deze gegevens verzamelen we met behulp van uitgebreide vragenlijsten over allerlei onderwerpen en slaan we op in onze ALS database.

In 2014 hebben 260 patiënten met ALS, PLS of PSMA deelgenomen aan dit onderzoek van het ALS Centrum. Zij hebben daarvoor twee vragenlijsten ingevuld en bloed gegeven. In 2014 zijn in totaal 399 patiënten benaderd voor het onderzoek, de respons was 65%. Wij willen de 260 patiënten die hebben deelgenomen heel hartelijk bedanken! Dankzij hun inzet komen we steeds meer te weten over de risicofactoren voor ALS.

Daarnaast hebben 490 (gezonde) controlepersonen meegedaan aan het onderzoek. Deze controlepersonen worden benaderd via de huisartsen van ALS-patiënten. Op deze manier kunnen op betrouwbare wijze de meest vergelijkbare controlepersonen worden geselecteerd. De respons onder de controlepersonen was hoog met 94%. Ook deze controlepersonen willen wij heel hartelijk danken voor hun deelname!

Gegevens van bijna 2.500 patiënten!

Het ALS onderzoek van het ALS Centrum Nederland, genaamd Prospectieve ALS studie Nederland (PAN), loopt al sinds 2006. In totaal hebben er sindsdien 2.479 mensen met ALS, PLS en PSMA in Nederland bloed gegeven voor het onderzoek. De vragenlijsten zijn door 2.382 patiënten ingevuld. Daarnaast hebben 3.609 controlepersonen bloed gegeven en 3.821 controlepersonen hebben de vragenlijsten ingevuld. Dit lijkt veel, maar om meer te weten te komen over ALS zijn er gegevens van nog meer patiënten en controlepersonen nodig. ALS is een ingewikkelde ziekte. Mogelijk zijn er verschillende types ALS te onderscheiden waarvoor misschien ook verschillende behandelingen nodig zijn. Om hier meer over te weten te komen is het belangrijk dat zoveel mogelijk mensen met ALS, PLS en PSMA meedoen aan het onderzoek van het ALS Centrum!

Op zoek naar risico-genen voor ALS

Onderzoek naar de genetische achtergrond van familiale ALS vindt al vele jaren plaats op het ALS Centrum. Hiermee wordt gezocht naar de genen die familiale ALS veroorzaken.



Project Project Whole-exome sequencing in familiale ALS – project naar de erfelijke variant van ALS, waarbij het DNA van patiënten met familiale ALS wordt afgelezen om de verantwoordelijke mutatie te vinden.

Daarnaast is er nu Project MinE, een wereldwijd onderzoek naar de genetische oorzaak van sporadische ALS.



Project MinE - het grootse onderzoek naar de genetische oorzaak van ALS wereldwijd.

In 2014 is Project MinE gestart in **elf landen wereldwijd**: de Verenigde Staten, Australië, het Verenigd Koninkrijk, België, Portugal, Spanje, Ierland, Israël, Turkije, Zwitserland en Zweden. En meer landen staan in de startblokken om te starten! Door samen dit grootste genetische onderzoek ooit op te zetten, willen de ALS stichtingen en wetenschappers de oorzaak en behandeling voor ALS vinden.

MinE staat voor 'mining'. Er wordt dus diep gegraven in de DNA-profielen van ALS-patiënten. Door de DNA-profielen van patiënten en controlepersonen met elkaar te vergelijken worden genetische oorzaken van ALS gevonden. En met het vinden van de oorzaak van ALS kan gericht naar een effectieve behandeling worden gezocht. Het doel is om van 15.000 ALS-patiënten en 7.500 controlepersonen het hele DNA-profiel te kunnen analyseren

In september 2014 was de internationale Kick off van Project MinE. Op initiatief van de Stichting ALS Nederland, het ALS Centrum Nederland en de Amsterdam City Swim waren ALS Centra en ALS Stichtingen vanuit de hele wereld op 8 september in Amsterdam om de internationale samenwerking voor Project MinE uit te breiden.



