

Kans voor kinderen met PKAN

Verslag van de bijeenkomst van het bestuur en de Raad van advies op dinsdag 21 januari 2020 van 17.00 tot 21.00 uur bij de Reputatiegroep in Utrecht. Opgetekend door Riëtte Duynstee.

Dit verslag heeft vier thema's

1. De stichting
2. Het onderzoek
3. Dystonie
4. Communicatie

Soms zijn er overlappingen. In die gevallen heb ik de meest logische keuze gemaakt voor een hoofdstuk.

Aanwezig zijn:

Het bestuur:

- Egbert Jan Jonker (bestuur- penningmeester);
- Anne Kooij (bestuur- secretaris);
- Berry Middendorp (bestuur- algemeen bestuurslid, tevens vader van zoon met PKAN);
- Lex Peters (bestuur - algemeen bestuurslid, tevens opa van kleinzoon met PKAN);
- Annemieke Bakker (bestuur - voorzitter)

De Raad van Advies:

- Hanno Pijl (RvA);
- Marina de Koning- Tijssen (RvA);
- Rik Rensen (RvA);
- Mischa Simon (RvA);
- Ody Sibon (RvA);
- Adam Cohen (RvA);

Communicatie en advies:

- Bob Duynstee;
- Riëtte Duynstee

Afwezig zijn:

- Alexander Rinnooy Kan (RvA);
- Judith Zilvermit (CvA);
- Freek en Hella de Jonge (CvA);
- Peter Ringens (RvA);
- Clara van Karnebeek (RvA);
- Jimmy Nelson (CvA)

De stichting

Joris

Na het welkomstwoord van dagvoorzitter Anne Kooij en gastheer Rik Rensen (partner bij de reputatiegroep) vertelt Lex Peters het verhaal over zijn kleinzoon Joris, geboren op 13 juli 2011.

‘Joris viel vaak en kon moeilijk zijn evenwicht bewaren. Hij is zoveel op de eerste hulp geweest, dat hij op een dag zonder verdoving gehecht kon worden. Zijn ouders bezochten met hem de oogarts. Die constateerde ‘kokerzien’ ten gevolge van retinitis pigmentosa. Dat was reden voor een genetische test. Zeven maanden later belde de geneticus voor de uitslag. Hij zei: ‘Het is erger dan erg.’

Lex benadrukt dat Joris meer is dan alleen zijn ziekte PKAN. ‘Joris is een vreselijk vrolijk jongetje. Hij geeft ons elke keer weer kracht door de manier waarop hij leeft met zijn handicap. Voor hem zijn wij Annemieke Pannenkoek en opa Appeltaart. Hij logeert veel bij ons. Wij vinden het heerlijk om hem bij ons te hebben.’

De ziekte van Joris is aanleiding geweest voor de oprichting van de stichting *Kans voor PKAN Kinderen*.

Ecosysteem

Dagvoorzitter Anne vat samen waarom wij hier zijn. Wat kunnen we als groep betekenen in de strijd tegen PKAN? In welke setting zijn we actief? Met wie kunnen we wellicht samenwerking zoeken? Anne: ‘We werken als stichting niet voor ons zelf, maar in een ecosysteem met andere patiëntenorganisaties en onderzoeksinstellingen.’

‘Eye of the Tiger’

Aan de hand van een mind map, vertelt Lex iets over PKAN. Er zijn twee types van de ziekte. Het klassieke type begint meestal op zeer jonge leeftijd, het atypische begint op gemiddeld 14-jaar. Aan de ziekte ligt een genetisch defect ten grondslag. De ijzerstapeling is vaak zichtbaar op de MRI als de zogenoemde ‘Eye of the Tiger’ en is verantwoordelijk voor veel van de klachten, waarbij dystonie het meest in het oog springt. Vanwege dystonie ontwikkelen de kinderen orthopedische vervormingen en worden de vitale functies aangetast.

Stand van zaken bij onderzoek

Er zijn veel internationale onderzoeksprojecten. Sommige zijn erop gericht om de ziekte te begrijpen. Dat fundamenteel onderzoek is zinvol, óók omdat deze mechanismes bij andere ziekten een andere benadering tot gevolg kunnen hebben. In Nederland staat het onderzoek van het UMCG op de voorgrond. Dat wordt gedaan

door hoogleraar celbiologie Ody Sibon in samenwerking met het centrum van Suzanne Hayflick in Oregon (USA). Ook zijn er onderzoeken met een heel andere benaderingswijze. Bij Brain Cure in Sevilla wordt bij patiënten met PKAN een biopt genomen van het spierweefsel. De fibroblasten worden onderzocht. Zo wordt gekeken welke combinatie van medicijnen geschikt is voor die éne persoon met de ziekte. Dus personalised treatment. In het verleden is er onderzoek gedaan naar middelen die de ijzerspiegel verlagen. Lex benoemt ook gentherapie als mogelijk een toekomstige behandelwijze. Maar gentechnologie wordt volgens Ody moeilijk omdat je het therapeuticum nu nog in alle cellen zou moeten toedienen. Daarom wordt gentechnologie nauwelijks toegepast. (Wel overigens voor reparatie van bloedcellen, omdat je die uit de circulatie kunt halen.)

