

Prof. Dr. R. ten Cate

Er was eens een kind met reuma



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Er was eens een kind met reuma

Oratie uitgesproken door

Prof. Dr. R. ten Cate

bij de aanvaarding van het ambt hoogleraar van de

Leerstoel Kindergeneeskunde,

in het bijzonder ‘Kinderreumatologie’

aan de Universiteit Leiden

op 22 november 2019.



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders,

Ik ga u geen sprookjes vertellen maar ik neem u mee in de ziektegeschiedenis van een jong kind met reuma. Geen sprookje maar wel een happy end.

“Reuma bij een kind? Weten ze het zeker?” Deze vragen worden door familie en vrienden gesteld aan de ouders van één van onze patiëntjes. Zij kwamen 10 jaar geleden met hun dochter Denise na een omweg op onze polikliniek kinderreumatologie. Denise, niet haar echte naam overigens, was op dat moment 16 maanden oud.

Vandaag wil ik stilstaan bij de grote vooruitgang op het gebied van de kinderreumatologie, maar ook bij de uitdagingen die we nog tegenkomen. Ik wil dat doen aan de hand van de ziektegeschiedenis van Denise.

Denise komt bij ons terecht omdat er is vastgesteld dat ze een dikke knie heeft, zo maar, zonder aanleiding. Het is onbekend hoelang dit al bestaat, maar in plaats van gewoon te lopen, wat ze sinds kort vlot deed, schuift ze op haar billen door de kamer.

Zij komt na een traject van 4 maanden, via de huisarts, een orthopedisch chirurg en uiteindelijk een collega kinderarts in ander ziekenhuis, op onze poli kinderreumatologie in het LUMC.

Allemaal deskundige artsen, en toch duurde het zo lang voordat de diagnose jeugdreuma werd overwogen. Denise is niet het enige kind waarbij het zo lang duurt voordat de diagnose jeugdreuma wordt gesteld. Soms wordt de diagnose direct gesteld, soms duurt het meer dan twee jaar.¹ Hoe valt dit te verklaren?

- In de eerste plaats: als huisarts of medisch specialist moet je je er van bewust zijn dat reuma bij jonge kinderen voorkomt! Het moet onder de aandacht zijn gebracht in je opleiding, bij nascholingen of bijvoorbeeld in een oratie.
- Een andere verklaring is dat kinderen zich voortdurend bezeren. 20% Van de kinderen die bij de huisarts komt heeft een klacht van het bewegingsapparaat.² Er zijn ook veel andere verklaringen voor een dikke knie. Bovendien komt er in een huisartsenpraktijk in 40 jaar gemiddeld één keer een kind met jeugdreuma langs. Door deze lage incidentie is jeugdreuma ook geen populair onderwerp voor huisartsen-nascholing. Overigens is jeugdreuma wel één van de meest voorkomende chronische ziekten op de kindereleeftijd.
- Een derde verklaring voor het ‘doctor’s delay’ is dat het lichamelijke onderzoek van een peuter als Denise echt een uitdaging kan zijn. Over het algemeen willen peuters niet aangeraakt worden, laat staan onderzocht door een vreemde. Bovendien hebben ze meestal nog een flinke laag ‘puppyfat’, zodat zwelling van een gewricht moeilijk vast te stellen is. Ook zijn peuters vaak zo lenig dat een eventuele bewegingsbeperking niet snel opvalt.
- Last but not least: helaas zijn niet alle artsen ervan doordrongen dat een terugval in ontwikkelingsfase bij een kind een alarmsymptoom is! Het gegeven: eerst vlot kunnen lopen en dan weer gaan kruipen of billenschuiven is altijd een reden voor verder onderzoek.³

Dames en heren studenten: ik wil daarom stellen dat geen enkele arts haar of zijn diploma mag krijgen voordat zij of hij heeft aangetoond een gedegen onderzoek van het bewegingsapparaat te kunnen verrichten.

Onderwijs en voorlichting zijn dus heel belangrijk!

Gelukkig zijn er al veel initiatieven om onderwijs en voorlichting over jeugdreuma te geven:

- De Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie organiseert al een 2-jaarlijkse nascholing voor kinderartsen en reumatologen en de arts-assistenten, recent nog in Doorwerth. Er is ook een werkboek kinderreumatologie.⁴
- Er is een actieve jeugdreuma vereniging⁵, die voorlichting geeft.
- De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en voor Reumatologie besteden regelmatig aandacht aan jeugdreuma.
- Ook ReumaNederland⁶, voorheen het Reumafonds, brengt reuma bij kinderen onder de aandacht.

4

En toch..... ondanks dit alles, kan het helaas nog steeds lang duren voordat de diagnose jeugdreuma bij een jong kind wordt gesteld.

Ik vertel Denise's ziektegeschiedenis om stil te staan bij een drietal aspecten van jeugdreuma:

1. Toekomstverwachtingen voor het individuele kind.
2. Behandelstrategieën.
3. Alternatieve toediening van medicijnen.

Denise komt dus uiteindelijk bij ons op de poli, waar een kinderreumatoloog haar onderzoekt. Dan blijkt, bij onderzoek van het bewegingsapparaat, dat er geen andere gewrichten gezwollen of beperkt zijn. Spel-observatie door de kinderfysiotherapeut bevestigt dat.

Bij bloedonderzoek zijn er geen aanwijzingen voor een ontsteking, wel wordt een positieve ANF gevonden, een zogenaamde auto-antistof. Deze auto-antistof wordt, zonder dat er andere afwijkingen zijn, ook aangetroffen bij circa 5% van de gezonde kinderen.⁴ Deze auto-antistof is sterk geassocieerd met de kans op een reumatische oogontsteking. Daarover straks meer.

Met de ouders van Denise wordt besproken dat hun dochter jeugdreuma heeft. Eindelijk, na meer dan 4 maanden weten de ouders waarom Denise niet meer wil lopen. Ze zijn een beetje opgelucht, maar direct komen er allerlei vragen bij hen op.

Hun eerste vraag is: hoe ziet de toekomst van onze dochter er uit?

Toekomstverwachtingen voor het individuele kind met reuma

We kunnen de ouders van Denise nog geen antwoord geven op de vraag "hoe ziet de toekomst er uit". Het is nog niet bekend hoe reuma precies ontstaat en we kunnen het beloop van de ziekte op dit moment nog niet voorspellen.