Groepsfoto van de aanwezigen bij de internationale kick-off meeting van Project Mine

Project MinE loopt nu bijna twee jaar, en er is al ongelooflijk veel bereikt: er zijn 2.000 volledige genomen (1.400 ALS, 600 controles) in kaart gebracht, en deze data is nu geanalyseerd in combinatie met 40.000 DNA-arrays (zogenaamde 'chips'), wat op dit moment heeft aangetoond dat er minstens 4 nieuwe gebieden in het DNA bestaan die belangrijk zijn bij het ontstaan van ALS. Een van deze 4 gebieden bevat het gen TBK1, en 1 een gen op chromosoom 21. Beide genen verhogen het risico op ALS ongeveer 3 tot 5 keer ten opzichte van de algemene bevolking. Verder is er nieuwe familiair ALS-gen ontdekt (TUBA4A) m.b.v. Project MinE data.

Omdat er het komende jaar nog veel meer DNA-profielen met whole genome sequencing zullen worden geanalyseerd heeft het UMC Utrecht gezorgd voor grote data- opslag en analyse capaciteit bij de supercomputer van SURFsara.

De data van de gezonde controlepersonen in Project MinE is beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek naar andere ziektes en helpt op deze manier om wetenschappelijk onderzoek naar verschillende ziekten te versnellen.

Updates over Project MinE vindt u op www.projectmine.com

Translationeel onderzoek met stamcellen: Van gen naar functie

ALS wordt veroorzaakt door verlies van motorische zenuwcellen. We weten nog niet goed waarom deze zenuwcellen afsterven. Uit huidcellen van patiënten kweken we stamcellen die uitgroeien tot motorische zenuwcellen. In deze gekweekte zenuwcellen bekijken we wat er mis gaat bij ALS. Ook proberen we op deze cellen verschillende behandelingen uit.



Project 'Targeting Repeat Expansions'

Europese projecten

Samen optrekken voor beter ALS onderzoek

Het ALS Centrum werkt internationaal veel samen met andere toonaangevende instituten.

- **ENCALS – Netwerk van ALS centra**

Het European Network for the Cure of ALS (ENCALS), is het netwerk van Europese ALS centra dat zich tot doel heeft gesteld om effectieve behandelingen voor ALS te vinden. Hiertoe wisselen de centra kennis en onderzoeksresultaten uit door veel onderling contact en een jaarlijks congres. Dit driedaagse wetenschappelijk ENCALS congres werd in 2014 gehouden in Leuven, België. Dit jaarlijkse congres heeft een stijgend aantal inschrijvingen. In 2014 waren er 330 veelal jonge ALS onderzoekers. Eind 2014 waren er 28 ALS Centra verbonden aan ENCALS

en verscheidene andere centra, in West en Oost Europa hebben de intentie uitgesproken in 2015 lid te worden. De ENCALS centra hebben samen verschillende Europese onderzoeksprojecten (hieronder uitgelicht) gestart om op grotere schaal onderzoek te kunnen doen en zo sneller voorgang te maken richting effectieve behandelingen voor ALS. Leonard van den Berg is voorzitter van ENCALS.

Kijk voor meer informatie op www.encals.eu

Het ALS Centrum Nederland is coördinerend centrum van verschillende Europese projecten gefinancierd door de Europese Commissie of andere Europese fondsen.

- **SOPHIA – Harmoniseren van werkwijzen**

SOPHIA is een samenwerkingsproject tussen 17 Europese ALS-centra. De centra werken samen om alle gebruikte methoden in ALS-onderzoek op elkaar af te stemmen. Hierdoor kunnen onderzoekers elkaars data gebruiken. Een Nederlandse onderzoeker kan dan bijvoorbeeld analyses doen op gegevens van patiënten uit verschillende Europese landen. Dat is belangrijk, want met grotere groepen patiënten wordt onderzoek betrouwbaarder. Zo kunnen bijvoorbeeld goede ALS-biomarkers, markers voor de snelheid van het ziekteverloop, ontwikkeld worden. Het SOPHIA-project is gestart in juni 2012 en wordt voor drie jaar gesubsidieerd door het EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), een initiatief vanuit de Europese Commissie.

