

A painting of a harbor scene. In the foreground, a red, maze-like structure made of thick, blocky walls surrounds a central area of water. Inside this maze, there are several boats: a small white boat with a blue stripe, a larger white boat with two masts, and a small dark boat. The water is a light blue color. In the background, there are green hills and a lighthouse on a small island in the distance. The sky is a pale blue with some clouds. The overall style is a soft, painterly aesthetic.

## Fundamenteel onderzoek en patiëntenorganisaties: een verrassende combinatie !

Cees Smit (red.), Tessa van der Valk  
en Kim Wever



# **Fundamenteel onderzoek en patiëntenorganisaties: een verrassende combinatie!**

Cees Smit (red.), Tessa van der Valk en Kim Wever

## Colofon:

Tekst: Cees Smit (red.), Tessa van der Valk en Kim Wever  
Illustratie voorpagina: Vue sur le Mont st Michel, Granville, 2010  
Vormgeving: Sonia Baquero  
Uitgever: Drukkerij De Adelaar, Badhoevedorp

Correspondentieadres: [smit.visch@wolmail.nl](mailto:smit.visch@wolmail.nl)

Deze uitgave is financieel mogelijk gemaakt door ZonMw te Den Haag

© Cees Smit, 2011

***'Zij kenden de literatuur vaak nog beter dan wij.  
Ik was een echte labrat. Opeens zag ik dat je als  
wetenschapper ook gewoon direct met patiënten  
kon praten over onderzoek'***

Frank Miedema, decaan en vice-voorzitter  
van de Raad van Bestuur van het  
Universitair Medisch Centrum Utrecht  
over de beginjaren van het aids-onderzoek

***'Patients represent a largely untapped source  
of funding, energy and know-how  
in the treatment development process'***

Josh Sommer, directeur  
van de Chordoma Foundation USA

***'Afen toe vergat ik dat ik te maken had  
met ouders in plaats van collega's'.***

Ype Elgersma,  
hoogleraar Moleculaire Neurobiologie,  
ErasmusMC Rotterdam

***'Ons hele gezondheidszorgsysteem  
is gericht op het weghouden van innovatie.  
Het gebeurt wel, maar ondanks  
en niet dankzij de overheid'***

Edith Schippers,  
Minister van VWS

# Inhoudsopgave

Voorwoord	7
Samenvatting	9
Het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen en de veranderende rol van patiëntenorganisaties	11
De patiënt als onderzoeker	16
De fundamenteel onderzoekers	32
De beleidmakers	46
Nawoord	54
Referenties	56
Literatuurlijst	56
Over de auteurs	58

## Voorwoord

In de zomer van 2010 heb ik een cursus schilderen in Normandië gevolgd. Ik heb daar een schilderij gemaakt van de haven van Granville, met op de achtergrond de Mont Saint Michel. 'Een verrassende combinatie', aldus de burgemeester van St Léger, die langskwam op de eindexpositie van de cursisten in haar dorp. Zij wist net als ik dat de Mont Saint Michel verstopt zit achter een landtong en niet te zien is vanuit de haven van Granville.

Een vergelijkbare 'verrassende combinatie' kwam de afgelopen jaren ook naar voren tijdens de gesprekken bij ZonMw tussen fundamenteel onderzoekers en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties. Ook daar werd achter de werkelijkheid van aanvankelijk wat aarzelende gesprekken tussen vertegenwoordigers van werelden die elkaar niet goed kenden, een nieuwe werkelijkheid zichtbaar. Een nieuwe werkelijkheid van fundamenteel onderzoekers, die enthousiast zijn over hun intensieve samenwerking met patiëntenorganisaties. Een samenwerking die geleid heeft tot het vinden van nieuwe genen, nieuwe beschrijvingen van ingewikkelde diagnostiek en stevige doorbraken in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of behandelmethoden voor niet of nog niet goed te behandelen ziektebeelden. En niet onbelangrijk, sommige fundamentele onderzoeksgroepen krijgen inmiddels behoorlijke sommen geld uit de fondsenwerving van patiëntenorganisaties.

In de loop van de tijd is in de gesprekken van de Taakgroep Wetenschap en Patiënt van ZonMw consensus ontstaan over waar zinvolle samenwerking mogelijk is. Samenwerking tussen fundamenteel onderzoekers en patiëntenorganisaties is met name daar op zijn plaats, wanneer het fundamenteel onderzoek uiteindelijk gericht is op een vertaalslag naar de kliniek, het zogenaamde translationele onderzoek of in de Engelse terminologie 'from bench to bedside'. Als die vertaalslag naar de kliniek succesvol verloopt, komt vervolgens het verder benodigde klinische onderzoekswerk in beeld. Het onderscheid tussen fundamenteel en klinisch is niet altijd goed te maken en in deze tekst loopt het ook nog wel eens door elkaar. Dit komt vooral omdat fundamenteel en klinisch onderzoek in elkaars verlengde liggen, met biobanken en patiëntenregisters als een soort 'tussenfase' waarin er eigenlijk sprake is van fundamenteel onderzoek, maar er toch ook al iets van de patiënt wordt gevraagd.

Deze tekst is een vervolg op het in 2009 verschenen boekje *'Het verhaal van ...', negen verhalen over patiëntenparticipatie in geneesmiddelenonderzoek'* (1). De tekst concentreert zich nu echter vooral op het begin van het lange proces van geneesmiddelenonderzoek, het fundamenteel preklinisch onderzoek. Aan de hand van een aantal praktijkvoorbeelden wordt meer duidelijk over de drijfveren van patiëntenorganisaties om zich met

geneesmiddelenonderzoek bezig te houden en in de praktijk betekent dat – tot verbazing van velen – ook fundamenteel onderzoek. Daarnaast geven fundamenteel onderzoekers aan wat zij vinden van de mogelijkheden en onmogelijkheden om samen te werken met patiëntenorganisaties.

De bedoeling van dit achtergrondstuk als bijlage bij het in september 2011 uitgebrachte advies van de Taakgroep Wetenschap en Patiënt van ZonMw is om meer inzicht te verkrijgen in de huidige situatie rondom patiëntenparticipatie bij fundamenteel onderzoek en de wijze waarop de verschillende partijen zich tot elkaar verhouden. In die zin is deze tekst vooral een beschrijving van ontwikkelingen. Het advies van de Taakgroep is vooral bedoeld om een richting te schetsen voor de verdere samenwerking tussen fundamenteel onderzoekers, beleidmakers en patiëntenorganisaties.

Tessa van der Valk en Kim Wever, beleidsmedewerkers bij de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), hebben een deel van het denkwerk voor deze tekst met mij gedeeld door hun kennis over biobanken en patiëntenregisters (Tessa) en klinisch onderzoek (Kim) en de manier waarop patiëntenorganisaties hiermee bezig zijn.

In de tekst zelf komt een groot aantal mensen en organisaties voor, die ik de afgelopen jaren persoonlijk of via hun geschriften heb leren kennen. Ik hoop dat ik de vertaling van hun werk in mijn woorden recht heb gedaan en ik bedank hen voor de inspiratie die uit hun werk spreekt.

Cees Smit (eindredactie)

Hoofddorp, 5 september 2011



# Fundamenteel onderzoek en patiëntenorganisaties: een verrassende combinatie !

door Cees Smit (red.), Tessa van der Valk en Kim Wever

## Samenvatting

- *In 2008 zijn de eerste gesprekken gestart tussen ZonMw en een aantal Nederlandse patiëntenorganisaties rond zeldzame aandoeningen om te kijken of er meer samenwerking mogelijk is tussen patiëntenorganisaties en fundamenteel onderzoekers en welke rol ZonMw en NWO hierbij zouden kunnen spelen.*
- *Deze gesprekken zijn uitgemond in de vorming van een Taakgroep Wetenschap en Patiënt.*
- *Dit stuk geeft een overzicht van wat er zich op dit moment zowel in Nederland als daarbuiten afspeelt aan samenwerking tussen patiëntenorganisaties en fundamenteel onderzoekers.*
- *Zinvolle samenwerking tussen fundamenteel onderzoekers en patiëntenorganisaties is met name daar op zijn plaats, wanneer het onderzoek uiteindelijk gericht is op een vertaalslag naar de kliniek, het zogenaamde translationele onderzoek of in de Engelse terminologie 'from bench to bedside' .*
- *Een groeiende groep patiëntenorganisaties is – in nauwe samenwerking met onderzoekers - actief betrokken bij het daadwerkelijk opzetten van wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak van hun ziekte en de behandeling ervan.*
- *Patiëntenorganisaties zijn daarbij met name sterk in:*
  1. *Het bijeenbrengen van patiënten en hun lichaamsmateriaal in patiëntenregisters en biobanken.*
  2. *Het delen van gegevens voor onderzoek en het organiseren van samenwerkingsverbanden tussen patiënten, onderzoekers en bedrijfsleven.*
  3. *Het bijeen krijgen van financiering voor biobanken en onderzoek, ook voor de langere termijn.*
- *Inmiddels zijn op het terrein van gendiagnostiek en productontwikkeling de eerste successen te melden waarbij patiëntenorganisaties een cruciale rol speelden.*

- *De hier geschetste ontwikkeling wordt ondersteund door wetgeving op het gebied van de zeldzame ziekten, zowel in Amerika – de Orphan Drug Act van 1983 – als in Europa – de Regulation on Orphan Medicinal Products van 1999.*
- *Een groeiende groep fundamenteel onderzoekers is betrokken bij deze initiatieven van patiëntenorganisaties en werkt met veel plezier en resultaat met hen samen.*
- *Een aantal fundamenteel onderzoekers ontvangt op dit moment substantiële sommen geld voor hun onderzoekswerk van patiëntenorganisaties. Dit kan oplopen tot een kwart van hun onderzoeksgelden.*
- *Ook collectebusfondsen profiteren in toenemende mate van de fondsenwervende activiteiten van patiënten en hun naasten, in het geval van KWF Kankerbestrijding gaat het inmiddels ook om een kwart van hun totale inkomsten.*
- *Naast samenwerking op het terrein van fundamenteel onderzoek, kunnen patiëntenorganisaties en burgerpanels onderzoekers ook inzicht geven in de onderzoeksvragen die bij burgers en patiënten leven. Een dergelijk inzicht blijkt bijvoorbeeld uit het in januari 2011 verschenen rapport ‘Medische producten: nieuw en nodig!’ van de Gezondheidsraad.*
- *De in deze tekst beschreven voorbeelden laten duidelijk zien dat de Nederlandse patiëntenbeweging een zeer constructieve bijdrage kan leveren aan het uitvoeren van bijvoorbeeld: de Agenda Medische Producten van de Gezondheidsraad; het Topsectorplan Life Sciences & Health; en het nieuwe Europese instituut voor translationeel onderzoek EATRIS dat in Nederland gevestigd zal worden.*

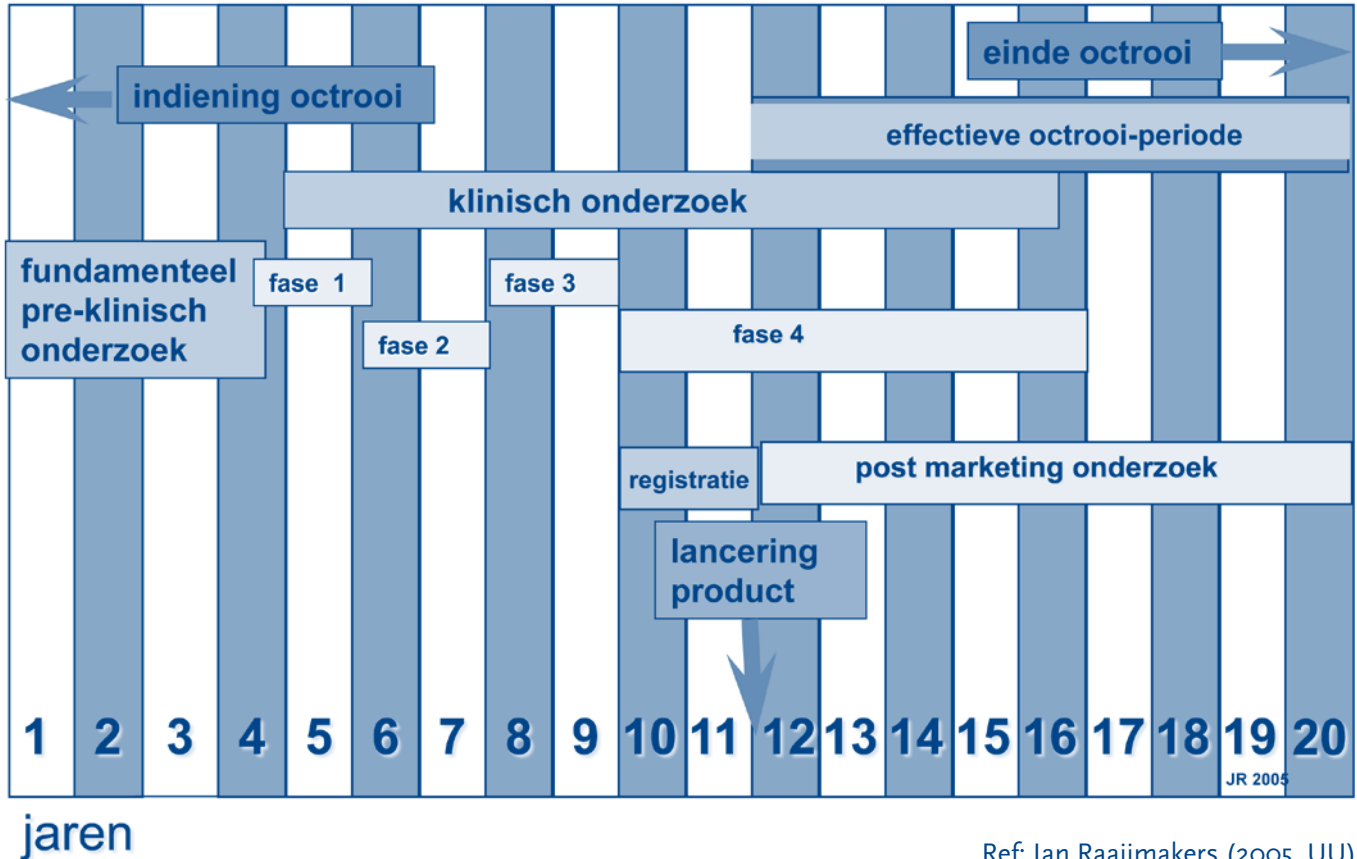
## Het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen en de veranderende rol van patiëntenorganisaties

Geneesmiddeleninnovatie, het proces dat tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of behandelmethoden moet leiden, wordt gewoonlijk in twee fasen ingedeeld: namelijk een ontdekkingsfase en een ontwikkelingsfase (2). In de **ontdekkingsfase** staat creativiteit centraal. In deze fase, de fase van het **fundamenteel preklinisch onderzoek** hoopt iedere onderzoeker op de vondst die tot een wetenschappelijke doorbraak, een Nobelprijs of een octrooiaanvraag leidt. Octrooien zijn belangrijk voor zowel bedrijven als universiteiten, omdat zij op die manier de investeringen in onderzoek kunnen terugverdienen. In een groot farmaceutisch bedrijf worden door wetenschappers jaarlijks honderden voorstellen gedaan voor een nieuw geneesmiddel. Daarnaast worden vele duizenden stoffen bekeken op de mogelijkheid dat ze gebruikt kunnen worden voor de productie van geneesmiddelen. Slechts een zeer klein deel van deze ideeën en stoffen bereikt uiteindelijk de markt.

Als een idee of een stof door de ontdekkingsfase heen is gekomen, begint de **ontwikkelingsfase**, de **fase van het klinisch onderzoek**. In deze fase wordt de weg van chemische stof naar nieuw geneesmiddel op de markt afgelegd. Voordat een product daar is, wordt gesproken van de preregistratie- of premarketingfase. Als het product eenmaal op de markt is, wordt gesproken van de postregistratie- of postmarketingfase. In die fase wordt de toepassing van het geneesmiddel nog altijd nauw gevolgd, om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn. De registratie van een nieuw geneesmiddel is voor een farmaceutisch bedrijf een belangrijk moment. Op dat moment is namelijk voldaan aan strenge regels van werkzaamheid en veiligheid van nationale en internationale registratie-autoriteiten. De stap van ontdekkingsfase naar ontwikkelingsfase tot het moment van toelating op de markt is een lange weg. Vaak is hier een periode van tien tot vijftien jaar mee gemoeid en de ontwikkelingskosten van een nieuw geneesmiddel bedragen gemiddeld 800 miljoen Euro (3). De verschillende stadia die tot de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel of een behandelwijze leiden, zijn samengevat in figuur 1(4).

Meer informatie over het proces van geneesmiddeleninnovatie is te vinden in het boek 'Het geneesmiddel' (2). Het komt regelmatig voor dat een geneesmiddel na registratie voor een specifieke aandoening ook nog voor andere aandoeningen wordt geregistreerd.

Figuur 1. Het geneesmiddelen ontwikkelingstraject



Ref: Jan Raaijmakers (2005, UU)

Geneesmiddelenontwikkeling vindt niet alleen plaats binnen de grote farmaceutische bedrijven, maar ook daarbuiten. In toenemende mate spelen kleine - vaak vanuit de academische onderzoekswereld tot stand gekomen - biotechnologische bedrijven een rol bij de ontwikkeling van nieuwe diagnostische tests, hulp- en geneesmiddelen.

