

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

## Vraag het een expert: Vragen en antwoorden over het huntingtine verlagend programma



In een vraag en antwoord sessie in het VK beantwoordde Ed Wild vragen over de recent aangekondigde studie

Geschreven door Dr Ed Wild op 28 januari 2018

Vertaald door Vik Hendrickx; Bewerkt door Dr Jeff Carroll

Origineel gepubliceerd op 18 december 2017

---

*Het nieuws, aangekondigd op 11 december l.l., dat een onderzoeksteam van het ZvH-centrum van het University College London een significante stap heeft gezet naar een mogelijke behandeling voor de ZvH, roept veel vragen op bij de ZvH gemeenschap. Namens de Britse ZvH vereniging beantwoordde Dr. Ed Wild sommige van deze vragen. De bedoeling is om de context van het onderzoek toe te lichten en te verduidelijken wat dit, nu en in de toekomst, kan betekenen voor mensen met de ZvH.*

### Ed zegt

Iedereen bedankt voor al deze fantastische, doordachte en gedetailleerde vragen. Ze zijn een statement dat de toewijding en vaste wil van deze gemeenschap bewijst. Ik heb de vragen naar best vermogen beantwoord. Hoewel ik betrokken ben in het HTTRx onderzoek als adviseur en onderzoeker, spreek ik niet voor Ionis, Roche of UCL, maar als mede-stichter van HD-Buzz en wetenschappelijk raadgever van de HDA (de Britse ZvH Liga/Vereniging van Huntington). Mijn antwoorden mogen hoegenaamd niet beschouwd worden als medisch advies. Ik hoop dat U ze nuttig zal vinden.

**Kan deze moderne behandeling iemand genezen die de ziekte reeds heeft? Ik weet dat de hoeveelheid ZvH-eiwit zal dalen, maar is de schade reeds aangericht voor iemand die al ziek is zonder deze medicatie? Of is het verwijderen van het eiwit een potentieel hulpmiddel?**

– Jodie

en

**Helpt dit personen die reeds ziek zijn of is dit enkel voor nieuwe patiënten?**

## – Mark

Eerst en vooral: dat het IONIS-HTTRx medicijn het mutante huntingtine eiwit verlaagt is groot nieuws – maar het is geen remedie. Algemeen gezien hoop ik dat de behandeling “effectief” zal zijn, want een remedie is wel HEEL hoog gegrepen. We kunnen HIV of diabetes niet genezen, maar geneeskundige vooruitgang heeft deze ziekten wel beheersbaar gemaakt. Vooruitgang verloopt geleidelijk, maar we moeten wel de lange termijn voor ogen houden. Dit gezegd zijnde, we denken dat het verlagen van het mutante huntingtine niveau met het IONIS-HTTRx het potentieel heeft een positief verschil te maken, zelfs na symptoombegin. Maar we zullen dat niet zeker weten totdat een meer uitgebreide en langere test uitgevoerd wordt. In de zojuist beëindigde test werden mensen slechts gedurende 3 maanden behandeld. Dit is te kort om enigszins te kunnen zeggen dat het medicijn de ziekte zou vertragen. Tijdens de voortgang van de ZvH sterven in de hersenen sommige neuronen. Andere neuronen worden ziek maar blijven leven. Gestorven neuronen kunnen wij niet vervangen, maar we hopen dat het medicijn zieke neuronen beter zal laten functioneren.

Hoe vroeger we de behandeling starten, hoe groter de kans op beterschap. Spijtig, maar als we in de vroege fase van de ziekte een vertraging of zelfs een verbetering vaststellen, is het waarschijnlijk dat in latere fasen het medicijn niet langer significante beterschap zal brengen. Wederom, dit is iets dat wij enkel kunnen onderzoeken tijdens langere testen bij meer personen.

