

Versie 18 mei 2014. Titel: Wiens ziekte is het eigenlijk
Mijnheer de rector magnificus,
Leden van de raad van bestuur van het UMC Utrecht,
Collegae,
Dames en heren studenten,
Geachte toehoorders,

“Ik ben helemaal in paniek. Ik vind het ineens doodeng om reuma te hebben. Ik zie mezelf steeds voor me in die rolstoel, waar mijn moeder ooit, heel slim, over begon. De dokter zei wel dat het niet waarschijnlijk is dat ik daarin zal komen, maar zoals het nu gaat kan ik me bijna niet voorstellen dat het niet gebeurt”.

Dames en heren, dit citaat komt uit een boek geschreven door een jeugdreuma patiënt. En jeugdreuma, ook wel aangeduid als JIA is het onderwerp van mijn rede. De thema's die ik daarbij de revue wil laten passeren zijn: het belang van relevant onderzoek, het patiëntperspectief en de wettelijke regelgeving.

Jeugdreuma is een verzamelnaam voor chronische gewrichtsontsteking bij kinderen en kent een aantal subtypes. Met name de afgelopen 25 jaar kwamen effectieve medicijnen beschikbaar. Kinderen overlijden zelden meer aan reuma maar kunnen wel chronisch ziek worden met ernstige handicaps. De grote uitdaging van nu is het volledig genezen van reuma. Op weg daarheen is het van belang vroegtijdig een exacte prognose te stellen aan de hand van ontwikkelde biomarkers en beeldvorming, waarna specifieke therapie kan volgen.

De kinderreumatologie is een poliklinisch vak geworden. Onze behandeling richt niet alleen op effectiviteit, maar ook op bijwerkingen, zoals lange termijn effecten veiligheid. Hoe zien wij dat nu binnen de kinderreumatologie terug? De nieuwe medicijnen zijn zeer efficiënt in het controleren van de ziekteactiviteit, maar welke gevolgen heeft deze ziekte dan toch nog in het dagelijks leven? Om een indruk te krijgen van de gevolgen van deze aandoening hoeven we maar te luisteren naar de vragen die in de spreekkamer worden gesteld.

Hier zien we dat nog steeds veel patiënten langdurig gevolgen ondervinden van deze aandoening. Onze behandeling wordt er steeds meer één van het voorkomen en bestrijden van de gevolgen van een chronische ziekte. De ambitie van artsen, en ook van mij, is het verklaren van de pathogenese van deze aandoening en het vervolgens genezen op basis van deze inzichten. Ik moet echter voorlopig constateren dat we daarin nog een lange weg te gaan hebben.

Hoe ervaren onze patiënten de gevolgen van hun ziekte? Hierover kunnen we met onze patiënten praten, vragenlijsten afnemen, boeken lezen of naar interviews kijken van patiënten. Ik lees u weer een kort stukje voor uit het boek Scheef, geschreven door Marlies Allewijn.

(blz 94) De hoofdpersoon Eef heeft zojuist van de kinderarts te horen gekregen dat zij jeugdreuma heeft. De arts kijkt haar aan en vraagt “heb je hierover vragen?” Ik kan geen vraag bedenken.. Niet eentje.

Dokter Elise vraagt aan mijn ouders: “en jullie?”. Mijn moeder heeft er wel een paar, een stuk of honderdduizend.

Haar stem slaat over als ze vraagt: kan het nog overgaan?Volgt betoog van de arts over subtypes en de verschillende prognoses per subtype. En even later:

Mijn moeders volgende vraag is: komt ze in een rolstoel terecht? Ik kijk haar verbaasd aan. Mam, kom op. Wat een belachelijke vraag” (einde citaat)

Jeugdreuma is een chronische aandoening en dus zijn vragen naar de lange termijn effecten meer dan logisch. U hoorde al het citaat met de vraag of de patiënt later in een rolstoel zou belanden. In de revalidatie geneeskunde en de fysiotherapie zijn methodieken ontwikkeld voor analyse en behandeling van chronische aandoeningen.

Een bekend classificatiemodel is de International Classification of functioning, disability and health. Daarin wordt, naast een beschrijving van de ziekte op stoornisniveau, uitgebreid gekeken naar beperkingen in activiteiten en sociale participatie, dat zijn dus maatschappelijke rollen. Daarnaast worden ook de domeinen persoonlijke factoren en omgevingsfactoren onderscheiden.

Over het belang van translationeel onderzoek

Het wetenschappelijk onderzoek binnen de kinderreumatologie beweegt zich meestal op het vlak van de pathogenese, het beloop en het behandelen of voorkomen van de gevolgen van de ziekte. Onderzoek naar functioneren van bepaalde cellen van het immuunsysteem tijdens activatie en remissie en het bepalen van biomarkers vindt vooral plaats in de context van interventies in het ziektebeeld.

