

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

Prana kondigt resultaten aan van de Reach2HD studie van PBT2 voor de ziekte van Huntington



Resultaten voor een klinische studie en test van PBT2. Zijn de beweringen uit de aankondiging terecht?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 30 mei 2014

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 20 februari 2014

De resultaten van de Reach2HD studie zijn bekend. Deze studie werd ontworpen om het experimentele medicijn PBT2 voor de vroege en tussenfase van de ZvH te testen. Het medicijn lijkt veilig en wordt goed verdragen bij de geteste dosissen, maar we stellen ons vragen bij de manier waarop de resultaten worden gerapporteerd.

Wat is PBT2?

Prana Biotechnology, een Australisch bedrijf dat geneesmiddelen ontwikkelt, werkt aan een medicijn voor behandeling van de ZvH en de ziekte van Alzheimer (ZvA) en dat PBT2 heet. Vroeger heeft het bedrijf gerapporteerd dat het medicijn positieve effecten heeft in diermodellen van de ZvH en dat het goed wordt verdragen wanneer toegediend aan testpersonen.

Het medicijn werkt op een ongewone manier, door in de hersenen de interactie te verminderen tussen het ZvH veroorzakende eiwit huntingtine en het metaal koper. Koper is in kleine en goed gedoseerde hoeveelheden kritisch voor het normaal functioneren van de hersenen. Koper is belangrijk voor de energieproductie in onze cellen, zonder zouden wij niet kunnen.

Maar in aandoeningen zoals de ZvH en de ZvA kunnen metalen zoals koper zowel schadelijke als nuttige eigenschappen hebben. Sommige wetenschappers denken dat het kan bijdragen tot de vroegtijdige dood van hersencellen van personen met deze ziekten.

Prana heeft muis- en wormmodellen van de ZvH getest en vastgesteld dat dit leidde tot verbetering van sommige symptomen van de ziekte bij deze dieren.

Wat is Reach2HD?



Gezien de gunstige resultaten in het lab met diermodellen van de ZvH besloot Prana Biotechnology om PBT2 te testen bij mensen met de ziekte. Ze werkten onder leiding van de Huntington Study Group samen met klinische centra in de VS en Australië aan een test die ze ^{**} Reach2HD^{**} noemden.

Aan de Reach2HD test die ongeveer 6 maanden duurde namen 109 ZvH patiënten deel met symptomen in de vroege en tussenfase van de ziekte. Ze werden willekeurig toegewezen aan één van volgende drie groepen: een lage dosis PBT2, een hogere dosis PBT2 of een 'placebo' groep die namaakpillen zonder geneesmiddel toegediend kregen. Noch de patiënten, noch de onderzoekers die de test uitvoerden, wisten wie het actieve medicijn ontving en wie tot de placebogroep behoorde.

Dit soort proef - onderzoekers noemen dit een ^{**} gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie ^{**} - is de gouden standaard voor het testen van nieuwe geneesmiddelen.

Prana's aankondiging

In een persmededeling (<http://pranabio.com/news/prana-announces-successful-phase-2-results-huntington-disease-trial>) van Prana klonk het alsof de studie een zeer indrukwekkend resultaat aantoonde. Ze zeiden dat PBT2 "veilig was en goed werd verdragen", dat het voldeed aan de "primaire eindpunten", dat het "significante voordelen aantoonde op cognitie" en dat hersenscans "gunstige verbeteringen" suggereerden.

Dat klinkt geweldig ... in feite bijna te mooi om waar te zijn.

Bedenk echter dat de beweringen afkomstig waren van een persbericht, niet van een collegiaal getoetste wetenschappelijke publicatie. Dat betekent dat de beweringen van het bedrijf nog niet onderworpen werden aan de mate van controle die noodzakelijk is om door de wetenschappelijke gemeenschap te worden geaccepteerd.

Laat ons eerst bekijken wat elk van de beweringen betekent in de praktijk. Om te beginnen moeten we iets over klinische proeven leren.

Een fase 2 test

Regelgevende instanties zoals het Amerikaanse FDA eisen dat bewijzen voor een nieuwe therapie worden voorgelegd voordat het voor gebruik bij patiënten kan worden goedgekeurd. Allereerst dienen ze - na voorafgaande testen in diermodellen – aan te tonen dat het medicijn algemeen "veilig" is voor menselijk gebruik.