**Wat zijn de volgende stappen om deze behandeling zo snel mogelijk beschikbaar te maken voor andere patiënten die het willen proberen.**

**Hoe en wanneer?**

## – Arnar

en

**Zal het met een grotere groep mensen getest worden? En indien ja, wanneer wordt dit uitgevoerd?**

## – Steve

De volgende stap is een langere, bredere proef om de “efficiëntie” van het medicijn te testen – vertraagt het de voortgang van de ZvH? De planning voor deze proef wordt nu opgesteld, en we verwachten een aankondiging van Roche in de komende maanden. Indien je de ZvH hebt of risicodragend bent, heb ik drie adviezen: 1. Zorg voor regelmatige opvolging in een ZvH centrum dat een direct belang heeft in research of dat vrijwilligers kan leveren voor andere instellingen die klinische testen uitvoeren. 2. Schrijf je in voor de ENROLL-HD studie (zie [enroll-hd.org](http://enroll-hd.org)). Deze studie wordt gebruikt als databank voor rekrutering voor klinische studies en wordt door de teams als eerste geraadpleegd wanneer rekrutering begint. 3. Verzorg jezelf. De volgende test is mogelijk pas over een jaar, en hoe gezonder je bent hoe meer kans je maakt om deel te

nemen. Hou je aan de afspraakdata in het hospitaal, met uw huisarts en bij de psychiater. Volg regelmatig je fysio-, spraak- en taaltherapie. Blijf actief, doe oefeningen en eet gezond. Vraag advies als uw ziekte snel evolueert, of als een nieuw medisch probleem zich voordoet. Schrijf je in voor HDBuzz email alerts – hdbuzz.net

## **Wanneer denk je dat het medicijn beschikbaar zal zijn voor personen met een positief testresultaat of met symptomen?**

– Sophie

en

## **Wat zijn de criteria om aan de test deel te kunnen nemen, en hoeveel deelnemers zullen mee mogen doen?**

– Maria

Ik denk dat de volgende grote test eind 2018 of begin 2019 zal beginnen. Dat klinkt nog ver weg, maar een test organiseren met mogelijk tientallen centra en honderden patiënten is een enorm werk. Roche, Ionis en de academische onderzoekers werken zo snel als mogelijk om de volgende grote stap te zetten. Mijn verwachting is dat de test van start tot finish ongeveer 3-4 jaar zal duren. Dit klinkt – opnieuw – als zeer lang, maar dat is wat nodig zal zijn om aan te tonen dat het medicijn werkt. Een negatief resultaat omwille van een te korte proefperiode is het slechtst denkbare scenario. Anderzijds, als blijkt dat het medicijn beter is dan verwacht kan de test korter zijn. Als het resultaat voldoet zal Roche een licentie aanvragen om het middel te mogen voorschrijven. Dit kan de totale tijd verlengen tot 5-6 jaar of zelfs langer indien we op onverwachte problemen stuiten. Wij moeten hier eerlijk zijn en bekennen dat wetenschappers doorgaans de testduur ONDERschatten. Ik verontschuldig me indien alles langer duurt dan hierboven vermeld. Als dat zo is dan is dat niet omdat we ons niet 100 % zouden hebben ingespannen. Tot slot moeten we ook onder ogen zien dat het medicijn niet zou kunnen werken – dat het de ziektevoortgang niet zou vertragen. Dat zou slecht nieuws zijn en we zouden dan moeten onderzoeken waarom dit gebeurd is en wat we daar aan kunnen doen. Maar dat zou niets veranderen aan het gegeven dat het gen en het eiwit de beste doelen zijn om de ZvH te bestrijden.

## **Benieuwd naar de efficiëntie bij juveniele ZvH.**

– Tyler

De minimumleeftijd voor de lopende test bedroeg 25 jaar, dus juveniele patiënten konden niet deelnemen. Hetzelfde eiwit is echter ook verantwoordelijk voor juveniele ZvH, dus als het medicijn bij de late-start vorm van de ziekte werkt, zou het bij de juveniele variant ook zo moeten zijn. Echter, de juveniele vorm is agressiever en de hersenen van jonge mensen kunnen meer gevoelig zijn voor bijwerkingen. De ziekte kan dus moeilijker te behandelen zijn,

zelfs als het medicijn goed werkt. Ik kan je beloven dat het vinden van antwoorden op deze vragen en het helpen van mensen met de juveniele ziektevorm een topprioriteit is voor alle betrokkenen.