## **Taken van patiëntenorganisaties**

Vrijwel alle patiëntenorganisaties die in de jaren zeventig, tachtig zijn opgericht, hebben zich op de volgende drie taken toegelegd:

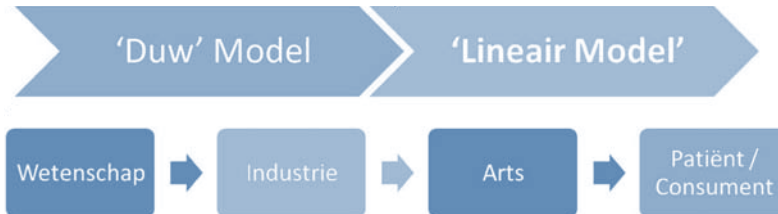
1. Voorlichting en informatie verstrekken.
2. Het organiseren van lotgenotencontact.
3. Belangenbehartiging in de ruimste zin van het woord.

Het overheidsbeleid sloot daar op aan in de zin dat de basissubsidie van het ministerie van VWS voor patiënten-, gehandicapten- en ouderenorganisaties (PGO-organisaties) voor de financiering van die drie taken bedoeld was. Inmiddels is de opkomst van nieuwe patiëntengroepen zichtbaar, die zich vrijwel uitsluitend richten op directe participatie in medisch-wetenschappelijk onderzoek en beleid. Om dit wetenschappelijk onderzoek te stimuleren, houden deze nieuwe patiëntengroepen zich ook actief met fondsenwerving bezig. Die participatie van patiëntengroepen in onderzoek en beleid kan men zien als een nieuwe, een vierde taak van de patiëntenbeweging.

## **De veranderende rol van patiëntenorganisaties bij geneesmiddelenontwikkeling**

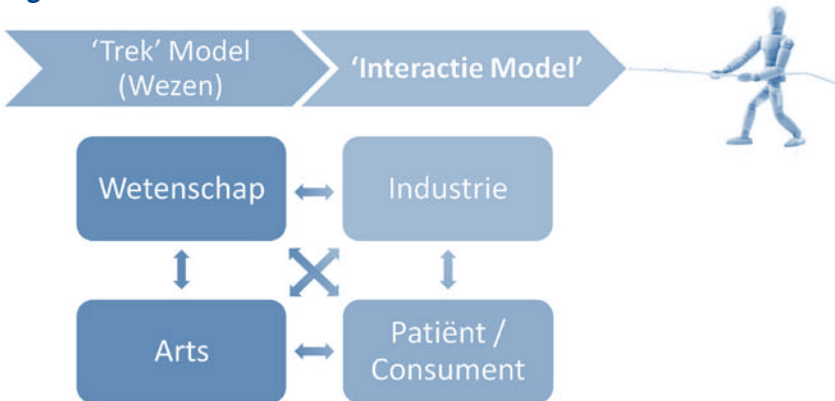
De opkomst van deze nieuwe patiëntengroepen lijkt parallel te lopen met ontwikkelingen op het terrein van de geneesmiddelenontwikkeling. Vroeger werd de patiënt vaak in een laat stadium geconfronteerd met de inspanningen van wetenschappelijk onderzoek (5). Het traditionele model van onderzoek en ontwikkeling naar een nieuw geneesmiddel was een lineair model, ook wel het 'duwmodel' of het 'push model' genoemd. (zie figuur 2A).

**Figuur 2A** Het 'Duw' of 'Push model'



Het was in deze situatie vaak de arts die bijna aan het einde van het ontwikkelingsproces aan een patiënt vroeg of hij wilde deelnemen aan een klinisch onderzoek (clinical trial) naar de effecten van een nieuw geneesmiddel. Tegenwoordig wordt dit lineaire model meer en meer vervangen door een interactief model met in principe dezelfde partners, maar in dit model wordt de bijdrage van de patiënt om problemen op te lossen herkend en erkend (zie figuur 2B). Voor dit meer interactieve model wordt ook de term 'Trekmodel' of 'Pull model' gebruikt, om aan te geven dat de behoeften van gebruikers centraal staan.

**Figuur 2B** Het 'Trek' of 'Pull Model'



In dit interactiemodel zijn patiënten en hun organisaties onderdeel van het onderzoeksnetwerk geworden en zij kunnen nu:

- Zelf met innovatieve ideeën komen.
- Druk uitoefenen op onderzoekers en bedrijfsleven, opdat hun aandoening onderzocht wordt. Deze druk kan bijvoorbeeld uitgeoefend worden door het beschikbaar stellen van geld, de patiëntenorganisatie als fondsenwerver en -verstrekker.
- Samenwerken met belangrijke onderzoekers en bedrijven om gegevens te verstrekken ten aanzien van hun aandoening, de inbreng van specifieke ervaringskennis en de formulering van relevante uitkomstmaten voor hun aandoening.
- Samenwerking en coördinatie tussen partijen versterken en de snelheid, kwaliteit en effectiviteit van het onderzoek in alle stadia propageren, vanaf de eerste omschrijving van de aandoening tot de uiteindelijke informatieverstrekking over werkzame producten om de aandoening te behandelen.
- Verzekeren dat het onderzoeksprotocol van het klinisch onderzoek, de clinical trial, realistisch is en aansluit op de noden van patiënten.
- Helpen om toegankelijke schriftelijke informatie voor patiënten te ontwikkelen over het fundamenteel preklinisch onderzoek en het benodigde klinische onderzoek.
- Helpen bij het organiseren van een efficiënte inclusie van patiënten in klinisch onderzoek.
- Helpen bij het beoordelen van de resultaten van onderzoek.

In dit interactiemodel vervullen patiëntenorganisaties, naast het feit dat ze nu ook zelf deel uitmaken van het onderzoekswerk, een aantal innovatieve rollen, bijvoorbeeld:

- Als een lobbygroep richting overheden en subsidiegevers - zowel nationaal als internationaal - om onderzoeksprioriteiten aan te geven. Dit kan ook in de vorm zijn van (een) ervaringsdeskundige deelnemer(s) aan een commissie of een gebruikersgroep.
- Als beheerder van een databank (een biobank of een patiëntenregister) voor lichaamsmateriaal en gegevens (DNA, cellen, weefsels) en informatie over het verloop van een ziekte over een lange(re) periode.
- Als financieringsbron voor onafhankelijk, wetenschappelijk onderzoek.
- Als aandeelhouder/financier van het bedrijfsleven.
- Als waakhond ter bescherming van deelnemende patiënten aan klinisch onderzoek of andere onderzoeksprogramma's.

## De patiënt als onderzoeker

Een groeiende groep patiëntenorganisaties is actief betrokken bij het daadwerkelijk opzetten van wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak van hun ziekte en de behandeling ervan. Zoals uit de voorbeelden blijkt, ligt de kracht van patiëntenorganisaties hierbij vooral in het organiseren van de eigen patiëntengroep, het verzamelen van lichaamsmateriaal en/of gegevens in biobanken en patiëntenregisters en de lange termijn financiering van onderzoek naar de oorzaak van de vaak zeldzame aandoening. Als die oorzaak eenmaal gevonden is, volgen de vraag naar een diagnostische test en de behandeling van de ziekte. In een aantal gevallen is de stap gezet naar een behandeling en zijn er contacten met kleine biotechnologische bedrijven en de grote, internationale farmaceutische bedrijven. Deze ontwikkeling is al begonnen in de jaren zestig van de vorige eeuw en heeft zich sinds de jaren tachtig versterkt doorgezet.

## De pioniers

Een eerste groep 'expert patients' die in de tachtiger jaren van de vorige eeuw naar boven kwam, waren aids-patiënten. Act-Up was de eerste organisatie die via een actieve, agressieve aanpak meer macht voor patiënten afdwong. Met name in Amerika namen zij geen genoegen met de bureaucratische werkwijze van de overheid en eisten zij snellere procedures voor de toelating van aids-medicijnen op de markt (6). Bij Act-Up was zowel sprake van een sterke lobby als een grote inhoudelijke kennis van het klinisch onderzoek.

Maar al voor die tijd was er het voorbeeld van Nancy Wexler, afkomstig uit een Russische immigrantenfamilie waarin de ziekte van Huntington voorkwam. Toen haar moeder in 1968 de ziekte ook bleek te hebben, ging zij zich samen met haar vader inzetten voor het onderzoek naar deze ziekte. Hiertoe schoolde zij zich om van klinisch psycholoog tot geneticus. Haar vader, een psychiater in Hollywood, had veel bekende filmsterren op de divan en deze werden ingezet voor fondsenwervings-campagnes voor de ziekte van Huntington. Dit geld gebruikte Nancy Wexler onder andere voor het opzetten van een expeditie naar een aantal kleine dorpjes in Venezuela waar veel mensen met de ziekte van Huntington leven. Na een band met deze mensen opgebouwd te hebben, mocht zij bloed van hen afnemen en slaagden onderzoekers aan de Harvard Universiteit erin het gen voor de ziekte te lokaliseren (7).



Na de periode van deze pioniers, komt er een nieuwe fase die sterk beïnvloed is door de Amerikaanse en Europese wetgeving op het terrein van het onderzoek rond zeldzame aandoeningen. De Amerikaanse 'Orphan Drug Act' dateert uit 1983 en de Europese variant daarvan uit 1999. Het gaat daarbij niet alleen om zeldzame aandoeningen, zoals in het voorbeeld van Sharon en Patrick Terry, maar ook om de zeldzame varianten van veel voorkomende aandoeningen, zoals kanker. Hierop heeft het voorbeeld van Josh Sommer van de Amerikaanse Chordoma Foundation betrekking.

## **Sharon en Patrick Terry**

Een inmiddels bekend voorbeeld is het verhaal van Patrick en Sharon Terry (7). In 1995 werd bij hun twee kinderen de zeldzame ziekte PXE, pseudoxanthoma elasticum ontdekt. PXE is een ziekte, waarbij de elastische vezels in het lichaam gaan verkalen. De meeste patiënten worden ernstig slechtziend rond hun vijftigste en ze hebben een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Net als zoveel andere ouders van kinderen met een zeldzame ziekte, lazen de Terry's alle wetenschappelijke artikelen die ze te pakken kregen en spraken met onderzoekers. Ze kwamen tot de ontdekking dat er nog maar weinig over de ziekte bekend was en dat onderzoekers niet echt met elkaar samenwerkten. Daarop besloten zij het heft in eigen handen te nemen, van patiënten wereldwijd lichaamsmateriaal in te zamelen en met ingezameld geld onderzoekers voor hen aan het werk te zetten. Het onderzoek, waaraan ook het interuniversitair oogheelkundig instituut van de Universiteit van Amsterdam deelnam, resulteerde in het vinden van het gen voor PXE in 2000. Sharon Terry is de vierde auteur van het artikel waarin de vinding van het gen wordt beschreven (8). Het gen is geëigend en mede-eigendom van PXE International, de patiëntenorganisatie (9). Inmiddels is er ook een genetisch-diagnostische test voor PXE ontwikkeld. Sinds 2007 loopt er een studie naar het klinisch verloop van de ziekte. Ook is er een PXE- 'knock-out' muismodel ontwikkeld, waar veel onderzoek mee wordt gedaan. Via de oprichting van de Genetic Alliance Biobank probeert PXE International ook onderzoek naar andere zeldzame aandoeningen mogelijk te maken.

## **De Genetic Alliance Biobank**

Het primaire doel van de Genetic Alliance Biobank is het bieden van een infrastructuur voor biobanken aan patiëntenorganisaties zodat zij daarmee zelf het onderzoek naar behandeling van ziekten kunnen stimuleren. Binnen dit initiatief wordt nauw samengewerkt met Amerikaanse bedrijven en kennisinstellingen. Op dit moment nemen zes categorale patiëntenorganisaties deel, waaronder de oorspronkelijke oprichter PXE International.

Geïnteresseerde onderzoekers kunnen bij de biobank een aanvraag voor gegevens en lichaamsmateriaal indienen. Andere patiëntenorganisaties kunnen lid worden van de Genetic Alliance Biobank, en zo de bestaande infrastructuur benutten om een ziektespecifieke biobank op te zetten ([www.biobank.org](http://www.biobank.org)). Soms worden hiervoor door de Genetic Alliance subsidies verleend. Sharon Terry was op 17 juni 2011 in Nederland voor een presentatie over biobanken en patiëntenorganisaties en in die presentatie introduceerde zij het GRAND concept voor een versnelling in het fundamenteel onderzoek naar zeldzame aandoeningen (zie [www.biobanken.org](http://www.biobanken.org))

## Chordoma Foundation

Josh Sommer is de directeur van de in 2007 samen met zijn moeder opgerichte Chordoma Foundation. Op 22 november 2010 presenteerde hij zijn verhaal tijdens het BBMRI-nl symposium 'Connecting biobanks' (zie [www.bbMRI.nl](http://www.bbMRI.nl)). Bij hem werd in 2006 een chordoom gevonden, een zeldzame vorm van kanker in de wervelkolom. De vooruitzichten van chordoompatienten zijn slecht, en Josh ging na het herstel van zijn operatie op zoek naar mogelijkheden om het onderzoek naar de ziekte te versnellen. Bij toeval bleek dat de enige door de National Institutes of Health (NIH) gefinancierde chordoom onderzoeker werkzaam was bij de universiteit waar Josh op dat moment studeerde, de Duke University. Josh ging daarop als vrijwilliger aan de slag in het lab van deze oncoloog, dr. Kelley. Een gebrek aan tumormateriaal bleek al snel een belangrijke barrière voor het onderzoek. Weefsel werd veelal niet of onvindbaar opgeslagen. Het bleek ook niet gebruikelijk voor instituten om het beschikbare zeldzame materiaal te delen. Daarnaast was er een gebrek aan financiering van onderzoek en te weinig coördinatie en samenwerking. Daarop richtte Josh samen met zijn moeder de Chordoma Foundation op om te zorgen voor kennisdeling en meer samenwerking tussen onderzoekers. Sinds 2007 komen onderzoekers nu samen op de jaarlijkse internationale Chordoma Foundation onderzoeksconferenties en is er meer aandacht voor het bijeenbrengen van voldoende weefselmonsters van voldoende kwaliteit. Op dit moment zijn nog geen concrete wetenschappelijke resultaten geboekt, maar deze worden op korte termijn wel verwacht. De toegenomen samenwerking heeft ervoor gezorgd dat deze vorm van een zeldzame kanker meer aandacht krijgt (zie verder [www.chordomafoundation.com](http://www.chordomafoundation.com)). Het voorbeeld van Josh Sommer laat zien dat nu ook patiënten van vaker voorkomende aandoeningen zich met fundamenteel preklinisch onderzoek gaan bezighouden en dat een belangrijke drijfveer toch ook het gebrek aan samenwerking tussen onderzoekers is, zoals dat eerder ook al is aangegeven voor het PXE voorbeeld van Sharon en Patrick Terry.

## Carrière-switch

Bij al deze pioniers was er sprake van een carrière-switch. Aids-patiënten ontwikkelden zich tot experts op het terrein van de opzet van klinische trials. Nancy Wexler schoolde zich om van klinisch psycholoog tot geneticus, ook haar moeder was hoogleraar in de genetica. Patrick Terry was directeur van een bouwbedrijf en is nu directeur van verschillende biobanken en bedrijven in de gezondheidszorg. Hij werkte drie jaar in een laboratorium om zelf DNA af te kunnen lezen en genen te bepalen. Een van zijn bedrijven is GenomicHealth, die een genentest voor erfelijke borstkanker op de markt heeft gebracht. Sharon Terry is van huis uit theologe, maar staat nu aan het hoofd van de Genetic Alliance Biobank. En ook Josh Sommer veranderde van studierichting: hij maakte zijn eigen bio-engineering curriculum, gericht op het modelleren en oplossen van biologische processen, die tot ziekte leiden. Josh's moeder Simone Sommer is huisarts. Wat de vier voorbeelden daarnaast met elkaar gemeen hebben, is het gebrek aan behandelingsmogelijkheden voor zeer ernstige en levensbedreigende ziektebeelden.

## Nederlandse patiëntenorganisaties

Ook in Nederland zijn er een aantal doorbraken in het onderzoek naar zeldzame ziekten te danken aan de inzet van ouders van patiënten. Een bekend voorbeeld is het onderzoek naar de behandeling van de ziekte van Duchenne. Hier is Elizabeth Vroom het gezicht van die doorbraak (1).

## Het Duchenne Parent Project

Elizabeth Vroom kwam in 1994 in Amerika met andere ouders bijeen en daar werd de afspraak gemaakt minimaal 40 miljoen dollar in te zamelen om het onderzoek naar de ziekte van Duchenne op gang te helpen. Elizabeth Vroom slaagde er in om binnen vier jaar twee miljoen dollar bij elkaar te krijgen. Van dat geld kreeg de talentvolle jonge onderzoekster Judith van Deutekom een beurs om in Amerika onderzoek te doen. Later keerde zij terug naar Nederland om bij het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) verder te werken aan een bepaalde vorm van genetische therapie – exon-skipping – voor Duchenne. Bij exon-skipping wordt een soort RNA-pleister ingespoten, die het defect in het Duchenne-gen als het ware afplakt. Inmiddels zijn met het meest vergevorderde product PRO051 de eerste fase-II trials succesvol afgerond en is recentelijk een fase-III onderzoek gestart. Het Leidse biofarmaceutische bedrijf Prosensa heeft inmiddels zes producten in ontwikkeling voor verschillende

subpopulaties van Duchenne patiënten en is verantwoordelijk voor het verdere onderzoek, de ontwikkeling en de toekomstige commercialisatie van deze producten. Prosensa heeft voor een deel van deze portfolio een wereldwijde overeenkomst gesloten met Glaxo Smith Kline. Binnen het LUMC zijn inmiddels meerdere onderzoeksgroepen te vinden die uitgebreid samenwerken met patiëntenorganisaties, zoals de onderzoeksgroep van Silvère van der Maarel die zich met de spierziekte FSHD bezighoudt.

