

Gentherapie en de patiënt: lang leve de onderzoekers !

dr. Cees Smit, voorzitter VSOP *

Symposium translationeel en klinisch gentherapie onderzoek

Groningen, 18 maart 2005

ZonMw/NVGT

* dr. Cees Smit is voorzitter van de VSOP - alliantie voor erfelijkheidsvraagstukken - een koepel van bijna 60 patiënten- en ouderorganisaties betrokken bij erfelijke en aangeboren aandoeningen

(www.vsop.nl ; www.erfelijkheid.nl, www.forumbg.nl en www.biomedisch.nl)

Voor correspondentie: c.smit@vsop.nl

Dames en heren,

Allereerst mijn oprechte felicitaties met dit gezamenlijke symposium van de Nederlandse Vereniging van Getherapie en ZonMw, waar de eerste projecten gepresenteerd worden op weg naar klinisch getherapie onderzoek in Nederland. Stappen die mede mogelijk zijn door een aanzienlijke subsidie van het ministerie van VWS.

De VSOP en de 60 bij haar aangesloten patiëntenorganisaties zijn blij met deze subsidie van VWS, de bij ZonMw ingestelde commissie translationele getherapie en de eerste projecten die door dit programma mogelijk zijn geworden en zojuist gepresenteerd.

Er wordt wel eens gesomberd over het Nederlandse onderzoeksklimaat, maar deze dag is hopelijk toch een voorbode van een periode van forse opklaringen.

'Donkere wolken voor medisch wetenschappelijk onderzoek' luidde de titel van een eind 2004 gepresenteerd onderzoek van het NIPO onder bijna 250 Nederlandse wetenschappers. Het onderzoek – in opdracht van de Federatie van Medisch-Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV) – schetst een somber beeld van het medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland: een afname van subsidies, toenemende regelgeving en een uitstroom van onderzoek en onderzoekers naar het buitenland. En het zijn vooral de wetenschappers, die werkzaam zijn op het terrein van de medische biotechnologie en dierproeven die het somberst zijn in hun oordeel.

De eind 2004 gepresenteerde gegevens van het NIPO-onderzoek onder Nederlandse wetenschappers stemmen niet bepaald vrolijk, maar komen voor ingewijden natuurlijk ook niet onverwacht.

Net als de onderzoekers, ervaart ook de Nederlandse patiëntenbeweging dat overheid en politiek de onderzoekswereld onvoldoende steunt. Ik hoef alleen maar te verwijzen naar de recente vergoedingsproblemen rond dure en innovatieve geneesmiddelen voor bijvoorbeeld de behandeling van kanker en zeldzame aandoeningen.

Vandaar dat ik met de ondertitel van mijn verhaal 'Lang leve de onderzoekers!' aan wil geven dat de onderzoekswereld in de patiëntenorganisaties een natuurlijke bondgenoot heeft. Een bondgenoot die dag in dag uit ervaart wat het jarenlange werk van Nederlandse onderzoekers aan meerwaarde voor patiënten heeft opgeleverd.

Ik wil eerst dit aspect van mijn verhaal nader uitwerken en kom dan aan het einde terug op de recente ontwikkelingen in het getherapieonderzoek.

Gelukkig kan de onderzoekswereld niets veranderen aan de nare karaktereigenschappen van Ome Jan, in deze tekst van Hans Dorresteyn, gebracht op de Anatomische Les van het AMC in 2003. Maar aan vele andere medische problemen kan de wetenschap inmiddels wel iets doen, hetgeen – samen met de verbeteringen op het terrein van het wonen en de sociale hygiëne – er toe heeft bijgedragen dat de levensverwachting van de mens enorm is gestegen. Nederland kent inmiddels meer dan 1.200 eeuwelingen en hun aantal zal de komende jaren alleen maar toenemen. Het geldt ook voor de wetenschappers zelf, ook zij worden steeds ouder. Zoals de kunstenaar in hart en nieren, dr. Willem Kolff die inmiddels 94 jaar is.