- **Euro-MOTOR project**

Euro-MOTOR is een samenwerkingsproject tussen 15 Europese ALS centra en wordt voor vijf jaar gesubsidieerd door de Europese Commissie via het Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013, Health Cooperation Programme). Binnen dit project doet men onderzoek naar de oorzaak van ALS door te kijken naar omgevingsfactoren, genetische factoren (DNA), eiwitten, RNA en metabolen. De Nederlandse PAN-studie valt ook binnen dit project. Het ALS Centrum Nederland is partner en tevens projectcoördinator. Euro-MOTOR heeft als doel nieuwe processen te ontdekken die betrokken zijn bij het ziekteproces of zelfs aan de basis van de ziekte ALS liggen en zo nieuwe behandelingen voor ALS te ontwikkelen. Het onderzoek naar de oorzaken van ALS gebeurt op veel verschillende vlakken. Men verzamelt een grote hoeveelheid data van ALS-patiënten in de deelnemende Europese landen. Dit moet op een gestandaardiseerde manier gebeuren zodat deze data bruikbaar zijn voor analyses. Daarnaast ontwikkelen en gebruiken onderzoekers diverse cel- en diermodellen om de oorzaak van ALS te onderzoeken. **Het uiteindelijke doel van het project is om een computermodel voor de ziekte ALS te ontwikkelen.** Kijk voor meer informatie op www.euromotorproject.eu

- **PYRAMID**

PYRAMID is een samenwerkingsproject tussen drie ALS-centra in Europa. Het onderzoek is gericht op factoren die invloed hebben op het ziekteverloop van ALS. Dit kan leiden tot nieuwe inzichten in het ziekteproces, waardoor nieuwe therapieën ontwikkeld kunnen worden. Het project PYRAMID (Phenotype Research for ALS Modifier Discovery) is gestart in juni 2013 en loopt tot juni 2016. Het project heeft drie Europese partners (ALS Centrum Nederland, Universiteitshospitaal Jena in Duitsland en de VIB Leuven in België) en wordt gesubsidieerd door E-Rare, het ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. ALS Centrum Nederland is coördinator van het project. Binnen PYRAMID wordt onderzoek gedaan naar factoren die van invloed zijn op het verloop van het ziekteproces van ALS. Dit onderzoek is in feite een aanvulling op verschillende (Europese) studies naar de oorzakelijke factoren van de ziekte, zoals bijvoorbeeld het project Euro-MOTOR. Data van patiënten met een snel ziekteverloop worden vergeleken met data van patiënten met een langzaam verloop. **Men verwacht door deze**

aanpak te ontdekken waarom een deel van de patiënten een langzaam ziekteverloop heeft; wat hen beschermt tegen een agressief verloop.

- **STRENGTH**

Daarnaast is het ALS centrum op het UMC Utrecht deelnemer van het internationale project STRENGTH. Kijk voor meer informatie over de internationale projecten op <http://www.als-centrum.nl/als-centrum/onderzoek/internationale-samenwerking/>

Onderzoek naar de oplossing: Geneesmiddelenonderzoek



TRICALS voor meer geneesmiddelenonderzoek

Woensdag 18 juni 2014 is de TRICALS website in Nederland gelanceerd. TRICALS, voluit het Treatment Research Institute for the Cure of ALS, is een internationale organisatie die mensen met ALS verbindt met ALS centra in academische ziekenhuizen en de farmaceutische industrie. Mensen met ALS kunnen zich vanaf nu registreren op www.tricals.org om op de hoogte te worden gehouden van toekomstige geneesmiddelenstudies.

Mensen met ALS verdienen een effectieve behandeling en snellere toegang tot nieuw te ontwikkelen medicijnen. Daarom is TRICALS opgezet. Patiënten die zich registreren bij TRICALS krijgen informatie over nieuwe geneesmiddelenstudies (ook wel 'trials' genoemd). Doordat de patiënten zich hebben geregistreerd kunnen farmaceutische bedrijven snel patiënten vinden voor nieuwe studies. De deelname aan een studie zal in Nederland meestal gewoon via ALS Centrum Nederland verlopen.

Mensen met ALS zijn vaak heel gemotiveerd om mee te doen aan geneesmiddelenonderzoek. Maar er is nog te weinig geneesmiddelenonderzoek alle patiënten die dit willen te kunnen laten deelnemen. Voor farmaceuten is juist het overzicht van de geïnteresseerde patiënten belangrijk. Voor hen wordt zo zichtbaar dat er veel patiënten bereid zijn om mee te doen. Dat vergroot de kans dat een farmaceutisch bedrijf een nieuwe trial voor ALS aandurft.

TRICALS is ontwikkeld met hulp van Accenture, waar ALS-patiënt Garmt van Soest als senior manager strategie een drijvende kracht is. TRICALS is mede mogelijk gemaakt door de Stichting ALS Nederland.