## **Marshall Smith Syndroom**

Een ander recent voorbeeld speelt rond de ouders van Joas Laan, die in de zomer van 2006 geboren werd met het zeer zeldzame Marshall-Smith Syndroom (MSS). Nadat begin 2007 de diagnose gesteld was, begonnen zijn ouders een zoektocht op internet naar andere kinderen met die ziekte. Binnen korte tijd hadden zij twee andere Nederlandse patiënten gevonden. Op 29 februari 2008 kregen zij ter gelegenheid van Wereld Zeldzame Ziekten Dag een cheque van 7.000 euro ter stimulering van het verdere onderzoek naar dit syndroom. Van dit geld gingen zij met de betreffende kinderen naar de Nederlandse arts Raoul Hennekam, die toen in het Great Ormond Street Hospital in Londen werkte. Weer een jaar later kwamen zij in Valkenburg bijeen met negen patiënten uit de gehele wereld. Inmiddels kennen zij 29 patiënten, maar wat belangrijker is: het hiervan verzamelde DNA-materiaal heeft inmiddels geleid tot de identificatie van een voor het MSS verantwoordelijk gen (10). Eind juni 2011 heeft er weer een wereldwijde bijeenkomst van kinderen met het MSS en hun ouders plaatsgevonden in het Ronald McDonald vakantiehuis in Valkenburg, ditmaal met negen kinderen uit zes landen. Op deze bijeenkomst werd een cheque van 100.000 euro uitgereikt aan een van de onderzoekers op het terrein van het MSS.

## **De nieuwe sociale media**

De ouders van Joas Laan hebben in een paar jaar tijd volop gebruik gemaakt van de mogelijkheden die internet biedt (11). Iedereen, waar ook ter wereld die op het MSS zoekt, komt op hun website uit ([www.marshallsmith.org](http://www.marshallsmith.org)). De MSS website is er inmiddels in zeven talen en is omgevormd tot een internet-community, een daaronder liggend patiëntenregister en een uitgebreid wiki-document met de specifieke symptomen en klachten van mensen met MSS. Via Facebook worden dagelijks verhalen en foto's gedeeld en ook dat betekent veel voor zowel kinderen (die nu zien dat er ook andere kinderen met MSS zijn) en ouders (die nu zien dat kinderen met MSS ook volwassen kunnen worden).

## Veel voorkomende aandoeningen

Ook in Nederland is de overgang te zien van de ontwikkeling van dit soort initiatieven bij vooral zeldzame aandoeningen naar de veel voorkomende aandoeningen, zoals kanker. Illustratief hierbij is het verhaal van Peter Kapitein, het gezicht van de Stichting Alpe d'HuZes.

### Stichting Alpe d'HuZes

Bij triatleet Peter Kapitein was het zijn vriend en collega Coen van Veenendaal, die in 2005 het ideeopperde om met het beklimmen van de Alpe d'Huez geld in te zamelen voor de bestrijding van kanker ([www.opgevenisgeenoptie.nl](http://www.opgevenisgeenoptie.nl)). En zo werd op 6 juni 2006 voor de eerste maal Alpe d'HuZes gehouden en werd door 66 wielrenners zes maal de Alpe d'Huez beklommen. Een bijna onmogelijke opgave. Toch lukte het in de jaren 2006 tot en met 2010 al heel veel deelnemers, zelfs een aantal (ex-)kankerpatiënten. Werd in 2006 nog een bedrag van 370.000 euro bij elkaar gefietst, in 2010 werd een recordbedrag van twaalf miljoen euro opgehaald! Het doel voor 2011 was er op gericht om het recordbedrag van 2010 te verpulveren en dat is medio 2011 al ruimschoots gelukt. Op 9 juni 2011 werd door ruim 4300 deelnemers een bedrag van 20.106.345,75 euro bij elkaar gefietst voor KWF/Kankerbestrijding. Met dit bedrag zorgt alleen al de Stichting Alpe d'HuZes voor 20 procent van de inkomsten van KWF/Kankerbestrijding.

Het geld van de eerste vier jaar is inmiddels via KWF/Kankerbestrijding gericht besteed aan de ontwikkeling van het revalidatieprogramma A-CaRe voor mensen met kanker, een aantal projecten rond leven met kanker, voeding en kanker en de Bas Mulder Award (Bas Mulder was een mountainbiker, die aan kanker is overleden) voor jonge kankeronderzoekers. En inmiddels heeft de Stichting Alpe d'HuZes ook de switch gemaakt door zich bezig te gaan houden met het medisch-wetenschappelijk onderzoek naar kanker.

### 'Understanding Life!'

Begin 2011 hebben de mensen van Alpe d'HuZes een grote bijeenkomst voor 75 (inter)nationale wetenschappers georganiseerd in het klassieke gebouw van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW). Dagvoorzitters waren Robbert Dijkgraaf, de president van de KNAW en Nout Wellink, oud-president van de Nederlandse Bank, die de werkgever van Peter Kapitein is. De bijeenkomst was vooral bedoeld om een internationale agenda

te maken om het wereldwijde onderzoek naar kanker te versnellen. Onder de titel 'Understanding Life!' is op deze conferentie een vijfpunten actieprogramma opgesteld, waaronder het opbouwen van een wiki met de ervaringen van mensen met kanker en hun naasten. Een tweede doel is het opzetten van een internationale biobank met daarin opgeslagen biopten en ander lichaamsmateriaal van mensen met kanker. Als derde doel is het sneller omzetten van de kennis van biologen (systeembioïogie) naar de kliniek, de behandeling in het ziekenhuis geformuleerd. Goede PR en een fondsenwerving-programma om met name de eerste drie doelen te realiseren, vormen de bouwstenen van 'Understanding Life!' en daarmee de internationale agenda voor Alpe d'HuZes in de komende jaren. De weg naar deze agenda wordt in het recente boek van Peter Kapitein beschreven (12).

## **De stimulerende rol van wetgeving**

De hiervoor beschreven ontwikkelingen hebben een grote stimulans gekregen door het in werking treden van de Amerikaanse Orphan Drug Act in 1983 en vergelijkbare Europese wetgeving in 1999. Beide hebben geresulteerd in een impuls van het innovatieve geneesmiddelen-onderzoek bij bedrijfsleven en universiteiten. De wetgeving voorziet in financiële prikkels om de ontwikkeling van nieuwe behandelwijzen voor zeldzame aandoeningen van de grond te krijgen. In Europa leidde de op stapel zijnde wetgeving tot de oprichting van Eurordis, de Europese organisatie voor mensen met zeldzame aandoeningen. Zowel de Europese wetgeving als de oprichting van Eurordis, werd sterk gestimuleerd door de aandacht van de Franse overheid voor het ontbreken van voldoende behandelingsmogelijkheden voor zeldzame aandoeningen. De AFM, de Franse zusterorganisatie van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), speelde bij deze bewustwording een sleutelrol. De AFM slaagt er in jaarlijks rond de 100 miljoen euro op te halen met een televisie-inzamelingsactie onder de naam Téléthon ([www.afm-teleton.fr](http://www.afm-teleton.fr)). Met dit geld wordt onder andere de lange termijn financiering van de Eurobiobank en de AFM Généthon DNA en Cell Bank veilig gesteld. Een andere structurele financieringsactiviteit betreft de bouw van Généthon Bio-Prod, de grootste genterapie-vector faciliteit ter wereld op het Bio Science Park 'Genopole' nabij Parijs, waar genterapieonderzoekers hun vectoren kunnen laten bouwen. Voor meer informatie hierover, zie de presentatie van Serge Braun op 24 maart 2011 tijdens The Meeting ([www.themeeting.eu](http://www.themeeting.eu)). Het Nederlandse biotechnologiebedrijf AMT is een van de bedrijven, die op dit moment nauw met Généthon Bio-Prod samenwerkt.

## **Europese en nationale plannen voor zeldzame aandoeningen**

Voor wat betreft Europees beleid is het niet alleen gebleven bij een wet. Ook daarna heeft de Europese politiek zich met dit onderwerp bezig gehouden. De Raad van Ministers heeft op 8 juni 2009 de lidstaten een aantal aanbeve-

lingen gedaan betreffende hun handelen op het gebied van zeldzame ziekten (2009/C 151/02). Een van de aanbevelingen heeft betrekking op plannen en strategieën op het terrein van zeldzame ziekten. Ieder EU-land wordt geacht voor 1 januari 2013 een nationaal plan op te stellen voor de zorg voor mensen met een zeldzame aandoening. Die nationale plannen moeten dan leiden tot een Europees plan, het zogenaamde Europlan. De leidraad voor het ontwikkelen van een nationaal plan is te downloaden via [www.weesgeneesmiddelen.nl](http://www.weesgeneesmiddelen.nl). Naast deze in gang gezette planmatige aanpak, kent Europa ook EUCERD, een Europese commissie van experts op het terrein van zeldzame aandoeningen waarvan ook een aantal vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties met zeldzame aandoeningen deel uitmaakt.

In dit verband is het eveneens van belang te melden dat de hoofdzetel van de European Advanced Translational Research Infrastructure in medicine (EATRIS) in Nederland komt. Dat is 20 oktober 2010 besloten door vertegenwoordigers van negen lidstaten van de Europese Unie (EU). Het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) en ZonMw (met steun van NWO) dragen in nauwe samenspraak met de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) zorg voor de nationale coördinatie.

## **Eurobiobank en Généthon DNA en Cell Bank**

De Eurobiobank is het Europese netwerk voor DNA en lichaamsmateriaal van mensen met zeldzame aandoeningen. Biobanken kunnen deelnemen in dit initiatief. De Eurobiobank is in 2001 opgericht door de AFM en Eurordis (European Organisation for Rare Diseases) en wordt door de laatste organisatie gecoördineerd (voor meer informatie zie [www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org)). Binnen het netwerk zijn meer dan 400.000 samples beschikbaar. Er nemen op dit moment dertien biobanken uit zeven landen aan het netwerk deel (overigens geen Nederlandse). De Généthon DNA and Cell Bank van de AFM is er hier een van. Zowel de Eurobiobank als de Généthon biobank hebben als doel materiaal van hoge kwaliteit te verzamelen en zo efficiënt mogelijk ter beschikking te stellen van onderzoekers. Het einddoel is om onderzoek naar zeldzame aandoeningen te stimuleren. Beide initiatieven hebben een online catalogus en voor de Eurobiobank geldt 'If a sample does not appear in the EuroBioBank catalogue, help can be provided to further search it at: [contact@eurobiobank.org](mailto:contact@eurobiobank.org)'. Met de overdracht van lichaamsmateriaal worden onderzoekers verplicht gesteld hun resultaten terug te koppelen. Uit onderzoek van de Technopolis Group blijkt dat de Eurobiobank en de Genethon DNA en Cell Bank in vergelijking met andere biobanken goed toegankelijk zijn voor onderzoekers. Sinds de oprichting in 2001 zijn er al ruim 25.000 monsters uitgegeven (13).

De Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) werkt nauw samen met andere organisaties van patiënten met spierziekten in de hele wereld en ook met de AFM. Een van die samenwerkingsverbanden is TREAT NMD (Translational Research in Europe to Accelerate Treatments for Neuromuscular Disorders), waarbij met name internationale onderzoeksgroepen rond een bepaalde spierziekte bij elkaar worden gebracht, die vervolgens weer in contact gebracht kunnen worden met specifieke patiëntengroepen via de vele patiëntenregisters die zijn opgebouwd. Bij de VSN is de ledenadministratie al meteen het begin van het wetenschappelijk onderzoek. Die waarde zit in het feit dat de VSN vanaf de oprichting de verschillende spierziekten op naam registreert en daarmee landelijk informatie van belang heeft voor wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekers kloppen regelmatig bij de VSN aan en vragen de VSN haar leden te benaderen voor deelname aan onderzoek. De VSN toetst het onderzoek vanuit patiëntenperspectief en na goedkeuring worden leden door de VSN schriftelijk geïnformeerd.

Binnen de VSOP, de koepel van patiëntenorganisaties voor zeldzame, erfelijke of aangeboren aandoeningen (vaak zijn dit ook zeldzame aandoeningen) zijn met name de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) en de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) de organisaties die veel ervaring hebben met het opbouwen van patiëntenregisters en het gebruik hiervan voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Maar ook bij de vaker voorkomende aandoeningen, zoals HIV en kanker zijn de betreffende patiëntenorganisaties betrokken bij registraties, zoals via de stichting HIV-Monitoring (SHM) en de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).

## **Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting**

Sinds 2006 is het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek een kerntaak van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). De NCFS heeft met een klankbordgroep van patiënten en ouders de prioriteiten voor de onderzoeksagenda bepaald en deze afgestemd met die van de onderzoekers. De gezamenlijke onderzoeksagenda (waaronder fundamenteel onderzoek) is vervolgens vastgelegd in de 'Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis' uit 2007 (14). Op basis van die gezamenlijke onderzoeksagenda verstrekt de NCFS jaarlijks onderzoeksubsidies. De NCFS besteedt jaarlijks gemiddeld 650.000 euro aan onderzoek.

Tevens heeft de NCFS het Nederlands CF Research Netwerk opgericht. In dit Netwerk werken Nederlandse CF-onderzoekers en de NCFS samen om, door gezamenlijke onderzoeksprojecten, krachten te bundelen en massa te creëren. Dit netwerk sluit aan bij internationale netwerken.



Een belangrijke ondersteuning voor zowel kwaliteit van de zorg als onderzoek vormt de Nederlandse CF Registratie. De NCFS coördineert, beheert en financiert de Nederlandse CF Registratie. Een Stuurgroep, samengesteld uit vertegenwoordigers van alle CF-centra en de NCFS, bepaalt het beleid rond deze Registratie. Ongeveer 125 variabelen van vrijwel alle (gecodeerde) Nederlandse patiënten met CF worden jaarlijks opgenomen in de Registratie. De Nederlandse CF Registratie levert ook gegevens aan de Europese CF Registratie. Onderzoekers kunnen aanvragen doen voor gegevens uit de Registratie op nationaal of Europees niveau. Daarnaast publiceert de NCFS jaarlijkse rapportages van de Registratie op haar website, ontvangen CF-centra spiegelrapportages van hun gegevens ten opzichte van de andere centra en organiseert de NCFS uitwisselingsbijeenkomsten met de CF-centra om de kwaliteit van de zorg te verbeteren.

In een samenwerkingsverband van het ministerie van VWS, CF-behandelaars, zorgverzekeraars en de NCFS wordt op dit moment gewerkt aan een model voor integrale financiering van de zorg voor mensen met CF in Nederland. Het gaat hierbij om een experiment dat uiteindelijk moet leiden tot een geïntegreerde DBC.

## **Het BBMRI-EU Stakeholder's forum**

Europese en internationale patiëntenorganisaties die belangen hebben bij het opbouwen van een goed werkend stelsel van biobanken hebben zich verenigd binnen het Stakeholder's Forum van de Europese Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI-EU). Dit BBMRI project heeft als doel bestaande biobanken in kaart te brengen, de kwaliteit van die biobanken te verbeteren en te harmoniseren. Door het Stakeholder's Forum zijn ook de principes opgesteld voor de participatie van patiënten(organisaties) in biobanken. Naast de gebruikelijke rechten, zoals bescherming van de privacy en het voorkomen van discriminatie, is een belangrijk recht het organiseren van zeggenschap. Onderdeel hiervan is het laten meebeslissen van patiëntenorganisaties over het beheer van biobanken. Het gaat daarbij met name om de procedures voor het verkrijgen van toestemming van donoren en procedures voor het regelen van de toegang van onderzoekers tot het opgeslagen lichaamsmateriaal. Een ander zeer opvallend recht in dit document is het 'recht op innovatie'. De gedachte hierachter is dat donoren aan biobanken het recht hebben dat er met hun materiaal kwalitatief hoogwaardig en efficiënt onderzoek gedaan wordt, teneinde biomedische innovatie te bevorderen. Dit impliceert ook dat de gedoneerde data en lichaamsmateriaal beschikbaar moeten worden gesteld voor onderzoek (15). Voor meer informatie, zie [www.bbMRI.eu](http://www.bbMRI.eu) en [www.bbMRI.nl](http://www.bbMRI.nl).

## Op welke onderzoeksterreinen zijn patiëntenorganisaties actief

De afgelopen tijd zijn er twee studies gedaan naar de wijze waarop patiëntenorganisaties betrokken zijn bij onderzoek. De eerste is van de Europese koepel voor zeldzame aandoeningen, Eurordis, uitgevoerd in samenwerking met het 'Centre de sociologie de l'innovation' van de Ecole des Mines uit Parijs. Deze studie heeft vooral betrekking op de onderzoeksactiviteiten van patiëntenorganisaties rond zeldzame aandoeningen.

De tweede studie is van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties in samenwerking met het European Patients' Network for Medical Research and Health (EGAN), de European Federation for Good Clinical Practice (EFGCP) en de Engelse VSOP: de Genetic Alliance UK. Deze studie is uitgevoerd onder een veel grotere groep patiëntenorganisaties en daarmee ook patiëntenorganisaties voor veel voorkomende, aandoeningen. Deze laatste studie probeerde ook meer te kijken naar de betrokkenheid bij klinisch onderzoek als vervolgstap op het eerdere fundamentele en translationele onderzoek.

### **Eurordis en 'Partners for Life!'**

'Organisaties voor patiënten met zeldzame aandoeningen kunnen waardevolle partners zijn bij onderzoek - door het financieren van onderzoekers of apparatuur, het geven van trainingen of te helpen bij het zoeken naar deelnemers voor klinisch onderzoek. Patiënten of hun organisaties vervullen vaak de rol van katalysator bij de toenemende samenwerking tussen onderzoekers, klinici, bedrijfsleven en patiënten. Daarom is het voor onderzoekers en patiënten zinvol om samen te werken'. Dit is de hoofdconclusie van het onderzoek dat Eurordis op 1 maart 2010 in Brussel presenteerde ter gelegenheid van Wereld Zeldzame Ziekten Dag (16).