Patiënten profiteren van deze medische vooruitgang en het heeft ze in staat gesteld om sinds 1970 meer dan 400 ziekte-specifieke patiëntenverenigingen op te richten met als kerntaken: voorlichting, lotgenotencontact en belangenbehartiging. Naast deze ruim 400 organisaties, kent Nederland drie clubs die zich met name met de ziekte-overstijgende belangenbehartiging bezighouden: de CG-Raad die zich concentreert op de maatschappelijke positie van mensen met een chronische ziekte of handicap; de NPCF die zich met name richt op de kwaliteitsaspecten van ons totale gezondheidszorgsysteem

en de VSOP die vooral actief is op het terrein van de erfelijkheid en de medische biotechnologie.

Ziekte-overstijgende belangenbehartiging vindt niet alleen in Nederland plaats, maar ook in Europa en over de grenzen van Europa heen.

In die zin is de Europese patiëntenbeweging – om enkele voorbeelden te noemen – betrokken geweest bij de introductie en de implementatie van de Europese wet voor het stimuleren van de behandeling van zeldzame ziekten en het op de markt komen van weesgeneesmiddelen. Drie van haar mensen zijn betrokken bij het werk van EMEA als het gaat om de registratie en toelating van weesgeneesmiddelen.

In 1998/1999 heeft de Europese patiëntenbeweging – bij de eerste gesprekken over de herziening van de EU Clinical Trial Directive – al aangegeven dat het aanbeveling zou verdienen om te komen tot één Europees onderzoeks/registratiedossier. Die wens is niet gehonoreerd en begin 2003 bleek dat de herziening van de EU Clinical Trial Directive alleen maar zou leiden tot meer papier, tot nog meer bureaucratie.

In Nederland moest begin 2003 de discussie over de gevolgen van deze herziening voor de WMO nog op gang komen. Onderzoekers kunnen en moeten zich dit aanrekenen. Zij volgen de Brusselse politiek van een te grote afstand en kunnen achteraf de negatieve gevolgen niet meer terugdraaien. Negatieve gevolgen, zoals:

- minder subsidies/onderzoeksgelden,
- minder onderzoek, minder academisch onderzoek,
- hogere prijzen, hogere verzekeringspremies.

Voor de discussie in Nederland, werkt het ook niet bevorderend dat de patiëntenbeweging niet vertegenwoordigd is in de CCMO en de METC's.

Onderzoekers zijn somber gestemd - volgens het NIPO-onderzoek – over de toekomst van het Nederlandse onderzoeksklimaat. En deze somberheid moet ergens vandaan komen en ik wil proberen deze somberheid duidelijk te maken met een aantal voorbeelden uit de praktijk van de Nederlandse patiëntenbeweging.

Voorbeelden die enerzijds aangeven dat medische vooruitgang leidt tot een toename van de levensverwachting en van de 'kwaliteit van leven' van mensen met een ernstige, chronische ziekte. Voorbeelden die anderzijds ook aangeven waar de sombere gevoelens van Nederlandse onderzoekers vandaan komen.

De voorbeelden – de ziekte van Gaucher, hemofilie en de ziekte van Pompe – zijn alle drie voorbeelden van ziekten die aan de Nederlandse universiteiten een lange onderzoekstraditie hebben. Het gaat bij alle drie de voorbeelden ook om ziekten, waar de jarenlange aandacht voor diagnostiek en behandeling heeft geleid tot een gestage en soms zelfs spectaculaire verbetering van de behandeling. En het perspectief van de betrokken patiënten is veranderd van een horizontale, afhankelijke leefwijze naar een verticale, actieve leefstijl. Ze staan nu 'Op eigen benen!'

In het boek 'Vrouwen feministen die van genezen wisten' uit 1971 wordt uitgebreid stilgestaan bij de eerste vrouwelijke hoogleraar in de (kinder)geneeskunde Cornelia de Lange. In haar vele publicaties, komt al in 1931 in het NTVG een beschrijving van de ziekte van Gaucher voor. Een enzymziekte met enkele kenmerkende lichaamskarakteristieken, zoals een opgezwollen buik.