Dit wordt in een zogeheten "fase 1" studie uitgevoerd, waarbij enkele vrijwilligers onder streng toezicht een kleine dosis van het medicijn krijgen toegediend om zeker te zijn dat er geen onverwachte bijwerkingen optreden.

Zodra vastgesteld is dat het medicijn niet zeer giftig is willen we weten of het medicijn veilig is voor patiënten, en of het werkt.

Zogenaamde **fase 2** studies zijn ontworpen om de veiligheid van het medicijn nader te

onderzoeken, bijvoorbeeld of het de ziekte niet erger maakt. Ze hebben ook tot doel om enig inzicht te geven in de eventuele efficiëntie van het medicijn.

Uiteindelijk kan een geneesmiddel na een succesvolle fase 2 studie worden getest bij een grotere groep patiënten om bevestiging te krijgen van de gunstige effecten die vastgesteld zijn tijdens de kleinere fase 2 studie. Deze **fase 3** studies zijn gewoonlijk de basis voor een aanvraag tot goedkeuring voor gebruik en verkoop van het medicijn.

Reach2HD was een **fase 2** studie met als doel te onderzoeken of het medicijn veilig is, en om een eerste inzicht te krijgen of het een toegevoegde waarde heeft. De verklaring van Prana dat PBT2 “voldoet aan de primaire eindpunten” wil enkel zeggen dat het geneesmiddel veilig is en goed wordt verdragen.

Waarom zijn eindpunten noodzakelijk

Testen of een geneesmiddel al dan niet ‘werkt’ is een hele uitdaging. Bij de ZvH gaat er veel mis. Patiënten ondervinden bewegingsproblemen, problemen met denken en met het geheugen, depressie, apathie, verschrompelen van de hersenen en vele andere moeilijkheden tijdens activiteiten van het dagelijks leven. Op welke van deze symptomen moeten we ons richten als we de ZvH willen bestrijden.

Om alles nog moeilijker te maken zijn er soms tientallen verschillende manieren om een bepaald kenmerk te meten. Er zijn bijvoorbeeld vele manieren om denkvaardigheden of ‘cognitie’ te testen bij de ZvH. Welke meting moeten wij gebruiken om te beslissen of een medicijn al of niet werkt?

De doelstellingen waaraan een geneesmiddel tijdens een test moet voldoen worden **eindpunten** genoemd. Een zeer belangrijk kenmerk van fase 2 en 3 studies is dat de eindpunten vooraf moeten worden vastgesteld. De doelstellingen mogen na het begin van de studie niet meer worden gewijzigd. Anders is het niet mogelijk vast te stellen of een studie succesvol was.

Reach2HD had **veiligheid en verdraagbaarheid** als **primaire eindpunten**. En inderdaad veroorzaakte het medicijn niet al te veel bijwerkingen en niet te veel personen zijn gestopt met het innemen van het medicijn.

Eén patiënt die een hogere dosis nam kende een verslechtering van de ZvH symptomen na het beëindigen van de studie. Hoewel dit gebeurde nadat de patiënt gestopt was met het nemen van het medicijn, concludeerden de onderzoekers dat dit effect een gevolg was van PBT2. Dit houdt een belangrijke waarschuwing in voor toekomstige studies.

Maar algemeen gesproken is de veiligheid en verdraagbaarheid van PBT2 goed.

Secundaire eindpunten

Tijdens een klinische fase 2 test wordt er van alles gemeten om zodoende een allesomvattend beeld te verkrijgen van welke aspecten door het geneesmiddel worden beïnvloed. De metingen waarvan de ontwerpers van de test denken dat deze belangrijk zijn noemt men “secundaire eindpunten”. Ook deze worden op voorhand vastgelegd om later verwarring te voorkomen.

Reach2HD had **zeven** secundaire eindpunten: cognitie; motorische functie; functionele capaciteit; gedrag; algemene beoordeling (of mensen zich ‘algemeen’ goed voelen); bloed- en urineonderzoek; en hersenscans.

Bovendien is elk van deze eindpunten gebaseerd op vele verschillende individuele testen. De cognitieve eindpunten bijvoorbeeld, bevatten acht verschillende **denk proeven**.

