

TRACK-HD afslører ændringer i HD-mutationsbærere, kan styrke fremtidige studier



Data fra TRACK-HD-studie beviser, at vi har de nødvendige test til at foretage succesfulde kliniske studier for HD

Skrevet af Prof Anne Rosser den 8. december 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 5. december 2011

Resultatet af et to-årigt studie af HD-mutationsbærere, kaldet TRACK-HD, er netop blevet frigivet. Resultaterne viser at flere ændringer, herunder tænkeevner og ændringer i hjernen, sker tidligt i personer, der bærer HD-mutationen. Vigtigst er det, at disse ændringer er brugbare som effektivitetsmål i fremtidige kliniske studier af medicin til at forsinke eller forhindre debut af HD.

Hvad er TRACK-HD, og hvorfor er det vigtigt?

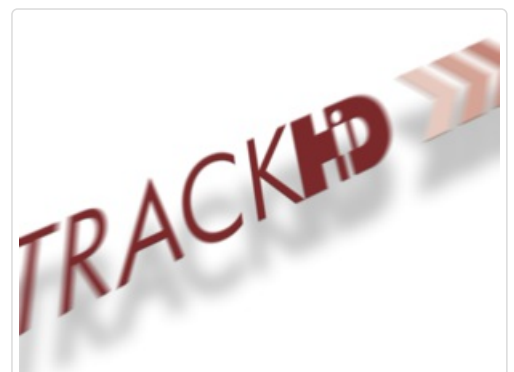
Resultaterne af TRACK-HD-studiet blev offentliggjort i dag i Lancet Neurology. TRACK-HD er en undersøgelse, der omfattede personer, som er bærere af HD-genet, men som endnu ikke udviste symptomer ('premanifeste'), og personer, der var i de meget tidlige stadier af sygdommen ('tidlige manifeste').

TRACK-HD fulgte (eller 'observerede') deltagerne over en periode på to år for at se, om det var muligt at registrere subtile ændringer, der skete endnu før sygdommen var blevet tydelig. Disse ændringer kaldes 'biomarkører', og vil være vigtige for både klinisk diagnose og for at udføre kliniske forsøg med nye behandlinger.

Hvorfor har vi brug for biomarkører?

'Biomarkører' er biologiske, målbare fænomener, som kan bruges til at følge ændringer i en persons sygdomsstatus. En lang række forskellige ting kan komme i betragtning, lige fra niveauerne af specifikke stoffer i blod eller urin, ændringer der kan måles på en hjernescanning, til pointscores i en hukommelses- og tænkningstest.

Det vigtigste ved biomarkører er, at de kan måles gentagne gange, og kan tildeles en værdi, der giver os mulighed for at sammenligne individer, og at følge ændringer i et individ over tid.



TRACK-HD er et studie designet til at observere ændringer over tid, i personer som bærer HD-mutationen.

Uden biomarkører er vi nødt til at måle forandringer ved hjælp af kliniske skalaer. Det er den tilgang, der har været anvendt i de fleste undersøgelser med HD-patienter til dato. Klinisk skalaer er baseret på spørgeskemaer, eller en klinikers observation af en patients symptomer.

Selvom kliniske skalaer kan bruges til dette formål, er de ikke særligt pålidelige, fordi de afhænger af en klinikers vurdering. For eksempel kan en læge være nødt til at vurdere hvor store bevægelsesproblemer, en patient har. Alt, hvad der afhænger af en menneskelig vurdering, har en tendens til at være temmeligt variabelt.

I lyset af denne variation har undersøgelserne været nødt til at omfatte mange flere patienter, hvilket gør dem dyrere og vanskeligere at køre. Dette problem forstærkes, hvis vi ønsker at køre forsøg med premanifeste personer, som vores kliniske skalaer er meget dårlige til at måle eventuelle ændringer i i det hele taget.