In de jaren '80 van de vorige eeuw wordt de stap gemaakt naar een onderhoudstherapie voor de ziekte. Ook dan zie je nog de opgezette buik op de foto's, maar door de behandeling krijgen we te maken met een actieve tiener. Een tiener die inmiddels volwassen is geworden, een gezin heeft en een plaats op de arbeidsmarkt.

Cornelia de Lange is opgevolgd door professor Simon van Creveld, die zeer actief betrokken is geweest bij het zoeken naar een behandeling voor hemofilie, een erfelijke afwijking in de bloedstolling. Midden jaren zestig van de vorige eeuw kwam de behandeling van deze patiëntengroep voorzichtig van de grond. Voor die tijd waren patiënten met deze ziekte voornamelijk aan bed gebonden.

Met een behandeling werd hun lichaamsontwikkeling normaal en werden zij – net als u en ik – actieve wintersporters. Zonder behandeling kwamen zij vaak al op jonge leeftijd te overlijden, nu is hun levensverwachting vrijwel normaal. Het nadeel hiervan – in VWS termen – is wel dat deze patiëntengroep de rest van hun leven afhankelijk is van tamelijk dure geneesmiddelen -totdat er een meer definitieve vorm van genezing beschikbaar is-, die aanzienlijk drukken op de budgetten van ziektekostenverzekeraars.

Maar in dit 'silo-denken' wordt gemakkelijk, te gemakkelijk voorbij gegaan aan het feit dat deze patiënten nu pas op veel latere leeftijd een beroep doen op een WAO-uitkering (een besparing voor Sociale Zaken) en nu en belasting betalen en ook veel langer belasting betalen (een voordeel voor Financiën).

Het derde voorbeeld, de ziekte van Pompe, genoemd naar de Nederlandse arts Pompe die deze ziekte voor het eerst beschreef in 1936. De ziekte van Pompe is een ziekte die in zijn ernstigste vorm al op kinderleeftijd tot spieruitval leidt. Deze patiënt is experimenteel behandeld met een medicijn bereid uit de melk van transgene konijnen. Een Nederlands product, toegepast in een Nederlands ziekenhuis, het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Na twee jaar was deze patiënt weer in staat zonder rolstoel door het leven te gaan.

De jongen op de foto's heeft een broer die ook de ziekte van Pompe heeft. Op het moment dat de jongen op de foto's de beschikking kreeg over het nog experimentele medicijn, verkeerde zijn broer in een betere lichamelijke situatie, hij zat nog niet in een rolstoel. Twee jaar na het begin van het experiment, terwijl zijn broer uit de rolstoel is, zit deze andere jongen inmiddels in een rolstoel omdat zijn lichamelijke toestand gestaag slechter werd. (N.B.: inmiddels ontvangen beide jongens uit dit gezin het betreffende experimentele medicijn voor de Ziekte van Pompe).

Het zijn deze voorbeelden die maken dat de Nederlandse patiëntenbeweging volop haar onderzoekers steunt. Net als de onderzoekers ervaren wij dat overheid en politiek de onderzoekswereld onvoldoende steunt.

Daarbij is het een maatschappelijk gegeven dat andere maatschappelijke organisaties (NGO's) andere prioriteiten van de politiek en de overheid vragen. En als de politiek, de overheid die andere maatschappelijke organisaties daarin volgt, is het logisch dat onderzoek, productie en know-how uit ons land verdwijnen.

Wederom het voorbeeld van de ziekte van Pompe. Tegen de daarbij gehanteerde techniek van transgene dieren is jarenlang geprotesteerd door de dierenbescherming. Vanuit de bushokjes spraken zij het Nederlandse volk en de politiek als volgt aan: 'stop biotechnologie bij dieren'. En met succes, de politiek is voor dit verzoek door de bocht gegaan.