Wanneer het persbericht beweert succesvol te zijn wat betreft het cognitieve eindpunt, zou je kunnen denken dat de met het medicijn behandelde patiënten beter af waren op alle acht proeven ... of toch op misschien vier van de acht?

Helaas is dat niet gebeurd. Er was slechts een ‘significant’ verschil op **één van de acht proeven** - de test die men ‘trail making B’ noemt. Dit is het tegen de klok verbinden van letters en cijfers met een potlood. Resultaten van andere proeven toonden geen positief effect bij de met het geneesmiddel behandelde vrijwilligers.

Het is misschien technisch correct als Prana concludeert dat aan een cognitief eindpunt werd voldaan, maar kritische geesten kijken achter de krantenkoppen, en bedenken dat ** zeven testen geen verbetering aantoonden**

Meervoudige vergelijkingen

Mensen zijn optimistisch van aard - en ZvH familieleden zijn wanhopig op zoek naar goed nieuws. Maar het wordt algemeen afgekeurd door de wetenschappelijke gemeenschap om alleen positieve bevindingen te melden of ze overmatig aandacht te geven. Dat komt door wat wij het **probleem van de meervoudige vergelijkingen** noemen.

Om dit te begrijpen kan je denken aan het opgooien van een muntstuk. Als je een muntstuk tien maal opgooit en het is tien maal kop, dan vraag je je af of het muntstuk niet vals is! Maar als je een muntstuk een miljoen keer zou opgooien dan mag je een serie van tien in rij meerdere malen verwachten.

Simpel gesteld: hoe meer dingen je test hoe meer kans op een positief resultaat, enkel door het toeval. Daarom bekijken wij die ene test in die reeks van acht sceptisch.

In de Reach2HD studie onderzochten de wetenschappers zeven verschillende categorieën van ZvH problemen, elke categorie met meerdere testen. Dus werden uiteindelijk tientallen verschillende dingen getest bij

“

Hoe meer je test hoe meer kans op positieve resultaten, gewoon een gevolg van het toeval. Juist daarom staan we sceptisch tegenover de cognitieve test die opviel tussen de acht uitgevoerde testen

”

elk van de drie groepen proefpersonen.

Feitelijk vertoonde bijna geen van alle testen voor secundaire eindpunten enige verbetering als gevolg van de behandeling.

Uit de beperkte gegevens die tot nu toe door Prana werden vrijgegeven kan men niet afleiden hoe werd omgegaan met het probleem van de meervoudige vergelijkingen. Bedenk dat we slechts over een persmededeling beschikken en dat de volledige collegiaal getoetste resultaten niet werden

Er bestaan reeds lang bekende wiskundige technieken om met dit probleem om te gaan, maar deze worden niet altijd correct toegepast. Het is niet duidelijk hoe Prada dit probleem heeft aangepakt tijdens het evalueren van hun klinische studie. De persmededeling zegt hier niets over - **althoewel dit echt heel belangrijk is.**

Wat met de functionele verbeteringen?

In de persmededeling stelt Prana dat PBT2 “geassocieerd werd met een gunstig signaal in functionele capaciteit”. Echt goed nieuws toch?

Artsen gebruiken het woord ‘functie’ om aan te geven hoe mensen zich in hun dagelijkse activiteit gedragen. Dingen zoals werken, huishouding, financiën, enz. Dit is anders dan de cognitieve testen die we al noemden. De ZvH veroorzaakt een gestage daling van deze functionaliteit en er bestaan een aantal bekende manieren om dit te meten en uit te drukken in een getal zodat men groepen kan vergelijken

Reach2HD gebruikte twee verschillende meetmethoden voor functionaliteit en ook twee meetmethoden voor het ‘algemene’ welbevinden dat nauw verband houdt met functionaliteit .

Dus, wat was het “gunstig signaal in functionele capaciteit”?

Wat men eigenlijk vaststelde was een klein verschil in een score - de ** totale functionele capaciteit ** - bij patiënten die in vergelijking met de met placebo behandelde vrijwilligers, de hogere dosis van het geneesmiddel toegediend kregen.