Onderzoek naar biomarkers, zeg maar een laboratorium meting die een maat is voor de ziekte activiteit, heeft de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. Met een systematische follow up worden cohorten patiënten gevormd en gevolgd op de polikliniek. De waarde van nieuwe biomarkers kan worden getoetst met bloed van kinderen uit deze langdurig vervolgd cohorten. De uitdrukking van “bench to bedside” beschrijft de voortdurende interactie tussen het laboratorium (de bench) en de kliniek (de bedside). Deze interactie komt niet vanzelf tot stand maar is het gevolg van een actief proces van samenwerking tussen klinische en laboratorium onderzoekers. Het onderzoek naar identificatie en vervolgens klinische toepassing van dergelijke biomarkers is een voorbeeld van translationeel onderzoek. Ik ben zeer gelukkig met de intensieve samenwerking met het Laboratorium voor Translationele Immunologie, onder leiding van Erick Hack en Berent Prakken. Van samenwerking wordt iedereen sterker.

Dan nu het patiënten perspectief. Ik wil u dit schetsen aan de hand van vragen van ouders en kinderen en ik wil u uitleggen hoe wij ons onderzoek daarop aan hebben laten sluiten.

Veel patiënten en hun ouders stellen vragen naar de toekomst verwachting, de verwachte effectiviteit van therapie, de duur van de behandeling, gevolgen voor de vruchtbaarheid of eventuele andere bijwerkingen en wat genoemd wordt de lange termijn veiligheid. De gevolgen van het niet behandelen van deze ziekte kennen we uit leerboeken uit de tijd dat we geen effectieve middelen hadden.

Bij de meest milde vorm, oligo JIA zijn gewrichtsinjecties met langwerkend prednison de standaard eerste keuze therapie. Bij circa 50% van de kinderen is zo'n injectie afdoende. Wat bepaalt nu of dit afdoende is bij een willekeurige patiënt? Op vele plaatsen ter wereld en zo ook in ons laboratorium wordt hier onderzoek naar gedaan. Onderzoek van Berent Prakken, Wilco de Jager, Ellen Wehrens, Arjen Boltjes en Femke van Wijk (die vorige week nog een prestigieuze VIDI beurs kreeg toegekend) richt zich hierbij op de balans van pro- en anti-inflammatoire cytokines en de cellen die daarop van invloed zijn. Het blijkt onder andere dat de interactie tussen T-regulatorische cellen en andere T- cellen zoals de T-effector cellen gestoord is.

Sinds ruim 25 jaar is MTX- dat is Methotrexaat - de therapie voor patiënten met JIA die onvoldoende reageerden op lokale therapie met corticosteroid injecties of NSAIDS, dat zijn eerste lijns anti reuma middelen. Ons “MTX onderzoek” beoogt in het jeugdreuma cohort vanaf de start klinische gegevens te verzamelen en deze te koppelen aan verschillende laboratorium bepalingen. Overall lijkt het dat circa 30 tot 50% van de patiënten goed reageert op dit middel. Medisch student en inmiddels onderzoeker Pieter van Dijkhuizen en Maja Bulatovic willen aan de hand van een combinatie van klinische en laboratorium metingen de reactie op dit medicijn bij de individuele patiënt voorspellen, reeds op het moment van het starten van deze therapie. Immers, de MTX heeft regelmatig vervelende bijwerkingen. Wanneer men tevoren zou weten dat het middel niet of nauwelijks effectief is kan eerder naar een alternatief gezocht worden.

Veel vragen gaan over de maag-darm klachten van de MTX:

Bijwerkingen van medicijnen zijn een oorzaak van slechte therapie trouw vooral bij adolescenten: MTX is berucht vanwege de vaak optredende maag-darm klachten. Het verschijnsel heet MTX intolerantie. Dit fenomeen was onlangs het onderwerp van het proefschrift van onze onderzoeker Maja Bulatovic. Twee jaar daarvoor werd dit probleem ook beschreven in het boek Scheef (blz 135) waaruit ik opnieuw citeer: ***Het is vandaag weer kotspillendag. Ik wordt er steeds misselijker van, lijkt het wel. Ik maak me al dagen tevoren druk over het innemen van die rotpillen. Het klinkt heel gek maar ik heb nu al het gevoel dat ik misselijk ben. Dat kan niet, want ik heb ze nog niet ingenomen, maar toch voel ik me niet lekker. Het is zelfs nog gekker: als ik er iemand over vertel of ik schrijf erover, dan wordt ik al misselijk. Dat is toch idioot?***

Maja Bulatovic ontdekte dat MTX intolerantie heel veel voor komt. De gevolgen van dit fenomeen zijn velerlei: vermoeidheid en anticipatoire misselijkheid, soms ook voor andere gebeurtenissen of medicijnen die met MTX in verband worden gebracht. MTX wordt 1x per week ingenomen, meestal op vrijdag of zaterdag. Juist dan willen adolescenten in topconditie zijn. Vooral bij adolescenten geeft dit daarom veel therapie ontrouw.

