

Sorry Leute, aber die PRIDE-HD-Studie zeigte NICHT, dass Pridopidin den Verlauf der Huntington-Krankheit verlangsamt

HDBuzz hilft einige gewagte Behauptungen über die angekündigten Ergebnisse der PRIDE-HD-Studie zu entwirren.



Von Dr Jeff Carroll

3. Februar 2017

Bearbeitet von Dr Ed Wild

Übersetzt von Pauline Kleger und Annika Zeller

Ursprünglich veröffentlicht am 30. September 2016

Eine kürzlich erschienene Pressemitteilung von Teva Pharmaceuticals versetzte die HK-Community in Begeisterung mit der Behauptung: "Pridopidine zeigt eine Verlangsamung der Progression der Huntington Krankheit in der PRIDE-HD Studie". Was ist Pridopidine und was können wir wirklich über die Progression der HK bei den behandelten Patienten sagen?

Eine kurze Geschichte über Pridopidin bei der HK

Pridopidin ist ein Medikament mit einer langen Geschichte in der HK. Im Laufe dieser Geschichte hatte es schon verschiedene Namen - einschließlich Pridopidin, ACR16 und Huntexil. Es wurde anfänglich von einem kleinen schwedischen Biotechnologie-Unternehmen namens Carlsson Research entwickelt, welches anschließend vom dänischen Biotec-Unternehmen NeuroSearch übernommen wurde.



Pride-HD wurde ursprünglich geplant, um zu prüfen ob Pridopidin die Bewegungsfunktion bei der HK verbessert.

Das Medikament (welches wir in diesem Artikel Pridopidin nennen) hat komplexe Auswirkungen auf die Gehirnchemie. Eine Sache, die Wissenschaftler *dachten* zu verstehen war, dass es wahrscheinlich Personen mit der HK dabei hilft, ihre Bewegungen zu kontrollieren. Personen mit der HK haben unfreiwillige zappelige Bewegungen, welche wir **Chorea** nennen, aber sie haben auch Schwierigkeiten mit willkürlichen Bewegungen, wie das Greifen nach einer Tasse oder beim Treppen hinabsteigen.

Um zu prüfen, ob Pridopidin für HK-Patienten Vorteile haben könnte, führte NeuroSearch zwei klinische Studien durch. Eine in Nordamerika, welche **HART** genannt wurde und eine andere in Europa namens **MermiHD**. In jeder Studie wurden mehrere hundert HK-Patienten mit Pridopidin oder Placebo behandelt. Letztlich war die Frage für beide Studien die gleiche - verbessert eine Pridopidin Behandlung die Bewegungen von HK-Patienten im Vergleich zu Personen, die nur Placebo einnehmen?

Leider konnte sowohl die MermiHD-, als auch die HART-Studie keinen schlüssigen Beweis dafür liefern, ob das Medikament bei Bewegungssymptomen der HK geholfen hat. In beiden Fällen schien es den HK-Patienten, die das Medikament einnahmen, ein wenig besser zu gehen als denen, die es nicht genommen hatten, der Unterschied war aber nicht groß genug, um zuversichtlich zu sein.

Was spielt Teva dabei für eine Rolle?

Im Jahr 2012 wurde Pridopidin von Teva Pharmaceuticals, einem israelischen Pharma-Giganten, erworben. Die Aufgabe des globalen Forschungsdirektors bei Teva wurde damals gerade vom

langjährigen HK-Forscher Dr. Michael Hayden der University of British Columbia übernommen.

Teva begann schnell mit der Planung einer weiteren Studie. Das Ziel dieser dritten Studie war es, beweiskräftig zu zeigen ob Pridopidin bei den Bewegungen der HK-Patienten hilft.

Diese Studie wurde **PRIDE-HD** genannt. Sie war ursprünglich für 6 Monate geplant, und die Teilnehmer erhielten höhere Dosen Pridopidin als in der HART oder MermaiHD Studie, in der Hoffnung, dass höhere Dosen des Medikaments mehr Nutzen bieten als niedrigere Dosen.

Was sind die Ergebnisse?

Wie wir bereits auf HDBuzz besprochen haben, muss jede klinische Studie einen **primären Endpunkt**, wie er von Forschern und Behörden genannt wird, haben. Es ist ein bisschen wie ein komplexer Schuss in einem Pool-Spiel – man muss **im Voraus** spezifizieren, welchen Effekt man erwartet, bevor man den Schuss macht. Diese Anforderung, die Absichten frühzeitig klar zu benennen, gewährleistet, dass wir nicht durch geniale, aber möglicherweise nur zufällig geschehene, Dinge im Verlauf der Studie abgelenkt werden.

