

Milepælsstudie sætter kliniske forsøg med Huntingtons Sygdom på sporet



Resultater fra TRACK viser meget specifikke ændringer ved HS. Vi er klar til forsøg: Bare kom med nogle medikamenter!

Skrevet af Dr Faye Begeti den 11. juni 2013

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Rasmus Siersbæk

Oprindelig offentliggjort 9. maj 2013

Hvis vi finder en behandling som vi håber kan hæmme udviklingen af Huntingtons Sygdom, hvordan kan vi så bevise, at den virker i patienter? Hvilke undersøgelser skal vi lave og i hvor lang tid skal vi følge forsøgspersonerne efter endt behandling for at kunne se nogen reel gevinst? En stor ny artikel fra Sarah Tabrizi og kollegaer, der rapporterer det endelige resultat af TRACK-HD studiet, giver information, der kan hjælpe os til at designe bedre kliniske afprøvninger med nye behandlinger mod HS samt forstå, hvordan sygdommen udvikler sig.

Hvorfor har vi brug for TRACK-HD?

Mange familier med Huntingtons Sygdom er nok blevet en smule trætte af at høre om lægemidler, der er effektive i dyremodeller for HS - vi vil vel kurere mennesker, ikke mus eller rotter eller orme? Men før vi succesfuldt kan lave flere effektive kliniske forsøg i HS-patienter, skal vi forstå præcis, hvad der sker i mennesker, når de bliver syge.

Hvilke tegn på HS vil vi prøve at fiksere som en del af en klinisk afprøvning? Denne slags spørgsmål er specielt udfordrende, da det, i modsætning til sygdomme, der påvirker andre organer, er svært at vide om lægemidler virkelig kan hæmme udviklingen af sygdomme i hjernen, som er gemt væk inde i kraniet.

Det er her 'observationsstudier' kommer ind i billedet. Observationsstudier er studier, hvor patienter bliver studeret uden at give dem nogen behandling, simpelthen for i større grad at forstå detaljerne i sygdomsforløbet.

TRACK-HD forsøget, som er ledet af Professor Sarah Tabrizi fra University College London, var designet som et kunstigt lægemiddelforsøg. Personer, som bærer HS-mutationen blev undersøgt i en defineret tidsperiode (36 måneder) ved brug af et stort batteri af undersøgelser inklusiv hjerneskanninger, specialiserede bevægelsesundersøgelser og undersøgelse af en læge.



Omhyggelig måling af hjerneskrumpning, detekteret ved hjælp af MR-skanning, var en af de bedste måder at måle udviklingen af Huntingtons Sygdom på ifølge TRACK-HD.

Hvad er der lige sket?

I den fjerde på hinanden følgende artikel publiceret i top-tidsskriftet Lancet Neurology har TRACK-HD holdet for nyligt rapporteret deres endelig datasæt, hvor de beskriver, hvad de så i personer, der bærer mutationen efter at have fulgt dem i 3 år. Denne tidsperiode er vigtig, da det er en rimelig tidsperiode for en rigtig lægemiddelfprøvning. TRACK-HD besvarer spørgsmålet: "Hvis vi havde en effektiv behandling, kunne vi så teste den i mennesker, der bærer mutationen for Huntingtons Sygdom inden for en tidsperiode på 3 år?"

Det er et enkelt, men lovende budskab, der kommer fra dette studie, og det er, at vi nu har bedre måder at lave kliniske forsøg på ved HS. Vi ved hvilke specifikke undersøgelser, der er mest følsomme overfor ændringer på forskellige stadier af sygdomsforløbet. Som en konsekvens heraf ved vi, hvor mange personer vi ville have brug for for overbevisende at se disse ændringer som en del af ethvert forsøg med behandling af HS-patienter.

Hvordan gjorde de det?

Under TRACK-HD blev personer, der har arvet HS-mutationen undersøgt en gang årligt. Ved hjælp af veletablerede matematiske beregninger, der hjælper med at forudsige, hvornår en person med HS-mutationen vil få symptomer på HS blev personer uden symptomer på HS opdelt i to grupper: en gruppe, som var anslået at være tæt på sygdomsdebut og en gruppe, der var anslået at være langt fra sygdomsdebut.

Forskerne fulgte også en gruppe patienter, der var i de tidlige stadier af HS og, til sammenligning, en kontrolgruppe, som ikke var bærere af HS-mutationen. Mange i kontrolgruppen var familiemedlemmer til bærere af HS-mutationen.

Af de 366 personer i studiet fuldførte 298 opfølgningen efter 36 måneder. Ikke overraskende var mange af deltagerne, som droppede ud, i de senere stadier af HS.



Et lovende budskab fra dette studie er, at personer, der har arvet mutationen, der forårsager Huntingtons Sygdom, ser ud til at klare sig ganske fint i et godt stykke tid.

Hvad fandt de ud af?

Husk på, at hovedformålet med TRACK-HD studiet var at finde ud af hvilke undersøgelser/målinger, der bedst kunne forudsige symptomdebut ved HS og afspejle symptomernes udvikling under sygdomsforløbet. Så hvad observerede holdet for hver af grupperne i studiet?