Mobiliseren

Lex spreekt zijn hoop uit op de behandeling met een middel waarvoor nu de voorbereidingen worden getroffen om een trial in Nederland te starten. Hij zegt: 'Alle kinderen in Nederland die deze ziekte hebben en hun ouders kunnen niet wachten tot dat gebeurt. Wij begrijpen dat wet- en regelgeving hier en daar dwars zitten, maar mocht er een snellere route zijn, dan kunnen wij mensen mobiliseren.'

Het speelveld

Annemieke staat stil bij het speelveld van de stichting *Kans voor PKAN Kinderen*. Internationaal is er de NBIA alliance die in een aantal landen alliance members kent (NBIA= Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). In Nederland is dat Stichting IJzersterk. De NBIA Disorders Association organiseert een keer per twee jaar een family conference. Daarvoor komen vanuit de hele wereld mensen naar Amerika (behandelaren en patiënten of familieleden). De Zwitserse NBIA member organiseert in oktober 2020 een symposium in Lausanne. Ook is er NORD, een Amerikaanse organisatie voor rare diseases. De Europese equivalent is Eurordis, de paraplu-organisatie voor zeldzame ziektes. En er is TIRCON (Treat Iron Related Childhood onset Neurodegeneration). TIRCON is met EU funding opgericht in 2012, in hetzelfde jaar als de NBIA.

Samenwerking

De stichting wil kennis vergaren door samenwerkingen aan te gaan met stichtingen die raakvlakken hebben. Zoals Metakids, een stichting die zich inzet voor personen met metabole ziektes. En VKS voor kinderen met stofwisselingsziekten, VSN (Vereniging Spierziekten Nederland), de Hersenstichting en UMD (United for Metabolic Diseases). Die laatste is een samenwerkingsverband tussen zes metabole centra van de Universitair Medisch Centra en de VKS. Anne en Lex zijn vanuit de stichting de contactpersonen. UMD onderzoekt in hoeverre de hielprik uitgebreid zou kunnen worden. Clara van Karnebeek, die ook in de Raad van Advies van stichting Kans voor PKAN kinderen zit, is programmadirecteur van UMD.

Buitenbeentje

Marina de Koning- Tijssen wijst erop dat de UMD zich niet zozeer richt op ijzerstapelingsziekten. Ze zegt: 'In de metabole wereld zijn de ijzerstapelingsziekten

altijd een buitenbeentje geweest.’ Annemieke geeft aan dat Clara van Karnebeek, mede vanwege haar kennis en ervaring met PKAN tijdens haar werk in Vancouver, ijzerstapelingsziekten als haar interessegebied heeft, wat mogelijk kan zorgen dat er vanuit de kant van de UMD wel degelijk aandacht en interesse voor PKAN is.

UMD

Anne vertelt dat het plan van UMD nog heel generiek is. Hij zegt: ‘Ze hebben nu een externe consultant ingehuurd, Erik-Jan Vlieger. Daar hebben wij gisteren mee gesproken op het AMC. Hij is vooral bezig om het basaal onderzoek – dat nu heel dominant is binnen UMD – te verleggen naar meer klinische toepassing. Zijn opdracht wordt in maart gepresenteerd. Maar voordat we echt concreet met UMD een vorm van alliantie of samenwerking kunnen aangaan, zijn we weken of maanden verder.’

Kans voor PKAN Kinderen

Annemieke vertelt over de stichting Kans voor PKAN Kinderen, opgericht op 4 december 2018. De stichting heeft de ANBI status. De doelstelling bevat drie componenten:

- 1) Ondersteuning van patiënten en gezinnen met PKAN,
- 2) bijdragen aan het creëren van mooie momenten en dierbare herinneringen, en
- 3) gezamenlijk strijden tegen de ziekte.

De samenstelling van het bestuur is als volgt: Anne secretaris, Egbert Jan penningmeester (tot voor kort was dat Berry), Berry en Lex algemeen bestuurslid, en Annemieke Bakker voorzitter. De stichting kent een solide basis en doet veel aan fondsenwerving. Een ander doel van de stichting is *to raise awareness*. Werkzaamheden zijn opgesplitst in twee focuspunten: care en cure.

Wisseling van de wacht

Berry is de vader van Kevin (13). Kevin heeft PKAN. In verband met de achteruitgang van zijn zoon, heeft hij eerder al het penningmeesterschap van de stichting overdragen aan Egbert Jan. Wel is hij nu nog betrokken bij de stichting als algemeen bestuurslid maar hij heeft onlangs aangegeven ook daarmee te willen stoppen. De stichting is om die reden op zoek naar een nieuw algemeen bestuurslid.

Impact op families

Wat betreft het carestuk zet de stichting in op het ondersteunen en informeren van gezinnen. ‘Er is veel eenzaamheid’, zegt Annemieke. ‘Omdat er zo weinig kinderen met de ziekte zijn, maar ook omdat niemand weet wat de families doormaken. De ongelofelijke impact op relaties en de sociale omgeving.’ In België zijn er voor zover bekend vier kinderen in drie gezinnen, in Nederland vijf kinderen/volwassenen in vier gezinnen, de oudste is 30 jaar. Joris en Kevin hebben de klassieke variant, de andere drie Nederlandse kinderen/volwassenen de atypische variant. De stichting zet zich ook in voor de kwaliteit van leven voor kinderen met PKAN en bezoekt de gezinnen thuis om te horen hoe het gaat en wat ze nodig hebben.