Op basis van de vraag van de ouders: "Hoe ziet de toekomst er uit?" ontstond in 2008 het PROFA-project, dit in samenwerking met Prof. Dr. René Toes (Reumatologie LUMC) en Prof. Dr. Eline Slagboom (Biomedical Data Sciences, LUMC). PROFA is een afkorting voor PROgnostische FActoren, voorspellende factoren. In dit onderzoeksproject wordt gezocht naar minuscule veranderingen in het DNA, ons erfelijkheidsmateriaal.

Ik ga nu de diepte in voor ik terugkeer naar het verhaal van Denise. Het PROFA-project is erop gericht om DNA veranderingen, zogenaamde single nucleotide polymorphisms te gebruiken als voorspellende factor bij kinderen bij wie de diagnose jeugdreuma al is gesteld. Samen met Dr. Marco Schilham van het kinderimmunologie-laboratorium van het Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden en onderzoekers Dr. Helleen Albers en Drs. Tjitske Reinards koppelden we die verande-

ringen in het DNA aan wat er met die kinderen gebeurde: of ze een reumatische oogontsteking hadden of welk kind bijwerkingen had ontwikkeld bij een bepaald geneesmiddel.

Jeugdreuuma kent meerdere soorten - zeven om precies te zijn - en we wilden een zo groot mogelijke groep kinderen met dezelfde soort jeugdreuuma onderzoeken. Ons land bleek te klein om voldoende gegevens van voldoende patiënten te verzamelen. Via contacten binnen de Europese Kinderreumatologievereniging lukte het om samenwerking op te zetten met centra in België (Prof. Dr. Carine Wouters, Leuven), Duitsland (Prof. Dr. Herman Girschick, Würzburg) en Zwitserland (Prof. Dr. Traudel Saurenmann). Zo groeide de PROFA-studie uit tot een internationaal project en konden we gegevens verzamelen van 750 goed vergelijkbare patiënten.

Eerst werd onderzocht welke DNA-veranderingen van belang waren bij het beloop van andere ontstekingsachtige ziekten, zoals de ziekte van Crohn en Multiple Sclerose. Vervolgens werd onderzocht of deze DNA-veranderingen ook voorkwamen bij de kinderen met jeugdreuuma in ons onderzoek. Uiteindelijk werden de DNA-veranderingen gekoppeld aan de klinische gegevens van de kinderen. Zo konden we zien of de gevonden DNA-veranderingen een voorspellende waarde hadden. We vonden bijvoorbeeld een DNA-variant die paste bij een milder beloop van de ziekte jeugdreuuma.⁷ Er bleek ook een DNA-variant geassocieerd met de bijwerkingen van het medicijn Methotrexaat.⁸

Van alle kinderen die mee hebben gedaan aan dit onderzoek hebben we DNA bewaard. Omdat de ouders en kinderen daarvoor toestemming hebben gegeven kunnen we nu op ieder moment nieuwe DNA-veranderingen testen. Vorig jaar nog werd in samenwerking met Prof. Dr. Joke de Boer, kinderoogarts in UMC Utrecht, ook een associatie van een DNA-variant met de reumatische oogontsteking aangetoond.⁹ Deze resultaten hebben nu nog niet direct praktische consequenties voor bijvoorbeeld de keuze welk medicijn een arts

gaat voorschrijven of voor hoe vaak een kind met reuma door de oogarts gezien moet worden. Dit komt ook door het relatief kleine aantal patiënten in de studie, ook al waren het er 750!

Dit aantal patiënten gaan we in 2020 flink vergroten in een nog groter internationaal onderzoekverband tussen alle jeugdreuuma centra in Nederland en Canada. Doel van dit zogenaamde UCAN-CANDU-project (Prof. Dr. Rae Yeung, kinderreumatoloog in Toronto en Prof. Dr. Nico Wulffraat, kinderreumatoloog in het UMC Utrecht) is het doorgronden van de biologische basis van de klinische verschillen tussen de zeven soorten jeugdreuuma. Wij gaan daartoe onze DNA-monsters en de database delen, zodat we in de nabije toekomst betrouwbaardere uitspraken kunnen doen.

Dit UCAN CANDU-project is veelbelovend! Verheugend is ook dat het ons lukt om, in het belang van onze patiënten, samen te werken in plaats van met elkaar te wedijveren. In de toekomst zal het mogelijk zijn om bij een kind met jeugdreuuma DNA-onderzoek te doen bij het eerste bezoek op de polikliniek. Waarna het kind aan de hand van die DNA-varianten adviezen op maat krijgt: personalised medicine.¹⁰ Ik denk dan aan:

- Keuze van behandelstrategie: wanneer wordt de behandeling gestart.
- Keuze van het antireuma-middel, te weten dát middel waarvan maximaal resultaat met zo weinig mogelijk bijwerkingen te verwachten zijn.
- Advies over hoe lang de gewrichtsontsteking inactief moet zijn voordat de medicijnen weer kunnen worden afgebouwd.
- Advies over hoe vaak het kind op controle moet komen bij andere specialisten, zoals de oogarts en de kaakpoli: oogontsteking en kaakontsteking komen vaak voor bij jeugdreuuma.

Behandelstrategieën: hoe gaan we Denise's dikke knie behandelen?

We werken met behandelalgoritmes. Voor iedere vorm van jeugdreuma is er zo'n algoritme.

Denise krijgt antireumamiddel A in de vorm van tabletten. Het duurt zeker 6 weken voordat het effect beoordeeld kan worden. Als het effect onvoldoende is, kan de dosering verhoogd worden. Er wordt afgewacht of dit wel tot een goed resultaat leidt. Het antireumamiddel kan ook per injectie toegediend worden, in plaats van per tabletje. Ondertussen houdt de arts scherp in de gaten of er bijwerkingen ontstaan. Bij onvoldoende effect of bijwerkingen wordt antireumamiddel B voorgeschreven, enz. Als laatste kan de arts één van de modernste antireumamiddelen voorschrijven: een zogenaamd biological¹¹, waarover zo meer.

6 *Bij Denise beginnen we met Nerofen-drink, een ontstekingsremmend medicijn. Helaas blijkt het na enkele weken niet voldoende te helpen. De zwelling van de knie blijft, wel gaat ze voorzichtig weer wat meer lopen.*

Hierna wordt een kniepunctie verricht, waarbij langwerkend prednison in de knie wordt gespoten.

