

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Prana gibt die Ergebnisse der Reach2HD-Studie von PBT2 für die Huntington-Krankheit bekannt



Ergebnisse der Studie zum Test des Medikamentes PBT2 für die HK sind da. Sind die Behauptungen gerechtfertigt?

Von Dr Jeff Carroll am 16. März 2014

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 20. Februar 2014

Die Ergebnisse der Reach2HD-Studie sind da, die entworfen wurde, um das experimentelle Medikament PBT2 beim frühen und mittleren Stadium der Huntington-Krankheit zu testen. Das Medikament scheint bei den getesteten Dosierungen sicher und gut verträglich, aber wir haben große Bedenken über die Art und Weise, wie die Ergebnisse berichtet wurden.

Was ist PBT2?

Prana Biotechnology, ein australischer Medikamentenentwickler, arbeitet daran ein Medikament namens **PBT2** für den Einsatz bei der Huntington-Krankheit und der Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Das Unternehmen hat bereits berichtet, dass das Medikament in Tiermodellen der Huntington-Krankheit positive Effekte hat, und dass es gut verträglich ist, wenn man es menschlichen Forschungsteilnehmern gibt.

Das Medikament wirkt in einer ungewöhnlichen Art und Weise, es reduziert die Wechselwirkung zwischen dem Huntington-Krankheit-verursachenden **Huntingtin**-Protein und dem Metall **Kupfer** im Gehirn. In kleinen und gut regulierten Mengen ist Kupfer entscheidend für die normale Funktion der Zellen. In der Tat ist Kupfer wichtig für unsere Zellen, um Energie herzustellen, so dass wir es ohne es schwer haben würden!

Aber bei Krankheiten wie der Huntington-Krankheit und Alzheimer können Metalle wie Kupfer beginnen, sowohl schädliche als auch nützliche Eigenschaften zu haben.

Einige Wissenschaftler glauben, dies kann zum frühen Absterben der Zellen im Gehirn von Patienten mit diesen Krankheiten beitragen.

Prana testete PBT2 in Maus- und Wurm-Modellen der Huntington-Krankheit und stellte fest, dass es zu Verbesserungen bei einigen Anzeichen der Krankheit bei diesen Tieren führte.



Was ist Reach2HD?

Angehts der günstigen Ergebnisse im Labor mit den Tiermodellen für die Huntington-Krankheit entschied Prana Biotechnology PBT2 bei Menschen mit der Huntington-Krankheit zu testen. Sie arbeiteten mit klinischen Zentren unter der Leitung der Huntington Study Group in den USA und Australien, um eine Studie namens **Reach2HD** durchzuführen.

Die Reach2HD-Studie umfasste 109 Huntington-Patienten im frühen oder mittleren Stadium der Erkrankung, die für ca. 6 Monate teilnahmen. Während dieser Zeit wurden sie zufällig einer von den drei Gruppen zugeordnet: Eine mit niedriger Dosis von PBT2, eine mit höherer Dosis von PBT2 oder eine „Placebo“-Gruppe, die Dummy-Tabletten bekam, die keinen Wirkstoff enthielten. Weder die Patienten noch die Forscher, die die Studie durchführten, wussten, wer das aktive Medikament erhielt - und wer der Placebo-Gruppe zugeordnet wurde.

Diese Art von Studie – die von den Forschern eine **randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte** Studie genannt wird - ist der Goldstandard für den Test neuer Medikamente. An zwei Zeitpunkten - 3 und 6 Monate - wurden alle Teilnehmer einer Reihe von Tests unterzogen, einschließlich Gehirn-Scans und Blutabnahme.

Prana's Ankündigung

In einer Pressemitteilung kündigte Prana an, was nach sehr beeindruckenden Ergebnissen aus der Studie klingt. Sie sagen, PBT2 war „sicher und gut verträglich“, „hat seinen primären Endpunkt“ getroffen, produzierte einen „andeutungsweisen Vorteil für das Denkvermögen“ und Gehirn-Scan Veränderungen „legen einen vorteilhaften Effekt nahe“.