Het MTX intolerantie onderzoek is een voorbeeld van onderzoek met impact. We hebben een gevalideerde vragen lijst beschreven – de MISS score, een acroniem bedacht door de beide MISSEN van het MTX onderzoek, Maja Bulatovic en Marloes Heijstek. Deze lijst is geïntegreerd in onze patiëntenzorg en recent ook uitgetest bij volwassenen. Inmiddels hebben ook farmaceutische industrieën interesse in de MISS score als een algemeen instrument om medicatie gerelateerde misselijkheid in klinische trials te beschrijven. Intrigerend is dat deze intolerantie ook voorkomt bij subcutaan gebruik, en zelfs in versterkte mate.

De resultaten van het MTX intolerantie onderzoek bleken reproduceerbaar, Pieter van Dijkhuizen heeft dit fenomeen samen met een Utrechtse student ook in een groot Duits jeugdreuma cohort beschreven. De therapie is lastig. Wij hebben getracht deze Pavlov-reactie van misselijkheid te behandelen door toepassing van cognitieve gedragstherapie in een randomised controlled trial. In dit onderzoek werden 3 verschillende behandelingen met elkaar vergeleken, namelijk ten eerste gewoon doorgaan met tabletten, ten tweede het vervangen van tabletten door injecties of als derde het toepassen van cognitieve gedragstherapie in aanvulling op MTX tabletten. Deze trial toonde een zeer sterk placebo effect van circa 60%. Het doorgaan met tabletten, het switchen van pillen naar injecties en het toepassen van cognitieve gedragstherapie toonden allemaal een duidelijke en vergelijkbare afname van de misselijkheid. In de wetenschappelijk bijlage (NRC, 12 & 13 april 2014) wordt “de irritante kracht van een placebo” aardig beschreven. Soms, en ook in deze studie lijkt het wel of door alleen al het meedoen aan een studie met alle aandacht en begeleiding van dien positieve effecten te zien zijn.

Wanneer kan ik stoppen met die medicijnen?

Hoe lang moet MTX worden ingenomen? Deze vraag wordt vaak gesteld, vooral wanneer de patiënt last heeft van de bijwerkingen. Een recente Europese studie toonde dat na een remissie duur van 6 tot 9 maanden de arts een poging kan wagen de MTX te staken. Ik gebruik expres de uitdrukking “een poging wagen” omdat wij niet op individueel niveau kunnen voorspellen hoe groot de kans is dat de JIA na staken van de MTX rustig blijft. Hiervoor wordt onderzoek gedaan naar de waarde van de biomarker MRP. In de MTX stop studie bleek dat indien MRP bloedwaardes op het moment van staken van de MTX nog hoog waren, de kans op een latere terugval van de ziekte ook beduidend hoger was. Maar werkt dat ook in de dagelijkse praktijk bij een individuele patiënt? Het stoppen van deze therapie op geleide van MRP waardes wordt momenteel onderzocht in de internationale PREVENT studie die in onze kliniek wordt geleid door kinderarts Joost Swart. In deze studie wordt het moment van staken van de MTX afhankelijk gemaakt van de daling van de MRP tot beneden een bepaalde kritische waarde.

Veel vragen gaan over de nieuwe klasse medicijnen, de nieuwe wonder drugs die worden aangeduid als de biologicals.

Ik schets u kort de situatie bij een bepaalde vorm jeugdreuma, de systemische JIA.

Het opnieuw gebruiken van afgeschreven medicijnen is een fenomeen wat re-purposing heet. Een voorbeeld is het medicijn anakinra, een Interleukine-1 receptor blokker, dat geregistreerd is voor reumatoïde artritis, bij volwassenen dus, maar wat in de praktijk slechts matig effectief bleek. Toen de TNF-alfa receptor blokkerende middelen begin van deze eeuw beschikbaar kwamen, raakte anakinra snel in de vergetelheid. Wij gebruiken dit medicijn sinds 2004 voor onze patiënten en inmiddels is IL-1receptor blokkade een alom geaccepteerde therapie van SJIA, zij het dat er dus voor anakinra nooit registratie studies werden gedaan zoals voorgeschreven door de European Medicines Agency.

In het WKZ hebben wij onderzoek gedaan naar vroegbehandeling bij systemische JIA met anakinra. Wanneer dit middel vroeg in het ziekte beloop wordt ingezet blijkt het uiterst effectief en voorkomt dit in de meeste gevallen het langdurig gebruik van corticosteroiden. Ook lukte het na het vroeg starten om bij 40-50 % van de kinderen succesvol te stoppen na 4-6 maanden behandeling. Dit wordt wel aangeduid met het begrip van een “window of opportunity”. Het is mijn collega, kinderarts Bas Vastert geweest die dit beschreef bij onze groep SJIA patiënten.

Lange termijn veiligheid: Vragen naar lange termijn veiligheid van medicijnen zijn een begrijpelijke zorg, vooral bij langdurig gebruik. De Amerikaanse gezondheidsautoriteit FDA gaf in 2008 een waarschuwing af, betreffende een mogelijk kankerrisico voor kinderen die biologicals gebruiken. Wij hebben een subsidie van de Europese Unie gekregen om met behulp van een internationaal netwerk de lange termijn veiligheid van deze middelen in kaart te gaan brengen. Het UMCU is hier onderzoeksleider. Voor onze afdeling is het Joost Swart die dit project, PharmaChild, coördineert in samenwerking met Sytze de Roock, post-doc op ons lab. In de database van Pharmachild zijn op dit moment de retrospectieve gegevens verzameld van meer dan 5500 kinderen met JIA in Europa.