Samenwerking met biotech bedrijven

In 2014 was het ALS Centrum actief betrokken bij de uitvoering van twee geneesmiddelen studies. Dit onderzoek is gefinancierd door de betreffende farmaceutische bedrijven.

VEGF trial

Bij het ALS Centrum Utrecht is in 2014 de VEGF trial gestart met één patiënt. In het eerste kwartaal van 2015 is dit onderzoek naar het onderzoeksgeneesmiddel sNN0029 voortgezet sNN0029 is een

experimenteel middel dat mogelijk de progressie van ALS kan vertragen. In deze fase van het onderzoek wordt alleen gekeken naar veiligheid en verdraagbaarheid van het middel bij ALS-patiënten.

De sNN0029 eiwitoplossing bevat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), een eiwit dat van nature voorkomt in het menselijk lichaam en dat bijdraagt aan de ontwikkeling van bloedvaten en zenuwen in de eerste levensjaren. Ook lijkt VEGF motorische zenuwcellen te beschermen tegen afsterving en daardoor de levensduur te verlengen.



De financiers en initiatiefnemers van TRICALS: Van links naar rechts: Gorrit-Jan Blonk van Stichting ALS Nederland, Ronald Krabben en Garmt van Soest van Accenture, Bernard Muller van Treeway, Leonard van den Berg van het ALS Centrum en vooraan Phillippe de Lange van Stichting StopALS.nu

Omdat sNN0029 niet via de bloedbaan naar de hersenen kan worden vervoerd, moet het middel rechtstreeks in het hersenvocht (liquor) dat zich in een hersenholte (een ventrikel) bevindt, worden toegediend. Daarvoor wordt tijdens een operatie een dun infuusslangetje ingebracht in de hersenkamer. Dit wordt verbonden met een doseerpompje dat op buikhoogte onder de huid wordt aangebracht. sNN0029 kan zich zo continu verspreiden via het hersenvocht. Op deze manier wordt een maximale concentratie van het middel in en rond het zenuwweefsel verkregen.

Fase 1 klinische studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid

Deze fase I klinische studie, opgestart door NEWRON Zweden, heeft als doel het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van het middel. Het is niet de bedoeling om de effectiviteit van het middel te testen.

Het onderzoek wordt dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd uitgevoerd. Patiënten worden willekeurig in één van de twee groepen geplaatst: patiënten die sNN0029 krijgen en patiënten die placebo (infusietoediening zonder werkzaam geneesmiddel) krijgen. De effecten (gunstig en ongunstig) van sNN0029 worden vergeleken met die van de placebo. “Dubbelblind” betekent dat noch de patiënt, noch de onderzoeksarts, noch iemand anders van het deelnemende studiepersoneel weet of de patiënt sNN0029 of placebo krijgt. “Gerandomiseerd” betekent dat de patiënt willekeurig wordt ingedeeld in de sNN0029-groep of de placebo-groep.

Ozanezumab studie

Sinds juni 2013 neemt het ALS Centrum Nederland deel aan een internationale studie naar de veiligheid en het effect van intraveneuze ozanezumab (codenaam GSK1223249) bij ALS-patiënten. Ozanezumab is een experimenteel middel dat de verergering van het ziektebeeld van ALS tegen zou kunnen gaan.

Ozanezumab is een eiwit, een zogenoemd monoklonaal antilichaam, dat de werking van het lichaamseigen eiwit Nogo-A vermindert. Nogo-A is mogelijk actief bij de verergering van ALS doordat het zenuwgroei tegengaat. Uit dieronderzoek is gebleken dat de zenuwgroei toeneemt als de werking van dit eiwit geremd wordt. Op deze manier zou ozanezumab mogelijk kunnen helpen bij de behandeling van ALS. Ozanezumab mag nog niet door artsen worden voorgeschreven aan patiënten. Het doel van de ozanezumab studie is om na te gaan hoe veilig en werkzaam het experimentele middel is.

Deze fase II klinische studie, opgestart door GlaxoSmithKline, wordt dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd uitgevoerd. Patiënten worden willekeurig in één van twee groepen geplaatst: patiënten die ozanezumab krijgen en patiënten die placebo (tabletten zonder werkzaam geneesmiddel) krijgen. De effecten (gunstig en ongunstig) van ozanezumab worden vergeleken met die van de placebo. Er doen ongeveer 294 mensen met ALS mee aan deze studie, verspreid over verschillende centra in onder andere de Verenigde Staten, Canada en Europa (waaronder het ALS Centrum Nederland in het Universitair Medisch Centrum Utrecht). Het maximaal aantal deelnemers aan de ozanezumab studie in Nederland is behaald. De resultaten van deze studie worden halverwege 2015 verwacht.