Bijna veertig procent van de betrokken patiëntenorganisaties gaf aan financieel te investeren in het ondersteunen van jonge onderzoekers door het beschikbaar stellen van beurzen of het aankopen van apparatuur. In totaal ging het daarbij om een bedrag van dertien miljoen euro op jaarbasis. Dit bedrag komt bovenop de honderd miljoen euro die de Franse spierziektenvereniging AFM jaarlijks aan onderzoek besteedt (zie hiervoor in het stuk over de stimulerende rol van wetgeving). In immateriële zin leveren patiëntenorganisaties vooral een bijdrage aan het zoeken van deelnemers aan klinisch onderzoek.

Uit dit onderzoek komt naar voren dat de prioriteiten van patiëntenorganisaties met zeldzame aandoeningen liggen bij fundamenteel onderzoek (diagnostiek en behandeling) en epidemiologische studies. Diagnostiek en behandeling

zijn de onderzoeksterreinen, die dan vooral uit publieke middelen gefinancierd zouden moeten worden en omdat patiëntenorganisaties begrijpen dat fundamenteel onderzoek en epidemiologie (met name biobanken en patiëntenregisters) noodzakelijk voorafgaan aan goed onderzoek naar diagnose en behandeling, ligt daar de prikkel om dat uit private bronnen te financieren. Het zijn met name de koepels van mensen met een zeldzame aandoening (Eurordis en AFM) die direct betrokken zijn bij het opzetten van biobanken en patiëntenregisters. Door de financiële bijdragen van de AFM, staat er met de Eurobiobank en de Généthon DNA en Cell Bank een lange termijn infrastructuur, waarbij individuele patiëntenorganisaties zich gemakkelijk kunnen aansluiten. Vooral voor onderzoekers zijn die beide biobanken erg interessant vanwege de levering van onderzoeksmateriaal. Zoals hiervoor is aangegeven, is het ook juist hierom dat de Technopolis Group die beide biobanken als zo effectief beoordeeld heeft.

Gebrek aan interesse in een bepaald ziektebeeld en de gebrekkige samenwerking tussen onderzoekers werden als grootste obstakels gezien voor vooruitgang in het translationele onderzoek rond zeldzame aandoeningen. Deze twee problemen worden als problematischer ervaren dan het vinden van deelnemers voor klinisch onderzoek.

Naast deze gegevens, blijkt uit het onderzoek dat Frankrijk en Ierland in positieve zin uitschieters zijn als het om financiering van onderzoek door patiëntenorganisaties gaat. Ierland valt met name op vanwege het feit dat Fighting Blindness Ireland erg actief is op het terrein van fondsenwerving en het vervolgens uitzetten van dit geld in onderzoek naar de bestrijding van vormen van slechtziendheid en blindheid. Een van de succesvolle terreinen hier is het onderzoek naar vormen van gentherapie, met name bij de ziekte van Leber.

Nederland blijft in het Eurordis onderzoek achter in vergelijking met andere Europese landen. Toch is in Nederland - mogelijk gestimuleerd door het succes van het Duchenne Parent Project – ook een toename te zien van het aantal organisaties dat geld inzamelt voor het onderzoek naar en de behandeling van zeldzame aandoeningen. Een aantal recente initiatieven betreft onder andere het Zeldzame Ziekten Fonds ([www.zzf.nl](http://www.zzf.nl)), de NINA Foundation voor het Angelman Syndroom ([www.nina-foundation.org](http://www.nina-foundation.org)), de spierziekte ALS ([www.stichting-als.nl/evenementen](http://www.stichting-als.nl/evenementen)), stofwisselingsziekten als de ziekte van Sanfilippo ([www.kinderenenkansen.nl](http://www.kinderenenkansen.nl)) en de ziekte van Batten ([www.beatbatten.com](http://www.beatbatten.com)) en de stichting Metakids ([www.metakids.nl](http://www.metakids.nl)).

## **De VSOP en het PatientPartner project**

Het PatientPartner project is een zojuist afgerond driejarig project, dat is gesubsidieerd uit het 7<sup>e</sup> kaderprogramma van de Europese Commissie. Het project is in mei 2008 van start gegaan en is gecoördineerd door de Vereniging

Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), de Nederlandse koepelorganisatie voor zeldzame, erfelijke en aangeboren aandoeningen. Voor meer informatie zie: [www.patientpartner-europe.eu](http://www.patientpartner-europe.eu).

De doelen van het PatientPartner project waren:

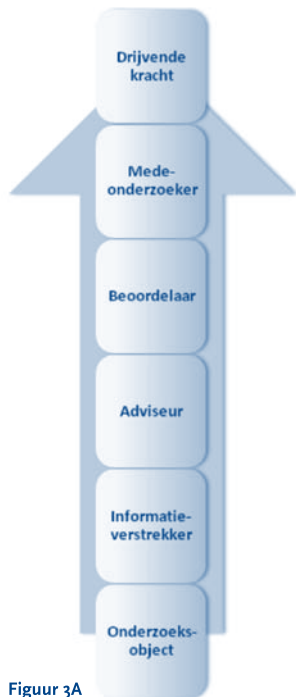
- Inventariseren van de wensen van patiëntenorganisaties met betrekking tot het actief betrokken zijn bij klinisch onderzoek.
- Het tot stand brengen en aangaan van een actieve dialoog met patiëntenorganisaties, bedrijfsleven en onderzoekers over het tot stand brengen van een model voor partnerschap.
- Het tot stand brengen van het European Network for Patients Partnering in Clinical Research (ENPCR) ter ondersteuning van de dialoog over actieve betrokkenheid van patiëntenorganisaties in klinisch onderzoek.
- Het ontwikkelen van praktische gereedschappen voor patiëntenorganisaties en andere stakeholders om een partnerschap in de praktijk vorm te geven.
- Het uitbrengen van aanbevelingen aan Europese, lokale en nationale beleidmakers en politici om de randvoorwaarden voor partnerschap in de praktijk te faciliteren.

Sommige van deze doelen waren specifiek gericht op klinisch onderzoek, terwijl andere doelen een bredere toepassing beoogden, zoals het vormen van partnerschappen voor fundamenteel of preklinisch onderzoek.

Het project heeft zes niveaus van actieve betrokkenheid geïdentificeerd waarop patiëntenorganisaties en hun vertegenwoordigers actief kunnen zijn in de context van klinisch onderzoek, biobanken en patiëntenregistraties. Deze niveaus zijn afgeleid van de veel gebruikte patiënten participatieladder van Arnstein (17,18).

De zes niveaus in figuur 3A zijn:

- Onderzoeksobject (Research subject)
- Informatieverstrekker (Information Provider)
- Adviseur (Advisor)
- Beoordelaar (Reviewer)
- Mede-onderzoeker (Co-researcher)
- Drijvende kracht (Driving force)



Figuur 3A

### Figuur 3A. De verticale participatieladder van Arnstein.

Oorspronkelijk gaat het hier om een verticale ladder, waarbij het er op lijkt dat het doel van participatie het bereiken van de bovenste trap van de ladder zou moeten zijn. De deelnemers aan de PatientPartner workshops waren echter van mening dat het beter is om het idee van een verticale ladder te vervangen door een horizontale lijn, die aangeeft dat alle stappen in het proces en de daarmee gepaarde rollen van gelijke waarde, van gelijk belang zijn.

### Figuur 3B. De horizontale participatieladder

Voor het inventariseren van de huidige manieren van actieve betrokkenheid van patiënten en hun organisaties in klinisch onderzoek, biobanken en patiëntenregistraties is door PatientPartner een enquête gehouden onder 12.000 Europese patiëntenorganisaties en hebben interviews met een twintigtal patiëntenvertegenwoordigers plaatsgevonden.



Figuur 3B

## Resultaten enquête PatientPartner

De enquête laat zien dat bijna tachtig procent van alle patiëntenorganisaties op meer dan één van de beschreven niveaus betrokken is bij klinisch onderzoek. Daarnaast verstrekken de patiëntenorganisaties demografische gegevens aan onderzoekers over hun patiëntenpopulaties en spelen ze steeds meer een essentiële rol in het werven van

patiënten voor klinisch onderzoek, met name waar het gaat om onderzoek naar zeldzame aandoeningen. Uit de enquête blijkt tevens dat de ervaringskennis van patiëntenorganisaties meer en meer wordt ingezet in het leesbaar maken van patiënteninformatie en 'informed consent' formulieren voor zowel preklinisch als klinisch onderzoek. Tevens zijn meerdere patiëntenorganisaties betrokken in een rol als co-onderzoeker variërend van het uitvoeren van kwalitatieve onderdelen van klinische onderzoeken tot het meeschrijven aan artikelen over de uitkomsten van een bepaalde klinische trial.

Een andere categorie die aandacht verdient, is de bijdrage die patiëntenvertegenwoordigers leveren in ethische commissies. Dit geldt vooral voor andere Europese landen, in Nederland is de betrokkenheid van patiëntenorganisaties bij het werk van Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) afwezig en zelfs bij wet verboden (19). Ruim twintig procent van de respondenten van PatientPartner is hierbij betrokken geweest als volwaardig lid dan wel als adviseur. Uit de interviews bleek een consensus onder patiëntenorganisaties te zijn dat de stem van de patiënt in ieder geval gehoord dient te worden in het proces van ethische goedkeuring van klinische studies. Dit varieert van een verplicht gesprek van de onderzoeker met de desbetreffende patiëntenorganisatie voorafgaand aan de ethische procedure tot een wederhoor procedure waarbij een patiëntenorganisatie bezwaar dan wel aanvullingen kan maken op de uitkomst van de ethische toetsing. De redenering voor het actief betrokken zijn van alle patiëntenorganisaties ligt in de missie van patiëntenorganisaties om op te komen voor de veiligheid en het algemeen belang van hun achterban. Een veelgehoord aanvullend argument is die van het verschil in interpreteren van bepaalde risico's: een patiënt die geconfronteerd wordt met zijn ziekte zou daarbij wellicht 'meer' risico's willen aanvaarden om een verbetering in zijn of haar toestand en die van toekomstige patiënten te bewerkstelligen dan een ethicus of een arts.

Een laatste categorie waarop patiëntenorganisaties betrokkenheid tonen is in de rol van drijvende kracht, dat wil zeggen dat zij bij een onderzoek in de bestuurdersstoel zitten. Bekende voorbeelden zijn die van de Franse spierziektenvereniging AFM, het succes van de European Aids Treatment Group (EATG) op het gebied van het beïnvloeden en bewerkstelligen van klinisch onderzoek naar Hiv en die van de International Pompe Association (IPA) die in samenwerking met wetenschap en bedrijfsleven een levensreddend middel (Myozyme) van het laboratorium naar de markt heeft begeleid door haar zeer actieve betrokkenheid in alle stappen van het proces.

In de dialoofase van het PatientPartner project zijn drie regionale Europese workshops georganiseerd. De uitkomsten van deze workshops hebben laten zien dat er een positieve attitude is onder alle betrokken stakeholders

(bedrijfsleven, onderzoekers en patiëntenorganisaties) ten aanzien van het nut en de noodzaak van het incorporeren van het patiëntenperspectief in het klinische onderzoeksproces. Randvoorwaarden voor een succesvolle samenwerking dienen gezocht te worden in ‘kennis en overdracht’ en ‘het elkaar leren kennen en waarderen’. In het laatste jaar van het Patientpartner project is gewerkt aan een concrete uitwerking van een model voor partnerschap, de ethische randvoorwaarden daarvan en aan de handleidingen voor alle stakeholders om in navolging van de gestarte dialoog aan de slag te gaan om het patiëntenperspectief voorgoed te incorporeren in het klinisch onderzoekstramien. Voor nu lijkt er in ieder geval een goede basis gelegd te zijn voor het inzetten van patiëntenparticipatie om tot gezondheidszorg te komen die aansluit bij de wensen en noden van de patiënt (20, 21).

De twee studies, die hier behandeld zijn van Eurordis en de VSOP zijn nog aan te vullen met de uitkomsten van Value+, een project van het European Patients' Forum (EPF). In het Value+ project is ook uitgebreid gekeken naar de wijze waarop patiëntenorganisaties een meerwaarde kunnen toevoegen aan het werk van onderzoekers en beleidsmakers in de gezondheidszorg ([www.eu-patient.eu/documents/projects/value+](http://www.eu-patient.eu/documents/projects/value+)). Inmiddels hebben de VSOP, EPF en Eurordis met nog een aantal Europese patiëntenorganisaties een forse subsidie (bijna negen miljoen euro) verkregen van het Innovative Medicines Initiative (IMI), waarbij de helft van het geld afkomstig is van de Europese Commissie en de andere helft van het geld in de vorm van ‘in kind’ bijdragen afkomstig is van het bedrijfsleven. Dit project heet EUPATI en behelst het opzetten van een groot educatie- en trainingstraject voor Europese patiëntenvertegenwoordigers op het terrein van het geneesmiddelenonderzoek.

## De fundamenteel onderzoekers

Hiervoor is een aantal voorbeelden gegeven van activiteiten van patiëntenorganisaties, die in samenwerking met onderzoekers indrukwekkende stappen hebben gemaakt bij de identificatie van een gen voor een bepaalde ziekte, zoals bij PXE en het Marshall Smith Syndroom (MSS) of de stap naar een mogelijke behandeling, zoals bij de ziekte van Duchenne.

Aan vooral de onderzoekers, die bij dit onderzoek betrokken zijn of zijn geweest, is gevraagd te reflecteren op de samenwerking met de betreffende patiëntenorganisaties. De weergave van hun opmerkingen volgt hieronder.

### Raoul Hennekam (AMC)

In het voorbeeld van de ouders van Joas Laan, bij wie het MSS is vastgesteld, speelt Raoul Hennekam een belangrijke rol. Raoul Hennekam is kinderarts en klinisch-geneticus en hij heeft de afgelopen jaren ook een periode gewerkt in het Great Ormond Street Hospital in Londen. Inmiddels is hij teruggekeerd naar het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam en daar is hij nu hoogleraar translationele geneeskunde. In 2009 ontving hij de Engel Award, een award die bedoeld is voor mensen die zich op een bijzondere wijze verdienstelijk hebben gemaakt voor één of meer zeldzame ziekten. Raoul Hennekam is een autoriteit op het gebied van zeldzame syndromen en een zeer gedreven onderzoeker en behandelaar. Zowel in Nederland als in Engeland onderzoekt hij een aantal zeldzame ziekten, waaronder het Rubinstein-Taybi Syndroom, het MSS en Progeria. Omdat er wereldwijd zo weinig kinderen zijn die deze ziekten hebben, is onderzoek in Europees verband erg belangrijk.

Alle uiterst zeldzaam voorkomende aandoeningen bij elkaar vormen wel weer een behoorlijk deel van de naar schatting 13,5 miljoen Europeanen met een zeldzame ziekte. Terwijl de diagnostiek en de zorg voor mensen met een zeldzame aandoening nog in een landelijk expertise-centrum ondergebracht kan worden, is dat voor de uiterst zeldzame aandoeningen niet het geval. Daarvoor is de oprichting van virtuele expertcentra nodig, waar internet een cruciale rol in speelt. Voor een goede diagnostiek is het bijvoorbeeld van belang dat er een goed beveiligde website is, waar alle nog niet gediagnosticeerde Europese patiënten bij wie aan een zeldzame aandoening wordt gedacht in opgenomen kunnen worden. Een website waarin gebruik gemaakt wordt van een gestandaardiseerde set van beschrijvingen van symptomen en waarin ook een beeldbank zit met foto's van de klinische symptomen, waardoor



vergelijkbare patronen en patiënten snel herkend kunnen worden. Dergelijke beeldbanken bestaan al, zoals de London Dysmorphology Data Base en Possum (zie voor meer informatie: [www.lmdatabases.com](http://www.lmdatabases.com) en [www.possum.net.au](http://www.possum.net.au)). Door de aanwezigheid van een dergelijke beeldbank, kon ook bij Joas Laan de diagnose worden gesteld.

In Krakau, waar in mei 2010 een door Eurordis georganiseerd symposium over zeldzame ziekten plaatsvond, vertelde hij in de wandelgangen al enthousiast over het feit dat met hulp van de ouders in relatief korte tijd (drie jaar) een gen voor het MSS gevonden was. In de zomer van 2010 volgde de officiële publicatie (10), maar daarmee is de samenwerking tussen de ouders van kinderen met MSS en onderzoekers nog niet ten einde. Hennekam heeft inmiddels in een nieuwe publicatie over uiterst zeldzame aandoeningen – ultra rare disorders - aandacht besteed aan de belangrijke rol die ouders kunnen spelen bij de diagnose en de beschrijving van de symptomen van uiterst zeldzame aandoeningen (22).

Wat in de samenwerking tussen onderzoekers (naast Raoul Hennekam, speelt ook Adam Shaw van het Institute of Child Health van de Universiteit van Londen hierbij een belangrijke rol) eveneens uniek is, is dat een internet-consultatie van ouders heeft plaatsgevonden naar de symptomen die zich bij het MSS voordoen. Daartoe is door een arts een beschrijving van de MSS gemaakt op basis van een klein aantal patiënten die door hem gezien zijn. Die beschrijving is herschreven in lektentaal en vertaald in zeven verschillende talen. Via internet, in de vorm van een Wiki, konden families met een kind met MSS daar hun eigen commentaar en observaties aan toevoegen. Door de ervaringen van ouders van elkaar te lezen, werden de teksten aangevuld met observaties die ouders oorspronkelijk niet zo belangrijk vonden of niet direct in verband brachten met MSS. Op basis van al deze commentaren is de oorspronkelijke beschrijving van de ziekte herschreven en is veel nieuwe informatie toegevoegd over het natuurlijk beloop van de ziekte.

De ouders van Joas Laan hebben volop gebruik gemaakt van internet en vrijwel alle zoekresultaten in de gehele wereld naar MSS leiden naar de internationale MSS-site, die vanuit Nederland beheerd wordt. Syndroom-specifieke sites bestaan nu voor MSS, maar ook voor de Progeria Family Circle, de Angelman Support Group en de Rubinstein-Taybi Support Group.

