

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

TRACK-HD toont belangrijke veranderingen bij pre-symptomatische gendragers en patiënten met de ziekte van Huntington



TRACK-HD laat zien dat al na één jaar veranderingen meetbaar zijn bij pre-symptomatische ZvH gendragers en patiënten

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 2 december 2011

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Dirk Bakker

Origineel gepubliceerd op 1 november 2010

TRACK-HD, een observationele studie van mensen die het ZvH gen dragen, publiceerde onlangs de gegevens die de veranderingen beschrijven in het eerste jaar van de studie. Deze gegevens laten zien dat er verschillende veranderingen waar te nemen zijn, door patiënten met de ziekte van Huntington (ZvH) slechts één jaar te observeren, dit kan helpen bij het plannen van medicijnstudies. Vooral MRI liet duidelijke verschillen zien veroorzaakt door de ZvH mutatie.

Medicijnstudies en eindpunten

Iedereen die betrokken is bij de Ziekte van Huntington (ZvH) hoopt op succesvolle medicijnstudies waaruit effectieve behandelingen voor de ZvH worden ontwikkeld. Het ontwikkelen van effectieve medicijnen is niet eenvoudig, maar de procedure om deze te testen is ook complex. Eén van de moeilijkheden is het vinden van een eindmeetpunt waaruit blijkt dat het mogelijke medicijn werkt of niet werkt. Bijvoorbeeld bij het testen van een medicijn bij kanker kan de tumorgrootte vergeleken worden tussen mensen die het medicijn wel toegediend krijgen en mensen die het niet toegediend krijgen. De grootte van een tumor wordt in dit geval het eindmeetpunt van het onderzoek, omdat de grootte wordt gemeten. Dit eindmeetpunt bepaalt of de medicijnstudie als succesvol of mislukt beoordeeld wordt.

Bij de ZvH is het testen van mogelijke medicijnen complexer dan bij het voorbeeld van kanker. Er zijn typische bewegingen (chorea) bij de ZvH, maar die beginnen pas nadat er al jaren afbraak van hersencellen heeft plaatsgevonden. Met DNA-tests is vast te stellen wie de ZvH zal ontwikkelen (lang voordat symptomen te zien zijn), daarom willen we graag deze pre-symptomatische gendragers behandelen met medicijnen die het begin van de ZvH uitstellen, nog voordat de chorea begint. Dus moet je weten welke veranderingen (ook wel biomarkers genoemd) vroeg plaatsvinden, en welke van deze vroege veranderingen goed meetbaar zijn om te worden gebruikt als eindmeetpunten voor onderzoek.



TRACK-HD

De TRACK-HD studie, die wordt uitgevoerd in Canada, Frankrijk, Groot-Brittannië en Nederland, is bedoeld om deze eindmeetpunten te vinden. Deelnemers bezoeken, gedurende 3 jaar, één keer per jaar de locatie van hun studie. Het eerste bezoek, om de uitgangssituatie vast te stellen, vond plaats tussen januari en augustus 2008. Het volgende bezoek was tussen januari en augustus 2009. De TRACK-HD studie lijkt op de PREDICT-HD studie, maar is meer vormgegeven als een medicijnstudie. Dat betekent dat het is ontworpen voor een korte periode (3 jaar) en alleen kijkt naar symptomen die veranderingen laten zien over deze periode. Omdat medicijnstudies heel duur zijn, zal men proberen deze studies zo kort mogelijk te houden, TRACK-HD is op dit punt dus ook een 'oefening' voor latere medicijnstudies.

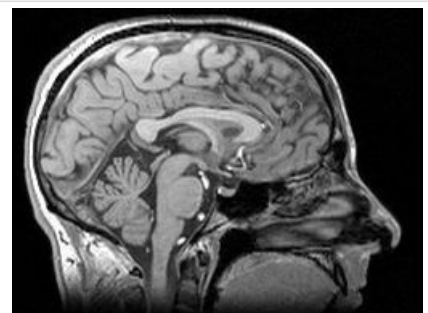
De resultaten van deze eerste twee onderzoeksrondes zijn net gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift 'The Lancet Neurology'.