Lotgenotencontact en activiteiten

De stichting organiseert lotgenotencontact en activiteiten. Het eerste is bedoeld om met elkaar te praten (bijvoorbeeld tijdens een wandeling), het tweede óók om mooie herinneringen te creëren. Op 2 januari jl. was er bijvoorbeeld het pannenkoekenboot-uitje. Er waren 95 mensen, ook families van kinderen met andere ijzerstapelingsziekten (NBIA).

Hulpmiddelenkompas en ruilbeurs

De stichting ontwikkelt een hulpmiddelenkompas met een tijdslijn: wat kun je als patiënt of ouders verwachten in de verschillende fases in de toekomst? Mensen geven zelf input: wie heeft ervaring met een bepaalde rolstoel? Wat waren de voor- en nadelen? Annemieke: 'Dan hoeft niet iedereen steeds opnieuw het wiel uit te vinden.' Berry geeft aan dat ouders daar grote behoefte aan hebben. Veel ontwikkelingen zijn ook interessant voor andere ijzerstapelingsziekten. Zoals de hulpmiddelenruilbeurs. De verwachting is dan ook dat in de toekomst op die gebieden met stichting IJzersterk samengewerkt zal gaan worden.

Kennisoverdracht

De stichting gaat inzetten op kennisoverdracht. Annemieke: 'We willen korte filmpjes maken, waarbij we relevante expertise in een opname van maximaal een half uur op de website plaatsen en één op één verspreiden onder de ouders.' In Amerika zijn er de PKAN guidelines geformuleerd, met veel nuttige informatie over de ziekte en over het leven met de ziekte. De stichting heeft ze voor ouders vertaald in het Nederlands. Annemieke: 'We gaan er een aantal animaties uit distilleren. De eerste wordt nu gemaakt. Het thema is: *Na de diagnose*. Hoe ga je als ouder om met de diagnose? Waar moet je aan denken? Daarnaast gaan we binnenkort de eerste nieuwsbrief mailen, in eerste instantie voor de vijf gezinnen en voor de schil om hen heen.'

Awareness

De stichting zet in op het vergroten van de awareness via social media. Annemieke: 'We zijn bezig met een documentaire over Joris. Heel kleinschalig in eerste instantie was het bedoeld voor de broertjes van Joris, maar we verspreiden hem breder. Het gaat ook over de mooie dingen die de ziekte brengt. Alleen al het feit dat we hier met z'n allen zitten, dat jullie de tijd eraan willen besteden en je aandacht eraan willen geven. Zo ervaren we veel mooie momenten, ook met anderen. Dat gaan we uitstralen in de documentaire.' Annemieke heeft Bob gevraagd te helpen met het storytelling-verhaal voor de ziekte en de stichting.

Alle kinderen op de radar

Anne zegt: 'Niet alle kinderen met PKAN zijn op de radar. Er moeten meer kinderen zijn'. Dat blijkt trouwens ook uit opmerkingen van Marina over dit onderwerp, waaruit valt op te maken dat Annemieke PKAN-patiënten kent die Marina niet kent en vice versa. Dat is onwenselijk. Anne: 'Want het beloop van de ziekte is onomkeerbaar, dus er is ons alles aan gelegen om zo snel mogelijk een diagnose te kunnen stellen zodra het middel beschikbaar is. Een diagnose zonder middel vind ik ethisch een

heel lastig verhaal.’ Idealiter gaan volgens hem de ontwikkeling van een oplossing hand in hand met de ontwikkeling van vroegdiagnostiek.

Werkgroep Retina en Bartiméus

Hoogleraar Oogheelkunde Peter Ringens – niet aanwezig – sluit volgens Anne niet uit dat je kinderen met PKAN vindt in instituten voor kinderen met een meervoudige handicap. Hij adviseert om eens te gaan praten met de werkgroep Retina én met Bartiméus in Zeist. Marina is verbaasd. Het lijkt haar onwaarschijnlijk dat er kinderen zijn met retinitis pigmentosa bij wie geen PKAN diagnostiek is gedaan. Berry vertelt echter dat er bij Kevin ruim twee jaar tussen heeft gezeten.

Informereren van specialisten

Waar is het zinnig en zinvol om PKAN onder de aandacht te brengen van medisch specialisten en hen landelijk te informeren? Bijvoorbeeld oogartsen, die niet altijd genetisch onderzoek laten doen bij kinderen met retinitis pigmentosa. Of revalidatieartsen die dystonie verwarren met spasticiteit. Terwijl de behandeling wezenlijk anders is.

Zicht houden op trends

De stichting zal onderzoeken, initiatieven en ontwikkelingen rondom PKAN nauwgezet volgen en zal zicht houden op trends. Ody geeft aan dat ze bereid is om op verzoek uitleg te geven over wetenschappelijke publicaties.

Bijzonder gezelschap

Lex Peters spreekt nogmaals zijn dankbaarheid uit. ‘Misschien ben ik te snel geroerd’, zegt hij, ‘maar heel bijzonder dat we hier rond de tafel zitten en elkaar corrigeren als zaken anders binnenkomen dan deze bedoeld zijn. In alle oprechtheid, ik ben blij en dankbaar dat we hier bij elkaar zijn.’

Het onderzoek

Fruitvlieg met PKAN

Hoogleraar celbiologie Ody Sibon (UMCG, Groningen) ontdekte in 1998 een fruitvlieg met PKAN. Vervolgonderzoek wees uit dat het co-enzym A metabolisme een rol speelde. Sindsdien doet ze onderzoek naar PKAN. Ze werkt nauw samen met Susan Hayflick van het OHSU in Orgeon in de VS (volgens Ody de ‘moeder van PKAN’), die in 2001 het gen voor de ziekte ontdekte. Ze denken een medicijn op het spoor te zijn: 4'-phosphopantetheine. Dit middel wordt sinds oktober 2019 in een Amerikaanse trial onderzocht.