Für die PRIDE-HD Studie gab Teva an, dass sie untersuchen würden, ob die Behandlung mit Pridopidin den sogenannten **Gesamt Motor-Score** verbessern würde. Am 18. September 2016, beim European Huntington Disease Netzwerktreffen in den Niederlanden, präsentierte Dr. Hayden eine erste Analyse der Ergebnisse dieser Studie.

Leider erfüllt Pridopidin seinen primären Endpunkt in der PRIDE-HD Studie nicht. Insgesamt hatten Teilnehmer, die mit Pridopidin behandelt wurden, keinen besseren Gesamtmotorscore als Teilnehmer, die mit Placebo behandelt wurden. Dies ist das gleiche Ergebnis wie bei den beiden früheren Studien zu Pridopidin bei der HK.

Wenn das das Fazit ist, wie kommt Teva's Ankündigung und [Pressemitteilung](#) zustande, die in der ersten Zeile "Pridopidin zeigt in der PRIDE-HD Studie eine verlangsamte Progression der Huntington-Krankheit" besagt?

„Leider konnte Pridopidin seinen primären Endpunkt in Pride-HD nicht erfüllen. Die Patienten, die mit Pridopidin behandelt wurden, hatten keine besseren Motor Werte als Patienten, die ein Placebo einnahmen.“

Symptomatische versus krankheitsmodifizierende Behandlung

Lassen Sie uns etwas weiter ausholen, da diese Studie in einer etwas ungewöhnlichen Weise durchgeführt wurde.

Als die PRIDE-HD Studie begann, untersuchte Teva Pridopidin weiterhin im Labor. Das ist gute Wissenschaft - während wir die Medikamente beim Menschen testen, sollten wir sie weiterhin im Labor untersuchen, um sie so gut wie möglich zu verstehen. Die Details sind ein wenig kompliziert,

aber auf der Grundlage dieser neuen Arbeit im Labor, denken die Forscher bei Teva, dass Pridopidin in einer Weise im Gehirn wirken könnte, die niemand vorhergesagt hatte.

Die Auswirkung der neuen Arbeit mit Tieren von Teva ist, dass Pridopidin möglicherweise gegen die eigentliche Schädigung durch die HK-Mutation schützen könnte, anstatt lediglich die Symptome zu behandeln, nachdem sie auftreten.

Warum ist das ein wichtiger Unterschied?

Denken Sie an eine herkömmliche Erkältung. Sie wird durch eine Virus-Infektion hervorgerufen. Um etwas dagegen zu tun, können wir entweder alle Symptome der Erkältung (Kopfschmerzen, Fieber, Niesen, Husten) behandeln, oder wir könnten versuchen zu verhindern, dass das Virus jemals jemanden ansteckt, so dass sich keines dieser Symptome jemals entwickelt.

Diese Unterscheidung gibt es auch bei der HK. Wir haben bereits Behandlungen entwickelt, die die Auswirkungen der **Symptome** auf die Lebensqualität eines Patienten reduzieren sollen. Dazu gehören Medikamente wie Antidepressiva gegen Depressionen und Angst, und Tetrabenazin gegen Chorea. Wir glauben nicht, dass diese Behandlungen den Verlauf der HK verlangsamen, aber sie haben einen sehr wichtigen Einfluss darauf, wie die Patienten sich fühlen und das tägliche Leben bewältigen.

Andere Therapien - die wir **weder** bei der HK noch bei einer normalen Erkältung haben - zielen darauf ab, den Krankheitsprozess selbst, nicht nur die Symptome, zu behandeln. Bei einer Erkältung, könnte das bedeuten, dass ein Medikament die Infektion unserer Zellen durch Viren verhindert. Bei der HK, würde eine solche Behandlung verhindern, dass Gehirnzellen nicht funktionieren und sterben. Eine solche Behandlung könnte letztlich verhindern, dass sich die Krankheit überhaupt entwickelt.

Um diese Art von Ansatz von symptomatischen Therapien unterscheiden zu können, nennen wir sie **krankheitsmodifizierende Therapien**. Im Wesentlichen verlangsamen sie das Fortschreiten der Huntington-Krankheit.

Krankheitsmodifikation nachzuweisen ist schwer!

Diese progressionsverlangsamenden Behandlungen sind eindeutig ein Hauptziel der HK-Forscher, aber auch extrem schwer zu entwickeln. Um zu verstehen warum, müssen wir uns daran erinnern, dass sich die HK-Symptome über Jahrzehnte entwickeln und es sehr schwierig ist herauszufinden, ob eine Verbesserung der Symptome auf Grund einer direkten Wirkung auf die Symptome selbst geschieht, oder weil der Krankheitsverlauf verlangsamt wurde.