Voor Raoul Hennekam is het een uitgemaakte zaak: 'Onderzoekers kunnen niet meer om de patiënt en zijn of haar ouders heen'. Samenwerking is noodzakelijk omdat er zo weinig patiënten zijn. Hun bereidheid tot deelname aan

onderzoek is veel groter als ze er vanaf het begin bij betrokken zijn en ze begrijpen wat de resultaten voor hen opleveren. 'Ook subsidieverstrekkers hechten steeds meer belang aan de gevolgen van onderzoek voor patiënten. Zij moeten er iets aan hebben. Je ziet dat niet alleen een organisatie als ZonMw meer nadruk legt op het patiëntenbelang bij onderzoek, maar ook op Europees niveau is de verandering zichtbaar. Daarnaast kijken collectebusfondsen als de Hartstichting en de Nierstichting bij het toekennen van subsidies meer dan vroeger naar de impact van onderzoek op patiënten. Ik vind dat een goede zaak', aldus Hennekam onlangs in een interview in het blad 'Status', het personeelstijdschrift van het (AMC) (23).

Overigens presenteert Raoul Hennekam zijn wetenschappelijke verhalen tegenwoordig vaak samen met Henk-Willem Laan, de vader van Joas. Zie bijvoorbeeld hun gezamenlijke presentatie op [www.themeeting.eu](http://www.themeeting.eu). Zo krijgen patiënten en hun ouders ook de 'credits' voor de vele tijd en de onderzoeksinspanningen die zij samen met onderzoekers leveren.

## Ype Elgersma (ErasmusMC)

Ype Elgersma is hoogleraar neurobiologie aan het ErasmusMC te Rotterdam en hij is als fundamenteel onderzoeker betrokken bij het onderzoek naar een eveneens zeer zeldzame aandoening: het Angelman Syndroom. Hij heeft in 2007 een VICI subsidie van het Open Programma van ZonMw en NWO ontvangen.

Het Angelman Syndroom is een aangeboren ontwikkelingsstoornis, die zich uit in de vorm van een ernstige verstandelijke beperking, epilepsie en een ontbrekende spraakontwikkeling. Naasten, familieleden en ouders van een kind met deze ziekte werken sinds een aantal jaren samen binnen de NINA Foundation, Nina is het nichtje van de oprichter. De NINA Foundation doet veel aan fondsenwerving en is ook bekend van de televisiereclame voor dit ziektebeeld. Een deel van de bij hen binnengekomen gelden is inmiddels geïnvesteerd in een klinisch expertisecentrum voor dit ziektebeeld dat is ondergebracht bij het ErasmusMC.

Voor dit achtergronddocument heeft Ype Elgersma zelf een tekst aangeleverd, die hieronder volgt (24).

'Had iemand mij tien jaar geleden gevraagd iets te schrijven over betrokkenheid van patiëntenorganisaties bij mijn onderzoek, dan zou ik deze persoon meewarig aangekeken hebben. Inmiddels vind ik het niet meer dan logisch dat we zeer geregeld contact hebben.

Ons onderzoek richt zich op de mechanismen die ten grondslag liggen aan geheugenvorming. We doen dat door met muizen te werken, waarin een genetische verandering is aangebracht. We bestuderen wat het effect is van zo'n mutatie op leren en geheugenvorming. De genen die we hiervoor selecteerden, waren geïdentificeerd op basis van biochemische experimenten of literatuur onderzoek. Door de spectaculaire ontwikkelingen in de genetica, werd echter in de loop van de jaren duidelijk dat de genen waaraan we werkten ook geassocieerd waren met syndromen waarbij cognitieve problemen voorkwamen. Dat was een bijzondere gewaarwording; we deden door deze nieuwe ontwikkelingen plotseling klinisch relevant onderzoek in plaats van fundamenteel onderzoek, zonder dat er iets aan ons onderzoeksplan veranderd was.

Deze ontwikkelingen prikkelden me om patiënten te ontmoeten. Via de bijeenkomsten van patiëntenorganisaties kwamen we in contact met de ouders en kinderen met deze aandoeningen. Dat was een heftige gewaarwording. Immers na jaren aan een 'mutante' muis gewerkt te hebben zie je plotseling wat de gevolgen van zo'n mutatie 'in het echt' zijn. Ondanks de vele reviews die ik over de ziektebeelden gelezen gehad, kan geen enkel artikel je goed voorbereiden op het zien van een groot aantal kinderen met allemaal dezelfde ernstige handicap. Het was in het begin behoorlijk confronterend. Wat me echter verbaasde is hoe goed de ouders hier mee om konden gaan. Ook bleken ze vaak over veel gespecialiseerde kennis over de aandoening te beschikken. Af en toe vergat ik dat ik te maken had met ouders in plaats van collega's. Ik werd bestookt met vragen, en hoewel een aantal vragen 'off-target' waren, zaten er ook veel vragen bij die me aan het denken hebben gezet. Ik realiseerde me ook dat mijn inzicht in de problematiek niet altijd overeenkwam met de ervaringen van ouders. Bijvoorbeeld bij het Angelman Syndroom dacht ik altijd dat het niet kunnen praten van het kind, tot het meest ernstige aspect van de ziekte gerekend zou worden. Op de voet gevolgd door de verstandelijke handicap en epilepsie. De meeste ouders verzekerden mij dat het ontbreken van een vast slaapritme in de praktijk het grootste probleem was, en de grootste impact op het gezin had. Dat aspect stond in het geheel niet op mijn onderzoeks 'to-do' lijst, en werd naar mijn weten door niemand onderzocht! Ik ben daarna naarstig op zoek gegaan naar onderzoekers die in een samenwerking op dit aspect geïnteresseerd waren. Op zo'n ouderdag werd me ook duidelijk waarom ons muismodel 'obese' was terwijl daarover voor patiënten niets in de literatuur vermeld stond. De ouders verzekerden me dat ze het eten altijd moesten verbergen, anders bleven de kinderen dooreten. En hoewel de meeste kinderen een deletie van chromosoom 15 hebben en geen sterk overgewicht lieten zien, waren de paar kinderen met uitsluitend een mutatie in het Ube3a gen wel overwegend zwaarlijvig. En dat was nu juist de genetische verandering die we in het muismodel aangebracht hadden.

Het werd me door deze contacten met de ouders ook pijnlijk duidelijk hoe weinig de medische kennis gebundeld was en hoe ouders moesten shoppen voor een diagnose en hoe vele basale vragen onbeantwoord bleven. Die aspecten hebben me ervan overtuigd dat er een klinisch expertisecentrum moest komen waarin de kennis gebundeld werd. Het oprichten van een expertisecentrum dient een aantal doelen. Uiteraard kunnen de patiënten hier de beste zorg krijgen. Maar het stelt ons ook in staat de kennis van het laboratorium te vertalen naar de kliniek door trials te doen. En omgekeerd kunnen we proberen in het laboratorium vragen te beantwoorden die de ouders of artsen ons stellen (bijvoorbeeld: waarom werkt bij deze patiënten dit medicijn tegen epilepsie vaak goed, en verergert de epilepsie juist door dat andere middel). Het antwoord op zo'n vraag geeft vaak weer nieuwe inzichten in de aangedane mechanismen, en daardoor leren we meer over de hersenen.

Uiteraard is het niet reëel dat iedere onderzoeker zo nauw betrokken is bij het oprichten van een expertisecentrum. Dat is een lange weg en kost bijzonder veel tijd. Bovendien lukt het ook alleen maar door zeer gedreven artsen te vinden die samen met de onderzoeker die weg willen bewandelen. Zelf heb ik zo'n arts gevonden na inschakeling van een patiëntenorganisatie. Mijn e-mail aan de Nederlandse Vereniging voor Neurofibromatose (NFVN) met de vraag welke arts in Nederland de meeste kennis bezat over NF1, leerde me dat die arts nota bene aanwezig was in ons eigen ErasmusMC! Dat geeft wel aan hoe geïsoleerd onderzoekers soms werken. En het is wederom een mooi voorbeeld hoe nuttig contacten met patiëntenorganisaties kunnen zijn.

Mijn grootste angst in mijn contacten met patiëntorganisaties is altijd geweest dat men te hoge verwachtingen zou hebben, en teleurgesteld in mij zou zijn als ik niet binnen een paar jaar met een magische pil kwam. Die angst is echter onterecht gebleken. Het is belangrijk zelf heel realistisch te blijven en ook steeds de beperkingen aan te geven. De meeste patiëntenorganisaties begrijpen het belang van gedegen onderzoek en snappen dat het een kwestie van de lange adem kan zijn. Als een onderzoeker verkondigt dat alles over een paar jaar opgelost is, dan werkt dit vaak zelfs averechts. Een Amerikaanse collega van mij heeft die fout gemaakt. Een aantal ouders geloofde in zijn (genante) beloftes, zag hem als verlosser en splitste zich af van de oorspronkelijke patiëntenorganisatie zodat al het geld bij deze onderzoeker terecht kon komen. Na vijf jaar realiseerden deze ouders zich dat hij zijn woorden niet kon waarmaken, ontstond er bitterheid, en verloor men het vertrouwen in onderzoekers. Echter, dit is een uitzondering en de onderzoeker heeft dit zelf in de hand gewerkt. Wat de patiëntenorganisaties echt willen is dat iemand naar hen luistert, zich inspant voor hun aandoening, en zijn best doet de ziekte op te helderen, ook al is dat stapje voor stapje. Dat het begrijpen van een ziekte niet automatisch resulteert in volledige genezing, is geen leuke boodschap, maar wel goed uit te leggen.

Uit eigen ervaring kan ik dus iedere onderzoeker sterk aanbevelen contact te zoeken met patiëntenorganisaties. Soms is het zelfs financieel aantrekkelijk, maar ga daar niet van uit, want veel organisaties hebben geen geld voor onderzoek. Echter, als ze zien dat er gedreven onderzoekers zijn die aan 'hun' ziekte willen werken, kan dat zeker veranderen. Maar los van het financiële aspect werkt het vooral enorm stimulerend en krijg ik zeer veel dankbaarheid voor mijn inspanningen. Dit soort van waardering is niet te vergelijken met de wetenschappelijke waardering die ik krijg van collega onderzoekers. Contacten met patiëntenorganisaties houden me ook scherp als onderzoeker. En als er van de vijf onderzoeksvragen die ik kan stellen, er eentje bijzit die direct klinisch relevant is, dan is het toch een gemiste kans om niet met die onderzoeksvraag te starten? Zo zal ik voortaan bij voorkeur nieuwe muizen maken waarvan het gen al geassocieerd is met een syndroom met een verstandelijke handicap. Ik weet dan immers al dat alles wat ik ga ontdekken direct relevant is. Een win-win situatie voor iedereen!

## **Arthur Bergen en Astrid Plomp (NIN, Amsterdam)**

Arthur Bergen en Astrid Plomp zijn beide werkzaam bij het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN), het voormalig Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI) in Amsterdam. Zij zijn de eerste en tweede auteur van het artikel over de vinding van het ABCC6-gen, Sharon Terry van de Amerikaanse PXE patiëntenorganisatie is de vierde in de rij van twaalf auteurs (8). In het ABCC6-gen zijn inmiddels meer dan 200 verschillende mutaties gevonden en de onderzoekers van het NIN hebben al een lange onderzoekstraditie op dit terrein. Astrid Plomp is ook als klinisch geneticus verbonden aan het NIN om patiënten met oogziekten te diagnosticeren en erfelijkheidsvoorlichting te geven. Naast een aantal vaker voorkomende oogaandoeningen, zoals Macula Degeneratie (MD) en glaucoom, wordt het terrein van de erfelijke oogziekten gekenmerkt door het bestaan van een groot scala aan minder frequente oogaandoeningen. Het NIN is gespecialiseerd in de DNA-diagnostiek van die aandoeningen en zo is ook het contact met de PXE groep uit Amerika ontstaan.

Bergen relateert de rol van de Amerikaanse PXE patiëntenorganisatie wel een beetje. Op basis van het al langer bestaande Amsterdamse PXE patiëntenmateriaal was de vinding van het PXE-gen er waarschijnlijk ook wel gekomen, alleen wat later in de tijd. Het bestaan van grotere patiëntenbestanden is in Amerika sowieso wat gebruikelijk en in die zin hebben Sharon en Patrick Terry met de oprichting van de PXE patiëntenorganisatie daar wel als een soort katalysator gewerkt. Het NIN werkt met diverse binnen- en buitenlandse patiëntenorganisaties samen en ongeveer een kleine dertig procent van hun onderzoeksbudget is van patiëntengroepen afkomstig. Bergen is net als in de verhalen van zijn collega's Elgersma en Van der Maarel naar voren komt, wel beducht voor

collega-onderzoekers die patiëntengroepen ‘gouden bergen’ beloven in ruil voor hun geld. Een ontwikkeling, waardoor het geld ook niet op de goede plaats terecht komt. Vandaar dat de mensen van het NIN er wel aan hechten samen te werken met patiëntenorganisaties waar ook een goede wetenschappelijke beoordeling plaatsvindt van de ingediende subsidieaanvragen. Ook het opstellen van een goede onderzoeksagenda van betrokken partijen kan voorkomen dat geld niet goed besteed wordt. In Amerika is er bijvoorbeeld door de Association of Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) een goede onderzoeksagenda opgesteld, de Nederlandse vertakking hiervan is ARVO-NED. De methodiek van het maken van onderzoeksagenda’s door de verschillende stakeholders in onderzoek staat overigens goed beschreven in het boek ‘Zeggenschap in Wetenschap, patiëntenparticipatie in theorie en praktijk’ van Tineke Abma en Jacqueline Broerse (18).

Bergen realiseert zich terdege dat zijn onderzoeksveld te veel kleine onderzoeksgroepen telt en dat er daardoor te weinig massa aanwezig is om tot doorbraken te komen. Enkele patiëntenorganisaties zijn daar naar zijn mening in het verleden ook wat te passief in geweest, een situatie die zich nu sterk aan het verbeteren is. Misschien is de verklaring daarvoor te vinden in het verleden van de blinden- en slechtziendenwereld. Er werd altijd te gemakkelijk van uitgegaan dat mensen te weinig zelf konden en daardoor werd er teveel voor ze gezorgd in blindeninstituten en sociale werkplaatsen. In die zin is de pro-actieve aanpak van de Amerikaanse PXE patiëntenorganisatie en de zeer actieve Fighting Blindness groep uit Ierland wel een verademing en mogelijk ook een uitdaging voor een nog actievere opstelling voor de Nederlandse patiëntengroepen (7). Overigens vinden beide onderzoekers het een volstrekt vanzelfsprekende zaak dat een deel van hun werk bestaat uit het uitleggen van hun onderzoekswerk aan patiëntenorganisaties.

## **Spierziektenonderzoekers**

In het deel over patiëntenorganisaties is al aan de orde gekomen dat de belangen van mensen met verschillende spierziekten uitgebreid behartigd worden door de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). Het betekent ook dat er nogal wat Nederlandse onderzoekers zijn die uitgebreide ervaring hebben opgedaan in het samenwerken met patiënten met spierziekten.

## **Marianne de Visser (AMC)**

In hetzelfde artikel van het AMC-tijdschrift Status waaruit al eerder enkele citaten zijn opgenomen van Raoul Hennekam, komt ook Marianne de Visser, hoogleraar Neuromusculaire Ziekten en oud vice-voorzitter van de Gezondheidsraad aan het woord (23). Ook zij behandelt patiënten met zeldzame spierziekten. ‘Ik vind het ontzettend belangrijk dat zij meedenken over onderzoek, want ik weet als arts dan wel veel over hen, maar ik sta niet in hun schoenen. Het kan

best zijn dat wat wij willen onderzoeken te belastend is voor hen. Daarom werken wij al heel lang samen met de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). Als we een onderzoek willen uitvoeren en daarvoor patiënten zoeken, toetst de VSN eerst onze onderzoeksopzet. Zij bekijken ons plan dus vanuit patiëntenperspectief. Het is wel eens gebeurd dat we op hun verzoek onderdelen aanpasten. Als de VSN akkoord is, worden potentiële deelnemers op de hoogte gesteld en kunnen ze zich aanmelden voor deelname. Patiënten kunnen ook goed een rol spelen bij het bepalen van de juiste uitgangsmaten voor onderzoek, zegt De Visser. Meten we wel het juiste als we op zoek zijn naar een antwoord op die en die vraag’.

Een aardige illustratie bij dit laatste door Marianne de Visser genoemde punt van uitkomstmaten is dat bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen bijvoorbeeld een zes minuten looptest wordt gebruikt als uitkomstmaat. Dit is voor mensen met een spierziekte vaak een niet te halen uitkomstmaat, omdat zij niet kunnen lopen en afhankelijk zijn van een rolstoel. Een patiëntenvereniging kan er dan bijvoorbeeld voor pleiten om andere uitkomstmaten te gebruiken, zoals het gebruik van je arm en hand om bijvoorbeeld je hand op een tafel te kunnen leggen om het toetsenbord van een laptop te kunnen bedienen en zo de communicatie met de buitenwereld in stand te houden. Voor veel patiënten is ook het zelfstandig kunnen kammen van je haar een belangrijke uitkomstmaat net als het zelf kunnen optillen van een beker om daaruit te kunnen drinken. Zo heeft bijvoorbeeld Elizabeth Vroom allerlei korte filmpjes gemaakt van jongeren met de ziekte van Duchenne en in die filmpjes laten zij dan dit soort voorbeelden zien om te illustreren wat voor hun ‘kwaliteit van leven’ van belang is. Deze filmpjes zijn ook getoond in het overleg met de gezondheidsautoriteiten die gaan over de goedkeuring van een nieuwe behandelwijze voor de ziekte van Duchenne om ze te laten zien wat goede uitkomstmaten voor de beoordeling van die nieuwe behandelwijze zouden kunnen zijn.