Onderzoek naar kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg

Het ALS Centrum doet samen met het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde UMC Utrecht steeds meer onderzoek naar de kwaliteit van leven van mensen met ALS en hun mantelzorgers. Want zo lang er nog geen behandeling is voor ALS, is het verhogen van de kwaliteit van leven het enige dat we voor patiënten kunnen doen. De zorg en begeleiding moet zo goed mogelijk georganiseerd zijn en aangepast aan de wensen van de individuele patiënt. We onderzoeken hoe de zorg hiervoor het beste

georganiseerd kan worden. Ook onderzoeken we hoe we mantelzorgers het beste kunnen ondersteunen. Mantelzorgers zijn partners of familieleden van mensen met ALS die veel zorg op zich nemen. Deze mantelzorgers zijn heel belangrijk in de zorg voor patiënten. Er moet daarom ook goed voor hen gezorgd worden. Het ALS Centrum ontwikkelt een cursus om deze mensen zo goed mogelijk te ondersteunen.



Project Informal Caregivers



Project ALS CarE

Publicaties

In 2014 werden de volgende artikelen gepubliceerd in toonaangevende internationale wetenschappelijke tijdschriften. Steeds meer wetenschappelijke tijdschriften zijn 'open acces'. Dat betekent dat er geen abonnementsgelden nodig zijn om artikelen te kunnen lezen. Van deze tijdschriften kunt u via www.pubmed.com het volledige artikel lezen. Pubmed is de database van alle medische publicaties wereldwijd. Van alle andere artikelen is op www.pubmed.com de Engelstalige samenvatting (abstract) beschikbaar. Als u het volledige Engelstalige artikel wilt lezen, dan kunnen wij u de pdf van het artikel mailen. Neem daarvoor aub contact op via info@als-centrum.nl

UMC Utrecht:

1. Goedee SH, Brekelmans GJ, van den Berg LH, Visser LH. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. **Clin Neurophysiol** 2014;Oct [Epub ahead of print]
2. Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, Nobile-Orazio E, Léger JM, Van den Bergh PY, Lauria G, Bril V, Katzberg H, Lunn MP, Pouget J, van der Kooi AJ, Hahn AF, Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness. **Neurology** 2014;83:2124-32.
3. Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, Topp S, Kenna KP, Scotter EL, Kost J, Keagle P, Miller JW, Calini D, Vance C, Danielson EW, Troakes C, Tiloca C, Al-Sarraj S, Lewis EA, King A, Colombrita C, Pensato V, Castellotti B, de Belleruche J, Baas F, ten Asbroek AL, Sapp PC, McKenna-Yasek D, McLaughlin RL, Polak M, Asress S, Esteban-Pérez J, Muñoz-Blanco JL, Simpson M; SLAGEN Consortium, van Rheenen W, Diekstra FP, Lauria G, Duga S, Corti S, Cereda C, Corrado L, Sorarù G, Morrison KE, Williams KL, Nicholson GA, Blair IP, Dion PA, Leblond CS, Rouleau GA, Hardiman O, Veldink JH, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, García-Redondo A, Wu Z, Glass JD, Gellera C, Ratti A, Brown RH Jr, Silani V, Shaw CE, Landers JE. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. **Neuron** 2014;84:324-31.
4. Van Rheenen W, Diekstra FP, van den Berg LH, Veldink JH. Are CHCHD10 mutations indeed associated with familial amyotrophic lateral sclerosis? **Brain** 2014;137:e313.
5. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, Heverin M, Howard RS, Huisman MH, Keren N, Leigh PN, Mazzini L, Mora G, Orrell RW, Rooney J, Scott KM, Scotton WJ, Seelen M, Shaw CE, Sidle KS, Swingler R, Tsuda M, Veldink JH, Visser AE, van den Berg LH, Pearce N. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. **Lancet Neurol** 2014;13:1108-13.
6. Van den Berg LH. Therapy of amyotrophic lateral sclerosis remains a challenge. **Lancet Neurol** 2014;13:1062-3.
7. Seelen M, Vermeulen RC, van Dillen LS, van der Kooi AJ, Huss A, de Visser M, van den Berg LH,