Onbekende hobbels

Een aanvraag bij ZonMW voor een Nederlandse trial is toegezegd. Dus Ody hoopt binnenkort van de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek) toestemming te krijgen om te kunnen starten. Het middel wordt via een alternatieve

route getest nu het niet om een medicijn maar een voedingssupplement gaat, en mocht blijken dat het effect heeft, dan wordt het via een alternatieve route op de markt gebracht. 'Niet de klassieke pharma-route.' Ze zegt erbij: 'We weten niet hoe snel we het voor elkaar krijgen en tegen welke hobbels we nog aanlopen, omdat dit in Nederland nog nooit langs is gekomen, bij wat voor instantie dan ook.' Hanno Pijl vraagt aan Ody: 'Kun je in een paar zinnen vertellen hoe het middel werkt?'

Ody antwoordt:

'Patiënten met PKAN hebben een mutatie in het gen voor *pantothenate kinase*, een eiwit dat nodig is om uit vitamine B5 het *co-enzym A* te maken. Vitamine B5 zit veel in ons voedsel. We hebben aanwijzingen dat bij PKAN de route van vitamine B5 naar co-enzym A minder efficiënt verloopt. Daar leiden vooral de hersenen onder.'

'Wij hebben nu een intermediair die ná pantothenate kinase zit, dus ná de stap die defect is bij PKAN. Die stof heet *4'-phosphopantetheine*. Dit is een metabole voorloper van co-enzym A. We hebben een PKAN-muizenmodel dat knock-out is voor pantothenate kinase 2. Die muizen laten allerlei metabole veranderingen zien in de hersenen, precies in het gebied waar bij PKAN-patiënten de ijzerstapeling zit: de *globus pallidus*. Als we het 4'-phosphopantetheine in een bepaalde doses in het drinkwater geven, dan herstelt dat. Dat betekent dat 4'-phosphopantetheine door de bloed-hersenbarrière heen gaat. Dit is een sterke aanwijzing dat het ook zou kunnen werken bij patiënten met PKAN. Hoewel je het muizenmodel niet 100% kunt vergelijken met de patiënt.'

'Chemisch gezien kun je 4'-phosphopantetheine mooi uitschrijven, maar de stof was tot voor kort nog nooit door iemand gemaakt. Een Nederlands bedrijf is erop stuk gelopen. Een bedrijf in China kon het wel maken. Vervolgens moet het nog zuiver genoeg zijn, en heb je met links en rechts draaiende moleculen te maken. Het moet stabiel zijn en we weten niet hoe lang dat duurt.'

Wetgeving

Alexander Rinnooy Kan belt in. Hij heeft ingangen bij VWS en de ziektekostenverzekeraars. Die kunnen nuttig zijn bij wetgeving omtrent de vergoeding van geneesmiddelen die nog niet officieel zijn erkend en toegelaten. Wel zou hij graag beter begrijpen wat nu de situatie is rondom dit geneesmiddel. Ody wil hierover graag een vertrouwelijk gesprek met Alexander. Anne noteert het als actie.

Balans

Adam Cohen is apotheker en hoogleraar klinisch farmacoloog in het LUMC. Hij houdt zich bezig met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen bij mensen, ook voor de behandeling van veel zeldzame ziektes. Ook is hij twaalf jaar lang vice voorzitter geweest van de CCMO, de organisatie die in Nederland toezicht houdt op

mensgebonden onderzoek. Met name vanuit die rol heeft hij een grote scepsis ontwikkeld tegen de ontwikkeling van geneesmiddelen. De balans tussen de kans dat van slagen en de belasting voor de proefpersonen moet goed afgewogen worden. Naar zijn mening kan het in veel gevallen beter zijn om van een trial af te zien.

Vertrouwelijk

Adam vraagt wat is er zo bijzonder is aan de manier waarop Ody het middel wil gaan testen. Ody antwoordt: 'Dat is deels vertrouwelijke informatie.' Adam vraagt zich af waarom dit een probleem zou zijn. Hij doet dit soort alternatieve routes heel vaak. 'Dus aarzel niet om te vragen', zegt hij. Anne noteert de actie. Marina de Koning – neuroloog bij het UMCG en hoofd van het expertisecentrum zeldzame bewegingsstoornissen in Groningen – werkt samen met Ody. Ze vermeldt dat er ook contacten zijn met klinisch farmacoloog Joop van Gerven, voorzitter van de CCMO en collega van Adam Cohen.

Normale route

Adam ziet vaak dat er ergens aan de horizon een middel opdoemt dat zou kunnen werken. 'En of je het leuk vindt of niet, je zult dan toch een normale route in moeten om het uit te zoeken. Er zijn nu eenmaal hoeken die je niet kunt afsnijden. Dat is gewoon een feit.' Hij voorspelt dat wet- en regelgeving niet het grote probleem zullen zijn. 'Zaken als begrip van de dosis en het zuiver maken van het spul, dat wordt het probleem.' Hij benadrukt dat veel van dit soort behandelingen in trials uiteindelijk ook schade kunnen veroorzaken. Berry – vader van PKAN-kind Kevin en tevens met werkervaring bij een farmaceutisch bedrijf – zegt eveneens veel veelbelovende medicijnen gezien te hebben die de eindstreep niet hebben gehaald. Adam vraagt zich af of er een bedrijf betrokken is. 'Nee', zegt Ody. 'Het is puur gedreven door wetenschappers.'