## **Omeract en uitkomstmaten voor reuma**

Ook Omeract, een groep patiëntenexperts met reuma is inmiddels wereldwijd bekend vanwege hun werk om te komen tot nieuwe uitkomstmaten waarop onderzoek met reuma moet worden beoordeeld (25). Naast pijn, hebben zij de uitkomstmaten vermoeidheid en slaapgedrag in het wetenschappelijk onderzoek ingebracht.

## **Silvère van der Maarel (LUMC)**

Silvère van der Maarel, hoogleraar Medische Epigenetica is verbonden aan de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Van der Maarel hield op 13 januari 2011 een lezing over zijn onderzoek naar de spierziekte FSHD tijdens een bijeenkomst van patiënten, onderzoekers en bedrijfsleven in Basel (26).

FSHD is een spierziekte die pas op latere leeftijd manifest wordt, zo rond je twintigste en FSHD wordt veroorzaakt door een afwijking op chromosoom 4. De ziekte uit zich in een progressief verlies van spierkracht in vooral het gezicht, de bovenarmen en bovenbenen. Als mensen erg veel last van FSHD krijgen, kunnen ze volledig rolstoelafhankelijk worden. Zo ongeveer één op de 20.000 mensen krijgt er last van en daarmee is het nog wel een zeldzame aandoening maar wel een van de grotere zeldzame aandoeningen. Het effect van 'te groot voor een servet en te klein voor een tafellaken', maakt het vinden van onderzoekssubsidies in het geval van FSHD een lastig probleem. En het is hier dat patiëntenorganisaties een belangrijke rol zijn gaan spelen. Van der Maarel liet in Basel twee dia's zien, die aangeven dat de groei en activiteiten van patiëntenorganisaties wereldwijd gelijk oploopt met de toename van de wetenschappelijke kennis rond FSHD.

Nederland is vanouds al actief in het FSHD onderzoek en dan met name het UMC St Radboud Nijmegen en het LUMC. In Amerika zitten onderzoekscentra in Seattle en Rochester en in 2007 zijn de centra uit Rochester en Leiden nauw gaan samenwerken in het FIELDS FSHD & Neuromuscular Research CENTER. Dit centrum is genoemd naar Richard T. Fields, een vermogend familielid van een patiënt met deze spierziekte. In Amerika kan het door particulieren ingezameld onderzoeksgeld verdubbeld worden door de National Institutes of Health (NIH) en dat maakt deze matching-constructie erg aantrekkelijk voor Europese onderzoekers. In Amerika kan het, en dan met name voor de NIH, een voordeel zijn als belastinggeld gematched kan worden met private gelden. Overigens wel onder de voorwaarde dat ook de kwaliteit van het onderzoeksvoorstel en de onderzoeksgroep goed is. De Nederlandse FSHD Stichting, geleid door Kees van der Graaf, is eveneens zeer actief, zowel op het terrein van de fondsenwerving als in het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek. Zijn stichting heeft in 2003 een eerste 'Roadmap to solutions' opgesteld, waarin wetenschappelijke vragen en hypothesen werden geformuleerd die moesten leiden tot onderzoeksprojecten (27). In die periode heeft de FSHD Stichting bijna één miljoen euro gedoneerd aan de in de roadmap gedefinieerde onderzoeksprojecten. Eind 2007 is een tweede roadmap geformuleerd (28). Uiteindelijk heeft deze gericht geformuleerde aanpak in 2010 geleid tot een belangrijke vinding: het bleek namelijk dat FSHD patiënten te maken hebben met een verkorting van het chromosoom 4 en daardoor een stabielere vorm van een bepaald eiwit dat schadelijk is voor spiercellen. Hierdoor worden hun spieren langzaam afgebroken en raken ze verlamd. Deze vinding, die resulteerde in een publicatie in het hoog genoteerde tijdschrift Science is een gezamenlijke publicatie van de onderzoeksgroepen in Nijmegen, Seattle, Rochester en Leiden (29).

Van der Maarel is erg enthousiast over deze doorbraak. 'Deze doorbraak is mede te danken aan de steun die de FSHD Stichting heeft gegeven. De stichting is altijd bereid in te springen, zekerheid te bieden voor de voortgang van het onderzoek door garant te staan voor het geld als onderzoeksaanvragen nog niet definitief zijn toegekend



en ook door pilotstudies te financieren, waardoor we door kunnen gaan. Nu weten we de oorzaak en kunnen we proberen om de ziekte te behandelen door het specifieke gen uit te schakelen. Dit gaat alleen niet van vandaag op morgen. Er is nog veel geld en tijd nodig voordat we de patiënten een therapie kunnen aanbieden’.

Met het noemen van die garantstellingen benoemt Van der Maarel een punt dat ook bij andere onderzoekers en soms ook vanuit het bedrijfsleven gehoord wordt. Als er gewacht moet worden op de definitieve besluitvorming rond subsidieaanvragen is het wel zo prettig als er op de achtergrond geld van een patiëntenorganisatie is om die gaten op te vullen. Van der Maarel, maar ook andere fundamenteel onderzoekers geven aan dat inmiddels toch zo’n twintig tot dertig procent van hun onderzoeksgelden afkomstig is uit de wereld van de patiëntenorganisaties.

Tegelijkertijd is het ook de onderzoeksagenda, de ‘Roadmap to solutions’ van de FSHD Stichting die een belangrijke rol heeft gespeeld. Ook Kees van der Graaf van de FSHD Stichting is hier duidelijk over: ‘Met de roadmap hebben we continu aangestuurd op het ontrafelen van de oorzaak van de ziekte. Wetenschappers van veel verschillende disciplines hebben hierdoor vanuit diverse invalshoeken breed onderzoek kunnen verrichten. Nu we precies weten hoe FSHD tot stand komt is de oplossing in de vorm van therapie voor patiënten een stukje dichterbij gekomen. We zijn er alleen nog lang niet en hebben hierbij nog veel steun nodig’.

Aan het einde van zijn verhaal in Basel, vatte Silvère van der Maarel de belangrijkste lessen en aanbevelingen uit zijn FSHD werk als volgt samen:

1. Wat nodig is, is een multidisciplinaire setting, waarin fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek gedaan kan worden en die groep moet gesteund worden door patiënten, fondsen, onderzoekers, clinici, regelgevers en bedrijfsleven.
2. Het continuüm fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek moet doorlopend zijn.
3. Er moet geïnvesteerd worden in structuur en coördinatie van het onderzoek.
4. Er moet sprake zijn van duurzaamheid.

## **Gertjan van Ommen (LUMC) en Judith van Deutekom (Prosensa)**

Prof. dr. Gertjan van Ommen is als hoogleraar Humane Genetica verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), waar hij leiding geeft aan de afdeling Humane Genetica en directeur is van het *Center for Medical Systems Biology*. Van Ommen heeft in het verleden veel werk verzet voor de ontcijfering van het humane genoom,

het HUGO-project. Als onderzoeker is hij altijd al nauw betrokken geweest bij het onderzoek naar de ziekte van Duchenne samen met Johan den Dunnen en Janet Gommers. Johan den Dunnen kwam in 1996 met het exon-skip idee aan, dat hebben we gezamenlijk verder uitgewerkt en als project is Judith van Deutekom daarmee aan de slag gegaan. Het eerste voorstel, naar de Muscular Dystrophy Group in Engeland, werd afgewezen. Vervolgens is het eerste projectvoorstel voor het DPP geschreven en dat hebben we toen gekregen. Vervolgens heeft onze afdeling het octrooibureau erbij gehaald, en de contacten met Prosensa gelegd. En Judith zou het ook niet alleen gered hebben als ze niet een heel begaafde promovendus/postdoc had gehad, Annemieke Aartsma-Rus.

Judith van Deutekom heeft dus aan het begin van haar wetenschappelijke carrière de kans gekregen van het Duchenne Parent Project om haar kennis over deze spierziekte te verdiepen tijdens een verblijf in Amerika. Na dit verblijf is zij terug gekeerd naar het LUMC waar zij aan de wieg heeft gestaan van de doorbraken in het exon-skipping project rond Duchenne. De ontwikkeling en het verdere onderzoek zijn voortgezet bij het Leidse biofarmaceutische bedrijf Prosensa en Judith van Deutekom is bij Prosensa inmiddels hoofd van de wetenschappelijke onderzoeksafdeling.

### ***Fundamenteel versus toegepast wetenschappelijk onderzoek***

Doen Van Ommen en zijn team, waarvan in het verleden dus ook Judith van Deutekom deel uitmaakte, nu translationeel of meer fundamenteel onderzoek (30)? ‘Eigenlijk allebei’, aldus Van Ommen, ‘het wisselt een beetje, maar wel richten wij ons bij het fundamentele onderzoek op de mogelijkheden van translatie. Ik ken de bedenkingen van sommige ‘basisonderzoekers’ wat betreft meer translationeel werk (maar let op: er is niet echt een ‘standaard basisonderzoeker’), maar het heeft eerder te maken met hun sterkere of pure focus op basaal, mechanistisch onderzoek. De meesten zijn echt meer geïnteresseerd in hoe het werkt, dan wat je er dan mee kan. Op zich is daar niets mis mee: als wij niet precies gesnapt hadden hoe het Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)-gen in elkaar zat, was het exon skippen er ook niet van gekomen. Het heeft weinig zin om een betere verrekijker te ontwikkelen of te hebben, als je niet weet dat die onduidelijke pluk bruin-witte blokjes en groene balletjes en puntige uitsteeksels aan de horizon een dorp is (dat weten we wel omdat we die van dichtbij al kenden). Met andere woorden, basisonderzoek is superbelangrijk, en het zou me niet verbazen – zeker in de huidige tijd niet – als dat meer in de knel zit qua financiering dan het translationele onderzoek. Dat is een ander teer punt bij basisonderzoekers, dat meer in toepassingen gerichte onderzoekers ‘makkelijker aan geld komen’. Terwijl ze ‘minder goed scoren’, omdat de toptijdschriften van oudsher meer ‘echte wetenschappelijke doorbraken’ publiceren. Dat is meestal ook een momentopname, terwijl het vervolg langzaam komt, met jarenlange klinische trials en veel tegenslag. Maar één op de 35 vindingen die in de pharma het klinische traject in gaat, komt als een medicijn op de markt. Daar moet je maar tegen kunnen’.

## ***Het Duchenne Parent Project was onze redding***

Wat betreft de eigen bevindingen van Van Ommens team met het Duchenne Parent Project: 'Het Duchenne Parent Project (DPP) was onze absolute redding, niets meer of minder. De basis onderzoeksinstanties hebben hier eigenlijk nooit erg warm voor gelopen, voor hen was Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) 'klaar'. Het gen was gevonden, de bijzonderheid en schaal aangetoond, het eiwitproduct aangetoond, het ontbreken ervan bij DMD, en de rol van dystrofine in het intact houden van het membraan en de overdracht van de spiercontractie naar de spierpezen en het bot. Therapie leek nog ver weg en vooral bij dit mega-gen betrekkelijk kansloos'.

'We zijn bij de Muscular Dystrophy Campaign in UK begonnen in 1997, met een 'tweestromenvoorstel', de 'gehumaniseerde DMD muis' (het overzetten van het 2,5 miljoen DNA bouwstenen lange humane DMD gen naar de muis, wat we in gist bij elkaar hadden weten te plakken, als therapie-model en om te zien hoe een extra humaan DMD gen zou werken - die wordt nu aan allen die hem aanvragen beschikbaar gesteld en is 'het' onderzoeksmodel voor genetische DMD interventies) en de 'exon-skipping'. We kregen als antwoord dat we wel geld kregen, maar alleen voor de hDMD muis, "dat andere had te weinig slaagkans"... (er zat ook wel iets van politiek bij want in Engeland zelf was er ook een groep mee aan het werk, en die kreeg hiervoor ook geen geld)'.

'Toen zijn we naar het toen in opkomst zijnde Duchenne Parent Project gegaan, en daar hebben we in 1998 onze eerste subsidie van gekregen. Iets meer dan 200.000 gulden, waar Judith van Deutekom op is aangesteld. Later hebben we een tweede aanvraag ingediend, ik denk in 2000, en gekregen voor een vergelijkbaar bedrag. Sindsdien zijn we steeds door het DPP gesteund geweest. Dat ging op zich allerminst vanzelf, zij krijgen per subsidieronde tien tot vijftien aanvragen en die worden door wetenschappelijke referenten beoordeeld en vervolgens door een wetenschappelijke adviesraad in volgorde gezet. Wij kregen, net als andere aanvragers overigens, vaak een heleboel kritische vragen die niet altijd even relevant waren of zelfs maar goed te beantwoorden. Er was indertijd niet veel kennis op dit vlak en er was ook een grote dosis blind vertrouwen nodig, en ongebreideld optimisme. Maar we hebben het steeds gered omdat we altijd gedaan hebben wat we zeiden dat we zouden gaan doen. We hebben aanvankelijk ongeveer een ton subsidie per jaar gekregen, maar dat is de laatste jaren aan het oplopen omdat ons onderzoek zich verbreedt naar de versterking en ondersteuning van de exon-skipping methodiek met andere benaderingen'.

'Wij hebben tot nu toe van DPP al meer dan twee miljoen gehad. DPP heeft ook een belangrijke rol gespeeld bij de verdere groei van Prosensa door dit jonge bedrijf financieel te ondersteunen. De directeur van Prosensa, Hans Schikan,

beaamt dat Prosensa de eerste vijf jaar van haar bestaan niet had kunnen overleven zonder de hulp van het Duchenne Parent Project. Dit voorbeeld illustreert welke rol patiëntenorganisaties kunnen spelen bij het vinden van een oplossing voor de ziekte waarvoor zij actief zijn’.

‘Toen het preklinische onderzoek er goed uit begon te zien - de eerste successen met patiëntencellen waren verkregen en geïdentificeerd in 2000 en in 2001 gepubliceerd door Judith en haar groeiende groepje, kreeg ik contact met Otto Postma, voorheen bij Pharming werkzaam. Hij werd ‘valorization officer’ bij het *Center for Medical Systems Biology* (CMSB) en hij bracht me weer in contact met Gerard Platenburg, ook ex-Pharming. Hij had samen met Jacques van Boom en Herman de Boer, met geld van de laatste, een bedrijf gestart wat met behulp van biomoleculen aan therapie wilde werken maar dat was nog niet echt ingevuld. Het klikte tussen de partijen, men koos voor de antisense, de naam van het bedrijf werd veranderd in Prosensa en zij kregen een licentie op ons eerste octrooi en een tweede in de maak. Zoals ze zeggen “The rest is history”: Prosensa kreeg gelden bij Senter, DPP, diverse andere patiëntenverenigingen en van private investeerders via twee financieringsrondes. En wij bleven steun krijgen van het Duchenne Parent Project, later ook van het Prinses Beatrix Fonds, de Amerikaanse spierziektenvereniging MDA, en de Engelse spierziekten campagne MDC, en bleven, aanvankelijk zonder veel succes, doorzeuren bij de van translatie vervulde Nederlandse overheid. De Nederlandse overheid had in 2003 gelden aan ZonMw ter beschikking gesteld voor een programma ‘Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek (TGO).

Wij achtten ons onderzoeksprogramma daarvoor bij uitstek geschikt en hebben daar in 2004 voor de eerste ronde een vooraanmelding ingediend. Die kwam ons op een ‘ontrading’ te staan. Omdat dat een besluit van de programma commissie zelf was, hebben we eigenwijs toch ingediend. Dat leidde ondanks een ‘excellent’ en een ‘very good’ oordeel van de referenten, toch tot een afwijzing van de aanvraag vanwege vooral het ontbreken van voldoende ‘muizenstudies’. Tegen deze afwijzing is toen beroep aangetekend, dat gewonnen is, maar desondanks heeft dit niet geleid tot een herroeping van het oordeel en een toekenning van de aangevraagde subsidie.

Ondertussen was de tweede ronde aan de orde, hebben we weer ingediend en werden we wonder boven wonder nummer één van de selectie, mede omdat het muizenwerk nu wel was gepubliceerd en we zelf ook niet stil hadden gezeten. Uit dat programma zijn een uitbreiding van het team en een flink bedrag aan GMP AONs bekostigd omdat we toen al in het begin van de eerste klinische trial zaten. Wij zijn later nog geïnterviewd over de succesfactoren van waarom dit zoveel sneller was gegaan, wat wij danken aan het vroege en goede contact met Prosensa, als geheel op dit werk gefocust biotech bedrijf.

Ter verduidelijking: GMP AONs zijn Antisense oligonucleotiden die onder 'Good Manufacturing Practice' (GMP) condities gemaakt zijn. Die kosten een klein fortuin omdat daarvoor dan alle eigenschappen en fabricage stappen goed moeten zijn geregistreerd en herhaalbaar moeten zijn. Daar zijn hooggespecialiseerde bedrijven voor. De eerste zending daarvan kostte drie ton, de tweede zeven, en toen bleek dat we vanwege de Nederlandse regels eigenlijk drie van die batches moesten laten maken waarvan we dezelfde biologische werkzaamheid moesten kunnen aantonen.

Al met al onderstreept de historie rond onze aanvraag bij het ZonMw programma TGO de betekenis van het Duchenne Parent Project. Zij bleven ons in een moeilijke periode steunen en dan niet alleen vanwege de gelden die ze ter beschikking stelden, maar ook de steun door dik en dun en in die vroege fase eigenlijk tegen de gevestigde opinies in'.

### ***Beperkingen van het werken met patiëntenorganisaties als fonds***

'Als je me vraagt naar belemmeringen, dan zou ik alleen kunnen wijzen naar de veel fragielere infrastructuur van kleine fondsen met betrekking tot het verwerken van aanvragen, terugkoppeling, organiseren van de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) vergadering, vinden van referenten etc. Dat is echt een vak, en dat loopt bij de grotere fondsen en NWO, ZonMw systematischer. Dat komt altijd wel goed, maar kan dus soms tot vertraging leiden, en heel soms tot oneigenlijke discussies of overmatige invloed van een enkeling of een parallelle discussie in de vereniging zelf over de doelen.