Das klingt unglaublich... in der Tat fast zu gut, um wahr zu sein.

Lassen Sie uns zunächst daran erinnern, dass die Behauptungen in einer Pressemitteilung gemacht wurden, nicht in einer von Experten geprüften wissenschaftlichen Veröffentlichung. Das bedeutet, dass die Behauptungen des Unternehmens bisher noch nicht das erforderliche Niveau der genauen Überprüfung haben, um von der wissenschaftlichen Gemeinschaft akzeptiert zu werden.

Jetzt schauen wir uns an, was jede der Behauptungen in der Praxis bedeutet. Zunächst müssen wir ein wenig über klinische Studien lernen.

Eine Phase-2-Studie

Zulassungsbehörden wie die FDA verlangen verschiedene Arten von Beweisen für eine neue Therapie, bevor sie sie für die Patienten genehmigen. Zuerst muss man sicherstellen, dass das Medikament im Allgemeinen **sicher** bei den Menschen ist und zuvor in Tiermodellen getestet wurde. Dies ist eingeführt als eine sogenannten **Phase-1**-Studie, in der ein paar Freiwillige die Dosierungen des Medikaments unter strenger Überwachung einnehmen, um sicherzustellen, dass es keine unerwarteten Nebenwirkungen gibt.

Nachdem man festgestellt hat, dass das Medikament nicht hochgiftig ist, ist man daran interessiert, ob das Medikament für die Patienten sicher ist und ob es funktioniert. Sogenannte **Phase-2**-Studien werden entwickelt, um weiter festzustellen, ob ein Medikament sicher ist - zum Beispiel, dass es die Krankheit nicht noch schlimmer macht. Sie zielen auch darauf, eine Idee zu bekommen, ob ein Medikament wirksam sein könnte.

Schließlich kann ein Medikament mit einer erfolgreichen Phase-2-Studie in einer größeren Gruppe von Patienten getestet werden, um die positiven Wirkungen zu bestätigen, die in der kleineren Phase-2-Studie gesehen wurden. Diese **Phase-3**-Studien sind in der Regel eine Grundlage für eine Antragstellung zu haben, um ein Medikament zugelassen zu bekommen und an die Patienten zu verkaufen.

Reach2HD war eine **Phase-2**-Studie – mit der Bestimmung, um zu zeigen, ob das Medikament sicher ist und um eine erste Idee zu bekommen, ob es einige Vorteile haben könnte. Also bedeutet Prana's Aussage, dass PBT2 „seinen primären Endpunkt getroffen hat“ einfach, dass das Medikament sicher und gut verträglich ist.

Warum brauchen wir Endpunkte

Zu testen, ob ein Medikament „effektiv“ ist oder nicht, kann eine Herausforderung sein. Bei der Huntington-Krankheit gehen viele Dinge schief. Die Patienten erfahren Bewegungs-, Denk- und Gedächtnisprobleme, Depression, Apathie, Schrumpfung des Gehirns und eine ganze Reihe von Schwierigkeiten mit den Aktivitäten des täglichen Lebens. Auf welche dieser Symptome sollten wir zielen, wenn wir die Huntington-Krankheit bekämpfen?

Weitere erschwerende Dinge sind, dass es oft Dutzende von verschiedenen Möglichkeiten der Messung einer bestimmten Funktion gibt. Zum Beispiel gibt es viele Möglichkeiten der Überprüfung des Denkvermögens oder der „Kognition“ bei der Huntington-Krankheit. Welche Messung sollte diejenige sein, die man verwendet, um zu entscheiden, ob das Medikament funktioniert?

Die Ziele, die ein Medikament in einer Studie erreichen muss, werden **Endpunkte** genannt. Ein sehr wichtiges Merkmal der Phase 2 und 3 Studien ist, dass die Endpunkte im Vorfeld festgelegt werden müssen. Die Messlatte darf sich nicht bewegen, nachdem die Studie begonnen hat. Ansonsten wird niemand in der Lage sein zuzustimmen, ob die Studie ein Erfolg war.