Wetenschappers gebruiken statistische methoden om vast te stellen of een verschil als dit echt is of het gevolg van toeval. Als het verschil groot genoeg is, is de test geslaagd. Zo niet is de test mislukt en is het de wetenschappers niet toegestaan te zeggen dat er een ‘significant’ verschil werd vastgesteld.

Het verschil in de scores van de functionele capaciteit kwam in de buurt, maar **slaagde niet voor de statische toets**. Dat is de reden waarom de zinsnede “gunstig signaal” werd gebruikt in plaats van “significant verschil”.

Deze zinsnede mag dan wel technisch correct zijn, maar wij denken niet dat nuttig is bij het op een accurate manier overdragen van resultaten naar de families.

Bovendien, de andere functionele score en de twee scores die het algemene welzijn weerspiegelen **verschilden niet tussen de groepen**.

Als men denkt aan de wanhopige zoektocht van families naar goed nieuws kan men stellen dat het zou getuigen van verantwoordelijkheidszin om te zeggen dat “er geen algemene verbetering werd vastgesteld”.

In plaats daarvan verkondigde Prana luid het enige positieve aspect, maar verzwegen ze al het negatieve.

Maar de hersenscans!

De laatste bewering waar we naar willen kijken is dat PBT2 “de verschrompeling van het hersenweefsel verminderde in gebieden getroffen door de ZvH”.

Geloof het of niet, maar de atrofie (verschrompeling)resultaten van het persbericht zijn gebaseerd op hersenscans van **slechts twee patiënten van elke groep**.

Wij zijn echt verbaasd dat deze analyse werd uitgevoerd op zo'n klein aantal vrijwilligers. En we zijn nog meer verbaasd dat Prana dit heeft vermeld als een positieve bevinding uit de studie.

Twee personen uit elke groep is **bij lange na niet genoeg** om op enige wijze te begrijpen wat er gaande is met atrofie. Het vraagt tientallen vrijwilligers voordat men in staat is verschrompeling te **detecteren** na zes maanden en als gevolg van de ZvH. Laat staan dat we de kleine verschillen zouden kunnen detecteren als gevolg van het medicijn.

De bewering dat atrofie van de hersenen is verminderd door PBT2 wordt ** duidelijk niet aangetoond door de beschreven gegevens **. We zullen moeten wachten op een analyse van alle gegevens voordat we kunnen nagaan of deze bewering waar zou zijn.

Deze gewaagde bewering is een andere reden waarom we het persbericht met scepsis en enige teleurstelling bekijken.

Te onthouden en de volgende stappen

Ten eerste, het medicijn is veilig genoeg om door te gaan met grotere studies.

Ten tweede, dat de beweringen over de cognitieve en functionele voordelen en de verbeterde scanresultaten niet worden ondersteund door voldoende bewijs om er veel vertrouwen in te hebben.

Wij zijn even enthousiast als iedereen voor medicijnen waar ZvH patiënten baat bij vinden.

Uw nederige auteur bijvoorbeeld, is een ZvH onderzoeker en vrijwilliger die toevallig ook drager is van het gen.

Laten we duidelijk zijn: We zeggen **niet** dat de persmededeling over Reach2HD onwaarheden bevat. Maar, naar onze mening bevat het uitspraken die het positieve van de testresultaten te veel benadrukken en de negatieve aspecten afzwakken, en zo valse hoop geven aan de

Huntington gemeenschap.

Wij zijn allemaal hoopvol, maar zijn liever voorzichtig optimistisch dan euforisch bij valse hoop.

Wij kijken uit naar de grotere fase 3 studie met PBT2. Maar we willen eerst een oproep richten naar Prana en de HSG om de testresultaten voor te leggen aan het oordeel van een collegiaal toets zodat wetenschappers en families de resultaten kunnen inzien en evalueren.

Ondertussen adviseren wij de HDBuzz lezers om zichzelf te wapenen tijdens het lezen van persmededelingen door ons artikel “Tien gouden regels voor het lezen van wetenschappelijk nieuws - <http://nl.hdbuzz.net/044> “ te lezen.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

secundaire eindpunten bijkomende vragen in een klinisch onderzoek dat wetenschappers toelaat om de effecten van het geneesmiddel zo breed mogelijk te bekijken in behandelde patiënten

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

Gegenereerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/158>