## **Worden de deelnemers aan de test verder behandeld?**

– Laura

Ja. De 46 vrijwilligers van de juist beëindigde test zullen uitgenodigd worden om deel te nemen aan een 'open label extensie' of OLE. Alle OLE deelnemers zullen regelmatig het actieve medicijn ontvangen – niemand zal een placebo krijgen. Daar zijn drie redenen voor. 1. Om hen te danken voor het risico dat zij genomen hebben om bij de eersten te zijn die het medicijn genomen hebben. Iedereen die deelneemt aan ZvH onderzoek is een held en helpt de wereld veranderen, maar deze 46 hebben allicht namens onze gemeenschap het grootste risico genomen. 2. Om zo snel mogelijk meer gegevens te bekomen over de langetermijneffecten van het medicijn. 3. Omdat men normaal niet aan twee verschillende fases van eenzelfde programma kan deelnemen. Deze 46 personen zullen waarschijnlijk niet toegelaten worden tot de volgende testfase.

**Ik denk dat veel risicodragers liever geen voorspellende genetische test ondergaan omdat men, bij een positief resultaat, toch niet veel kan ondernemen. Indien men zich niet laat testen, zou dit een invloed hebben op wanneer men de behandeling kan krijgen?**

– Ruby

Zich laten testen is een zeer persoonlijke keuze en ik zou niemand willen beïnvloeden in de één of andere zin. Men moet alle voor- en nadelen in overweging nemen, in overleg met zijn ofhaar dierbaren en zijn ofhaar genetisch raadgever. Bij de eerstvolgende grote test zullen bijna zeker personen betrokken worden met een positief genetisch testresultaat en die tekenen en symptomen van de ZvH vertonen. Maar bij de test daarna is het mogelijk dat positief geteste personen zonder symptomen kunnen deelnemen, zodat men kan onderzoeken of de ziekte kan worden voorkomen. Waarschijnlijk zullen personen hun genetische status moeten kennen om aan deze preventieve proef te kunnen deelnemen. Ik kan niet zeggen wanneer deze test kan plaatsvinden want dit hangt volledig af van het verloop van de eerstvolgende **De aankondiging van deze week is geen reden om zich te laten testen.** Wanneer preventieve proeven worden aangekondigd die een genetisch testresultaat vereisen, zal er nog tijd genoeg zijn om U, na begeleiding, te laten testen indien U dit zou wensen. Anderzijds is er een ding dat je nu kan doen om het onderzoek te helpen EN uw naam op de lijst van geïnteresseerde potentiële deelnemers aan toekomstige proeven te krijgen, zelfs als je je nog NIET hebt laten testen. Dat is je inschrijven bij Enroll-HD (<http://enroll-hd.org>). Niet-geteste risicodragende familieleden kunnen aan Enroll deelnemen.

**In welke fase van de ziekte kan het medicijn worden toegediend? Kan dit vóórdatsymptomen optreden zodat het als preventieve maatregel kan worden toegepast? Zoals ik het begrijp (verbeter mij indien nodig) evolueren de symptomen doordat het eiwit zich in de hersenen opstapelt. Zal het medicijn dan efficiënt zijn als er nog geen eiwit aanwezig is?**

**– Nicky**

Wij verwachten bij de volgende proef vooral patiënten met vroege symptomen, maar er wordt nu al nagedacht en gewerkt aan proeven om het ziektebegin te voorkomen bij personen zonder symptomen. Dit is zeer zeker het ultieme doel. Wij weten niet wanneer of hoe vroeg het medicijn zou moeten ingenomen worden om effectief te zijn, maar we denken dat we in de toekomst misschien de eiwitconcentratie in het ruggenmergvocht of andere elementen (biomerkers) zullen kunnen meten om de behandeling te begeleiden. Maar dit moet allemaal eerst klinisch onderzocht worden.