Reach2HD hatte **Sicherheit und Verträglichkeit** als ihren **primären Endpunkt**. Und in der Tat hat das Medikament nicht zu viele Nebenwirkungen verursacht und nicht zu viele Menschen beendeten die Einnahme des Medikamentes.

Ein Patient, der die höhere Dosis einnahm, erfuhr eine **Verschlechterung** der Huntington-Symptome nach Abschluss der Studie. Obwohl dies geschah, nachdem der Patient, die Einnahme des Medikamentes beendete, entschieden die Forscher, dass die Wirkung aufgrund von PBT2 war, was einen wichtigen Warnhinweis für zukünftige Studien aufwirft.

Aber insgesamt ist die Nachricht der Sicherheit und Verträglichkeit eine gute für PBT2.

Sekundäre Endpunkte

In einer klinischen Phase-2-Studie werden viele verschiedene Dinge gemessen, um ein umfassendes Bild davon abzugeben, welche Aspekte der Krankheit von dem Medikament beeinflusst werden. Die Messungen, die die Studien-Designer für wichtig halten, werden **sekundäre Endpunkte** genannt. Auch diese werden im Vorfeld festgelegt, um später Verwirrungen zu vermeiden.

Reach2HD hatte **sieben** sekundäre Endpunkte: Denkvermögen, Motorik, Funktionsfähigkeit, Verhalten, globale Bewertungen (ob sich die Menschen insgesamt besser fühlen), Blut- und Urintests und Gehirn-Scans.

Darüber hinaus beruhte jeder der Endpunkte auf vielen verschiedenen Einzeltests. Beispielsweise enthielt der kognitive Endpunkt **acht unterschiedliche Denktests**.

Wenn die Pressemitteilung also den Erfolg bei der Erfüllung des kognitiven Endpunktes behauptet, könnte man denken, die mit dem Medikament behandelten Patienten waren bei allen der acht Tests besser... oder vielleicht bei vier von acht?

Leider ist das nicht passiert. Es war nur ein „signifikanter“ Unterschied bei **einer der acht Prüfungen** - namens „Trail Making B“. Diese umfasst die Verbindung von Buchstaben und Zahlen mit einem Bleistift gegen die Uhr. Keiner der anderen Tests war bei den mit dem Medikament behandelten Probanden besser.

Während es also technisch korrekt sein könnte, dass Prana behauptet, dass ein kognitiver Endpunkt erreicht wurde, wollen kühlere Köpfe hinter die Schlagzeile schauen und betrachten, dass **sich sieben Tests nicht verbesserten**.

Mehrfachvergleiche

Menschen sind von Natur aus optimistisch - und Huntington-Familienmitglieder brauchen dringend gute Nachrichten. Aber es ist in der wissenschaftlichen Gemeinschaft generell verpönt, nur die positiven Ergebnisse zu berichten oder sie übermäßig hervorzuheben. Das ist aufgrund dessen, was wir das **Problem der Mehrfachvergleiche** nennen.

Um dies zu verstehen, denken Sie an das Werfen einer Münze. Wenn Sie zehn Mal eine Münze werfen und zehn Köpfe bekommen, würden Sie sich wundern, ob diese Münze ehrlich war! Aber wenn Sie eine Münze eine Millionen Mal werfen, würden Sie erwarten, mehrfach zehnmal Kopf in einer Reihe zu bekommen, irgendwo in den Millionen Würfeln.

Einfach ausgedrückt: Je mehr Dinge man testet, desto wahrscheinlicher wird eine Sache positive Ergebnisse zeigen, einfach durch Zufall. Deshalb sind wir skeptisch über den einzelnen kognitiven Test, der sich verbesserte, unter den acht, die getestet wurden.

In der Reach2HD-Studie werfen die Forscher ein sehr breites Netz - messen 7 verschiedene Kategorien von Huntington-Problemen, die jeweils mit mehreren

” Je mehr Dinge man testet, desto

verschiedenen Tests gemessen werden, um letztlich Dutzende von verschiedenen Dingen in allen 3 Gruppen von Menschen zu messen.