Bij de ontwikkeling van nieuwe technologie - vooral bij ontwikkelingen op het terrein van de genetica en de medische biotechnologie – speelt ook de beeldvorming in de media een voor onderzoekers cruciale rol.

Zo kun je het klonen van het schaap Dolly in 1996 op een heel vriendelijke manier neerzetten - zoals TIME Magazine hier doet - , maar het tegendeel kan ook. Dit voorbeeld uit Der Spiegel van dezelfde week geeft Dolly nog maar een bescheiden rol en de uitstraling van Hitler domineert het beeld van Einstein. De macro-economische gevolgen

van deze drie voorbeelden geven aan dat technologie deels uit het buitenland afkomstig is, maar voor een belangrijk deel ook naar het buitenland weglekt.

Met als gevolg dat we de betreffende producten weer duur(der) terugkopen, wat vervolgens in een groot aantal gevallen voor diezelfde onderzoekers of hun ziekenhuisdirecties – in hun rol van behandelaar - weer tot moeizame onderhandelingen leidt met de overheid of verzekeraars over de vergoeding van deze medicijnen.

Kortom, op deze manier raken onderzoekers hopeloos gefrustreerd over het Nederlandse onderzoeksklimaat en deze frustraties vinden zo hun weerspiegeling in de eind vorig jaar gepresenteerde resultaten van het NIPO-onderzoek.

De boodschap voor patiënten en hun organisaties is, blijf of wordt 'actief' in het debat over de kwaliteit van onze gezondheidszorg en het Nederlandse onderzoeksklimaat. Laat de 'politiek' en het 'publiek' de voordelen zien van een goede gezondheidszorg/Life Sciences. Pleit voor uitbreiding van het budget voor gezondheidszorg en pleit voor een stroomlijning – en waar mogelijk een vermindering van de wet- en regelgeving. En bepleit bij politici minder focus op 'single-issue' onderwerpen, zoals dierenwelzijn.

Benadruk dat het bij dierenwelzijn gaat om het vinden van de juiste balans tussen het welzijn van mensen en het welzijn van dieren. Laat het 'publiek' en de 'politiek' de voordelen zien van onderzoek met proefdieren en geef aan dat als ze dit onderzoek nu niet nodig vinden, ze het morgen misschien dringend nodig hebben. En bedenk: mensen houden van dieren en ook hun huisdieren hebben baat bij onderzoek met proefdieren. Zoals dit voorbeeld van genterapie bij blinde honden laat zien.

Tot zover, mijn schets van het natuurlijke bondgenootschap tussen onderzoekers en patiëntenorganisaties.

En vervolgens rijst de vraag wat kan de patiëntenbeweging nu met het onderzoek op het terrein van de genterapie. Een natuurlijk niet bepaald nieuwe vraag.

Een van de eerste congressen die ik mij nog scherp voor de geest kan halen, waar het onderwerp genterapie bij hemofilie aan de orde kwam, was een congres van de Amerikaanse hemofilievereniging eind 1987 in Chicago. Het was de periode waar de internationale hemofiliegemeenschap volop bezig was met de verwerking en acceptatie van het aids-probleem.

De midden jaren zestig ontwikkelde stollingsproducten voor de behandeling van hemofilie werden uit menselijk bloedplasma bereid en die behandeling bleek het grote risico van virusoverdracht met zich mee te brengen: hepatitis non A – non B (het tegenwoordige hepatitis C virus) en het aids-virus waren het grootste probleem.

Vandaar dat midden jaren tachtig volop nagedacht werd over en gewerkt werd aan alternatieve productiemethoden: recombinant DNA producten, bereiding van stollingsfactoren met behulp van transgene dieren en genterapie. Het was Glenn Pierce - toen nog bestuurslid van de Amerikaanse hemofilievereniging en iemand die zelf hemofilie heeft - die de contouren van genterapie bij hemofilie schetste. Tegenwoordig is Glenn Pierce een van de directeuren van Avigen – een Amerikaans genterapiebedrijf, dat in de loop van vorig jaar bekendmaakte nader onderzoek naar genterapie bij hemofilie B te staken wegens onverwachte bijwerkingen.