Na die lokale behandeling van de knie gaat het beter met Denise. Maar na enkele weken is dezelfde knie weer dik en warm en kan ze haar been bovendien niet helemaal meer strekken. Ook de andere knie blijkt dan gezwollen, en een elleboog.

Denise gaat nu ook meer mank lopen en komt 's morgens maar moeilijk op gang. Ze heeft een kort lontje en doet weer een midnachtslaapje.

Een langwerkend anti-reumamiddel wordt aan de behandeling toegevoegd.

Voor je het weet ben je met zo'n behandelalgoritme een jaar verder. En als we iets geleerd hebben, is het, dat vertraging tot schade leidt! Vertraging leidt tot schade aan de gewrichten¹² en vertraging leidt tot schade aan de ogen¹³. Kortom vertraging dient te worden vermeden!

Hier trek ik de parallel met een brand, je blust direct uit alle macht en accepteert niet dat het blijft smeulen. Het modernste blusmiddel is dan de biological.

Maar als vertraging zo schadelijk is en het doorsmeulen van de ontsteking, waarom dan niet direct beginnen met een biological, vóór de andere middelen?

Biologicals, biologische medicijnen, vormen de nieuwste generatie geneesmiddelen gericht tegen ontsteking. Ze worden gemaakt van eiwitten van levende organismen. De biologicals schakelen heel specifiek bepaalde ontstekingsstoffen uit, welke door ontregeling van het afweersysteem worden geproduceerd. Zo beïnvloeden biologicals ziekteprocessen als reuma, darmontstekingen en tumoren.

Dus: zou het niet het beste zijn voor een kind met reuma om direct te beginnen met een biological? Die vraag wilden we onderzoeken. Samen met collega Dr. Renée Allaart van de afdeling reumatologie in het LUMC hebben we in 2009 de BeSt for Kids-studie opgezet. BeSt staat voor behandelstrategie. Uit een vergelijkbare studie bij volwassenen met reuma¹⁴ wisten we al dat het combineren van antireumamiddelen, vooral de combinatie van klassieke medicijnen met een biological tot een beter resultaat leidt dan de tot nu toe gebruikte behandelprogramma's. Maar wat ook duidelijk bleek is dat het helpt om de patiënt heel strak, op vaste tijdstippen te controleren, 'tight control'. Hierbij wordt geen genoegen genomen met alleen verbetering, nee, het streven is, en moet blijven: doorbehandelen tot de gewrichtsontsteking weg is! Bij iedere controle moet je je bewust zijn: er mag geen ziekte-activiteit te vinden zijn! 'Zero tolerance' beleid. De brand moet geblust! Onze fysiotherapeuten Dr. Peter Bekkering en Charlotte Bakker, die de patiënten scoorden, wisten niet in welke behandelarm de kinderen zaten.

De BeSt for Kids is de eerste studie waarin, afwijkend van het oude behandelalgoritme, een biological werd voorgeschreven voor behandeling van kinderen met jeugdreuma die nog niet

met langwerkende anti-reumamiddelen waren behandeld. Dr. Petra Hissink Muller die in oktober op de BeSt-for-Kids is gepromoveerd, heeft de studie verricht.¹⁵⁻¹⁶ Het protocol werd voorbereid en geschreven door Dr. Danielle Brinkman (Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden), Dr. Lisette van Suijlekom (ErasmusMC, Rotterdam) en Dr. Marion van Rossum (Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam).

Kort samengevat: wanneer ouders en kind mee wilden doen aan BeSt-for-Kids waren er drie behandelstrategieën waartussen door middel van loting werd vastgesteld welke behandeling het kind kreeg.

- Behandelstrategie één was: starten met één langwerkend antireumamiddel.
- De tweede behandelstrategie was een combinatie van 6 weken prednison met langere tijd Methotrexaat.
- De derde behandelstrategie: direct een biological, Enbrel met Methotrexaat.

Samengevat waren de conclusies uit de BeSt-for-Kids-studie:

- Ook in kinderen leiden combinatie-behandelingen tot een beter resultaat, waarbij in de beginfase het direct starten met een biological licht voorop gaat.
- Net als bij volwassenen met reuma, werd bij kinderen met jeugdreuma het belang aangetoond van 'zero tolerance'.
- Het bleek haalbaar om de medicijnen af te bouwen en te stoppen als de gewrichtsontsteking rustig was geworden.
- Enkele opvlammingen die daarna werden gezien waren mild en konden snel weer onder controle gebracht worden na herstarten van de medicijnen.

Maar goed... als we dankzij deze studies in volwassenen en kinderen weten dat combinaties van meerdere middelen tot een beter resultaat leiden dan behandelen met één antireumamiddel tegelijk, waarom zouden we die combinatie-aanpak dan niet verder onderzoeken? Uiteraard ook met een 'zero tolerance' beleid en strakke controles. Zo zouden we, wellicht, het gebruik van een biological (een kostbaar medicijn) kunnen uitstellen of zelfs kunnen voorkomen. Bijkomend voordeel is dat er minder geprikt hoeft te worden, aangezien de meeste biologicals per injectie of infuus gegeven worden.

Al tijdens de Best-for-Kids ontstond in 2014 het idee voor een nieuwe studie: de CHAMP (CHildren with Arthritis: Mono-versus Polytherapy). Uit een Rotterdamse studie bij volwassenen met reuma¹⁷ was gebleken dat behandeling met meerdere antireumamiddelen tegelijk, goed werkte. Bovendien waren er, tegen de verwachting in, weinig bijwerkingen.

In de CHAMP-studie worden twee behandelstrategieën met elkaar vergeleken:

- Start van behandeling met één middel: Methotrexaat; of
- Start met meerdere antireumamiddelen tegelijk.

Momenteel loopt deze studie nog met onderzoekers Dr. Leontien van der Aa, Dr. Petra Hissink Muller en Pirooska de Boer, jeugdreumaverpleegkundige. Meerdere centra in Nederland participeren. Dr. Ruud Verstegen was nauw betrokken bij het schrijven van het protocol.

In de beide behandelstrategie-studies: Best-for-Kids en CHAMP is met tussenpozen van drie maanden bloed afgenomen bij de kinderen. Hiermee kunnen we in de toekomst verder onderzoek doen, net zoals in het UCAN CANDU-project.

Natuurlijk zijn we heel benieuwd hoe de lange termijn resultaten zullen zijn van de vroege en krachtige behandeling. De

kinderen die aan de Best-for-Kids en de CHAMP meedoen zullen na verloop van tijd opnieuw opgeroepen worden om te kijken hoe het met hen gegaan is na afloop van de studies.