Zijn vaccinaties wel veilig bij mijn kind met reuma? Mogelijk herinnert u zich de commotie rondom de invoering van de meiden prik, de HPV vaccinatie, in 2009. De vraag wordt vaak gesteld omdat er onzekerheid bestaat omtrent mogelijke bijwerkingen zoals het veroorzaken of verergeren van auto-immuun aandoeningen.

Wij hebben in de afgelopen 10 jaar samen met Guy Berbers en Fiona van der Klis van het RIVM met subsidies van het Reumafonds meerdere studies verricht naar effectiviteit en

veiligheid van vaccins als het meningitis vaccin, de BMR en het HPV vaccin. Zoals gezegd was het voor ons de vraag of de activiteit van een reeds aanwezige jeugdreuma of SLE zou toenemen ten gevolge van de vaccinatie.

In Engeland heerste in de jaren 80 veel onzekerheid mbt de veiligheid van het BMR vaccin. Dit naar aanleiding van een artikel van de Engelse arts Andrew Wakefield over een associatie van de BMR vaccinatie met het ontstaan van autisme. Een voorlichtingscampagne van de Engelse overheid kon toch niet voorkomen dat de vaccinatie graad in Engeland meer dan 10 jaar lang laag bleef. Politici werden algemeen als onbetrouwbaar gezien. Ook de motieven van gezondheidsmedewerkers werden gewantrouwd als voortkomend uit gevestigde belangen, zoals hun vermeende reputatie en veronderstelde financiële banden. Genoemde Andrew Wakefield werd door het publiek als een klokkenluider gezien, en eigenlijk als één van hen. U moet wel weten dat het onderzoek van Wakefield niet reproduceerbaar was en dat recent dit artikel werd teruggetrokken vanwege het vermoeden van fraude.

Onze onderzoeker Marloes Heijstek heeft vorig jaar in het tijdschrift JAMA de resultaten van een grote studie gepubliceerd waaruit bleek dat kinderen met jeugdreuma geen extra risico lopen wanneer ze met BMR worden gevaccineerd. Ook bleek uit haar studie dat er voldoende antistoffen werden gemaakt. Ik ben er trots op dat het werk van deze onderzoeker kon worden opgenomen in Europese vaccinatie richtlijnen voor kinderen met jeugdreuma.

Wat doe ik aan de pijn bij mijn kind: Dit is echt een groot probleem in de kinderreumatologie. Met behulp van de moderne anti-reumatische middelen lukt het om in zo'n 90% van de patiënten een duidelijke afname van de gewrichtszwelling te induceren. Ondanks het gebruik van deze zeer effectieve therapie blijft zo'n 40% van de patiënten regelmatig klagen over chronische pijn en vermoeidheid. Opmerkelijk is hierbij dus dat er zo'n slechte correlatie tussen pijn en gewrichtszwelling lijkt te zijn. Sommige patiënten met wel 30 ontstoken gewrichten hebben nauwelijks pijn, terwijl anderen met minimale ontstekingsverschijnselen toch veel pijn rapporteren. Ik ben heel blij met de samenwerking met Maarten Mensink pijnanaesthesioloog, Judy Veldhuizen neuropsycholoog en Niels Eijkelkamp, neuro-immunoloog om deze opvallende discrepanties te gaan onderzoeken. Het ontwikkelen van chronische pijn heeft een grote impact op dagelijks leven en leidt tot inactiviteit, sociale isolatie en chronisch medicijn gebruik. Duidelijk moge zijn dat chronische pijn een multidisciplinaire aanpak behoeft. Ik heb de ambitie dat het gericht toepassen van nieuwe strategieën met onder andere tricyclische antidepressiva, gabapentine, en minocycline vroeg in het ziektebeeld een verschil gaan maken.

Na deze voorbeelden van patiënt vragen kom ik nu te spreken over Wetenschapskritiek:

Zoals ik al eerder zei proberen wij al ons onderzoek te koppelen aan directe patiëntenvragen. Naast de explosie van kennis groeit het besef dat er plaats moet zijn voor het patiënten perspectief. Sommigen gaan verder en stellen dat de medische wetenschap volledig ten dienste moet staan van de patiënt. Fundamentele kritiek op de medische wetenschap komt de laatste jaren zowel van binnen als buiten onze ivoren toren.

Interessant is hierbij de serie artikelen recent verschenen in de Lancet onder het thema "how to increase value and reduce waste". Value wordt hierbij gezien als nieuwe kennis die liefst direct toepasbaar is, waste is een bevinding die de volksgezondheid niet bevordert. Veel basaal wetenschappelijk onderzoek naar mechanismen in de immunologie leidt natuurlijk niet direct tot praktische toepassingen. Over de hele wereld worden talloze diermodellen ontwikkeld voor vrijwel iedere aandoening. De kenmerken van zo'n diermodel worden geëxtrapoléerd naar de mens. Niet onbelangrijk, zo een bij het dier geteste hypothese maakt de kans op financiering van een vervolg onderzoek aanzienlijk groter. Echter, diverse reviews

over dit onderwerp leren dat in slechts de helft van de diermodellen de uitkomst in humane studies correct voorspeld kon worden.