Ook is er nog het aspect van onbekend maakt onbemind. Er zijn in allerlei hoeken en gaten kleine fondsen die eigenlijk moeite hebben om hun subsidies echt goed aan de man te brengen omdat hun doel te klein, gefocust en onbekend is. Soms sluiten die fondsen qua beoordelingsronde aan bij grotere fondsen maar dan is er vaak een moeizame discussie over doelen, invloed en zeggenschap, waar niet altijd uitgekomen wordt. Voor onderzoekers heeft een subsidie van NWO, ZonMw, KWF vaak veel meer status door de bekendheid van de organisaties en de standaardisatie van het proces en dus vinden veel onderzoekers het gewoon te lastig om in die onduidelijke wereld van kleinere fondsen en patiëntenorganisaties door te dringen. Dat geldt overigens ook internationaal.

## De beleidmakers

Beleidmakers kunnen ook in een vroegtijdig stadium gebruikers van de zorg raadplegen over hun noden en behoeften en kijk op de zorg. Vaak gebeurt dit in de vorm van het maken van een onderzoeksagenda. Het Athena Instituut van de VU heeft hier uitgebreide ervaring mee opgedaan en hun ervaringen staan beschreven in het al enkele keren eerder genoemde boek 'Zeggenschap in Wetenschap' van Jacqueline Broerse en Tineke Abma (18). Vooral een aantal van de Nederlandse gezondheidsfondsen heeft van deze agenderingsmethodiek gebruik gemaakt. Maar ook de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) heeft het Athena Instituut ingeschakeld bij het opstellen van de in 2006 verschenen 'Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie' (31). Recent heeft de inmiddels in de Gezondheidsraad (GR) opgenomen RGO met het Athena Instituut dezelfde methodiek gehanteerd om te komen tot het rapport 'Medische producten: nieuw en nodig!' (32).

### **Medische producten: nieuw en nodig! Een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten**

Onder bovenstaande titel is op 18 januari 2011 de onderzoeksagenda medische producten van de Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek gepresenteerd. Deze agenda is tot stand gekomen op verzoek van de minister van VWS aan de GR. Aanleiding zijn de grote toekomstige uitdagingen waar de gezondheidszorg voor staat. Mensen worden ouder en het aantal chronisch zieken neemt toe, terwijl er steeds minder jonge mensen zijn om deze zorg op zich te nemen. Hulpmiddelen waarmee mensen langer zelfstandig kunnen blijven of minder vaak naar de dokter hoeven, verminderen de druk op de zorg. De ontwikkeling van nieuwe medische producten is daarom hard nodig. Welke nieuwe medische producten kunnen helpen de gezondheidszorg in Nederland te verbeteren? En hoe kunnen we zorgen dat die producten er ook komen?

Om een antwoord te vinden op deze vragen is de RGO gaan praten met patiënten en zorgverleners. Want niemand weet beter aan welke producten precies behoefte is dan de mensen die ze moeten gebruiken. Deze gesprekken leverden voor vijftien ziektegebieden een lijst op met verbeteringen waarop patiënten en zorgverleners zitten te wachten: nieuwe geneesmiddelen, weefselvervangende producten en hulpmiddelen voor diagnostiek en zorg.

Het gaat daarbij zowel om producten die zijn gericht op de behandeling van de ziekte als om zaken die het leven met de ziekte vergemakkelijken. Overigens hebben patiënten ook problemen genoemd die te maken hebben met de organisatie van de zorg - kwesties die vragen om betere samenwerking of afstemming tussen zorgverleners. Omdat dit geen zaken zijn waarvoor medische producten de oplossing kunnen bieden, vallen ze buiten het bereik van het advies.

De raad heeft de lijst met voorgestelde medische producten gebruikt om een zogenoemde onderzoeksagenda samen te stellen. Daarop staan de onderwerpen die met voorrang nader onderzoek verdienen en waarbij het ook nodig is dat de overheid dit onderzoek stimuleert.

### ***Patiënten en zorgverleners aan het woord***

Van depressie tot stoornissen van het bewegingsapparaat, van angststoornissen tot beroerten. De raad koos vijftien ziektegebieden uit om patiënten over te bevragen. Kiezen was nodig, omdat de tijd beperkt was en dus niet de hele zorg aan bod kon komen. Belangrijk was bovendien dat de patiënten voldoende met elkaar gemeen hadden om ervaringen uit te wisselen en samen te bedenken aan welke producten de grootste behoefte bestaat. Om die reden is bijvoorbeeld kanker nu niet meegenomen: daar valt een verzameling van tientallen ziektes onder, waardoor patiënten te veel van elkaar verschillen om een gezamenlijk geluid te laten horen. Naast de patiënten zijn andere groepen gebruikers van medische producten bevestigd: huisartsen, medisch specialisten, verpleegkundigen en mantelzorgers. Iedere patiëntengroep heeft uit de eigen suggesties een top 3 gekozen van producten die het belangrijkste zijn.

Eén voorbeeld dat is boven komen drijven door de raadpleging van patiënten is het onderwerp jeuk. Er zijn in Nederland heel veel mensen die ooit brandwonden hebben opgelopen. Vaak houden zij last van ondraaglijke jeuk. Eén van de dingen die de GR de minister adviseert is daarom: laat onderzoek doen naar het bestrijden van jeuk. De GR is erg enthousiast over de wijze waarop patiënten en hulpverleners hebben meegewerkt en de lijst van prioriteiten die aldus is ontstaan. 'Hoe logisch het ook lijkt om patiënten en zorgverleners te betrekken bij de keuzes voor onderzoek, het gebeurt nog veel te weinig. Naar ons idee moet dat veranderen. We hopen dat dit advies daaraan bijdraagt', aldus Louise Gunning-Schepers, voorzitter van de Gezondheidsraad. Commissievoorzitter Geert Blijham (oud-voorzitter Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)) voegt daar aan toe: 'Ik hoop dat dit advies iedereen enthousiast maakt om gewoon met zo'n onderzoeksagenda te gaan beginnen.'

Zo'n proces gaat natuurlijk in kleine stapjes, maar eerst moet er een grote stap gezet worden. Ik hoop dat de nieuwe minister dit advies aangrijpt en zegt: 'In mijn periode ga ik dit voor mijn kiezers doen. Zij hebben verteld wat hun leven zou verbeteren, ik geef een financiële prikkel aan die onderzoekers die helpen om de medische producten te ontwikkelen waaraan kennelijk grote behoefte is'.

Van het advies van de GR is zowel een wetenschappelijke versie beschikbaar als een speciaal voor patiënten en zorgverleners geschreven samenvatting.

## **RGO-advies over patiëntenparticipatie**

In 2007 heeft de RGO een advies uitgebracht over patiëntenparticipatie (33). De RGO had voor die tijd al een aantal kleinere conferenties georganiseerd over patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid en was daarbij vooral geïnspireerd door de stimulans die in Engeland aan dit werk was gegeven door de National Health Service (NHS) met haar 'Involve' initiatief. Via het Involve-programma stimuleert de NHS burger-, consument-, cliënt- en patiëntenparticipatie op een structurele wijze. Voor meer details over Involve, zie [www.involve.org.uk](http://www.involve.org.uk). Het RGO-advies van 2007 bevatte twee aanbevelingen aan het ministerie van VWS, namelijk:

1. Het evalueren van diverse vormen van patiëntenparticipatie om te zien welke vormen wel en niet òf meer of minder effectief zijn.
2. Het bewerkstelligen van een infrastructuur om de kennis van vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, onderzoekers en bedrijfsleven bij elkaar te brengen en up to date te houden. Dit netwerk zou dan ook een makelaarsfunctie kunnen krijgen.

Het ministerie van VWS heeft het betreffende RGO-advies wel positief ontvangen, maar het heeft geen concrete uitwerking gekregen in de vorm van een taakopdracht voor ZonMw.

## **ZonMw**

ZonMw is er wel in geslaagd om samen met het VSBfonds het programma 'Patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid' te realiseren, dat in 2009 van start is gegaan (34). Met participatie wordt hier de deelname van patiënten (organisaties) aan onderzoek, kwaliteit en beleid bedoeld als partner naast andere partijen als wetenschappers, beleidsmakers en professionals. In dit programma wordt onderzocht welke ervaringen met patiëntenparticipatie reeds



zijn opgedaan en hoe deze ervaringen zo goed mogelijk ingezet kunnen worden. Dit programma volgt in grote lijnen het advies van de RGO uit 2007. Daarnaast is ZonMw op dit moment - in opdracht van het ministerie van VWS - ook bezig om te bekijken hoe ze praktisch vorm kan geven aan het GR-advies over medische producten: nieuw en nodig! ZonMw zou voor zo'n structuur bijvoorbeeld kunnen kijken naar de benadering in Frankrijk van INSERM.

## INSERM

INSERM is een Franse onderzoeksinstituting, die enigszins te vergelijken is met de diverse onderzoeksinstituten van de KNAW, zoals het Hubrecht Instituut, het Herseninstituut en dergelijke. Tegelijkertijd is INSERM ook een beleidsachtige organisatie en daarmee enigszins vergelijkbaar met NWO en ZonMw. In 2004 heeft INSERM een beleidsomslag gemaakt in het werken met patiëntenorganisaties. De structuur van INSERM's 'Groupe de Réflexion avec les Associations de Maladies' (GRAM) lijkt in principe wel wat op de Taakgroep Wetenschap en Patiënt van ZonMw, zoals die nu vorm heeft gekregen, maar inhoudelijk gaat INSERM verder.

In 2004 heeft INSERM besloten haar kennis ter beschikking te stellen aan patiëntenorganisaties door het aangaan van een dialoog en een samenwerkingsverband, dat gebaseerd is op vier pijlers:

- Participatie van patiëntenorganisaties in lopende onderzoeksprogramma's.
- Betrekken van patiëntenorganisaties bij klinisch onderzoek.
- Het trainen van vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties op het terrein van wetenschappelijk onderzoek om zo ook de dialoog met onderzoekers goed of beter te kunnen voeren.
- Om vanuit het gevormde netwerk van onderzoekers en patiëntenorganisaties relevante partijen met elkaar in contact te brengen.

Tweemaal per jaar moeten de fundamenteel onderzoekers binnen INSERM verantwoording afleggen over hun activiteiten met en richting patiëntenorganisaties. INSERM heeft de GRAM groep opgezet om de top van het Franse ministerie van VWS te adviseren over de strategie rond het samenwerken met patiëntenorganisaties, mogelijke concrete stappen aan te geven en toe te zien op de naleving hiervan. De GRAM groep bestaat uit vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, onderzoekers en de operationele managers van INSERM (35).

Zoals ook al eerder is aangegeven in het stuk over de stimulerende rol van wetgeving is met name de Franse overheid erg actief in het stimuleren van dit soort vormen van patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid. Nog onlangs

heeft de Franse overheid de genterapiefaciliteit BIO-PROD van de Franse spierziektenorganisatie AFM nabij Parijs erkend als officiële productiefaciliteit voor onderzoekers en bedrijven in Frankrijk (36).

## Europees patiëntenbeleid

Voortbordurend op de participatie van Nederlandse patiëntenorganisaties in Europees onderzoeksbeleid en de eerdere RGO-bevindingen over het actief betrekken van met name Engelse patiëntenorganisaties in Involve, heeft Bob Keizer de afgelopen jaren voor ZonMw gekeken naar het overheidsbeleid in Europese landen, waaronder dat van de Nederlandse overheid (37, 38). Keizers laatste rapport concludeert dat de consumenten/patiëntenbeweging in Europa bestaat uit een grote variëteit aan organisaties in ieder land. In veel landen hebben deze organisaties te maken met financieringsproblemen, gebrek aan kennis, afhankelijkheid van sponsors, problemen in de samenwerking met anderen en met representatie, hetgeen een volwaardige participatie in het beleidsproces belemmert, niet alleen op nationaal, maar ook op internationaal niveau.

Hoewel alle overheden tegenwoordig voorstander zijn van een actieve betrokkenheid van consumenten/patiënten in gezondheidszorgvraagstukken, is er vrijwel geen land dat recent een samenhangende, brede beleidsvisie heeft geformuleerd gericht op versterking van de consumenten/patiëntenbeweging. Onderliggend probleem is dat in vrijwel alle landen er een gebrek is aan overzicht van en inzicht in de situatie van deze beweging, in het bijzonder wat betreft hun werkelijke functioneren, representatie, participatie, kwaliteit en doeltreffendheid. Het verzamelen van dit soort informatie is daarom een noodzakelijke voorwaarde voor beleidsontwikkeling, zowel op nationaal als op internationaal niveau.

Tevens bestaat de indruk dat er in veel landen verschillende opvattingen bestaan over de taken en rollen van de consumenten/patiëntenbeweging en hun representativiteit. Een eerste stap zou – volgens Bob Keizer - kunnen bestaan uit het organiseren van een seminar op Europees niveau, met alle betrokken partijen, teneinde bevindingen en conclusies van deze pilot-studie te bespreken als ook het belang van gegevensverzameling en onderzoek voor beleid gericht op het betrekken van consumenten/patiëntenorganisaties in het gezondheidssysteem. Een tweede stap kan zijn het ontwikkelen van een EU-breed netwerk, met als doel het in kaart brengen van de situatie en het functioneren van consumenten/patiëntenorganisaties op basis van gemeenschappelijke concepten en definities. Dit zou, als een derde stap, kunnen leiden tot een gedegen Europees overzicht als basis voor een toekomstige EU-brede monitor van de patiënten/consumentenbeweging.

Keizer snijdt in zijn rapporten wel een paar essentiële zaken aan. Er gebeurt heel veel in Europa als het gaat om de betrokkenheid van patiëntenorganisaties in onderzoeks- en beleidsvragen, maar een beleidsvisie vanuit Europese overheden ontbreekt, evenals vanuit de Europese Commissie. Ook de financiering van patiëntenorganisaties voor dit werk is een heikel punt, omdat noch Europese overheden noch de Europese Commissie deze vormen van participatie financiert. Ook de recente beleidsbrief van minister Schippers over de taken van de Nederlandse patiëntenorganisaties gaat volledig voorbij aan Europa. Naast een drastische bezuiniging op de patiëntenorganisaties, die in deze beleidsbrief wordt aangekondigd, is het voor deze achtergrondnotitie van belang om op te merken dat subsidie-aanvragen betreffende initiatieven die primair gericht zijn op studiemogelijkheden of wetenschappelijk onderzoek naar specifieke aandoeningen of beperkingen of het zelf ontwikkelen van medisch inhoudelijke kwaliteits-indicatoren niet subsidiabel worden geacht (39). Cor Oosterwijk, directeur van de VSOP, refereert ook aan het ontbreken van zo'n beleidsvisie in een recent interview in de Mediator Special over diversiteit en participatie in zorg en onderzoek wanneer hij zegt 'Patiëntenparticipatie heeft het meer nodig te worden gefaciliteerd dan te worden bestudeerd' (40).

Overigens mag het feit dat een aantal nieuwere patiëntenorganisaties, zoals het Duchenne Parent Project en de Stichting Alpe d'HuZes het zonder overheidssubsidie doen, geen argument voor de Nederlandse overheid zijn om dit soort activiteiten dan ook maar niet te subsidiëren. Nieuw overheidsbeleid zou juist op dit soort nieuwe ontwikkelingen moeten inspelen, het ondersteunen en als voorbeeldfunctie moeten gebruiken voor proefprojecten bij de al langer bestaande patiëntenorganisaties om ook daar te komen tot innovaties.

## **Een cultuuromslag in de patiëntenbeweging**

Misschien wel het belangrijkste kenmerk van alle hiervoor beschreven ontwikkelingen bij patiëntenorganisaties is het feit dat het hier gaat om directe patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek en beleid. En dat dit het kenmerk lijkt te zijn van de meer recent ontstane patiëntenorganisaties. Bij de meer traditionele en de langer bestaande patiëntenorganisaties komt deze betrokkenheid bij vooral wetenschappelijk onderzoek heel vaak pas veel later in beeld.

In die zin is er wel sprake van een cultuuromslag in de patiëntenbeweging. Vrijwel alle patiëntenorganisaties die in de jaren zeventig, tachtig zijn opgericht, richten zich op de volgende drie taken:

1. Voorlichting en informatie verstrekken,
2. Het organiseren van lotgenotencontact en
3. Belangenbehartiging in de ruimste zin van het woord.

Het overheidsbeleid sloot daar ook op aan. De basissubsidie van het ministerie van VWS voor patiënten-, gehandicapten- en ouderenorganisaties (PGO-organisaties) was voor de financiering van die drie taken en niet veel meer. De subsidiëring liet weinig ruimte voor al te enthousiaste activiteiten op het terrein van onderzoek of het verruimen van het werkveld, laat staan een actieve inbreng in Europees of internationaal beleid. Die ruimte moest komen uit de eigen bijdragen van leden of donateurs of andere inkomsten, bijvoorbeeld van fondsen of van het bedrijfsleven. Met de recente beleidsbrief van minister Schippers is de rol van belangenbehartiger afgefallen en zoals hierboven beschreven is er nu helemaal geen ruimte meer in het subsidiebeleid voor activiteiten op wetenschappelijk terrein.

Recenter ontstane patiëntengroepen richten zich veel meer op een nieuwe, vierde, taak van het PGO-veld, namelijk directe participatie in medisch-wetenschappelijk onderzoek en beleid. En om dit onderzoek te stimuleren is fondsenwerving een vrijwel direct hieruit voortvloeiende activiteit. Sommigen van deze patiëntenorganisaties, zoals het Duchenne Parent Project, hebben bewust geen beroep gedaan op overheidssubsidie om niet gebonden te zijn aan regels wat zij wel en niet mogen doen. In die zin waait er een nieuwe wind in patiëntenland, komen de contouren van een nieuwe horizon in zicht.