We keren terug naar Denise.

Zoals gezegd: ze is toe aan een langwerkend antireumamiddel. Volgens het behandel-algoritme, op basis waarvan je een keuze maakt, kiezen we voor het antireumamiddel Methotrexaat. Denise is nog geen twee jaar en onder de leeftijdsgrens om mee te doen aan één van de behandelstrategiestudies.

Methotrexaat, nog steeds de gouden standaard in de reumatologie, is beschikbaar in tabletten of injecties. Bij Denise lukt het slikken van de tabletjes niet, ook al is dat maar één keer per week. Het drinken van Methotrexaat injectievloeistof lukt wel. De vloeistof is een gele substantie waardoor sommige kinderen een aversie krijgen tegen de kleur geel, die ze associëren met misselijkheid. Veel kinderen worden misselijk van dit medicijn. Kinderpsychologische behandeling is soms nodig om de gele kleur via EMDR-oefeningen weer te los te koppelen van het misselijke gevoel bij de kleur geel.

Bij Denise zijn er gelukkig geen bijwerkingen van de Methotrexaat, maar de inname blijft een wekelijks drama in het gezin. Er is veel fantasie nodig om de medicatie bij Denise binnen te krijgen.

Na enkele weken gaat het wel vrij goed met de gewrichten. Ze gaat steeds beter lopen en kan haar been weer volledig strekken. Ze komt elke drie maanden op controle bij de kinderreumatologie en dat betekent ook bloedafname, een terugkerend verdriet. Dan wordt bij routine onderzoek door de oogarts, een half jaar later, een dubbelzijdige reumatische oogontsteking vastgesteld.

Alle kinderen met jeugdreuma worden gescreend op zo'n oogontsteking. Niet altijd met volledige medewerking van het kind, maar het vaststellen van zo'n reumatische oogontsteking is van groot belang! Langdurige ontstekingsactiviteit kan ook

in het oog tot schade leiden, en uiteindelijk zelfs tot blindheid.¹³ Bij sommige kinderen blijkt de oogontsteking uiteindelijk veel hardnekkiger dan de gewrichtsontsteking.

Mogelijk geldt ook voor een hardnekkige oogontsteking dat vroege en krachtige behandeling, bijvoorbeeld direct een biological, beter zou zijn en dat dit oogdruppelen overbodig zou kunnen maken. Er zijn onderzoeken die hiervoor aanwijzingen laten zien.¹⁸

Grofweg een derde van alle kinderen met jeugdreuma krijgt zo'n oogontsteking. Deze eventuele ontsteking kan alleen worden vastgesteld door de oogarts. We noemen het 'silent uveitis'. Routinematige screening van alle kinderen met jeugdreuma is daarom nodig.

Bij hardnekkige oogontsteking is het huidige beleid om naast oogdruppels, krachtiger te behandelen. Inzetten van een langwerkend middel met daarna een biological.¹⁹ Dit zijn dezelfde middelen die ook voor de behandeling van de gewrichtsontsteking worden ingezet.

In het LUMC prijzen wij ons gelukkig met de korte lijnen met onze collega's van de oogheelkunde, Dr. Irene Notting en Drs. Annelie Tan, die onder leiding van Prof. Dr. Nicoline Schalijs, het kinder-uveitis-spreekuur doen. We kunnen snel schakelen qua behandeling.

Zoals gezegd: de oogarts heeft een oogontsteking vastgesteld bij Denise. Het behandel-voorschrift luidt: meerdere keren per dag druppelen met 2 soorten oogdruppels. Dit oogdruppelen leidt tot hevig protest van Denise, waardoor de druppels vaak niet op de juiste plaats terecht komen. Uiteindelijk wordt de thuiszorg ingeschakeld om twee maal per dag te komen druppelen. Maar er treedt niet of nauwelijks verbetering op: de oogontsteking blijft actief.

In overleg met de oogarts besluiten we de dosering Methotrexaat te verhogen, maar dan komen er wel bijwerkingen, in de vorm

van leverfunctiestoornissen, vastgesteld bij bloedonderzoek. Het toedienen per onderhuidse injectie leidt niet tot verbetering van de leverwaarden.

Het starten van een biological bij Denise wordt overwogen.

Eerder noemde ik de biologicals, nu iets meer over deze medicijnen

In 1999 kwamen de eerste biologicals op de markt voor jeugd-reuma. Eerst werden ze geregistreerd voor gebruik bij volwassen patiënten met reuma. Eén van de eerste biologicals, die op de markt kwam was Enbrel, gericht tegen de ontstekingsstof TNF-alpha. De afkorting TNF staat voor tumor-necrose factor. Inmiddels zijn er veel verschillende biologicals, elk met hun eigen aangrijpingspunt in het afweersysteem. De komst van de biologicals heeft de behandeling van kinderen met reuma ingrijpend veranderd:

zelden zie je nu nog een kind met jeugdreuma in een rolstoel in de wachtkamer! Wat een verbetering! Nu zijn deze kinderen actief en moeten we hen van de springkussens in de wachtkamer mee zien te krijgen naar onze spreekkamer.

Een hele ingrijpende behandeling als beenmergtransplantatie²⁰, wat we een periode als uiterste redmiddel hebben toegepast, onderzoek van Dr. Danielle Brinkman (Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden), is niet meer aan de orde sinds de biologicals!

Biologicals waren een volledige nieuwe categorie medicijnen. Collega Dr. Lisette van Suijlekom (ErasmusMC, Rotterdam) verwierf een grote subsidie van het ministerie van Volksgezondheid (VWS) om de verstrekking en bewaking van de biological Enbrel aan kinderen landelijk te coördineren. In de beginperiode, rond 2000, moest de indicatie voor het geven van een biological voor ieder individueel kind beoordeeld worden door een speciale commissie. Enbrel was nog maar beperkt leverbaar en het was kostbaar.

De eis van het ministerie was om aan de hand van metingen en vragenlijsten, aan te tonen dat het middel effectief was. Om de landelijke data vast te leggen werd het ABC-register opgericht (Arthritis and Biologicals in Children). Naast effectiviteit was veiligheid een belangrijk aspect. Bijvoorbeeld: kregen de kinderen door een biological niet vaker andere ziekten, bijvoorbeeld tumoren? De naam tumor-necrose-factor doet zoiets vermoeden. Het ABC-register leverde een schat aan data op die geleid heeft tot enkele proefschriften.²¹⁻²³ Inmiddels zijn er meerdere databases, ook internationaal, om effectiviteit en complicaties van biologicals te registreren.