Volgens een artikel van de onderzoekers Begley en Ellis in het tijdschrift Nature bevatten artikelen vaak onvoldoende technische details om het experiment elders te kunnen herhalen, dan wel zijn de artikelen methodisch onjuist terwijl er wel verstrekkende conclusies aan worden verbonden. Begley en Ellis vervolgen in hun publicatie in Nature hun betoog met de opmerking dat de meeste studies op het gebied van oncologie nog overleving als klinisch eindpunt hanteren in plaats van surrogaat eindpunten die vaak juist een groot effect hebben op de kwaliteit van leven. Daarom kan het vaak jaren duren voordat iets bekend wordt over de mogelijke voordelen die werden opgemerkt in het preklinische onderzoekstraject. Andere onderzoekers van het farmaceutische bedrijf Amgen onderzochten de effecten van 53 zogenaamde landmark studies in het vakgebied van de hematologie en oncologie. Hierbij bleek dat slechts in 6 van de 53 studies (11%) de resultaten gereproduceerd konden worden. Deze onderzoekers doen een aantal aanbevelingen zoals het ook publiceren van studies met negatieve uitkomsten. Hiertoe moeten onderzoekers, overheden en wetenschappelijke tijdschriften worden aangespoord. Ook pleiten zij voor een dialoog tussen artsen, onderzoekers en patiëntverenigingen over voor de patiënt relevante uitkomstmaten.

Met andere woorden: patiënten participatie, het daadwerkelijk luisteren naar het patiëntenperspectief is belangrijk en moet een structureel onderdeel zijn van onderzoek en zorg. De patiënt is een unieke ervaringsdeskundige en kan bij onderzoek betrokken worden door te vragen naar de volgens de patiënt zelf relevante uitkomstmaten. In zijn proefschrift beschrijft Maarten de Wit, zelf reuma patiënt, een nieuwe rol van volwassenen met een reumatische ziekte in wetenschappelijk onderzoek. Die nieuwe rol verschilt van de traditionele patiënten rol als passief object van onderzoek. Hij beschrijft die rol in case studies waarin patiënten als onderzoekspartners samenwerken met onderzoekers. Maarten de Wit toont aan dat patiëntenparticipatie bij kan dragen aan meer relevant en beter onderzoek en een meer patiëntgeoriënteerde gezondheidszorg. In het WKZ hebben wij onlangs een jeugdreuma patiënten raad opgericht die nauw betrokken wordt bij evaluatie van zorg en onderzoeksprojecten. Dit initiatief vindt veel instemming bij patiënten en ons ziekenhuis management.

“Whose disease is it anyway?” is een uitdrukking die de emancipatie van de patiënt en de patiëntvereniging in het medisch-wetenschappelijk krachtenveld weerspiegelt. Pat Furlong en Elizabeth Vroom van de Duchenne patiënten vereniging hebben overtuigend aangetoond dat een looptest voor deze aandoening veel minder relevant is dan functionele zelfredzaamheid, zoals bijvoorbeeld het op een computer kunnen typen. Dergelijke nieuwe uitkomstmaten worden nu onderzocht op hun bruikbaarheid in onderzoek. De Duchenne vereniging heeft zich ontwikkeld tot een volwaardige gesprekspartner op het vlak van keuze van outcome parameters en trial design. Zij presenteerden risk/benefit analyses waaruit naar voren kwam dat terwijl ouders geen onbeperkte risico's accepteren, zij toch bereid zijn bepaalde specifieke (soms ernstige) bijwerkingen te accepteren indien daar het mogelijke voordeel van vertraging van de ziekteprogressie of zelfs genezing met een testmedicijn tegenover staat.

Regelgeving inzake het doen van onderzoek bij wilsonbekwame personen is complex. Wat is de mening van de minderjarige patiënt zelf en hoe zwaar mag die wegen? Natuurlijk gaat medewerking als proefpersoon uitsluitend op basis van vrijwilligheid na een proces van uitvoerige informatie. Maar wat als de patiënt een bepaald onderzoek wil dat de universiteit niet kan bieden. Als voorbeeld geef ik u de TV uitzending Rondom 10 in oktober 2013,

waarin minderjarige Duchenne patiënten aan het woord kwamen en toelating tot drugtrials eisten. In de ontwikkeling van de regelgeving zijn er 2 tegenpolen. Enerzijds de commissie Doek (met het standpunt “ja, mits”) en daartegenover de college voor de rechten van de mens: “Nee, tenzij”. Een patiënt met een dodelijke aandoening zonder beschikbare therapie wil eigenlijk wel ieder risico nemen in de hoop op genezing. Maar wij mogen daarom nog niet ieder onderzoek aanbieden omdat deze patiënt in een zeer afhankelijke situatie verkeert. Ziehier de contouren van een ethisch dilemma met maatschappelijke en politieke implicaties.