Veldink JH. Residential exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of ALS. *Neurology* 2014;83:1767-9

8. Bozik ME, Mitsumoto H, Brooks BR, Rudnicki SA, Moore DH, Zhang B, Ludolph A, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Mather J, Petzinger T Jr, Archibald D. A post hoc analysis of subgroup outcomes and creatinine in the phase III clinical trial (EMPOWER) of dexamipexole in ALS. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15:406-13
9. Wadman RJ, van Bruggen HW, Witkamp TD, Sparreboom-Kalaykova SI, Stam M, van den Berg LH, Steenks MH, van der Pol WL. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. **Neurology** 2014;83:1060-6.
10. Raaphorst J, van Tol MJ, Groot PF, Altena E, van der Werf YD, Majoie CB, van der Kooij AJ, van den Berg LH, Schmand B, de Visser M, Veltman DJ. Prefrontal involvement related to cognitive impairment in progressive muscular atrophy. **Neurology** 2014 (9):818-25.
11. Seelen M, van Doormaal PT, Visser AE, Huisman MH, Roozkrans MH, de Jong SW, van der Kooij AJ, de Visser M, Voermans NC, Veldink JH, van den Berg LH. Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol** 2014;261:1949-56.
12. Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, Hendricks HT, Schelhaas HJ, Grupstra HF, van der Wal G, van den Berg LH. Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. **J Neurol** 2014;261:1894-901.
13. Genome of the Netherlands Consortium. Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. *Nat Genet* 2014;46:818-25.
14. Diekstra FP, Van Deerlin VM, van Swieten JC, Al-Chalabi A, Ludolph AC, Weishaupt JH, Hardiman O, Landers JE, Brown RH Jr, van Es MA, Pasterkamp RJ, Koppers M, Andersen PM, Estrada K, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, van Damme P, Melki J, Meininger V, Shatunov A, Shaw CE, Leigh PN, Shaw PJ, Morrison KE, Fogh I, Chiò A, Traynor BJ, Czell D, Weber M, Heutink P, de Bakker PI, Silani V, Robberecht W, van den Berg LH, Veldink JH. C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A genome-wide meta-analysis. **Ann Neurol** 2014;76:120-33.
15. Deelen P, Menelaou A, van Leeuwen EM, Kanterakis A, van Dijk F, Medina-Gomez C, Francioli LC, Hottenga JJ, Karssen LC, Estrada K, Kreiner-Møller E, Rivadeneira F, van Setten J, Gutierrez-Achury J, Westra HJ, Franke L, van Enckevort D, Dijkstra M, Byelas H, van Duijn CM; Genome of Netherlands Consortium, de Bakker PI, Wijmenga C, Swertz MA. Improved imputation quality of low-frequency and rare variants in European samples using the 'Genome of The Netherlands'. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1321-6.
16. Van Es MA, Veldink JH, Schelhaas HJ, Bloem BR, Souda P, van Nuenen BF, Verbeek M, van de Warrenburg BP, van den Berg LH. Serum angiogenin levels are elevated in ALS, but not Parkinson's disease. **Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:1439-40.
17. Van Doormaal PT, Ticozzi N, Gellera C, Ratti A, Taroni F, Chiò A, Calvo A, Mora G, Restagno G, Traynor BJ, Birve A, Lemmens R, van Es MA, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Groen EJ, Corrado L, Mazzini L, Del Bo R, Corti S, Waibel S, Meyer T, Ludolph AC, Goris A, van Damme P, Robberecht W, Shatunov A, Fogh I, Andersen PM, D'Alfonso S, Hardiman O, Cronin S, Rujescu D, Al-Chalabi A, Landers JE, Silani V, van den Berg LH, Veldink JH. Analysis of the KIFAP3 gene in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter survival study. **Neurobiol Aging** 2014;35:2420.e13-4.
18. Visser NA, Notermans NC, Degen LA, de Kruijk JR, van den Berg LH, Vrancken AF. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and vitamin B6: a controlled population-based study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:136-44
19. Harschnitz O, Jongbloed BA, Franssen H, Straver DC, van der Pol WL, van den Berg LH. MMN: From Immunological Cross-Talk to Conduction Block. **J Clin Immunol** 2014;34 Suppl:S112-9.
20. Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S, Camu W, Neitzel B, Onodera O, van Rheeën W, Pinto S, Weber M, Smith B, Proven M, Talbot K, Keagle P, Chesi A, Ratti A, van der Zee J, Alstermark H, Birve A, Calini D, Nordin A, Tradowsky DC, Just W, Daoud H, Angerbauer S, DeJesus-Hernandez M, Konno T, Lloyd-Jani A, de Carvalho M, Mouzat K,

Landers JE, Veldink JH, Silani V, Gitler AD, Shaw CE, Rouleau GA, van den Berg LH, Van Broeckhoven C, Rademakers R, Andersen PM, Kubisch C. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. **Med Genet** 2014;51:419-24.