De eerste jaren na het beschikbaar komen van Enbrel werden vooral dié kinderen behandeld die, ondanks alle behandelopgingen, actieve gewrichtsontsteking hielden. Bij een groot deel van hen bleek het middel goed te werken. Helaas was de ontsteking bij veel kinderen toen al zo lang aanwezig dat er schade was ontstaan.

Schade werd vooral gezien bij kinderen met de systemische vorm van jeugdreuma, een aandoening die gepaard gaat met koorts en vlekjes naast de gewrichtsontsteking. Bij een aantal van deze kinderen bleek het nodig om kunstheupen te plaatsen door uitgebreide schade aan de heupgewrichten.

Door een nieuwe heup te plaatsen, soms zelfs twee, hebben deze patiënten een enorme verbetering van kwaliteit van leven gekregen. Geen geringe beslissing voor het team van collega's Dr. Huub van der Heide en Drs. Dagmar Kempink onder leiding van Prof. Dr. Rob Nelissen (orthopedie, LUMC) om over te gaan tot het plaatsen van een kunstheup bij een kind. Immers bij vrijwel alle patiënten die een kunstheup krijgen, moet na ongeveer 15 jaar een heroperatie plaatsvinden. Je wacht dus liefst zo lang mogelijk.

Tegenwoordig worden biologicals steeds vaker in een eerder stadium van de behandeling voorgeschreven. De BeSt-for-Kids-studie heeft zeker bijgedragen aan het verbeteren van

de behandel algoritmes.²⁴ Aan de hand van verder onderzoek kunnen biologicals in de toekomst op basis van gevalideerde criteria op het juiste tijdstip aan de individuele patiënt gegeven worden. En er worden steeds nieuwe medicijnen ontwikkeld: nu ook zogenaamde JAK-remmers, hiervan zijn nog geen data bij kinderen. Te verwachten is dat in de nabije toekomst diverse medicijnen op maat met elkaar gecombineerd gaan worden.

We keren weer terug naar Denise, die naast haar gewrichtsontsteking inmiddels ook een reumatische oogontsteking heeft gekregen die niet verbetert op oogdruppels en Methotrexaat.

Onze jeugdreumaverpleegkundige Piroška de Boer heeft inmiddels al vele gesprekken met de ouders gevoerd. Tegenwoordig betrekken we ouders en kinderen boven de 12 jaar bij beslissingen over behandelingen. Dit is natuurlijk alleen zinvol als van de diverse opties duidelijk is wat de voor- en nadelen kunnen zijn. Op basis daarvan wordt uiteindelijk samen een beslissing genomen: ‘shared decision making’. In het geval van Denise is er geen alternatief voor een biological, de ouders zien dat ook in.

De thuiszorg gaat ook de 2-wekelijkse injectie met het biological Humira toedienen.

De ouders hebben het moeilijk: bij ieder bezoek aan het ziekenhuis wacht er meer negatief nieuws en hun kind verzet zich uit alle macht tegen bloedafnames, oogdruppelen en injecties. Hoewel zij in een eerdere fase zeiden er niet aan toe te zijn, gaan zij nu contact zoeken met lotgenoten via de jeugdreuma-vereniging. Dit is een actieve organisatie die fungeert als vraagbaak, voorlichtingsdagen biedt en uitjes voor de gezinnen met een kind met reuma.

Na het starten van het biological breekt er een rustiger fase aan voor Denise en haar ouders. Binnen enkele weken is er een positief effect: de oogontsteking is niet meer actief. Er hoeft minder vaak gedruppeld te worden en uiteindelijk kan het oogdruppelen stoppen. Er is inmiddels ook geen gewrichtsontsteking meer.

De injecties met het biological Humira om de week blijven echter een probleem. De ouders vragen zich af: is er geen andere toedieningswijze van het biological mogelijk?

Alternatieve toedieningswijze van medicatie.

Door de vorm en samenstelling van de meeste biologicals die nu beschikbaar zijn, is toediening per injectie of infuus de enige manier die ‘goedgekeurd’ is. Het gaat om wekelijkse- of tweewekelijkse injecties, maar bij de systemische vorm van jeugdreuma gaat het zelfs om dagelijkse injecties. Het moeten prikken is een steeds terugkerend onderwerp bij de polikliniek-bezoeken en incidenteel zelfs een reden om te stoppen.²⁵

Op een dag las ik in het blad ‘de Ingenieur’ over het fenomeen micronealdjes-technologie. Binnen het Leids Academisch Centrum voor Geneesmiddelenonderzoek (LACDR) werken Prof. Dr. Joke Bouwstra en Dr. Koen van der Maaden al vele jaren aan de microneald-technologie. Hierbij worden vloeistoffen niet subcutaan, dat wil zeggen niet onder de huid toegediend met een injectienaald, maar in de huid, met behulp van micronealdjes

Deze nauwelijks met het oog zichtbare naaldjes worden gemaakt met behulp van nanotechnologie. Bij de tot nu toe onderzochte middelen is deze wijze van toediening pijnloos. Dat komt doordat de micronealdjes geen contact maken met de pijnzenuwen, die dieper in de huid liggen. Er bestonden al positieve ervaringen met het toedienen van vaccins met micronealdjes.²⁶ De vraag was of het toedienen van biologicals met behulp van micronealdjes bij kinderen met jeugdreuma een alternatief zou zijn voor de pijnlijke onderhuidse injecties.

De eerste fase van de studie werd in 2017 en 2018 verricht door Drs. Justin Jacobse samen met Dr. Lenneke Schrier onder leiding van Dr. Robert Rissman en Prof. Dr. Koos Burggraaf samen met het Center for Human Drug Research (CHDR) en het LACDR. Het project werd mogelijk gemaakt door een

donatie van de Vriendenloterij via ReumaNederland. In eerste instantie werd het gebruik van micronealdjes onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Dit onderzoek werd recent afgerond. De statistische analyse van de onderzoeksresultaten vindt momenteel plaats.

Bij 24 volwassen vrijwilligers werden de twee injectie-methoden met elkaar vergeleken: onder de huid en in de huid, waarbij zowel biological als placebo werden getest.