Druk uitoefenen

Hanno Pijl antwoordt dat de onderzoekers moeten begrijpen dat betrokkenen achter hen aan zitten. 'Want we zien de kinderen slechter worden, dus dat blijven we doen.' Anderzijds wil hij niet dat het proces wordt verstoord door druk van buitenaf. Volgens Marina dreigt dat soms een beetje.

Algemeen versus persoonlijk belang

Berry begrijpt dat de onderzoekers het algemeen belang dienen. 'Maar als je zoon de aandoening heeft', zegt hij, 'verdwijnen alle argumenten voor uitstel van toediening.' Hij denkt steeds meer aan het belang van zijn zoon. Adam zegt dat dit belang natuurlijk ook is dat hij niet zeker wordt van een behandeling die niet werkt. Maar volgens Berry zijn ze op een punt gekomen dat het niet veel beroerder kan worden. Zijn nuchtere kant beseft heel goed dat onderzoek verantwoord moet zijn, maar zijn emotionele kant vraagt zich af hoe het in godsnaam mogelijk is dat het middel in een Amerikaanse trial al wordt verstrekt, terwijl patiënten in Nederland nog maanden op de trial moeten wachten.

Maximaal transparant

Lex wijst erop dat het middel door de FDA (Food and Drug Administration) is goedgekeurd in Amerika, althans voor toediening in een trial. Daar wordt 4'-phosphopantetheine sinds oktober gegeven aan patiënten. Volgens Adam zijn er in Amerika voor Duchenne echter middelen op de markt die niet werken. 'Zo zeker als wat', zegt hij. 'En de FDA heeft het goedgekeurd. Dus je moet serieus kijken naar de feiten. Die moet je delen, zodat niemand denkt dat er achter de schermen iets gebeurt wat inefficiënt is. Ik raad aan om zo maximaal mogelijk transparant te zijn. Dan krijg je er ook een reële blik op.' Ody en Marina zijn het met hem eens. Marina: 'We delen informatie zo snel als mogelijk. Maar van een aantal dingen kun je nu eenmaal niet de binnenbocht nemen.'

Betrouwbare maat

Adam vraagt of er een goede betrouwbare maat is voor het beloop van de ziekte. 'Nee', antwoordt Marina. 'Maar in het TIRCON project worden patiëntgegevens in een database gestopt met een follow up erbij om enigszins een beeld te krijgen. Volgens Adam is een betrouwbare maat noodzakelijk om zo'n behandeling ooit goedgekeurd te krijgen. Je moet weten wat het effect is op het beloop van de ziekte. Daarom moet je het nu in kaart brengen.'

Subjectieve versus objectieve maten

Ody vertelt over PKAN Ready, een andere studie van Susan Hayflick (die ook in TIRCOM zit). Patiënten vullen zelf elk half jaar online gegevens in. Er zit geen arts tussen. Adam wil in plaats van subjectieve maten aandacht vragen voor objectieve maten. Hij zegt: 'Op een dalende lijn heb je maar een klein stukje om het verschil te kunnen aantonen. Daarom is een betrouwbare maat essentieel. Om die te krijgen heb je gegevens van zoveel mogelijk patiënten nodig. Je behandelt daarmee niets, maar je helpt enorm voor de toekomst.'

Ieders eigen werkelijkheid

Anne benadrukt dat iedereen vandaag zijn of haar eigen werkelijkheid vertegenwoordigt. En dat het daarom goed is dat we rond de tafel alles tegen elkaar uitspreken.

Dystonie

Spierdystonie

Marina de Koning-Tijssen is hoogleraar Neurowetenschappen en in Nederland specialist op het gebied van spierdystonie. Ze legt uit: mensen maken onwillekeurig wringende bewegingen. Ze bewegen te veel op het moment dat zij een beweging willen maken. IJzerstapeling is een van de aandachtsgebieden van het expertisecentrum dystonie in Groningen. Ody Sibon is ook verbonden aan dit expertisecentrum. Het klinisch team hoopt van de CCMO toestemming te krijgen om in een trial het medicijn 4'-phosphopantetheine ook in Nederland te testen. De trial

wordt dan uitgevoerd in samenwerking met Tom de Koning, hoogleraar stofwisselingsziekte bij kinderen in Groningen.

Kenniscentrum

Niet elke behandelaar – revalidatiearts of fysiotherapeut – herkent het verschil tussen spasticiteit en dystonie. Lex vertelt: ‘Vanwege loopproblemen kreeg Joris orthopedisch schoeisel aangemeten. Kort daarna gingen wij naar het kenniscentrum (expertisecentrum) in Groningen. Daar zei de arts: ‘Die schoenen kunnen meteen weer uit want Joris heeft géén spasticiteit, maar dystonie. Hij kan weer heerlijk op zijn gimpies lopen.’ Het is een voorbeeld van de meerwaarde van een kenniscentrum.’