De politiek.

De adviescommissie Doek adviseerde de minister om onderzoek bij kinderen onder de 12 jaar toe te staan indien belasting en risico's in proportie staan tot de ernst van de onderliggende aandoening. Dit voorjaar was er een wetsvoorstel dat na advies van de college voor de rechten van de mens niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen jonger dan 12 jaar alleen zou willen toestaan indien er geen risico's of belasting aan dit onderzoek verbonden zijn. Dit nu zou in de praktijk deelname aan onderzoek in de meeste gevallen onmogelijk maken. In reactie hierop hebben D66 en VVD samen een amendement ingediend, dat deelname van deze kinderen aan onderzoek onder strikte voorwaarden toch mogelijk zou moeten maken. Hangende de bespreking van regelgeving in het Europese parlement in april 2014 werd bespreking van deze Nederlandse wet en het amendement voorlopig opgeschort. In de academische kindergeneeskunde van dit moment zien we dat slechts een minderheid van de gebruikte geneesmiddelen ook specifiek voor kinderen getest is. Het Europese parlement heeft in 2006 regelgeving geaccepteerd, waarbij voor nieuwe registratie studies geldt dat er ook specifieke kinderstudies moeten worden verricht. In de kinderreumatologie zien we dan ook dat er voor de nieuwe generatie medicijnen, de biologicals, wel dergelijke studies verricht zijn.

Wat kunnen wij van Europa verwachten? Op 2 april 2014 heeft het Europese parlement een EU verordening aangenomen, waaruit ik de volgende elementen citeer:

De lidstaten moeten zorgen voor betrokkenheid van leken. Voor wilsonbekwame personen en minderjarigen zijn specifieke beschermende maatregelen nodig. Onderzoek van wilsonbekwame en minderjarige proefpersonen mag alleen onder voorwaarden worden uitgevoerd. Ten eerste: De aandoening is van zodanige aard dat het onderzoek uitsluitend op minderjarigen kan worden uitgevoerd.

Ten tweede: er zijn redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef een voordeel voor de betrokken minderjarige zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten **danwel** enig voordeel zal opleveren voor de populatie waarvoor de betrokken minderjarige representatief is en slechts een **minimaal risico en een minimale belasting** inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de minderjarige.

Wat we hier dus zien gebeuren is dat de EU de individuele afweging weer terug legt bij de individuele lidstaten. Wat is namelijk **minimaal risico en een minimale belasting**? De European Society of Human Genetics gebruikt in een recent artikel over ethische aspecten van deelname van kinderen aan biobanken een heel praktische definitie: onder minimaal risico wordt verstaan het risico dat vergelijkbaar is met het risico waar een kind aan bloot staat in het gewone dagelijkse leven. De kracht van het standpunt van de commissie Doek is naar mijn mening het proportionaliteits beginsel, namelijk dat risico en belasting in relatie tot de aandoening moet worden gezien. Dit laatste wordt overigens ook onderschreven door de auteurs van het artikel van de European Society of Human Genetics.

Het Europese parlement constateert dat er binnen Europa aanzienlijke verschillen bestaan in wetgeving. Wij weten uit eigen ervaringen dat er ook op het gebied van richtlijnen,

toegankelijk van zorg en patiënt participatie grote verschillen tussen lidstaten zijn. Recent hebben wij een EU subsidie verworven om deze verschillen te onderzoeken. Dit project heet SHARE en heeft als doel het opsporen van die verschillen, het opstellen van behandelrichtlijnen het verstrekken van patiënt informatie en het inventariseren van wettelijke verschillen mbt het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek bij minderjarigen. Het project doet dit onder andere door middel van vragenlijsten aan artsen en patiënten uit alle EU lidstaten. Daarnaast heeft onze Duitse SHARE partner uit Tübingen een test protocol opgesteld dat werd goedgekeurd door de METC van Tübingen. Vervolgens werd datzelfde voorstel als een pilot aan METCs in 8 andere Europese lidstaten ter beoordeling aangeboden nadat de (plaatselijke) METC voorzitter hiervoor vertrouwelijk om toestemming was gevraagd. U raadt misschien de uitkomst wel; In circa de helft van de instellingen werd het onderzoeksvoorstel geaccepteerd. Redenen tot afwijzing varieerden sterk.

Tot slot

Het WKZ bevindt zich momenteel in een reorganisatie. De ambities van een integraal kinderziekenhuis en topklinische zorg deel ik van harte. De door het WKZ geschetste kaders bevatten kernwaarden zoals patiënten betrokkenheid, onderwijs en academisch leiderschap. Wat mijn vak betreft vind ik dat de kinderreumatologie vanuit de immunologie bedreven moet worden. Belangrijk in onze research agenda is de wens tot het vroeg stellen van een prognose onder andere met biomarker onderzoek. Een grote uitdaging blijft de cellulaire therapie voor biological-resistente patiënten, waarbij ik veel verwacht van de mesenchymale stamcel transplantatie.