Verschillen in de uitgangssituatie en de noodzaak voor longitudinale gegevens

Het eerste bezoek aan TRACK-HD werd uitgevoerd om verschillen in de verschillende stadia van de ziekte te vinden en verschillen tussen gendragers en een controlegroep zonder het gen te vinden. Er zijn al studies geweest die deze verschillen in kaart hebben gebracht, TRACK-HD wil deze verschillen meer gedetailleerd meten. Dit is belangrijk omdat de ZvH zich langzaam kan ontwikkelen, en omdat verschillen die in het eerste bezoek gevonden worden tussen gendragers en de controlegroep kunnen het gevolg zijn van hele kleine veranderingen die over een hele lange tijd zijn ontstaan. Dergelijke veranderingen zijn geen handig eindmeetpunt voor medicijnstudies, omdat deze zeer langzaam ontwikkelende veranderingen heel moeilijk meetbaar zijn over de korte periode van een medicijnstudie. De gegevens van de uitgangssituatie voor TRACK-HD werden gepubliceerd in 2009 en lieten een aantal belangrijke verschillen zien tussen ZvH gendragers en ZvH patiënten.

Categorieën van de studie: beeldvorming van de hersenen, cognitie, motoriek en psychiatrie

Wat zijn deze veranderingen? Bij de TRACK-HD studie wordt een heel scala aan metingen gedaan aan iedere deelnemer. Met de techniek MRI (magnetic resonance imaging) wordt een gedetailleerd driedimensionaal beeld van de hersenen gemaakt. Motorische (bewegings) symptomen worden gemeten op een aantal manieren met geavanceerde meetinstrumenten, zoals het volgen van oogbeweging met high-tech instrumenten. Een aantal tests worden afgenomen om de kwaliteit van de intellectuele ('cognitieve') functies en emotionele (psychiatrische) gesteldheid in kaart te brengen. Tenslotte,



TRACK-HD gebruikte krachtige MRI scanners om gedetailleerde beelden te maken van de hersenen van de deelnemers

gebruikt TRACK-HD vragenlijsten voor het evalueren van symptomen van de ZvH welke al eerder door artsen gebruikt zijn, zodat de nieuwe resultaten met de oude vergeleken kunnen worden. Dit zijn een groot aantal tests, waarbij de TRACK-HD deelnemers zeker een schouderklopje hebben verdiend voor hun enorme bijdrage, die ten goede komt aan de hele ZvH gemeenschap op de wereld.

Meest gevoelige metingen

Nadat de uitgangssituatie van iedere deelnemer bekend was, konden de onderzoekers van TRACK-HD kijken welke veranderingen te meten zijn één jaar later. Van de tiental metingen die gedaan zijn, bleken de metingen van de beeldvorming van de hersenen het meest gevoelig. Het analyseren van veranderingen in honderden driedimensionale beelden is moeilijk, dus gebruiken TRACK-HD wetenschappers drie verschillende technieken om er zeker van te zijn dat de waargenomen veranderingen niet te wijten zijn aan technische problemen. De gemeten veranderingen van elke techniek komen erg goed met elkaar overeen, dit geeft ons het vertrouwen dat de gemeten veranderingen in de hersenen echt zijn.

Het overall volume van de hersenen neemt sneller af in gendragers van de ZvH, hoewel het hersenvolume van mensen die geen ZvH gendrager zijn ook afneemt over één jaar tijd. Specifieke gebieden in de hersenen, het caudatum en putamen, die betrokken zijn bij de ZvH, gaan nog sneller achteruit in volume bij ZvH gendragers. De studie toont ook aan dat er al vroeg witte stof afwijkingen te vinden zijn in de hersenen, deze witte stof is belangrijk is voor de 'bedrading' van de hersenen.