På grund af disse problemer med kliniske skalaer, vil kliniske forsøg af høj kvalitet med premanifeste forsøgspersoner være meget stærkt afhængige af at finde egnede biomarkører.

Alle HD-ramte personer ønsker at køre kliniske studier for at forebygge eller forsinke udviklingen af HD, men det ville være meget vanskeligt eller umuligt at gøre ved hjælp af kliniske skalaer som et mål for den pågældende behandlings effektivitet.

Udover at være vigtig for fremtidige kliniske forsøg, kan biomarkører være nyttige for læger, der forsøger at diagnosticere sygdomsdebut hos en person, der har fået foretaget en prædiktiv test. I øjeblikket er den eneste måde at gøre dette på at følge en person i klinikken over en årrække, for at forsøge at vurdere hvorvidt deres tilstand er under forandring.

Hvordan foregik TRACK-HD-studiet?

TRACK-HD blev finansieret af CHDI-fonden og startede i januar 2008. Det omfattede 117 premanifeste personer, 116 personer med tidlig HD og 116 personer uden HD, til sammenligning. Fordi vurderingerne var komplekse og tidskrævende, var der en grænse for, hvor mange patienter der kunne vurderes i en enkelt klinik, så undersøgelsen fandt sted flere steder i Canada, Frankrig, Holland og Storbritannien.

Deltagerne havde et 'basis'-besøg i starten af undersøgelsen, et andet i slutningen af det første år, og ét i slutningen af år to.

Basisbesøget for hver patient fandt sted mellem januar og august 2008. PREDICT-HD er en anden undersøgelse, som koordineres fra University of Iowa, som bruger tilsvarende (og delvist overlappende) vurderingsværktøjer.



TRACK-HD-resultaterne er vigtige, da de vil hjælpe læger og forskere med at udvælge bedre evalueringsmetoder til kliniske studier.



Hvilke måleværktøjer blev anvendt i TRACK-HD?

En række af de evalueringsmetoder der blev brugt, havde til formål at måle ændringer på tværs af en bred vifte af symptomer i HD, herunder ufrivillige bevægelser, langsommere og uregelmæssige bevægelser, øjenbevægelser, hukommelse og tænkning, samt en vurdering af adfærd. Deltagerne blev også vurderet ved hjælp af kliniske skalaer, som allerede anvendes rutinemæssigt, da dette muliggør en sammenligning mellem de nye undersøgelsesresultater og de vurderingsværktøjer, vi allerede bruger.

Vurderingerne var designet til at være objektive for at fjerne så meget menneskelige vurdering som muligt. For eksempel blev bevægelse vurderet ved hjælp af en sensor, der kunne holdes mellem pege- og tommelfinger snarere end gennem en læges observationer. Den samme type enhed kan skubbes til med tungen for at teste, hvor konstant trykket holdes; selvom det lyder underligt, så viser det sig at være et godt indirekte mål for bevægelsesproblemer.

Snarere end at blive skrevet ned og transskriberet i hånden, blev aflæsningerne foretaget direkte og opbevaret elektronisk. Et andet eksempel på den avancerede brug af teknologi i TRACK-HD er brugen af sofistikeret øjenmålingsudstyr, der kan registrere de meget hurtige, små flytninger af øjnene.

Ud over klinikkens test blev der også udført scanninger af hjernen for at måle, hvordan størrelsen af visse hjernestrukturer ændres, og blodprøver blev taget og gemt.

Hvad var resultaterne af TRACK-HD efter to år?

Undersøgelsen afslørede en masse ændringer i den tidlige symptomatiske HD-gruppe over tid. Den mest følsomme var tab af hjernevolumen, men der var også ændringer i hukommelse og tænkning og bevægelsesopgaver. Der var også målbare ændringer i øjenbevægelser, men denne metode kræver mere udvikling, før den kan bruges i kliniske forsøg. Kun få af de adfærdsmæssige test viste pålidelige ændringer, selv om en test af reduceret motivation ser mere lovende ud, og giver et grundlag for videre arbejde.