Dystonie versus spasticiteit

Volgens Berry zien veel behandelaren dystonie aan voor spasticiteit. Zo heeft Kevin vanwege zijn bewegingsstoornis zeven maanden in het gips gezeten. Marina legt uit waarom dat bij dystonie averechts werkt. ‘Als je iets probeert te dwingen, gaat het tegenduwen. Dat is wezenlijk anders bij spasticiteit waarbij je bepaalde standen probeert te normaliseren met een beetje druk.’ Volgens Marina is het goed om een behandelplan te maken voor fysio- en ergotherapeuten en revalidatieartsen. Anne noteert het als actiepunt. Berry vult aan: ‘Dan kunnen ouders dat meenemen naar de behandelend arts of fysiotherapeut.’

Verende rolstoel

Marina ontwikkelt samen met revalidatieartsen nu ook een rolstoel voor kinderen en volwassenen met dystonie. Dat is een rolstoel die op vele manieren mee veert. ‘Daar wordt in Engeland ook aan gewerkt’, zegt ze.

Kinderrevalidatiearts

De stichting gaat de Raad van Advies versterken met een kinderrevalidatiearts. Volgens Marina komen daarvoor in aanmerking bijvoorbeeld Agnes Edema uit Groningen (zij ziet veel kinderen met dystonie) of Annemieke Buis (zij behandelt kinderen met cerebrale parese, maar ook met dystonie).

Centrale poli

Voor controles moeten de kinderen naar Groningen. Voor veel kinderen is dit een lange reis die vermoeiend en slecht is. ‘Als jullie diep in mijn hart kijken’, zegt Lex, ‘dan hoop ik dat er gecentraliseerd polikliniek kan worden gedaan.’ Marina gaat zich sterk maken voor een centrale poli. Alle betrokken specialisten uit Groningen komen dan eens per jaar een dag naar bijvoorbeeld Utrecht. Wel moet ze binnen haar eigen ziekenhuis bespreken of het mogelijk is én zal er in Utrecht een locatie gevonden moeten worden in een ziekenhuissetting. De stichting gaat op zoek naar zo’n locatie. Anne noteert het als actiepunt.

Focus op andere ziektes

Hanno Pijl is hoogleraar interne geneeskunde/endocrinologie in het LUMC. Naar zijn mening is de gezondheidszorg verkeerd georganiseerd. De focus ligt op ziektes die een gevolg zijn van leefstijl, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Er moet volgens

hem meer focus komen op preventie. Zo blijft er meer (onderzoeks)financiering over voor ziektes die je niét kunt voorkomen, zoals PKAN.

Leefstijl

Hanno vindt het lastig om te bedenken wat zijn inbreng voor de stichting zou kunnen zijn. 'Dit is bij uitstek een ziekte die niet aan leefstijl is gebonden', zegt hij. 'Maar dat betekent niet dat je niet met voeding of met beweging leefstijl-gerelateerde verbeteringen kunt beïnvloeden. Dus vanuit mijn expertise kan ik zeggen: je moet Joris vooral geen appeltaart en pannenkoeken geven. Aan de andere kant weet ik niet hoezeer je hem daarmee iets ontnemt. Het is echt heel lastig.' Lex zegt dat de kinderen een ongelofelijke hoeveelheid energie omzetten. 'Deze kinderen staan voortdurend aan.'

Ketogeen dieet

Annemieke vraagt of er onderzoek is gedaan naar dystonie en voeding. Hanno zal er naar kijken. Ody weet dat er ooit iets is verschenen over een ketogeen dieet. Daar hadden kinderen met een andere zeldzame ziekte baat bij: de Noordzeeziekte. Annemieke weet dat onlangs iemand in Groningen is gepromoveerd waarbij in het proefschrift ook een opmerking is geplaatst over het effect van een ketogeen dieet bij PKAN. Voor kinderen met PKAN werkt het ketogeen dieet juist averechts, bleek uit dit onderzoek.

Pijnbestrijding

Mischa Simon is anesthesioloog en pijnbestrijder in het LUMC. Hij heeft belangstelling voor palliatieve zorg maar heeft weinig ervaring met kinderen met chronische pijn. 'Dat betekent niet dat ik mij daar niet in kan verdiepen', zegt hij. 'En ik kan verbinding leggen met kinderenanesthesiologen.' Wel zou hij meer willen weten over de pijnklachten van de kinderen, voordat hij contact opneemt. Als het gaat om palliatieve teams denkt hij aan teams uit het Sophia kinderziekenhuis. Lex denkt dat ouders heel blij zijn als ze weten dat hun kind niet hoeft te lijden. Annemieke vraagt: Is er onderzoek gedaan naar het verschil in pijnbeleving bij volwassenen en kinderen?. Mischa antwoordt dat het lastig is om het goed uit te vragen bij een kind. 'Maar er zijn wel tools voor.'

Communicatie

Publiciteit

De publicitaire en communicatieve aspecten rondom PKAN zijn belangrijk. 'Op een beheerste en effectieve manier', zegt Rik Rensen. Hij stelt voor om met de communicatiemensen aan tafel een mediaplan te formuleren. Hij wil goed kijken naar de publiciteitskalender. Wat kunnen we daarmee en voor welke doelgroep en bij welke mediakanalen, zowel de reguliere als de sociale media? Zijn er nog andere interessante momenten voor publiciteit? 29 februari is de jaarlijkse Zeldzame Ziekten Dag. Rik zegt: 'Waarschijnlijk besteedt het jeugdjournaal aandacht daaraan. Wat zou

het mooi zijn om dat uit te werken via PKAN.’ Ook zegt hij: ‘Je moet ervoor zorgen dat je met een sympathieke regelmaat in de publiciteit bent. Landelijk of doelgroepgericht.’ Hij wijst erop dat publiciteit soms een drukmiddel kan zijn. ‘Maar daar moet je heel voorzichtig mee zijn, want soms werkt het als boemerang.’