In der Tat wurden fast alle Tests für die sekundären Endpunkte nicht durch das Medikament verbessert.

Aus den begrenzten Daten, die Prana bisher veröffentlichte, ist nicht klar, wie sie das Problem der Mehrfachvergleiche behandelten. Denken Sie daran, bisher hat man nur eine Pressemitteilung: Die vollständigen Ergebnisse wurden nicht von Experten geprüft und veröffentlicht.

Es gibt gut etablierte, mathematische Techniken für den Umgang mit dem Problem, aber sie werden nicht immer richtig eingesetzt, und es ist nicht klar, wie Prana dieses Problem in der Analyse ihrer klinischen Studie behandelte. Die Pressemitteilung sagt nichts - **aber das ist eine wirklich wichtige Sache**.

Was ist mit der Funktionsverbesserung?

Prana's Pressemitteilung behauptet, PBT2 wurde „mit einem günstigen Signal im Funktionsvermögen verbunden.“ Das ist doch sicherlich eine gute Nachricht?

Ärzte verwenden das Wort „Funktion“ dafür, wie die Menschen ihren Alltag bewältigen. Die Dinge wie Arbeit, Hausarbeit, Finanzen und so weiter. Dies unterscheidet sich von den kognitiven Tests, die wir bereits erwähnt haben. Die Huntington-Krankheit verursacht eine stetige Verminderung in der Funktion, und es gibt eine Reihe von gut etablierten Möglichkeiten, um dies zu messen, die die Funktion in eine Zahl umwandelt, die zwischen den Gruppen verglichen werden kann.

Reach2HD verwendete zwei verschiedene Messungen der Funktion, sowie zwei Messungen des „globalen“ Wohlbefindens, die eng mit der Funktion zu tun haben.

Was war also dieses „günstige Signal im Funktionsvermögen“?

Was tatsächlich gesehen wurde, war ein kleiner Unterschied in einer Punktzahl - der **Gesamtfunktionsfähigkeit** - bei den Patienten, die die höhere Dosis des Medikamentes erhielten, im Vergleich zu den mit dem Placebo behandelten Probanden.

Wissenschaftler nutzen statistische Tests, um dabei zu helfen zu entscheiden, ob ein Unterschied wie dieser real ist oder durch Zufall entstand. Wenn der Unterschied groß genug ist, besteht er den Test. Wenn nicht, fällt er durch und den Wissenschaftlern ist es nicht erlaubt zu sagen, dass es ein „signifikanter“ Unterschied war.

Der Unterschied in den Funktionsvermögenswerten bei Reach2HD kam in die Nähe, aber **bestand die statistischen Tests nicht**. Deshalb wird der Begriff „günstiges Signal“ verwendet anstelle von „signifikantem Unterschied“.

wahrscheinlicher wird eine Sache positive Ergebnisse zeigen, einfach durch Zufall. Deshalb sind wir skeptisch, über den einzelnen kognitiven Test der sich verbesserte, der unter acht, die getestet wurden.



Diese Abwandlung des Begriffes könnte technisch korrekt sein, aber wir denken nicht, dass es hilfreich ist bei der Überbringung der genauen Ergebnisse für die Huntington-Patienten und – Familien.

Darüber hinaus **unterscheiden sich** der andere Funktionswert und die beiden Werte, die das globale Wohlbefinden widerspiegeln, **zwischen den Gruppen nicht**.

Es könnte argumentiert werden, dass die verantwortungsvolle Sache, die hier angesichts der Verzweiflung der Huntington-Familien nach einer guten Nachricht zu tun ist, zu sagen wäre, dass „eine Gesamtfunktionsverbesserung nicht gesehen wurde.“

Stattdessen wählte es Prana, das grenzwertig Positive herauszuposaunen während das Negative heruntergespielt wird.

Aber die Gehirn-Scans!

Die letzte Behauptung, die wir anschauen wollen ist, dass PBT2 „die Atrophie des Gehirngewebes in den Bereichen reduzierte, die bei der Huntington-Krankheit betroffen sind“.