Ikke overraskende var det langt sværere at se ændringer i den premanifeste gruppe. Fordi der er en sammenhæng mellem antallet af CAG-gentagelser i nogens muterede HD-gen og den forventede alder af debut af HD-symptomer, kan forskerne groft forudsige, om en person er 'tæt på' eller 'langt fra' den forventede symptomdebut. Når premanifeste forsøgspersoner blev delt op på denne måde, kunne forskerne se flere forandringer i hjernescanninger i gruppen der forventedes at være tættere på debut.



Nu skal vi arbejde på målemetoder, som er følsomme nok til at opfange ændringer og teste medicin før symptomerne begynder

Hvor fortæller det os, og hvad er det næste?

Nogle tidligere data fra TRACK-HD er allerede blevet offentliggjort, bl.a. 'tværsnits'-dataene, som er en sammenligning af forskellene mellem de premanifeste og tidlige manifeste HD-grupper ved deres første besøg på klinikken. Disse data har været nyttige, men de data, der

præsenteres i denne aktuelle udgivelse, er langt mere værdifulde, fordi de beskriver personer, der er blevet fulgt over tid.

Dette opfølgingsstudie beskriver specifikt de kliniske og hjernescanningsændringer, der sker i gruppen i løbet af studiet, men nogle af disse data vil fortsat blive analyseret, så vi må forvente yderligere publikationer i fremtiden. Af særlig interesse kan det nævnes, at forskerne fortsat arbejder med at analysere blodprøver for kemiske ændringer.

TRACK-HD-resultaterne er vigtige, fordi de vil hjælpe læger og forskere med at udvælge bedre evalueringemetoder til kliniske studier. De vil også gøre det lettere at vurdere antallet af patienter, der er nødvendige for disse forsøg. Kliniske forsøg er meget dyre i drift og indebærer en vis risiko for deltagerne, så selv om det er vigtigt at sørge for, at et forsøg har et tilstrækkeligt stort antal patienter til at få et svar, er det også vigtigt ikke at inkludere patienter unødigt.

Hertil kommer, at meget store forsøg lægger beslag på en masse patienter, hvilket vil resultere i, at der udføres færre forsøg samlet set. Dette vil blive et endnu mere vigtigt, efterhånden som flere stoffer dukker op og skal testes. TRACK-HD hjælper os med at forstå præcis, hvor mange forsøgspersoner vi har brug for i hvert forsøg.

Der er nogle ting, som vi endnu ikke ved om TRACK-HD-dataene. I særdeleshed ved vi ikke, om det er muligt at ændre de observerede ændringer med behandling. Hvis vi finder et stof, der gør HD-symptomerne bedre, vil det så også ændre de adfærdsmæssige og hjernescanningsændringer afsløret af TRACK-HD? Dette er guld-standarden for at definere en 'biomarkør', som vil gøre det muligt at køre efterfølgende forsøg endnu mere effektivt.

Det vides heller ikke, om ændringer i en specifik biomarkør er relateret til en ændring i, hvordan en person fungerer. Vi er mindre interesserede i biomarkører, der ændrer sig som reaktion på et lægemiddel, hvis det stof så ikke også gør patientens tilstand bedre. Alle disse spørgsmål skal vi have besvaret i fremtiden, så vi må forvente flere publikationer fra TRACK-HD-teamet.

Dr. Ed Wild, medstifter af HDBuzz, arbejder tæt sammen med Sarah Tabrizi, den internationale leder af TRACK-HD-studiet. Dr. Wild havde ingen indflydelse på hverken skrivning eller redigering af denne artikel. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Biomarkør en hvilken som helst undersøgelse - inklusiv blodprøver, tests til undersøgelser af evnen til at tænke og hjernescanninger - der kan måle eller forudsige udviklingen af en sygdom som HS. Biomarkører kan gøre kliniske afprøvninger af lægemidler hurtigere og mere pålidelige.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net
Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/061>