De eerste fase van het onderzoek toonde aan dat:

- de toediening met micronealdjes veilig is,
- het goed wordt verdragen,
- het gebruik van de micronealdjes leidt tot vergelijkbare bloedspiegels in vergelijking met de onderhuidse injecties.

En

....wat we niet verwacht hadden, is dat als micronealdjes worden gebruikt, de biological eerder in het bloed te meten is en een hogere piekwaarde vertoont in vergelijking met onderhuidse injecties. Dit zou er op kunnen wijzen dat een kleinere hoeveelheid biological gebruikt kan worden.

Wel werd duidelijk dat het volume dat toegediend wordt met de micronealdjes toch wat druk geeft op de zenuwen door het bultje dat ontstaat, de zogenaamd 'bleb'. Goed.....in dit project werden natuurlijk hoeveelheden biologicals gebruikt zoals die bij volwassenen worden toegepast. De dosering bij kinderen is lager, dus het volume dat ingespoten wordt kleiner. Bovendien hebben kinderen een meer elastische huid, waardoor de vloeistof mogelijk meer oppervlakkig kan blijven en minder druk op de pijnzenuwen geeft. Genoeg argumenten voor een vervolgstudie!

In de tweede fase van de studie, in 2020, wordt door onderzoeker Drs. Wouter ten Voorde van het Center for Human Drug Research onderzocht of kleinere hoeveelheden vloeistof tot lagere pijnwaarden leiden bij jong volwassenen met reuma.

De tussenstap om jong volwassenen met reuma te onderzoeken is nodig omdat pijnbeleving bij patiënten met een chronische ontsteking zoals reuma anders is dan bij gezonde proefpersonen. Zoals gezegd speelt de elasticiteit van de huid een rol. Hoe ouder de proefpersoon hoe stugger de huid. Na afronding van de tweede fase gaan we het project uitrollen bij kinderen met jeugdreuma.

Dan kan er bij Denise, en alle andere kinderen met jeugdreuma, hopelijk pijnvrij geprikt worden. Trouwensvolwassenen met reuma vinden het prikken vaak net zo vervelend als kinderen met reuma.

Tot zover over een mogelijk alternatieve toediening van medicijnen.

Enkele belangrijke samenwerkingsverbanden waar kinderen met jeugdreuma, zoals Denise, van profiteren:

- A) Allereerst de samenwerking met het Centrum for Human Drug Research onder leiding van Prof. Dr. Koos Burggraaf en Prof. Dr. Adam Cohen: naast het micronealdjes-onderzoek onder leiding van Dr. Robert Rissman wordt hier eveneens gewerkt aan de ontwikkeling van veelbelovende E-health toepassingen. Ook werd in het CHDR aangetoond dat het meten van de hoeveelheid aanwezige medicijnen in speeksel of urine bij een kind tot de mogelijkheden behoort.²⁷ Ik voorzie dat het mogelijk wordt dat ouders thuis ontstekingsactiviteit gaan bepalen, bijvoorbeeld door de toegenomen warmte door ontsteking in het gewricht te meten met behulp van een infrarood-sensor op hun telefoon. Wellicht zijn in de toekomst ontstekingsindicatoren

ook in urine of speeksel aantoonbaar.

- B) Samenwerkingen binnen het LUMC: de behandeling van een kind met een reumatische ziekte zoals Denise heeft raakvlakken met vele andere specialismen. De intensieve samenwerking met de oogheelkunde noemde ik al. Enkele belangrijke andere samenwerkingen wil ik graag noemen:
- Natuurlijk de samenwerking met de ‘volwassen reumatologie’ onder leiding van Prof. Dr. Tom Huizinga. Samen leveren we zorg voor reumapatiënten van de wieg tot het graf!
 - Het wekelijks overleg met immunologie/infectieziekten en klinische genetika. Het team bestaat uit Prof. Dr. Arjan Lankester, Dr. Robbert Bredius, Dr. Mirjam van den Burg, Dr. Marco Schilham, Dr. Gijs van Santen en Dr. Hetty Jolink. Het tussendoor laagdrempelig advies vragen over en weer vindt al vele jaren plaats.
 - Het maandelijks combinatiespreekuur met de orthopeed Drs. Dagmar Kempink is een zeer gewaardeerd opleidingsmoment
 - Net als de intensieve samenwerking met Dr. Natasha Appelman en Dr. Liesbeth Winter het centrum voor Botkwaliteit Leiden.
 - De samenwerking met de kaakpoli. Net als de ogen worden ook de kaakgewrichten van kinderen met reuma routinematig onderzocht (Drs. Miranda van Wetselaar). De kaak kan het enige gewricht zijn dat bij jeugdreuma ontsteekt.²⁸ De samenwerking met de kaakheelkunde onder leiding van Prof. Dr. Richard van Merckesteijn, afdeling kaakheelkunde, is dan ook van groot belang.

- C) Buiten het LUMC zijn er ook diverse samenwerkingsverbanden, waar kinderen als Denise indirect van profiteren:
- Eén ervan is de Kinderreumatologie Randstad Samenwerking (KRANS), een praktische samenwerking tussen Amsterdam, Leiden en Rotterdam. KRANS is een Leids initiatief om de kinderreumatologie in de Randstad van Texel tot Terneuzen qua uitvoering te integreren: opleiding, diensten, research etc. Er bestaat intensieve samenwerking met de collega's Dr. Sylvia Kamphuis en Dr. Philomine van Pelt uit het ErasmusMC en met de collega's Dr. Merlijn van den berg en Drs. Dienneke Schonenberg uit het Amsterdam UMC. We zijn al heel ver, met duidelijke toegevoegde waarde ook voor de patiënten, zoals bijvoorbeeld een aparte systeemziektepoli, reuma-orthopedie en zeldzame botziekten.
 - De kinderreumatologen werkzaam in één van de academische centra in ons land komen enkele malen per jaar bijeen om projecten als UCAN CANDU met elkaar te bespreken. Het is mijn vaste overtuiging dat we alleen door samenwerking een stap verder kunnen zetten om de kwaliteit van leven van kinderen met een reumatische ziekte te verbeteren. Ik ben blij dat veel van mijn collega's er net zo over denken.
- D) De al eerder genoemde de Jeugdreuma Vereniging, die momenteel onderzoekt wat patiënten zelf onderzocht willen hebben over hun ziekte. Er rollen interessante antwoorden uit. Want wat kinderen en hun ouders willen weten is vaak iets anders dan waar wij in de wetenschap mee bezig zijn. In hun dagelijks leven spelen zaken een grote rol als: moeheid, injecties en bloedafnames.