Documentaire

Bob deelt zijn plannen voor een documentaire over de ‘struggle’ bij de zoektocht naar een medicijn voor een zeldzame stofwisselingsziekte, zoals PKAN. ‘Een positief en hoopgevend verhaal’, zegt hij. ‘We hebben wellicht de oplossing voor een verschrikkelijk monster.’ Als je je in de communicatie concentreert op de ziekte alleen door kinderen in beeld te brengen, dan sluiten mensen zich volgens hem emotioneel af en bereik je het tegenovergestelde van wat je wil. Bovendien ziet hij aan het onderzoeksverhaal een paar heel mooie kanten, zoals het feit dat de farmaceutische industrie buiten de deur wordt gehouden en dat onderzoekers het middel wereldwijd bereikbaar willen maken voor alle kinderen met PKAN. Ody vindt het te vroeg voor zo’n verhaal. ‘We weten nog niet of het werkt.’ Wel vindt ze het belangrijk om met iets positiefs te komen. ‘Positief realistisch’, zegt ze. ‘Kijk bijvoorbeeld hoe we hier zitten en allemaal bereid zijn om met elkaar iets neer te zetten. Van positiviteit krijgen mensen energie.’

Geen valse verwachtingen

Adam laat weten vrij breed verklaard een sterke tegenstander te zijn van nieuws dat positief is zonder een realistische basis. ‘Zeker als het gaat over ziektes’, zegt hij. ‘Ik kan niet genoeg benadrukken hoe schadelijk dat is.’ Iedereen begrijpt dat je geen valse verwachtingen moet wekken. ‘Geen fake nieuws’, zegt Rik.

Struggle op film

Bob zegt: ‘Stel je voor dat het wél zou werken, dan heb je de opnames over die struggle niet. Dat zou ook weer jammer zijn.’ Bovendien wil hij het in de documentaire niet hebben over PKAN ‘as such’, maar in beeld brengen hoe het onderzoek in zijn algemeenheid gaat zijn bij zeldzame stofwisselings- of ijzerstapelingsziekten, waarbij PKAN dan als illustratie wordt gebruikt.

Expertisecentrum

Marina vindt in dat kader ook het expertisecentrum dystonie een reden voor een positief verhaal. Ze zegt: ‘Er is veel kennis, en dan vind je elkaar. Dat zie je bijna nergens. Het leidt tot snelle ontwikkelingen. De trials zijn bijvoorbeeld in korte tijd van de fruitvlieg verder ontwikkeld naar de mens.’

Hoopgevend

Berry ziet eveneens positieve ontwikkelingen. ‘Toen wij in februari 2016 te horen kregen dat Kevin PKAN had, was het een ongeneeslijke ziekte waar helemaal niks voor was. Tegenwoordig is het een ziekte waar heel veel op gebeurt.’ Hij heeft begrepen dat het mogelijk medicijn voor PKAN ook effect kan hebben bij andere NBIA’s. Positief is volgens hem ook dat het bij medicijnontwikkeling doorgaans altijd gaat over big pharma en geld verdienen. Het verhaal bij deze ziekte gaat juist over

wetenschappers die zich inzetten voor een uiterst zeldzame ziekte. Berry: 'Ziektes zó klein, dat big pharma het niet waard vindt om ervoor te strijden. Dat is heel hoopgevend.'

Kosteneffectief

Bob vraagt: Klopt het dat jullie de industrie er buiten willen houden omdat jullie willen dat het medicijn voor alle kinderen op de wereld beschikbaar komt? Ody antwoordt: 'Ja, we willen het kosteneffectief produceren. Dat is ons doel.'

In brokstukjes

Rik vindt het 'een buitengewoon sympathiek verhaal'. Hij stelt zich voor dat de documentairemakers met de onderzoekers samen gaan optrekken en steeds brokstukjes van die reportage maken. Die gaan daarna telkens weer in de kluis. 'Wij gaan het nooit zonder jouw toestemming publiceren', zegt hij tegen Ody. 'En dan nog moet je er drie keer over nadenken.' Annemieke vraagt zich af of geheimhoudingsclausules de zekerheid aan Ody en Marina kunnen geven om mee te willen werken.

Donatie van een vader

Ody denkt dat het begin van de trial een goed moment is om positief naar buiten te treden. 'Dat is al een enorme overwinning', zegt ze. Ze gaat het idee voor een documentaire bespreken met haar collega's. 'Het wordt een mooi verhaal', zegt ze. Ze vertelt over een familie in Amerika met drie kinderen. Bij hun eerste zoon – PKAN was nog niet zo bekend – zag men ijzerstapeling in de hersenen. 'Hij heeft in zijn jeugd blootgestaan aan loodvergiftiging,' luidde de conclusie. Toen kregen ze een tweeling die dezelfde symptomen ontwikkelde. Het bleek PKAN te zijn. Ody: 'De vader is ondernemer, hij bouwt huizen. Samen met de gemeenschap heeft hij een huis gebouwd. De opbrengst hebben ze gedoneerd aan stichting Spoonbill, de stichting van de Amerikaanse groep die onderzoek doet naar PKAN. Bij het UMCG heet het stichting Lepelaar. Wij zijn zusterverenigingen. Mede dankzij die donatie hebben wij het middel kunnen ontwikkelen dat nu wordt getest in Amerika.'