For det første kunne følsomme MR-hjerneskaninger, der kan måle formen og størrelsen af en persons hjerne meget præcist, måle forskelligheder mellem hver gruppe i studiet. Selv personer som var anslået til at være langt fra sygdomsbegyndelsen havde ændringer i specifikke dele af hjernen i løbet af de 3 år studiet varede. Forhåbentlig vil alle nye studier af behandlinger af HS inkludere hjerneskaninger, så forskere kan se om dette tab af hjernevæv bliver forhindret.



I gruppen af forsøgspersoner som var anslået til at være langt fra sygdomsbegyndelsen var der

meget små ændringer i adfærd eller andre kliniske parametre i løbet af de 3 års opfølgning. Disse personer ser altså ud til at klare sig godt til trods for de ændringer i deres hjerner, som blev observeret ved skanning.

Forsøgspersoner, som blev anslået til at være tæt på sygdomsbegyndelsen opførte sig derimod en del anderledes over de 36 måneder. De begyndte at vise ændringer i en del kliniske undersøgelser, inklusiv en række bevægelses- og hukommelsesopgaver. Som i gruppen, der var anslået til at være langt fra sygdomsbegyndelsen, var disse adfærdsmæssige ændringer ledsaget af ændringer i hjerneskanninger, der afslørede skrumpning.

Over forsøgets varighed på 3 år begyndte nogle af forsøgspersonerne, som ikke var diagnosticeret med Huntingtons Sygdom ved forsøgets begyndelse, at udvikle symptomer på sygdommen. Dette gjorde forskerne i stand til at prøve at finde ud af, hvilke undersøgelser, der bedst forudså overgangen fra 'symptomfri' til 'symptomramt'.

Flere adfærdsmønstre var nyttige til at forudsige begyndelsen på sygdomssymptomer, inklusiv bevægelsesopgaver som 'finger tapping'. I overensstemmelse med idéen om, at personer med Huntingtons Sygdom har det svært med empati og følsesmæssig regulering, havde personer som udviklede sygdommen også problemer med at genkende følelser.

Hvad kan vi bruge denne information til?

Dette studie hjælper os til at udvælge de undersøgelser, der er bedst til at vurdere ændringer over tid hos de bærere af HS-mutationen, som er tættest på sygdomsbegyndelsen og i de tidlige stadier af sygdommen. Dette er vigtigt, da disse grupper er oplagte som mål for kliniske lægemiddelafprøvninger.

Det er vigtigt at notere sig, at de beskrevne undersøgelser ikke kan bruges til at forudsige sygdomsbegyndelsen for individuelle personer - de giver kun mening, når de bliver anvendt på grupper af personer som i et klinisk forsøg.

Ved at bruge en kombination af undersøgelser, fra simple kliniske undersøgelser til smarte visualiseringsteknikker, har forfatterne sikret, at disse undersøgelser i fremtiden kan foregå flere forskellige steder, hvilket vil gøre deltagelsen i fremtidige forsøg logistisk meget nemmere.

Vi kan nu begynde at planlægge forsøg, der benytter de beskrevne undersøgelser. Det er imidlertid vigtigt at notere sig, at de 'præventive' forsøg, der har til formål at undersøge behandlinger før symptomerne starter skal vare ret lang tid for, at man kan se en effekt: Sandsynligvis omkring 36 måneder, hvis man skal følge TRACK-HD.



Studie af frivillige over 3 år var afgørende for udviklingen af undersøgelser, der kan gøre os i stand til at udføre 'forebyggende' kliniske forsøg på 'præmanifeste/symptomfri' bærere af HS-mutationen.

De afgørende spørgsmål er nu, hvilke behandlinger det skulle være og hvordan vi kan sikre os, at disse behandlinger faktisk gør det samme i mennesker som de gør i celler eller dyremodeller for HS. For eksempel, hvordan kan vi bekræfte, at en behandling, der blokerer produktionen af mutant Huntingtin i celler eller dyr med 'gen-hæmmende' teknikker, faktisk gør det vi regner med i hjernen hos patienter med HS?

Et lovende budskab fra dette studie er, at personer, der har arvet HS-mutationen ser ud til at klare sig ganske fint i et godt stykke tid. Hvis vi kan udvikle behandlinger, der hjælper dem med at bekæmpe de negative effekter af mutationen, håber vi, at disse personer kan forvente flere raske år på grund af hjernens bemærkelsesværdige evne til at håndtere en skade.

Sidst, men ikke mindst skal forskerne, patienterne og kontrol-forsøgspersonerne lykønskes med deres dedikation til dette intense studie. Uden deres vedvarende beslutsomhed om at færdiggøre de tre års studier ville dette studie ikke have været i stand til at komme med så betydelige resultater.

Dr Ed Wild, der er chefredaktør for HDBuzz arbejder tæt sammen med Sarah Tabrizi, den overordnede leder af TRACK-HD studiet. Dr. Wild bidrog ikke til beslutningen om at skrive om denne forskning på HDBuzz og heller ikke til at lave udkastet af artiklen eller redigere teksten. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Klinisk afprøvning meget nøje planlagt studie designet til at besvare specifikke spørgsmål om hvordan et lægemiddel påvirker mennesker

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2018. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/129>