**Ik heb begrepen dat men met deze test de veiligheid van het medicijn en een eerste indicatie van de efficiëntie heeft gecontroleerd. Zal men in de volgende fase kijken naar de persistentie (verblijftijd) in het lichaam en naar de noodzakelijke dosering? Bijvoorbeeld, één lumbale punctie per jaar is waarschijnlijk aanvaardbaar, een wekelijkse waarschijnlijk niet!**

**– David**

Alle betrokkenen wensen natuurlijk een regime dat efficiënt is maar met het minimaal aantal lumbale puncties. Ik verwacht dat in toekomstige tests verschillende opties geprobeerd zullen worden, maar nu weten we nog niet welke dat zouden kunnen zijn.

**Welke zijn de volgende fases in de klinische proeven, en in de veronderstelling dat elke fase gevalideerd wordt, wanneer zou - in de meest optimistische en pessimistische veronderstelling - de behandeling dan algemeen beschikbaar kunnen komen? En zou het ook beschikbaar kunnen komen onder Expanded Access/Compassionate Use voorwaarden (gebruik buiten het**

## testprogramma)?

– Jennifer

Indien HTTRx werkelijk de ZvH zou vertragen - en onder voorbehoud van goedkeuring door de autoriteiten – dan is mijn optimistische gok 5-6 jaar, en mijn minder optimistische gok 10-12 jaar. Anderen kunnen meer of minder optimistische cijfers geven! En als we onderweg een negatief of ontmoedigend resultaat boeken kan een en ander dramatisch veranderen. Maar bedenk dat HTTRx niet het enige geneesmiddel is in ontwikkeling voor de ZvH. Het is wel het meest opwindende. Er zijn veel manieren om ons doel, het verlagen van het huntingtine-eiwit, te bereiken, en nieuwe studies zullen weldra starten of zijn in een vroege fase. Bovendien worden er andere medicijnen ontwikkeld en getest die op een andere manier de ziekte willen vertragen of voorkomen. Zij beogen dit door het normaal functioneren van de hersenen in aanwezigheid van huntingtine-eiwit - te herstellen. Ik denk dat het te vroeg is om te speculeren over gebruik buiten het testprogramma. Eerst moeten we uitzoeken of het medicijn werkt en dan trachten een licentie te bekomen.

## **Zullen de testen steeds in Londen plaatsvinden of zullen ook andere testcentra in aanmerking komen?**

– Michela

Informatie aangaande deelnemende centra werd nog niet bekend gemaakt, behalve dat in de volgende testfase waarschijnlijk Amerikaanse centra zullen deelnemen. Ik verwacht dat het een multinationale studie zal worden, en ik zou graag zien dat ook centra in Londen en andere plaatsen in het Verenigd Koninkrijk zouden meedoen

## **Sinds enkele weken neem ik deel aan Enroll-HD. Als/wanneer de nieuwe behandeling beschikbaar komt, moet men dan de bloedtest ondergaan om iemands CAG te bepalen? Of - als men positief getest wordt - volstaat dan het bloed dat als onderdeel van Enroll werd genomen, of moet men een aparte bloedtest ondergaan?**

– Gabby

Uw Enroll-HD bloedtest zal nooit aan U of uw testsite meegedeeld worden. Enkel een klinisch testresultaat dat na genetische begeleiding aan U wordt meegedeeld kan gebruikt worden om te bepalen of ju in aanmerking komt voor de preventieve proeven. Zie mijn antwoord aan Ruby aangaande wat de aankondiging van de nieuwe behandeling betekent voor beslissingen rondomde voorspellende genetische test. (Kort gezegd – ga u niet testen slechts op basis van deze aankondiging!)