## **Het verhaal van ‘Het innovatiedilemma’**

Die cultuuromslag kun je ook beschrijven in termen van vernieuwing, van innovatie. Bas Bloem, hoogleraar Neurologische stoornissen, UMC St Radboud, verwijst in zijn verhalen over de vernieuwing in de zorg voor mensen met de ziekte van Parkinson vaak naar een boek van Clayton M. Christensen, dat in 1997 verschenen is onder de titel ‘The Innovator’s Dilemma’ en in 1999 in het Nederlands met als titel ‘Het innovatiedilemma’ (41). Christensen ontvouwt in ‘Het innovatiedilemma’ een gestructureerde manier om naar innovatieve ofwel ontwrichtende technologieën in bedrijfstakken te kijken. Een ontwrichtende innovatie (disruptive innovation) technologie is een ontwikkeling die onzichtbaar is en daardoor onderschat wordt door een bestaande industrie (de status quo). Daar zijn een paar redenen voor. In eerste instantie is een ontwrichtende technologie technisch ondergeschikt aan de leidende technologie (sustaining technology). Denk hierbij aan de opkomst van de personal computer (pc) ten opzichte van de micro-computers of recent de ontwikkelingen in de mobiele telefoonmarkt (veranderend bel- en sms-gedrag van jongeren via blackberry’s, cs). Klanten die deze technologie gaan gebruiken, doen dit omdat de leidende technologie onbereikbaar is, te duur, of een andere functionaliteit bevat. De ontwrichtende technologie heeft tijd (en ontwikkeling) nodig om volwassen te worden. Omdat bestaande bedrijven bezig zijn hun winstgevende klanten te bedienen en hun focus richten op het uitbreiden van deze markt, ontsnapt de ontwrichtende technologie aan hun aandacht. In de loop der tijd (doorgaans tien jaar) wordt de ontwrichtende technologie verbeterd en krijgt

momentum. Bedrijfstakingen die worden overvallen, vallen volgens Christensen weinig te verwijten: managers handelen zakelijk en rationeel totdat het te laat is. Christensen ontleedt vier principes die gevestigde bedrijven kenmerken en daarmee vatbaar zijn om slachtoffer te worden van een 'ontwrichting': bedrijven zijn voor hun financiële middelen afhankelijk van klanten en beleggers; kleine markten voorzien niet in de groei-behoefte van grote bedrijven; markten die niet bestaan kunnen niet geanalyseerd worden; en het technologie-aanbod is niet gelijk aan de markt-vraag (42).

## **De innovatieve waarde van betrokken patiënten(organisaties)**

De hiervoor beschreven nieuwe patiëntengroepen kun je in de termen van Christensen beschrijven als disruptive innovation, als vernieuwers op de markt van de gezondheidszorg. Ze zijn een tijd onzichtbaar geweest of worden als randverschijnsel beschouwd. Maar ze worden op een bepaald moment zichtbaar omdat ze een belangrijke rol gaan spelen in het faciliteren van onderzoek en het verzamelen en beheren van lichaamsmateriaal van patiënten in het bijzonder (9).

Deze rol is zelfs doorslaggevend omdat, zoals de voorbeelden laten zien, patiënten(organisaties) sterk zijn in:

- 1) Het bijeenbrengen van patiënten en hun lichaamsmateriaal (Marshall Smith Syndroom).
- 2) Het delen van gegevens voor onderzoek en organiseren van samenwerking ( EuroBiobank).
- 3) Het bijeen krijgen van financiering voor biobanken en onderzoek, ook voor de langere termijn (zie bijv. Duchenne Parent Project, AFM/Généthon biobank, Alpe du Hu'Zes).

De Nederlandse innovatiewetenschapper Wouter Boon heeft voor zijn proefschrift vooral gekeken naar veranderingen in de gezondheidszorgmarkt en heeft daarbij ook naar het werk van innoverende patiëntenorganisaties gekeken (43). Eén van zijn conclusies is dat organisaties van gebruikers, zoals patiëntenorganisaties, één van de meest prominente actoren in de innovatie arena van de gezondheidszorg zijn. De voorbeelden binnen de patiëntenbeweging die hij bestudeerd heeft zijn de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen (WGM) en de Borstkanker Vereniging Nederland (BVN).

## Nawoord

De hierboven geschetste ontwikkelingen en voorbeelden laten zien dat er sprake is van een brede gezamenlijke agenda onder patiënten met vooral zeldzame aandoeningen om zelf een sleutelrol te vervullen bij het opzetten en financieren van onderzoek. Opvallend is dat bij een aantal patiënten(organisaties), zoals bij PXE en bij Chordoma het gebrek aan samenwerking tussen onderzoekers een belangrijke drijfveer is geweest om het roer zelf ter hand te nemen. Concreet betekent dit voor een aantal betrokkenen dat zij ook in hun persoonlijk leven het roer radicaal hebben omgegooid en aan een medische onderzoekscarrière zijn begonnen. Ook zien we dat de beweging om te participeren in onderzoek van zeldzame aandoeningen doorschuift naar de veel voorkomende aandoeningen, zoals kanker, met als meest in het oog springend voorbeeld de Stichting Alpe d'HuZes.

Op grond van de voorbeelden kan ook gezegd worden, dat deze patiëntvertegenwoordigers na verloop van tijd al indrukwekkende resultaten hebben bereikt, waarvoor fundamenteel onderzoekers grote waardering hebben. Niet alleen vanwege de ontvangen financiële steun, maar ook vanwege de jarenlange steun voor hun soms moeizame werk, zoals Gertjan van Ommen en zijn team schetsen.

De wijze waarop door patiëntenorganisaties een model is neergezet voor het beheer van biobanken en patiëntenregisters, laat zien dat zij ook oog hebben voor de lange termijn infrastructuur die nodig is om fundamenteel preklinisch onderzoek van de grond te krijgen.

Tegelijkertijd laten de voorbeelden zien dat er sprake is van een uitgebreid internationaal netwerk - waarin ook Nederlandse patiëntenorganisaties participeren - dat samenwerkt met fundamenteel onderzoekers en bedrijfsleven op weg naar een behandeling voor nu veelal nog niet of onvoldoende te behandelen ziekten.

De wijze waarop beleidmakers - in Nederland de Gezondheidsraad en ZonMw, in Frankrijk INSERM - met patiëntenvertegenwoordigers samenwerken bij het formuleren van onderzoeksagenda's is eveneens een opmerkelijke ontwikkeling.

Het werk van de Taakgroep Fundamenteel Onderzoek van ZonMw en Nederlandse patiëntenorganisaties is erop gericht om deze samenwerking bredere bekendheid te geven en tegelijkertijd wegen aan te geven waarop deze samenwerking - waar nodig - versneld en geoptimaliseerd kan worden. Dit staat verder uitgewerkt in het advies en de aanbevelingen van de Taakgroep.

Tot slot past hier de opmerking dat wanneer patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid daadwerkelijk van de grond wil komen, overheidsbetrokkenheid nodig is. Vanuit een duidelijk commitment van de zijde van de overheid voelen ook andere organisaties de verplichting hiermee in hun beleid rekening te houden. Frankrijk en Engeland zijn in die zin vele malen verder dan Nederland. De Nederlandse overheid is op dit moment sterk aan het bezuinigen op het budget van de patiënten- en gehandicaptenorganisaties en tegelijkertijd wordt patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid niet als een kerntaak van de patiëntenbeweging gezien.

Het lijkt er qua overheidsbeleid eigenlijk op dat de Nederlandse overheid geen of onvoldoende oog heeft voor de 'disruptive innovation', zoals die hiervoor is beschreven. Daarmee ziet de Nederlandse overheid ook de bijdrage over het hoofd die de Nederlandse patiëntenbeweging zou kunnen leveren aan de beleidsdoelen van het ministerie van VWS, verhoging van de kwaliteit van de gezondheidszorg en het bereiken van doelmatigheidswinst door een betere kennisuitwisseling. De in deze tekst beschreven voorbeelden laten duidelijk zien dat de Nederlandse patiëntenbeweging een zeer constructieve bijdrage kan leveren aan het uitvoeren van bijvoorbeeld:

1. De Agenda Medische Producten van de Gezondheidsraad.
2. Het Topsectorplan Life Sciences & Health.
3. EATRIS, het nieuwe in Nederland gevestigde Europese instituut voor translationeel onderzoek.

Daarnaast gaat het er natuurlijk in het beleid ook om dat de overheid en andere stakeholders het belang inzien van patiëntenparticipatie, daarop een visie hebben en structurele maatregelen nemen om die participatie te bevorderen. Participatie kan dan bevorderd worden door participatie bij belangrijke onderzoeksorganisaties te regelen, deskundigheid en actieve kennisuitwisseling te bevorderen. Bevordering van participatie zal uiteindelijk ook zijn weerslag moeten hebben op internationaal niveau, alsmede vastgelegd moeten worden in wet- en regelgeving.

## Referenties

De citaten aan het begin van dit boekje zijn afkomstig uit:

1. Vrij Nederland, 26 november 2010
2. BMMRI.NL, Nieuwsbrief Hub 2, december 2010
3. Bijdrage Ype Elgersma in deze uitgave
4. Elsevier, 23 april 2011

De figuren in dit boekje zijn gemaakt door en zijn met toestemming overgenomen van:

- Figuur 1, Prof dr. Jan Raaymakers, Universiteit Utrecht, 2005  
Figuur 2A en 2B, Maryze Schoneveld van der Linde  
Figuur 3A en 3B, Kim Wever

## Literatuurlijst

1. Cees Smit. *'Het verhaal van ...', negen verhalen over patiëntenparticipatie in geneesmiddelenonderzoek*. Drukkerij De Adelaar, Badhoevedorp, 2009
2. H. Buurma e.a., *Het geneesmiddel*. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, vijfde, herziene druk, 2009
3. DiMasi JA et al., *The price of innovation: new estimates of drug development costs*. Journal of Health Economics 2003;22:151-85
4. J.A.M. Raaijmakers, persoonlijke communicatie, 2009
5. *'Getting involved in research: a guide for individuals, families and the groups that support them'*. EAGS, London, 2000
6. Steven Epstein. *Activism, drug regulation, and the politics of therapeutic evaluation in the AIDS era: a case study of ddC and the 'surrogate markers' debate*. Social Studies of Science, Vol. 27, No. 5 (Oct., 1997), pp. 691-726
7. Simon Rozendaal. *Het is mijn lijf: een nieuwe revolutie Patient Power*. Aspekt, Soesterberg, 2006. Er is ook een Engelse versie van dit boek onder de titel *'It's my life: a new revolution Patient Power'*. Aspekt. Soesterberg, 2007
8. Bergen AA et al., *Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum*. Nat Genet 2000;25:228-31
9. Tessa van der Valk en Cees Smit. *Patiënten spelen doorslaggevende rol bij biobanken, nationale en internationale voorbeelden*. NTvG 2011;155:A2968
10. Valérie Malan et al., *Distinct effects of allelic NFIX mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith Syndrome*, American Journal of Human Genetics 87, 1- 10, August 13, 2010



11. Cees Smit. *'De patiënt aan het roer: een nieuwe rol voor patiëntenorganisaties'*. Drukkerij De Adelaar, Badhoevedorp, 2011
12. Peter Kapitein. *Ik heb kanker .... En ik leef een goed, gelukkig en gezond leven*. Karakter, Uithoorn, 2011
13. Technopolis Group. *BBMRI: an evaluation strategy for socio-economic impact assessment*. Technopolis, Amsterdam, 2010
14. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis, 2007. Utrecht, CBO, 2007. Te downloaden via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
15. *Basic principles for patient participation in biobanks*. Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure Europe (BBMRI-EU), Graz, 2010. Te downloaden via: [www.bbmri.eu](http://www.bbmri.eu)
16. Fabrizia Bignami. *'Partners for Life'*. Presentatie tijdens Rare Disease Day, Brussels, March 1, 2010. Te vinden op [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org) en dan zoeken op 'Partners for Life'.
17. Cecile Vossen e.a. *Handboek patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek*. ZonMw, VSOP en Reuma-patiëntenbond, Den Haag, 2008
18. Tineke Abma en Jacqueline Broerse. *Zeggenschap in wetenschap: patiëntenparticipatie in theorie en praktijk*. Uitgeverij Lemma, Den Haag, 2007
19. Cees Smit e.a. *Tweede evaluatie WMO: 'Aandacht voor de positie van het proefpersonenlid en de patiënt is dringend gewenst'*. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht, 4 juli, 2010
20. Patient Partner. *Patient involvement in clinical research: a guide for patient organisations and patient representatives*. VSOP, Soest, 2011
21. Patient Partner. *Patient involvement in clinical research: a guide for sponsors and investigators*. VSOP, Soest, 2011
22. Raoul C.M. Hennekam. *Care for patients with ultra rare disorders*. European Journal of Medical Genetics 54 (2011) 220-224.
23. Fija Nijenhuis. *Onderzoeker kan niet meer om patiënt heen*. Status, personeelstijdschrift AMC, Amsterdam, juni 2011
24. Y. Elgersma. Persoonlijke communicatie, 2011
25. Lilian van Tuyl en Marieke Scholte. *Patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek*. NTvG 2011;155:A3501
26. Silvère M. van der Maarel. *Selecting targets for drug therapy: FSHD and the long road to therapy*. Lezing EGAN/ Roche workshop, Basel, January 2011
27. FSHD Stichting. *Roadmap to solutions 2003-2007*. Persoonlijke communicatie VSN, 2011
28. FSHD Stichting. *Roadmap to solutions 2008-2011*. Persoonlijke communicatie VSN, 2011
29. Lemmers, Richard JLF et al., *A Unifying Genetic Model for Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*. Science 24 September 2010: Vol. 329 no. 5999 pp. 1650-1653

30. GJ. Van Ommen. Persoonlijke communicatie, 2011
31. Raad voor Gezondheidsonderzoek. *Onderzoeksgeschiedenis Medische Biotechnologie*. Publicatie nr. 53, Gezondheidsraad, Den Haag, 2006
32. Raad voor Gezondheidsonderzoek. *Medische producten: nieuw en nodig*. Publicatie nr. 2011/01E, Gezondheidsraad, Den Haag, 2011
33. Raad voor Gezondheidsonderzoek. *Patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek*. Publicatie nr. 56, Gezondheidsraad, Den Haag, 2007
34. ZonMw/VSB Fonds. *Programmatekst Patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid*. ZonMw, Den Haag, 2009
35. Journal de la rencontre. *Rencontre avec les associations de malades*. Inserm, Parijs, Mai 2010
36. Nieuwsbrief Eurordis, juni 2011. Te vinden op [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
37. Bob Keizer. *Internationaal PGO-beleid, een verkenning*. Den Haag, ZonMw, 2009.
38. Bob Keizer and Ruud Bless. *Pilot Study on the position of Health Consumer and Patients' Organisations in seven EU countries*. Den Haag, ZonMw, 2010.
39. Ministerie van VWS. Visiebrief PGO 'Bundel je kracht, samen sterk' en 'Subsidiekader'. *Beleidsbrief minister Schippers, VWS, Den Haag, mei 2011*
40. Mediator Special. *Diversiteit en participatie in zorg en onderzoek*. Mediator 22(1). Den Haag, ZonMw, februari 2011
41. Clayton Christensen. *The innovator's dilemma*. Collins Business Essentials, 1997. In 2009 is van Clayton Christensen 'The innovator's prescription' verschenen, dat gaat over innovatie in de gezondheidszorg
42. Deze tekst is afkomstig uit een recensie van Bertrand Wagenaar van 22 oktober 2008 in Management en Literatuur, zie [www.managementenliteratuur.nl](http://www.managementenliteratuur.nl)
43. Wouter Boon. *Demanding dynamics, demand articulation of intermediary organisations in emerging pharmaceutical innovations*. Proefschrift Universiteit Utrecht, 2008

## Over de auteurs

Dr. Cees Smit is voorzitter van de ZonMw/VSBfonds commissie 'Patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid' en oud-voorzitter van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), een koepelorganisatie voor mensen met zeldzame, erfelijke of aangeboren aandoeningen.

Dr. Tessa van der Valk is beleidsmedewerker onderzoek en therapieontwikkeling bij de VSOP

Drs. Kim Wever is beleidsmedewerker zeldzame aandoeningen en internationale zaken bij de VSOP



ZonMw heeft in 2009 een taakgroep Wetenschap en Patiënt ingesteld om te bekijken waar zinvolle samenwerking mogelijk is tussen fundamenteel onderzoekers en patiëntenorganisaties. Zinvolle samenwerking is met name daar op zijn plaats, wanneer het fundamenteel onderzoek uiteindelijk gericht is op een vertaalslag naar de kliniek, het zogenaamde translatie-onderzoek of in de Engelse terminologie 'from bench to bedside'.

Dit boekje geeft vooral inzicht in de huidige situatie rondom patiëntenparticipatie bij fundamenteel onderzoek en de wijze waarop de verschillende partijen (fundamenteel onderzoekers, bedrijfsleven en beleidmakers) zich tot elkaar verhouden. In die zin is dit boekje vooral een beschrijving van ontwikkelingen.

Daarnaast heeft de taakgroep Wetenschap en Patiënt separaat een advies uitgebracht, dat vooral bedoeld is om een richting te schetsen voor de verdere samenwerking tussen fundamenteel onderzoekers, beleidmakers en patiëntenorganisaties.

De tekst van dit boekje is geschreven door Cees Smit (red.), Tessa van der Valk en Kim Wever. Cees Smit is voorzitter van de ZonMw/VSBfonds commissie 'Patiëntenparticipatie in onderzoek en beleid' en oud-voorzitter van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), een koepelorganisatie voor mensen met zeldzame, erfelijke of aangeboren aandoeningen. Tessa van der Valk is beleidsmedewerker onderzoek en therapieontwikkeling bij de VSOP en Kim Wever is beleidsmedewerker zeldzame aandoeningen en internationale zaken bij de VSOP.