Aangaande de rol van patiënten en ouders in het wetenschappelijk onderzoek stel ik u het volgende voor. Patiënten kunnen weliswaar al lid worden van de METC, maar hun betrokkenheid dient aanzienlijk te worden uitgebreid. Dat kan door patiënten (of ouders) te trainen in het beoordelen van trial designs en gebruikte primaire uitkomstmaten. Daarnaast verdient het aanbeveling Risk-Benefit analyses te verrichten met medewerking van ouders en (ex) patiënten. Dit teneinde meer in detail in te vullen wat in de praktijk nu minimale belasting en verwaarloosbaar risico werkelijk betekent. Ik zou op willen roepen een projectsubsidie toe te kennen voor een dergelijke belastbaarheidsanalyse. Zo'n onderzoek zouden wij samen met de METC kunnen uitvoeren.

Wij spelen een actieve rol binnen de Europese kinderreumatologie vereniging. Ik noemde reeds de Europese projecten, waarbinnen onze wetenschappelijke netwerken als PRES en PRINTO een belangrijke rol spelen. Deze Europese samenwerking is voor ons essentieel. Ondanks de focus van ons eigen WKZ op hoogspecialistische zorg en onderzoek moet niet vergeten worden dat het uiteindelijk gaat om hoe de lange termijn toekomst van de kinderen eruit zal zien.

Dankwoord

Ik dank het college van bestuur en het managementsteam van de divisie Kind in het in mij gestelde vertrouwen. De organisatie in het WKZ verandert sterk en reageert op de stelselwijziging in de zorg. Behandeling van patiënten met immunologische aandoeningen behoort tot de prioriteiten van het UMC Utrecht. Daar hoort ook wetenschappelijk onderzoek bij. Dat maakt het UMC Utrecht een geweldige werkplek voor een kinderimmunoloog.

Het is mede zo bijzonder vanwege de hechte samenwerking tussen de kinderartsen en een grote groep onderzoekers. Mijn partner in crime sinds 1993 is Berent Prakken, die altijd een beetje voor me zorgt. Reeds als arts-assistent in Eindhoven in 1989 regelde hij woonruimte voor me. Ik ervaar onze samenwerking als heel persoonlijk. Projecten schrijven met hem is fantastisch. Wij zijn aan elkaar gekoppeld door onze opleider Wietse Kuis. Onder Wietse is onze afdeling gegroeid en sterk aanwezig in het internationale speelveld. Ik dank hem voor zijn visie en zijn plezier. Jij hebt ons altijd onvoorwaardelijk gesteund.

Dan een woord van dank aan Annet van Royen. Waren in die eerste jaren Berent, Lieke en ik vaak in de weer met onderzoek projecten en congressen, jij was er altijd voor onderwijs en patiëntenzorg. Het is fantastisch te zien hoe jij je nu ontwikkeld hebt tot internationaal expert op het gebied van vasculitis en dermatomyositis. Sinds wij geen kamer meer delen mis ik je koekjes en je vrolijkheid.

In de afgelopen jaren is de hoeveelheid zorg en onderzoek van onze afdeling sterk gegroeid. Ik begon mijn werkzaamheden als kinderarts-immunoloog op de stamcel transplantatie afdeling die toen nog zeer klein was. In die eerste jaren raakte ik betrokken bij een Parijse genterapie studie van Alain Fischer waarbij enkele kinderen als complicatie daarvan acute leukemie ontwikkelden. Die ervaring heeft een grote impact gehad op mijn verdere beroepsleven. Ik dank Marina Cavazzana-Calvo, kinderarts en hoofd van het stamcellaboratorium van Hopital Necker voor haar steun en vriendschap. Ik bewonder haar doorzettingsvermogen en zij heeft het veld van de genterapie veel geleerd. Inmiddels is onze stamcel transplantatie afdeling sterk gegroeid mede dankzij Carolien Lindemans, Jaap Jan Boelens, Joris Montfrans, Birgitta Versluys en Marc Bierings tot een hechte professionele organisatie met een sterke internationale reputatie.

De angry young men van de kinderreumatologie, Joost Swart en Bas Vastert heb ik al genoemd. Zij zijn niet meer weg te denken uit onze afdeling.

Een speciaal woord van dank voor het Reumafonds voor de ondersteuning van onze projecten en de langjarige strategisch ondersteuning van onderzoek en fellows. In haar jubileum jaar besloot het Reumafonds speciaal het onderzoek in de kinderreumatologie waaronder het internationale project UCAN-U te steunen waarmee wij samenwerking en het delen van kennis willen versterken. Het getuigt van visie dat een Nederlands fonds in het onderzoek bij een zeldzame aandoening als jeugdreuma ook buitenlandse partners ondersteunt.

Ik ben blij met de oprichting van het laboratorium voor translationele immunologie. Dit leidde direct tot intensivering van de samenwerking met de volwassen reumatologie in de persoon Tim Radstake, Jaap van Laar en Ron Derksen. Ook de samenwerking met de afdeling Reumatologie in Maartenskliniek Nijmegen en het Medisch Spectrum Twente onderstreept het belang van de interactie tussen kinder- en volwassen reumatologie.