We moeten goed luisteren naar onze patiënten en hun ouders. Samen kunnen we de toekomst vormgeven!

De **take-home-messages** van vandaag zijn:

- dat er meer aandacht aan jeugdreuma moet worden geschonken in de media en in de opleiding tot kinderarts en orthooped.
- dat onderzoek van het bewegingsapparaat een must is in de opleiding geneeskunde.
- dat we moeten blijven onderwijzen en voorlichten over reuma bij kinderen: *éducation permanente*.
- dat strak controleren op vaste tijdstippen van groot belang is en dat er 'zero tolerance' is ten aanzien van 'ontsteking'.
- dat we vroeg en krachtig moeten behandelen om schade te voorkomen!

En nu over het happy end:

Met Denise, nu 13 jaar, gaat het nu gelukkig goed. Met de ingestelde behandeling leidt zij een vrijwel normaal leven. Ze kan aan alles meedoen. Regelmatig krijg ik op het spreekuur enthousiaste verhalen te horen en filmpjes en foto's te zien van haar grote passie 'ballet'.

Het enige wat anders is, zijn de medicijnen die ze gebruikt: om de week zo'n nare injectie in haar bovenbeen en de controle-bezoeken aan het ziekenhuis met het onvermijdelijke bloedprikken.

Hoe anders zou de ziektegeschiedenis van Denise 20 jaar geleden verlopen zijn. Kortgeleden nog hoorde ik het verhaal van een patiënte op de polikliniekbespreking van de volwassen reu-

matologie: het betrof een jonge vrouw met jeugdreuma – want ook al ben je 80, het blijft jeugdreuma heten als het voor je 18^e jaar begonnen is. Deze vrouw was aan één oog blind, en had recent een nieuwe knie gekregen door de schade van de niet te stuiten gewichtontsteking. Met een schok realiseerde ik me bij het horen van haar naam dat ik die vrouw, dat meisje jaren onder controle had. En dat het me niet lukte om haar reuma en oogontsteking onder controle te krijgen met de toenmalige optimale behandeling.²⁹ Een ziektegeschiedenis van vóór het biological-tijdperk!

En dan een blik in de toekomst: over 20 jaar weten we welk kind het risico loopt om een ziekte als jeugdreuma te ontwikkelen en grijpen we in, voordat de eerste ziekteverschijnselen zich manifesteren. Het risico kan bepaald worden door gegevens verkregen bij de hielprik.

Ik keer terug naar het begin van deze rede: Er was eens ...een kind met reuma. Reuma bij een kind? Jazeker! Maar met een ander perspectief. Er is al veel bereikt. Van grof geschut naar precisie behandeling en het einde daarvan is nog niet in zicht!

Kinderen als Denise blijven mij motiveren in de zoektocht naar hoe jeugdreuma ontstaat. Zij motiveren mij als dokter om de optimale behandeling op het juiste tijdstip in te stellen.

En de vragen die de ouders en soms het kind zelf stellen houden mij als wetenschapper bezig in een wereld waarin het steeds moeilijker wordt om onderzoeksgeld te verwerven omdat zoveel onderzoekers vissen in dezelfde vijver.

Kinderreumatologie is een fascinerend vakgebied, enerzijds het bewegingsapparaat en anderzijds de immunologie, een vak aan het front van de medische ontwikkelingen. Ik dank mijn inspirator en opleider hooggeleerde Cats, die mij uitdaagde me om voor de kinderreumatologie te gaan. Ik heb er geen moment spijt van!

Ik dank hier

- allen die aan mijn benoeming hebben bijgedragen
- de Universiteit voor de erkenning van het vakgebied kinderreumatologie
- mijn opleider en inspirator, professor Cats, voor mijn opleiding kinderreumatologie, zoals die door hem is vormgegeven. Na de opleiding kindergeneeskunde kwam ik op de afdeling reumatologie te werken, met vaste dagen in de reumakliniek Solemio in Noordwijk en het Reuma-lab. In 1981 ging ik op zijn voorspraak een jaar werken bij Barbara Ansell, de moeder van de kinderreumatologie, in Londen en Taplow,
- afdelingshoofd Prof. Dr. Edmond Rings voor zijn steun en zijn visie dat het vakgebied kinderreumatologie voor het WAKZ een speerpunt is en een leerstoel verdient
- alle verwijzers, huisartsen en medische specialisten
- alle studenten, onderzoekers en promovendi voor hun bijdragen
- alle analisten van het kinder-immunologielaboratorium
- de medewerkers van het trial-bureau
- de medewerkers van het stafsecretariaat
- alle medewerkers van de polikliniek: doktersassistenten, verpleegkundigen en medewerkers van het secretariaat
- de verpleegkundigen van de verpleegafdelingen en in het bijzonder de verpleegkundigen van de dagbehandeling
- onze jeugdreuma-verpleegkundige Pirooska de Boer
- de fysiotherapeuten
- de opname-coördinatoren
- alle ouders en kinderen voor het in mij gestelde vertrouwen
- al mijn collega's, maar in het bijzonder mijn naaste collega's Petra Hissink Muller en Danielle Brinkman voor alle steun en gezelligheid, never a dull moment
- mijn ouders, die mij altijd hebben gestimuleerd, evenals mijn broer en zus
- en mijn kinderen, bonuskinderen en hun partners, en vooral mijn Maarten voor hun onvoorwaardelijke liefde