Na dit congres in 1987 is er inmiddels bijna twintig jaar verstreken en is het de patiëntenbeweging volstrekt duidelijk dat wetenschappelijke vooruitgang langzaam maar gestaag – en soms met forse tegenvallers – plaatsvindt.

Patiëntenorganisaties die goed ingevoerd zijn in het wetenschappelijk onderzoek, zullen daarom ondanks tegenvallers in het onderzoek geïnteresseerd blijven in het onderzoek, willen weten wat de haken en ogen, de bottlenecks in het onderzoek zijn en dit actief met hun achterban, hun leden bespreken.

En daarbij worden ook de mogelijke risico's besproken die verbonden kunnen zijn aan deelname aan eventueel, experimenteel onderzoek.

Zeker in situaties, waar geen andere behandelingsmogelijkheden aanwezig zijn, zullen patiënten bereid zijn en blijven risico's te nemen. We zien dat op dit moment bij de patiëntengroep met ALS, waar een aantal patiënten naar China afreist voor een experimentele celtherapiebehandeling. Een behandeling waarvan de wetenschappelijke onderbouwing naar onze maatstaven omstreden is.

En we hebben het gezien bij de patiëntengroep met hemofilie, waar sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw steeds sprake is geweest van bepaalde risico's door het wel of niet aanwezig zijn van een behandeling (toelichting op dia).

En we zien het bij de groep van 13 kinderen met een immuunafwijking, waarbij tot nu toe in drie gevallen leukemie als complicatie van de genterapie-behandeling is opgetreden. Naar alle waarschijnlijkheid zou de gezondheidssituatie van deze 13 kinderen als groep zonder genterapie slechter zijn uitgekomen, dan nu het geval is ondanks de drie gevallen van leukemie. Nauwkeurige analyse van de complicaties en een transparante verantwoording naar de betrokken groep (kinderen waar mogelijk, ouders en naaste omgeving), maakt dat het wat waarschijnlijk toch verantwoord kan zijn om door te gaan met een experimentele genterapiebehandeling.

Aan de andere kant maakt dit voorbeeld en ook andere gevallen van complicaties duidelijk, dat het op dit moment te vroeg is genterapieonderzoek te starten bij gezonde vrijwilligers of bij ziektebeelden waar andere behandelopties – ook al zijn die misschien niet optimaal – beschikbaar zijn.

Vrijwel iedere patiëntenvereniging die met genterapie te maken heeft, besteedt daar aandacht aan in hun voorlichtingsactiviteiten of op een website, zowel nationaal als internationaal. Waar nodig, zal een patiëntenvereniging dit ook terug laten komen in haar belangenbehartigingsactiviteiten richting overheid, politiek of verzekeraars. Zo heeft de VSOP de afgelopen jaren een actieve rol gespeeld in de discussies bij VWS over de beleidsagenda Medische Biotechnologie. VWS heeft onlangs het Erfocentrum, onderdeel van de VSOP-activiteiten, aangewezen als centraal punt voor voorlichting aan het grote publiek over medische biotechnologie. Onderdeel hiervan zal zeker voorlichting over genterapie worden. Over de verdere invulling van deze voorlichtingsactiviteiten wordt op dit moment - ook in Europees verband – gepraat met de Rotterdamse groep van Gerard Wagemaker en Leonie Kaptein.

Afsluitend, de VSOP en de bij haar aangesloten patiëntenorganisaties zijn blij met de genterapie-stappen die vandaag gezet zijn en de VSOP en het Erfocentrum zijn bereid een actieve bijdrage te leveren aan de verdere stappen en hordes die genomen moeten worden om tot een verdere implementatie van genterapie te komen.

Het zal een beetje van de ontwikkelingen afhangen waar de samenwerking tussen patiënten en onderzoekers nader gestalte zal moeten krijgen en waar de overheid of andere instellingen die samenwerking nader zou moeten faciliteren.

Ik dank u voor uw aandacht.