Kluge Wissenschaftler und Aufsichtsbehörden haben tatsächlich ein paar Möglichkeiten gefunden, diese Probleme anzugehen. Ohne uns in den Details zu verlieren, werden wir nur sagen, dass es Möglichkeiten gibt in einer klinischen Studie genau zu testen, ob ein Medikament das

Voranschreiten der Krankheit verlangsamen kann, anstatt nur die Symptome zu verbessern. Für diejenigen, die daran näher interessiert sind, diese Art von Studien werden als **delayed start** (dt. verzögerter Beginn) oder **washout** (dt. ausschleichen) Studiendesigns bezeichnet.

Für Medikamente die Symptome behandeln, ist es viel einfacher. Wir müssen den Patienten nur ein Medikament verabreichen und messen dann, ob dadurch ein bestimmtes Symptom verbessert wird. Ärzte sind ziemlich gut darin, Dinge wie Bewegungen und auch kompliziertere Dinge wie Depressionen und Denkstörungen bei der HK zu messen.



Die Durchführung einer klinischen Studie ist ein bisschen wie eine Partie Billard. Ein geschickter Schuss ist viel beeindruckender, wenn man voraussagt, was passieren wird.

Also verändert Pridopidin die Progression der HK?

Mit Abschluss dieser schillernden Diskussion zum Design klinischer Studien, können wir uns nun an Tevas Vorschlag, dass eine Pridopidin-Behandlung zur "Verlangsamung der Progression der Huntington-Krankheit" führte, heranwagen.

Als erstes ist zu beachten, dass die PRIDE-HD Studie **nicht** in solch einer Weise strukturiert war, dass Forscher tatsächlich eine Verlangsamung der Krankheitsprogression hätten messen können – die Studie hatte kein **delayed start** oder **washout** Design. Es gibt also keine Möglichkeit, dass uns die Daten, die wir bisher haben, sagen **könnten**, ob Pridopidin die Progression verlangsamt - nur, ob es einige Symptome verbessert hat.

Wie oben besprochen, war das ursprüngliche Design der PRIDE-HD Studie strikt darauf ausgerichtet, zu zeigen, dass Pridopidin Vorteile in der Bewegung der HK-Patienten bewirkt. Teva jedoch - möglicherweise motiviert durch die neuen Laborergebnisse, die darauf hindeuten, dass das Mittel tatsächlich das Gehirn schützen könnte - entschied, die Struktur der PRIDE-HD Studie zu ändern, noch während sie lief.

Teva beantragte bei den Behörden erfolgreich, die Änderung des Designs der PRIDE-HD-Studie auf zwei wichtige Arten. Zuerst beschlossen sie, die Behandlungsdauer von 6 auf 12 Monate zu verlängern. Wenn wir nach einer Verlangsamung der Krankheitsprogression suchen, könnte uns

eine längere Beobachtungszeit zeigen, ob wir wirklich den Verlauf der Krankheit ändern.

Zusätzlich fügte Teva einen weiteren Endpunkt hinzu. Der primäre Endpunkt blieb der gleiche - die Studie wurde entwickelt, um festzustellen, ob Pridopidin die Bewegungssymptome bei der HK verbessert, was es nicht tut. Teva beschloss dennoch nach 12 Monaten Behandlung die so genannte **Total Functional Capacity** (dt. totale Funktionsfähigkeit) der Patienten mit Pridopidin-Behandlung zu untersuchen.

Total Functional Capacity klingt kompliziert, aber es ist eigentlich sehr simpel. Um die Total Functional Capacity zu messen, fragt der Arzt einfach, wie gut sie mit einigen alltäglichen Aktivitäten - Dinge wie Arbeit, Haushaltsaufgaben, Finanzen und so weiter umgehen. Ein höherer Total Functional Capacity Wert bedeutet, dass ein Patient leichter seinen alltäglichen Aktivitäten, die mit Fortschreiten der HK immer mehr beeinträchtigt werden, nachgeht.

Also verbessert Pridopidin die Funktionsfähigkeit?

Mit der niedrigsten Dosis schien es den HK-Patienten mit Pridopidin nach 12 Monaten insgesamt besser zu ergehen als denen, die mit Placebo behandelt wurden. Ihre Total Functional Capacity Werte unterschieden sich "signifikant". Bei den drei höheren Dosen Pridopidin wurde dieser Effekt nicht beobachtet.