Ik heb gezegd

Referenties

1. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 28;12(1):43.
2. ten Cate R, Lankester AC, van der Straaten PJ, van Suijlekom-Smit LW, Wit JM. A flow diagram for the diagnosis of acute, non-traumatic joint complaints during childhood, retrospectively applied to 115 children. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146(26):1222-1226.
3. Ulhaq, I. Quick evaluation of a limping child. *J of Fam Health* 2015;25(5):16-18
4. *Werkboek kinderreumatologie 2014 (3e editie)* ISBN 978 90 8659 680 5.
5. Website www.jeugdremumvereniging.nl
6. Website www.reumanederland.nl
7. Albers HM, Reinards THCM, Brinkman DMC, Rossum MAJ, Kamphuis SSM, Hoppenreijns PAH, Girschick HJ, Wouters C, Saurenman RK, Bakker E, Verduijn W, Slagboom MP, Huizinga TWJ, Toes REM, Houwing-Duistermaat JJ, ten Cate R, Schilham MW. Genetic variation in VTCN1 (B7-H4) is associated with course of disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1198-201.
8. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS, Girschick HJ, Wouters C, Schilham MW, le Cessie S, Huizinga TW, Ten Cate R, Guchelaar HJ. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):46-51.
9. Haasnoot A, Schilham M, Kamphuis S, Hissink Muller P, Heiligenhaus A, Foell D, Minden K, Ophoff R, Radstake T, Den Hollander A, Reinards T, Hiddingh S, Schlij-Delfos N, Hoppenreijns E, van Rossum M, Wouters C, Saurenmann R, Wulffraat N, Ten Cate R, de Boer J, Pulit S, Kuijper J. Identification of an amino acid motif in HLA-DR 1 distinguishes patients with uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70(7):1155-1165.
10. Wallace, C. The Future of Treatment for Juvenile Idiopathic Arthritis: Personalized Medicine & Biologic Definition of Disease. *Medscape* 5/6/2014.
11. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 011;63(4):465-82.
12. James, R and Allen, R. Juvenile Idiopathic Arthritis: early recognition improves outcomes. *Medicin Today* 2015;16(1): 20-25.
13. Constantin T, Foeldvari I, Anton J et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative *Ann Rheum Dis* 2018;77:1107-1117.
14. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roodman HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendaal JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3381-90.
15. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, Kuijpers TW, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW, van den Berg JM, Allaart CF, Ten Cate R. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Feb 6;15(1):11.
16. Hissink Muller P, Brinkman DMC, Schonenberg-Meineima D, van den Bosch WB, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, Bekkering PW, Kuijpers TW, Van Rossum M, van Suijlekom-Smit LW, van den Berg JM, Boehringer S, Allaart CF, Ten Cate R. Treat to target (drug-free) inactive

disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):51-59.

17. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, Gerards AH, van Schaeybroeck B, de Sonnaville PB, van Krugten MV, Luime JJ, Weel AE. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1331-9.
18. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW. et al., for the SYCAMORE Study Group*. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:1637-1646.
19. Richtlijn uveitis bij kinderen. NOG 2015
20. D.M.C. Brinkman. Autologous Stem Cell Transplantation in Juvenile Idiopathic Arthritis. 2007 ISBN 978-90-6464-169-5.
21. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, van Santen Hoeufft M, Koopman-Keemink Y, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LWA. Long-term follow-up on effectiveness and safety in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5):635-41.
22. M.H. Otten, F.H.M. Prince, M. Twilt, M.A.J. van Rossum, W. Armbrust, E.P.A.H. Hoppenreijns, S. Kamphuis, Y. Koopman-Keemink, N.M. Wulffraat, S.I. Gorter, R. ten Cate, L.W.A. van Suijlekom-Smit. Delayed clinical response in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2010;37(3):665-7.
23. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Swart JF, Ten Cate R, van Rossum MA, van den Berg JM, Dolman KM, Koopman-Keemink Y, Armbrust W, Kamphuis S, van Pelt PA, Gorter SL, van Suijlekom-Smit LW. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology* 2013;52(4):712-7. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis.
24. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrillo MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):846-863. 106.
25. Jacobse J, ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *Eur J Pediatr* 2019;178(1):17-20. *Pharm Res.* 2014 Jul;31(7):1846-54. doi: 10.1007/s11095-013-1288-9. Epub 2014 Jan 28.
26. van der Maaden K, Trietsch SJ, Kraan H, Varypataki EM, Romeijn S, Zwier R, van der Linden HJ, Kersten G, Hanke-meier T, Jiskoot W, Bouwstra J. Novel hollow microneedle technology for depth-controlled microinjection-mediated dermal vaccination: a study with polio vaccine in rats. *Pharm Res.* 2014 Jul;31(7):1846-54.
27. Seçilir A, Schrier L, Bijleveld YA, Toersche JH, Jorjani S, Burggraaf J, van Gerven J, Mathôt RA Determination of methylphenidate in plasma and saliva by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013 Apr 1;923-924:22-8.
28. Tempomandibular involvement and craniofacial development in juvenile idiopathic arthritis. Twilt, M. ISBN-13: 978-90-9020967-8.
29. Groothuis I, Dijck R, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LWA. Diagnostiek en beleid bij kinderen met een dik of pijnlijk gewricht. *Tijdschr Kindergeneesk* 1998;66:185-189.

PROF. DR. R. TEN CATE



- 1971-1977 Studie Geneeskunde Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1977-1981 Opleiding kindergeneeskunde Juliana Kinderziekenhuis den Haag en Academisch Ziekenhuis Leiden (Dr. W. van Zeben, Prof.Dr. L.J. Dooren)
- 1981 Opleiding reumatologie Academisch Ziekenhuis Leiden en Solemio Kliniek Noordwijk (Prof.Dr.A.Cats)
- 1981/1982 Opleiding kinderreumatologie Clinical Research Centre/ Northwick Park Hospital, Londen en Canadian Red Cross Memorial Hospital, Taplow Engeland (Prof. Dr.B.M.Ansell)
- 1983-2006 kinderreumatoloog ErasmusMC
- 1982-heden kinderreumatoloog, staflid kindergeneeskunde, hoofd subafdeling kinderreumatologie
- 1991 promotie "Pauciarticular Juvenile Chronic Arthritis: Some Clinical Aspects"
- 2019 benoeming tot hoogleraar kindergeneeskunde, in het bijzonder de kinderreumatologie

Na afronden van de opleiding tot kinderreumatoloog werden in 1982 poliklinieken voor kinderen met een reumatische ziekte opgezet in het Juliana Kinderziekenhuis, het Sophia Kinderziekenhuis en het Academisch Ziekenhuis Leiden. Vanaf 2006 werd opleiderschap in de kinderreumatologie verkregen.

Naast patiëntenzorg, onderwijs en opleiden speelt research altijd een belangrijke rol. Aanvankelijk lag het focus voornamelijk op DNA-onderzoek in een studie naar genetische prognostische factoren: PROFA I en II. In 2009 werd de eerste behandelstrategie-studie opgezet, de BeSt for Kids. Vanaf 2015 de tweede behandelstrategie-studie: de CHAMP. Vanaf 2017 werd het micronaaldjes-project gestart, een alternatief voor subcutane toediening van medicijnen aan kinderen met reuma.



Universiteit
Leiden