De middag eindigt met het verhaal van Berry over zijn zoon Kevin. Berry vertelt:

'Pas maanden later kun je beginnen aan het pluk-de-dag-verhaal'

'Kevin (13) was altijd een onhandig ventje en hij liep achter in de ontwikkeling', vertelt Berry. 'Hij had een oogziekte, maar we hebben nooit gedacht dat dit een symptoom was van een ziekte waaraan hij in de toekomst zal gaan overlijden. Dat weten we sinds 23 februari 2016. Toen kwam de uitslag van een genetisch onderzoek: Kevin had PKAN. De artsen adviseerden ons de dag te plukken en te genieten van het leven. Er waren geen medicijnen.'

'Na zo'n diagnose beland je als ouder in een volledige depressie. Je bent constant bezig met het eind. Je zoekt op internet alle symptomen, en bereidt je voor op wat er

komen gaat. Pas maanden later kun je beginnen aan het pluk-de-dag-verhaal. We hebben alles gedaan wat maar mogelijk was, uitjes, reizen, heel erg veel.'

'De ziekte verloopt in fases. In goede fases is er weinig aan de hand, en zie je zelfs ontwikkeling. Hij gaat beter kleuren, beter lopen. De periodes zijn lang genoeg om energie uit te halen. En dan volgt een periode – meestal vier tot acht weken – van achteruitgang. Je ziet dan echt een aantal functionaliteiten afnemen. Bij Kevin was dat vooral in zijn benen.'

'Kevin ging op voetballen. Hij raakte amper een bal en struikelde regelmatig. Maar wij vonden dat hij op zijn muil mocht gaan, als hij maar kon leven. Als hij maar een jonge vent kon zijn. Na een volgende periode van verslechtering moest ik hem vasthouden op het veld. We dachten: Géén rolstoel. Want dat is het begin van het eind.'

'De rolstoel kwam er toch en Kevin had een lach van oor tot oor toen hij ermee het schoolplein opreed. Dan realiseer je je als ouder dat je hem te kort hebt gedaan. Dat je iets tegen wil en dank hebt tegengehouden.'

'Als ouder van een PKAN Kind maak je voortdurend steeds opnieuw dezelfde processen door: doorgaan, geforceerd doorgaan, afscheid nemen, rouwen en vervangen. Toen Kevin niet meer kon voetballen, werd hij heel goed in race-runnen. Maar ook dat werd een probleem. En zo gaat het bij alles. Leren fietsen, skelteren leren lezen, spelletjes op de I Pad, tanden poetsen. Afscheid rouw vervangen, afscheid rouw vervangen, heel veel verdriet hebben en weer vervangen'

'Sinds een maand of zeven zit de achteruitgang van Kevin in een stroomversnelling. Er zijn ook geen rustpauzes meer. Dystonie speelt een rol. Hij kan niet meer zelf het eten naar zijn mond brengen, en de I Pad aanraken lukt alleen nog maar met zijn pink. Hij heeft een hoog-laag bed, een wc-stoel, een tillift en er komen mensen thuis om te helpen, terwijl je dat eigenlijk helemaal niet wil.'

'Mijn grootste angst is dat hij pijn heeft, en dat ik die pijn niet kan verlichten. Dus je gaat gesprekken voeren over pijnbestrijding en over levensbeëindiging van je eigen zoon. Ook ben ik voor het eerst naar levensverliesbegeleiding geweest. Hardop zeggen dat je zoon gaat overlijden, je angsten uitspreken, ik ontdekte dat ik het niet kon. Je blijkt dat te moeten leren.'

'Tot op een bepaald moment kunnen artsen je helpen. Maar de laatste zeven maanden niet meer. De dosering van de medicijnen gaat wat omhoog, en er komt hier en daar een medicijn bij. Maar het effect is nihil.'

'Kevin blijft ondanks alles een vrolijke vent. Hij kan goed communiceren en duidelijk maken wat hij wil. Dystonie kan ook in het keel en mondgedeelte plaatsvinden, dat is bij Kevin niet het geval. Hij vindt alles leuk. Onlangs zijn we naar een basketbalwedstrijd van Den Bosch gegaan. In de laatste minuut verloren ze. Kevin

schold de hele zaak bijeen en stond drie dagen lang stijf van de dystonie. Maar hij wilde naar die wedstrijd, dus dan ga je. Zo simpel is het.'

'In zijn hoofd wordt hij volwassen en hij raakt nu in de puberteit. Dat merk je heel goed, wat dat betreft is het net een heel normale jongen. Hij wil zelfstandig worden. Heel zuur is het om te zien dat hij juist steeds afhankelijker wordt. Het is overigens wonderbaarlijk hoe hij ermee omgaat. Nooit geërgerd of gefrustreerd. Hij is niet depressief. Echt een positieve gozer die altijd wil doorgaan.'

'Tot voor kort had ik nog hoop op een studie. Maar de resultaten vielen toch weer tegen. Ik heb nu geen verwachtingen meer. Wel hoop ik dat zijn achteruitgang geen pijn met zich meebrengt en dat hij zich kan blijven uiten. Al weet je dat er een dag komt dat ook dit over is. Je kan je gedachten heel gemakkelijk in de negatieve stand zetten. Dankzij Kevin gebeurt dat niet. Hij is een topgozer. Dus we kijken vooruit.'