## **Kan iemand zich als vrijwilliger aanmelden om deel te nemen aan deze geweldige proef indien deze persoon in een gevorderde ziektefase is, zoals mijn echtgenoot?**

– Joyce

Burgerrechten activiste Fannie Lou Hamer zegde “niemand is vrij totdat iedereen vrij is”. Iedereen die met de ZvH bezig is wil behandelingen die voor iedereen werken, en zal niet stoppen voordat de ziekte – voor iedereen - niet langer een probleem is. Maar de onverbiddelijke realiteit is dat, zelfs als HTTx perfect zou werken, het nooit in staat zal zijn verloren hersencellen te herstellen. Wij willen medicijnen in een zo breed als mogelijk spectrum testen, en mogelijk worden we aangenaam verrast. Maar de volgende grote test zal waarschijnlijk focussen op mensen met relatief vroege symptomen, zodat we de beste kans hebben om aan te tonen dat de ziektevoortgang wordt vertraagd. Hoe hard wij allen ons ook inspannen, ik vrees dat deze vooruitgang voor sommige mensen onvermijdelijk te laat zal komen, en dat spijt me voor U en uw echtgenoot, en alle anderen als het ons niet tijdig lukt.

## **Mijn broer is opgenomen in de testdatabank. Zal hij deze behandeling krijgen?**

– Leanne

Opgenomen worden in een databank van geïnteresseerde potentiële researchvrijwilligers is een grote stap, maar geeft geen garantie voor deelname aan enige toekomstige klinische test. Op vandaag weten we nog niet waar de volgende test zal plaatsvinden, of welke patiënten in aanmerking zullen komen. Mijn suggestie is uw broer te verwijzen naar mijn 3 adviezen hierboven om zijn kansen te maximaliseren. Als hij er in de volgende test van dit medicijn niet bij kan zijn, zou hij kunnen overwegen aan andere testen en studies deel te nemen - deze zijn allen belangrijk om zo snel als mogelijk vooruitgang te boeken.

## **Zal de behandeling betaalbaar zijn zodat iedereen toegang kan krijgen zonder overdreven eigen kosten?**

– Dawn

Het is te vroeg om hierover een duidelijk idee te hebben, ik kan enkel antwoorden in algemene termen. Ontwikkelen en testen van nieuwe geneesmiddelen voor een geavanceerde therapie zoals HTTRx, is erg duur. Maar anderzijds is het beheren van de ziekte tijdens haar verloop ook erg kostelijk, denk aan de kosten voor zorgverlening en aan gederfde inkomsten. Het zou ook zinloos zijn voor een bedrijf om een geneesmiddel te ontwikkelen dat niemand zich kan veroorloven, dat zou een slecht zakenmodel zijn. Onderhandelingen tussen de producent en de

subsidiërende overheid zullen de doorslag geven. Wij moeten goed samenwerken om de instanties die het besluit nemen, goed uit te leggen wat de on vervulde behoefte is in de ZvH. Maar dat is iets waar we pas aan hoeven denken wanneer we weten dat het medicijn werkt.

## **Is deze behandeling effectief in mensen met spinocerebellar Ataxia type 17 (ZvH achtige ziekte type 4)**

– Elaine

IONIS-HTTRx vermindert alleen het huntingtine-eiwit en zou dus niet werken voor SCA17, vrees ik. Hoewel de twee ziekten er gelijkaardig uitzien, worden ze veroorzaakt door volledig verschillende eiwitten. De nieuwe familie van geneesmiddelen waartoe HTTRx behoort, de zogenaamde ASO's, kunnen theoretisch worden ontworpen om zich te richten tegen elk willekeurig eiwit. Het is dus mogelijk dat een toekomstig programma SCA17 als doel zou hebben.

---

*Ed is onderzoeker en adviseur van Ionis en Roche voor het HTTRx-programma, maar handelt hier niet namens hen. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

### **Verklarende woordenlijst**

**huntingtine eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

**open label** onderzoek waarbij patiënt en dokter weten welk medicijn er gebruikt wordt. Open label onderzoeken zijn vatbaar voor vertekening door placebo-effecten.

**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.

---

© HDBuzz 2011-2018. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 23 februari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/250>