Sommige tests over de intellectuele functie werden slechter gemaakt door ZvH gendragers, dit gold vooral voor de 'cirkel-nateken' test. Bij deze eenvoudige taak tekent een TRACK-HD deelnemer nauwkeurig een cirkel na op een computerscherm, waarbij controle over de fijne motoriek vereist is. De prestaties van deze taak verslechterden in bijna alle ZvH gendragers groepen, zelfs bij ZvH gendragers die nog jaren afzitten van het tot uiting komen van symptomen. Een aantal andere cognitieve functie-testen die gebruikt worden in ZvH studies veranderden niet genoeg in de loop van het jaar om bruikbaar te kunnen zijn in een korte medicijn studie bij pre-symptomatische ZvH gendragers.

Moeilijkheden in emotioneel gedrag, zoals geïrriteerdheid en apathie, was vaker te zien bij ZvH gendragers tijdens hun eerste bezoek. Maar deze symptomen veranderden niet veel bij de metingen van één jaar later. De metingen van deze symptomen zijn dus waarschijnlijk geen goede basis voor een korte medicijn studie. Dit is interessant, omdat het impliceert dat sommige symptomen van de ZvH, zoals geïrriteerdheid en apathie, zich zeer langzaam ontwikkelen, terwijl andere symptomen plotselinge veranderingen geven.

Het onderscheidingsvermogen en de



TRACK-HD ontdekte dat de eerste veranderingen plaatsvinden in het striatum, een hersendeel dat diep in de hersenen te vinden is.
Foto of beeldvorming: Life

toekomst

Van de tientallen metingen bij elke TRACK-HD ZvH patiënt was het verlies van hersenweefsel in de nucleus caudatus de duidelijkste verandering. Dit verlies van het weefsel van de nucleus caudatus was consequent hoger in iedere groep ZvH gendragers, zelfs bij mensen die nog jaren te gaan hebben voordat motorische symptomen kunnen optreden. Dankzij deze informatie kunnen de onderzoekers het voorstel doen, dat het meten van het volume van dit hersengebied een goed eindmeetpunt zou kunnen zijn voor een medicijn studie voor de ZvH.

Hoe zou een studie die gebruikt maakt van de informatie eruit zien? Hoeveel mensen zouden moeten meedoen aan een dergelijke studie om conclusies te mogen trekken? Met de veranderingen die ze gevonden hebben kunnen de TRACK-HD onderzoekers berekenen hoe groot de onderzoekspopulatie moet zijn om conclusie te mogen trekken. Hiervoor moeten we schatten hoe werkzaam het te onderzoeken medicijn zou kunnen zijn. Stel dat er verwacht wordt dat een medicijn zal leiden tot een vertraging van 20% in het verlies van hersenweefsel in de nucleus caudatus, dan is er een groep nodig van 354 patiënten die het medicijn gebruiken en 354 patiënten die een placebo krijgen. Dit is het aantal deelnemers dat nodig is om vast te stellen of het medicijn werkt. Stel dat de schatting is dat een ander, sterker medicijn zelfs kan leiden tot een vertraging van 40% van het weefselverlies in de nucleus caudatus, dan is er nog maar een veel kleinere groep van 89 patiënten voor het medicijn en 89 patiënten voor het placebo nodig.

En dit is hoopvol nieuws, want de ZvH gemeenschap heeft al laten zien dat dergelijke aantallen deelnemers gehaald kunnen worden. Bijvoorbeeld bij het onderzoek naar coenzyme Q10 zijn 608 deelnemers betrokken en CREST-E doet onderzoek naar creatine met 650 deelnemers. Dus de TRACK-HD studie geeft hoop, dat als we een medicijn vinden, we ook in staat zijn een betrouwbare studie te doen naar de werkzaamheid ervan.

De auteurs hebben geen belangenconflict te vermelden Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

putamen Deel van het striatum, een diepgelegen hersengebied, belangrijk voor bewegingscontrole, dat vroeg in de loop van de ZvH wordt aangetast

chorea onvrijwillige, onregelmatige 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