21. Seelen M, Visser AE, Overste DJ, Kim HJ, Palud A, Wong TH, van Swieten JC, Scheltens P, Voermans NC, Baas F, de Jong JM, van der Kooij AJ, de Visser M, Veldink JH, Taylor JP, Van Es MA, van den Berg LH. No mutations in hnRNPA1 and hnRNPA2B1 in Dutch patients with amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, and inclusion body myopathy. **Neurobiol Aging** 2014;35:1956.e9-1956.e11
22. Schmidt R, Verstraete E, de Reus MA, Veldink JH, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Brain Mapp** 2014;35:4386-95
23. Stork AC, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Eurelings M, Jansen MD, van den Berg LH, Notermans NC, van der Pol WL. Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. **J Neuroimmunol** 2014;268:89-94.
24. Stork AC, Notermans NC, van den Berg LH, Schellevis RD, Niermeijer JM, Nederend M, Leusen JH, van der Pol WL. Fcγ receptor IIIA genotype is associated with rituximab response in antimyelin-associated glycoprotein neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:918-20.
25. Vlam L, Cats EA, Willemse E, Franssen H, Medic J, Piepers S, Veldink JH, van den Berg LH, van der Pol WL. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:1145-48.
26. Verstraete E, Polders DL, Mandl RC, Van Den Heuvel MP, Veldink JH, Luijten P, Van Den Berg LH, Hoogduin J. Multimodal tract-based analysis in ALS patients at 7T: a specific white matter profile? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:84-92.
27. Fogh I, Ratti A, Gellera C, Lin K, Tiloca C, Moskvina V, Corrado L, Sorarù G, Cereda C, Corti S, Gentilini D, Calini D, Castellotti B, Mazzini L, Querin G, Gagliardi S, Del Bo R, Conforti FL, Siciliano G, Inghilleri M, Saccà F, Bongioanni P, Penco S, Corbo M, Sorbi S, Filosto M, Ferlini A, Di Blasio AM, Signorini S, Shatunov A, Jones A, Shaw PJ, Morrison KE, Farmer AE, Van Damme P, Robberecht W, Chiò A, Traynor BJ, Sendtner M, Melki J, Meininger V, Hardiman O, Andersen PM, Leigh NP, Glass JD, Overste D, Diekstra FP, Veldink JH, van Es MA, Shaw CE, Weale ME, Lewis CM, Williams J, Brown RH, Landers JE, Ticozzi N, Ceroni M, Pegoraro E, Comi GP, D'Alfonso S, van den Berg LH, Taroni F, Al-Chalabi A, Powell J, Silani V; the SLAGEN Consortium and Collaborators. A genome-wide association meta-analysis identifies a novel locus at 17q11.2 associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Mol Genet** 2014;23:2220-31
28. Van Blitterswijk M, Rademakers R, van den Berg LH. Clinical variability and additional mutations in amyotrophic lateral sclerosis patients with p.N352S mutations in TARDBP. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2014;40:356-58.
29. Goris A, van Setten J, Diekstra F, Ripke S, Patsopoulos NA, Sawcer SJ; The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, van Es M; The Australia and New Zealand MS Genetics Consortium, Andersen PM, Melki J, Meininger V, Hardiman O, Landers JE, Brown RH, Shatunov A, Leigh N, Al-Chalabi A, Shaw CE, Traynor BJ, Chiò A, Restagno G, Mora G, Ophoff RA, Oksenberg JR, Van Damme P, Compston A, Robberecht W, Dubois B, van den Berg LH, De Jager PL, Veldink JH, de Bakker PI. No evidence for shared genetic basis of common variants in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Mol Genet** 2014;23:1916-22.
30. Van den Heuvel DMA, Harschnitz O, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Taking a risk: a therapeutic focus on ataxin-2 in ALS? **Trends Mol Med** 2014;20:25-35.
31. Steinberg S, de Jong S, Mattheisen M, Costas J, Demontis D, Jamain S, Pietiläinen OP, Lin K, Papiol S, Huttenlocher J, Sigurdsson E, Vassos E, Giegling I, Breuer R, Fraser G, Walker N, Melle I, Djurovic S, Agartz I, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Lönngqvist J, Paunio T, Olsen L, Hansen T, Ingason A, Pirinen M, Strengman E; GROUP, Hougaard DM, Orntoft T, Didriksen M, Hollegaard MV, Nordentoft M, Abramova L, Kaleda V, Arrojo M, Sanjuán J, Arango C, Etain B, Bellivier F,