Einige Reach2HD-Freiwillige hatten zwei Gehirn-Scans, um die Schrumpfung des Gehirns oder die „Atrophie“ zu messen, die die Huntington-Patienten erfahren. Reduzierte Atrophie klingt großartig! Aber was haben sie tatsächlich gezeigt?

Ob Sie es glauben oder nicht, die in der Pressemitteilung beschriebenen Atrophie-Ergebnisse basierten nur auf den Gehirn-Scans von **zwei Patienten aus jeder Gruppe!**

Wir sind wirklich erstaunt, dass diese Analyse bei einer so kleinen Zahl von Freiwilligen durchgeführt wurde. Und wir sind noch mehr darüber erstaunt, dass Prana sich entschieden hat, dies als eine positive Erkenntnis aus der Studie zu berichten.

Zwei Menschen in jeder Gruppe sind **bei weitem nicht genug Leute**, um auch nur ansatzweise zu verstehen, was mit der Atrophie passiert. Es braucht in der Regel Dutzende von Freiwilligen, um in der Lage zu sein, die Schrumpfung des Gehirns aufgrund der Huntington-Krankheit über sechs Monate zu **entdecken**, geschweige denn den winzigen Unterschied zu messen, den ein Medikament machen könnte.

Die Behauptung, dass die Geirnatrophie durch PBT2 reduziert wurde, wurde **von den beschriebenen Daten ganz klar nicht unterstützt**. Wir müssen auf eine Analyse des gesamten Datensatz warten, bevor man weiss, ob dieser Anspruch tatsächlich wahr ist.

Diese kühne Behauptung ist ein weiterer Grund, warum wir die Pressemitteilung mit Skepsis und einiger Enttäuschung sehen.

Merksatz und nächste Schritte

Wir denken, dass zwei Schlüsse sicher aus der Reach2HD-Pressemitteilung gezogen werden können.

Erstens, dass das Medikament sicher genug ist, um mit größeren Studien fortzufahren.

Zweitens, dass die Behauptungen der kognitiven, funktionalen und bildgebenden Vorteile nicht durch genügend Beweise unterstützt werden, um viel Vertrauen in sie zu setzen.

Wir sind genauso wie jeder andere begeistert über Medikament, von denen Huntington-Patienten profitieren. Ihr bescheidener Autor zum Beispiel ist ein Huntington-Forscher und Freiwilliger für die Forschung, der die Huntington-Mutation selbst trägt.

Um es klar zu machen: Wir sagen **nicht**, dass die Reach2HD-Pressemitteilung Unwahrheiten enthält. Aber unserer Meinung nach enthält sie Aussagen, die das Positive aus den Ergebnissen der Studie überbetonen, das Negative herunterspielen und wahrscheinlich falsche Hoffnung bei den Huntington-Familien wecken.

Wir sind alle für die Hoffnung, aber wir sollten lieber vorsichtigen Optimismus haben, anstelle von Hype und falscher Hoffnung.

Wir sind auch stark daran interessiert, eine größere Phase-3-Studie von PBT2 zu sehen. Aber zuerst appellieren wir an Prana und die HSG, die Studienergebnisse für die genaue wissenschaftliche Überprüfung einer von Experten geprüften Publikation vorzulegen, damit die Forscher und Huntington-Familienmitglieder den vollständigen Datensatz sehen und bewerten können.

In der Zwischenzeit empfehlen wir, dass sich HDBuzz-Leser mit unseren 10 goldene Regeln zum Lesen einer wissenschaftlichen Nachrichtenmeldung bewaffnen für das Lesen zukünftiger Pressemitteilungen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

sekundäre Endpunkte Zusätzliche Fragen, die in klinischen Studien gestellt werden, sie helfen Wissenschaftlern die behandelten Patienten so weit wie möglich zu überwachen, um die Wirkungen eines Medikaments festzulegen

Therapie Behandlungen

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

© HDBuzz 2011-2017. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

hdbuzz.net