Onze kliniek zou niet kunnen functioneren zonder de intensieve interactie met de kinderfysiotherapie onder leiding van Jan Jaap van der Net en de oogheelkunde in de persoon van oogarts Joke de Boer. Deze samenwerking is organisch en vanzelfsprekend. Hun visie op jeugdreuma is voor mij zeer leerzaam. Ook hier kan ik wel zeggen “Wiens ziekte is het eigenlijk”.

De Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie is een kleine maar zeer actieve vereniging van kinderreumatologen. Ik hoop dat onze samenwerking een bijdrage kan leveren

op het gebied van opleiding, intervisie en onderzoek. Wij zullen maatschappelijke betrokkenheid niet schuwen waar het gaat om voorwaarden voor wetenschappelijk onderzoek bij kinderen, de kwaliteit en toegankelijkheid van zorg. Het is voor kleine deelspecialismen binnen de kindergeneeskunde niet altijd eenvoudig om er met elkaar uit te komen. Ik wil speciaal mijn Groningse collega Wineke Armbrust noemen en danken voor haar steun en vriendschap. Wij hebben ten tijde van de audit van het MTX onderzoek samen afgezien en zoiets vergeet je niet.

Studenten spelen een belangrijke rol in ons lab en bij onze internationale projecten. Maatschappelijk handelen en ethische aspecten behoren net zo goed tot uw kerncompetenties als medisch biologische kennis. Ik hoop dat dat duidelijk werd in mijn voordracht.

Ik dank Bert Keizer voor zijn columns in Trouw. Het is populair om dokters te hekelen met betrekking tot hun banden met de farmaceutische industrie. Keizer citeert hiervoor in zijn column op 17 mei een oud arabisch spreekwoord: Ja, wie slaapt met honden wordt met vlooien wakker. (vanuit mijn ooghoeken zie ik leden van het cortège wat ongemakkelijk bewegen. u dacht wellicht dat het kwam door de zomerse temperatuur en uw te dikke toga's...). De doorgaans goed geïnformeerde Bert Keizer, zelf specialist oudergeneeskunde, is hier wel wat kort door de bocht. Het is de overheid, zoals ZONMW en Horizon 2020 die samenwerking met de industrie als voorwaarde voor subsidies stelt. Bedoelde honden van Bert Keizer zou ik willen uitdagen tot maatschappelijk verantwoord ondernemen. Zij kunnen dat invullen door met patiënten te kijken naar uitkomstmaten van hun onderzoek alsmede ons Europese Pharmachild onderzoek naar lange termijn veiligheid van biologicals ruimhartig te ondersteunen.

Ik dank de secretaresses van onze afdeling, Sladjana en Joanna en daarnaast de doktersassistenten Binur, Albertha, Tineke, Annemarie en Jeannet op de polikliniek voor hun geduld en medewerking met steeds weer nieuw onderzoek en vragenlijsten op de toch al zo drukke polikliniek. Hier wil ik ook noemen de onderzoeksassistentes Marjolein, Gerda en Gerrie van onze klinische trialafdeling. Vandaag mogen jullie trots zijn.

Ik dank mijn ouders voor hun sturende en steunende rol in mijn leven. Ik ben blij dat mijn moeder hier vandaag kan zijn. In de protestantse traditie is het ontwikkelen van talenten leidend. Bij ons stond thuis het VU collectebusje op de schoorsteenmantel. Zelf hebben mijn ouders niet gestudeerd maar zij hebben dit wel mogelijk gemaakt voor hun kinderen.

Ik dank Aafke voor de rol die zij in mijn leven speelt. Wij zijn ruim 25 jaar samen en met jou is het leven vurrukkeluk. Geluk is geen target maar een talent. We hebben samen twee geweldige zoons. Over Thomas die eerst never nooit geneeskunde wilde studeren: Je bent nu dichterbij dan ooit, go for it. En Roeland, zie het maar als je missie mij de essentie van het boek van Thomas Piketty uit te leggen (800 pagina's econometrie in het Frans).

En overigens ben ik van mening dat de financiële methodiek van de declaraties in de zorg, het zogeheten DOT systeem, dat staat voor DBC Op weg naar Transparantie, volstrekt ondoorzichtig is.

Ik heb gezegd.

Literatuur:

- Marlies Allewijn. Scheef. ISBN 9789049925987. Uitgeverij Pimento, 2012
- Bulatovic M, et al. Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Apr 3.
- Bulatović M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: Development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis & Rheumatism* 2011 Jul;63(7):2007-13
- Foell D, et al. Methotrexate Withdrawal at 6 vs 12 Months in Juvenile Idiopathic Arthritis in Remission. *JAMA*. 2010;303(13):1266-1273.
- Heijstek MW, et al; EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011 Oct;70(10):1704-12.
- Glenn Begley and Lee M Ellis. Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483: 531-533.
- College voor de Rechten van de Mens <http://www.mensenrechten.nl/>
- De Nederlandse vertaling van Wetgevingsresolutie van het Europees Parlement van 2 april 2014 is inmiddels beschikbaar:
<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2014-0273+0+DOC+XML+V0//NL&language=NL#BKMD-37>