Méary A, Schürhoff F, Szoke A, Ribolsi M, Magni V, Siracusano A, Sperling S, Rossner M, Christiansen C, Kiemeny LA, Franke B, van den Berg LH, Veldink J, Curran S, Bolton P, Poot M, Staal W, Rehnstrom K, Kilpinen H, Freitag CM, Meyer J, Magnusson P, Saemundsen E, Martsenkovsky I, Bikshaieva I, Martsenkovska I, Vashchenko O, Raleva M, Paketchieva K, Stefanovski B, Durmishi N, Pejovic Milovancevic M, Lecic Tosevski D, Silagadze T, Naneishvili N, Mikeladze N, Surguladze S, Vincent JB, Farmer A, Mitchell PB, Wright A, Schofield PR, Fullerton JM, Montgomery GW, Martin NG, Rubino IA, van Winkel R, Kenis G, De Hert M, Réthelyi JM, Bitter I, Terenius L, Jönsson EG, Bakker S, van Os J, Jablensky A, Leboyer M, Bramon E, Powell J, Murray R, Corvin A, Gill M, Morris D, O'Neill FA, Kendler K, Riley B; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Thorsteinsdottir U, Kong A, Ehrenreich H, Carracedo A, Golimbet V, Andreassen OA, Børghlum AD, Mors O, Mortensen PB, Werge T, Ophoff RA, Nöthen MM, Rietschel M, Cichon S, Ruggeri M, Tosato S, Palotie A, St Clair D, Rujescu D, Collier DA, Stefansson H, Stefansson K. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. **Mol Psychiatry** 2014;19:108-14.

32. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Marin B, Mitchell D, Hardiman O, Rooney J, Stevic Z, Bandettini di Poggio M, Filosto M, Cotelli MS, Perini M, Riva N, Tremolizzo L, Vitelli E, Damiani D, Beghi E; EURALS Consortium. Physical activity and ALS: a European population-based case-control study. **Ann Neurol** 2014;75:708-16.

AMC

1. Creemers H, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. **J Neurol** 2014;Nov 11.
2. Creemers H, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH. The provision of assistive devices and home adaptations to patients with ALS in the Netherlands: Patients' perspectives. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15:420-5.
3. Creemers H, Veldink JH, Grupstra H, Nollet F, Beelen A, van den Berg LH. A cluster RCT of case management on patients' quality of life and caregiver strain in ALS. **Neurology** 2014;82:23-31.
4. Raaphorst J, van Tol MJ, Groot PF, Altena E, van der Werf YD, Majoie CB, van der Kooi AJ, van den Berg LH, Schmand B, de Visser M, Veltman DJ. Prefrontal involvement related to cognitive impairment in progressive muscular atrophy. **Neurology** 2014;83(9):818-25.
5. Beeldman E, Jaeger B, Raaphorst J, Seelen M, Veldink J, van den Berg L, de Visser M, Schmand B. The verbal fluency index: Dutch normative data for cognitive testing in ALS. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15(5-6):388-91.
6. Ranno E, D'Antoni S, Spatuzza M, Berretta A, Laureanti F, Bonaccorso CM, Pellitteri R, Longone P, Spalloni A, Iyer AM, Aronica E, Catania MV. Endothelin-1 is over-expressed in amyotrophic lateral sclerosis and induces motor neuron cell death. **Neurobiol Dis.** 2014 May;65:160-71.
7. Aronica E, Baas F, Iyer A, ten Asbroek AL, Morello G, Cavallaro S. Molecular classification of amyotrophic lateral sclerosis by unsupervised clustering of gene expression in motor cortex. **Neurobiol Dis.** 2015 Feb;74:359-76.