In einer [Pressemitteilung](#), wurde Spyros Papapetropoulos, Teva's Vizepräsident der klinischen Entwicklung für neurodegenerativen Erkrankungen, mit den Worten zitiert: "Eine Verlangsamung der Krankheitsprogression **galt bisher als unmöglich**. Diese Ergebnisse geben uns einen Grund daran zu glauben endlich Fortschritte bei der Verlangsamung der Krankheitsverschlechterung zu machen"(die Betonung kommt von uns). Diese Aussage suggeriert, dass während es bisher unmöglich war die Progression der HK zu verlangsamen, die PRIDE-HD-Studie dies getan hat.

Forscher bei Teva entschieden zu glauben, dass eine Verbesserung der Gesamtfunktionsfähigkeit bedeutet, dass die HK bei Pridopidin-behandelten Patienten langsamer voranschreitet. Dr. Hayden, zum Beispiel, sagte gegenüber HDBuzz, "wir glauben ... funktionaler Rückgang ist gleichbedeutend mit Progression". Wir sind anderer Meinung und denken **nicht**, dass der Unterschied nur Semantik ist.

Wir denken es gibt mehrere Möglichkeiten, dass Patienten, die ein Medikament einnehmen, besser „**funktionieren**“ können ohne, dass das Medikament **den Verlauf der Krankheit verändert**.

Zum Beispiel könnte ein Medikament, das bei HK-Patienten mit Apathie oder Angst eingesetzt wird, ihnen das tägliche Leben erleichtern. Eine Verbesserung der Apathie oder Angst bei der HK wären wunderbare Dinge für HK-Patienten - aber eine Behandlung dieser Symptome würde nicht unbedingt den Verlauf der Krankheit ändern. Letztlich würde der Prozess des Absterbens der Hirnzellen die Vorteile des Medikaments auf die Symptome überholen.

„Die Ergebnisse der Pride-HD Studie sind interessant und wir freuen uns, wenn die kompletten

Ergebnisse veröffentlicht wurden. Wir stimmen mit Teva vollkommen überein, dass eine andere Studie eine gute Idee wäre. “

Eine umstrittene Bekanntmachung

Aus diesem Grund sind wir mit Tevas Interpretation der PRIDE-HD Daten nicht einverstanden zumindest nicht mit den Daten, die wir bisher gesehen haben.

Vielmehr glauben wir nicht, dass von HK-Patienten und deren Familienmitgliedern erwartet werden kann eine “Verlangsamung der Progression” zu hören und eine “Stabilisierung eines funktionellen Wertes in einer Weise, die durch ein Medikament, das lediglich Symptome verbessert, erklärt wird” zu verstehen.

Wir sind mit unserer Meinung nicht alleine. Viele HK-Forscher, mit denen wir gesprochen haben, waren verwirrt, zu hören, dass die dargestellten Ergebnisse als Verlangsamung der Progression beschrieben wurden.

Dr. Karen Andersen, Direktor des HDSA Center of Excellence in Georgetown, Washington DC, sagte: “Die PRIDE-HD Ergebnisse über den Total Functional Capacity sind interessant, aber ich denke es ist riskant über eine ‘Verlangsamung der Progression’ zu sprechen, da dies leicht als eine Verlangsamung des zugrunde liegenden Prozesses der Hirndegeneration fehlinterpretiert werden könnte. Das ist die große Neuigkeit, auf die HK-Familien gewartet haben - aber PRIDE-HD wurde nicht darauf ausgelegt, diese Frage zu beantworten.”

Dr. Martha Nance, seit 25 Jahren ärztliche Direktorin des Huntington Disease Zentrums in Minnesota, sagte: “Fazit ist, dass PRIDE-HD seinen Endpunkt, die Verbesserung der Bewegungssymptome, nicht erfüllt hat. Die anderen vorgestellten Ergebnisse müssen mit Vorsicht genossen werden, vor allem die Behauptung der Progressionsverlangsamung. Wir wollen keine falschen Hoffnungen aufkommen lassen, sondern müssen uns stattdessen so sicher wie möglich über unsere Erkenntnisse und Interpretationen sein, mit denen wir weitermachen.”

Dr. Neil Aronin, ein Senior-HK-Forscher der Universität von Massachusetts fügte hinzu: “Tevas Ankündigung und deren Daten geben uns nicht wirklich die Informationen die wir benötigen, um zu sagen, ob das Medikament eine Wirkung hatte. Es scheint eine große Variabilität in den Daten zu geben, die Schlussfolgerungen erschweren. Das hebt hervor, wie schwer es ist, die HK zu erforschen. Reproduzierbare, robuste, objektive Messwerte sind bei einer solchen Krankheit schwer zu bekommen. Ich glaube, das ist die echte Botschaft der Studie. Ich denke Teva muss einige objektive Messwerte des Gehirns in zukünftige Studien aufnehmen, falls sie zeigen wollen, dass Pridopidin die Progression verlangsamt.

“Wissenschaft ist mühevoll”, bemerkt **Marcus Munafò**, ein methodischer Experte der Universität Bristol, “und leider ist es für klinische Studien üblich, dass ihre vorgegebenen Endpunkte keinen Nutzen zeigen. Verständlicherweise folgt daraus häufig ein sorgfältiges Durchforsten der Ergebnisse nach allen möglichen neuen Hinweisen. Manchmal führen diese Hinweise zu anderen

Studien - aber leider ist die Liste dieser gescheiterten Studien ebenfalls lang, weshalb wir darauf achten sollten, nicht zu viel in diese neuen Hinweise hinein zu interpretieren, bis sie richtig geprüft wurden.“

Die Quintessenz

Um endgültig zu zeigen, dass Pridopidin die Progression der HK verlangsamt, muss Teva eine Studie mit dem entsprechenden Design durchführen, um diese Art von Beweisen zu liefern. Interessanterweise scheint dies nicht auf dem Plan zu sein. In einer E-Mail an HDBuzz erklärte Dr. Papapetropoulos: “Wir planen derzeit nicht, einen Weg der Krankheitsveränderung einzuschlagen... noch behaupten wir, dass Pridopidin bei PRIDE-HD einen modifizierenden Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigte.“ Dies ist eine sehr hilfreiche Klarstellung und wir schätzen es, dass Teva sich die Zeit nahm diese abzugeben.

Allerdings lässt uns das ein wenig im Unklaren, was Teva über ihr Medikament sagt. Falls Pridopidin das Fortschreiten der HK wirklich verlangsamt, auf einer Ebene auf der Neuronen vor Schäden geschützt werden, wäre eine speziell gestaltete Studie erforderlich, um dies zu beweisen. Wir wissen, wie man eine solche Studie aufstellen könnte – mit einem „delayed start“-oder „washout“-Design, wie vorher bereits beschrieben. Auf der anderen Seite, wenn Pridopidin Patienten ‘nur’ dabei hilft das täglichen Leben besser zu bewältigen **ist das immer noch super** und es ist eine weitere Studie, die beweist, dass es eine gute Idee ist.

Lassen sie es uns deutlich formulieren

Wir stimmen Dr. Aronin zu, dass es ein langer und holpriger Weg zu wirksamen Behandlungen bei der HK ist. Wir brauchen jegliche Hilfe, die wir bekommen können, und sind sehr froh, dass Teva ihre Motivation, Ressourcen und Denkkraft für den Kampf zur Verfügung stellt. Die Ergebnisse von PRIDE-HD sind sowohl für Bewegungen als auch für die Funktion interessant und wir freuen uns darauf, mehr zu hören, wenn die vollständigen Ergebnisse veröffentlicht werden. Wir stimmen mit Teva vollkommen überein, dass eine weitere Studie, um die mögliche Wirkung auf die Funktion bei HK-Patienten zu betrachten, eine gute Idee ist. Wir wünschten nur, dass die verwendeten Formulierungen, um die Ergebnisse zu beschreiben und die Pläne von Teva, von Anfang an ein bisschen klarer gewesen wären.

Alle, die an der PRIDE-HD Studie beteiligt waren, hofften, dass sich deutliche Vorteile bei Bewegungsproblemen der HK zeigen würden. Das war nicht der Fall, aber wenn sich eine Tür schließt, öffnet sich oft eine andere. Die von mutigen Freiwilligen gesammelten Daten dieser Studie weisen uns in neue Richtungen für zukünftige Studien mit einer besseren Chance herauszufinden, ob es den Patienten hilft besser im täglichen Leben zurechtzukommen.

Jeff Carroll hat im Labor von Michael Hayden geforscht und gearbeitet. Michael Hayden ist jetzt Leiter der Forschung und Entwicklung bei Teva Pharmaceuticals. Ed Wild ist Prüfarzt bei der Legato-HD Studie, eine andere Medikamentenstudie, die von Teva durchgeführt wird. beide haben

keinen finanziellen Konflikt bzgl. dieses Artikels darzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

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.

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig "zappelige" Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2018. 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

Erstellt am 29. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/227>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.