

خبری غم انگیز از مقاله SIGNAL: پپین ماب بر علائم HD تأثیر نمی گذارد

مطالعه SIGNAL به اهداف کلیدی بالینی خود برای #Huntingtons Disease برای کاهش یا بهبود علائم HD نرسید، اما نتایج هنوز برای جامعه HD و سایر زمینه ها آموزنده است.

توسط Dr Jeff



Carroll

ویراستاری شده توسط Dr Sarah Hernandez

7 سپتامبر
2023

در ابتدا در تاریخ 23 سپتامبر 2020 منتشر شده

ترجمه شده توسط Rezvan Hakimi است

کارآزمایی بالینی SIGNAL برای آزمایش دارویی به نام pepinemab در افراد مبتلا به بیماری هانتینگتون اولیه طراحی شده است. نتایج کلیدی آن کارآزمایی اخیرا اعلام شد و متأسفانه pepinemab علائم HD را آنطور که انتظار می رفت کاهش نداد یا باعث بهبود نشد.

آزمایش SIGNAL چه بود و چه کسانی شرکت کردند؟

آزمایش SIGNAL در سال 2015 توسط شرکتی به نام Vaccinex راه اندازی شد. این برای آزمایش اینکه آیا دارویی به نام pepinemab (همچنین به عنوان VX15 شناخته می شود) برای افراد مبتلا به HD بی خطر است و آیا می تواند اثرات HD مانند تغییرات در مغز و مشکلات در تفکر، حرکات و رفتار را کاهش دهد طراحی شده است. نتایج کلیدی این کارآزمایی اخیرا اعلام شد و نتیجه این است که پپین ماب برای افراد مبتلا به HD سودی نداشت.



در برنامه ریزی یک مطالعه بالینی بیماری هانتینگتون (HD)، محققان باید به اهداف بالینی کلیدی که "نقاط پایانی اصلی" نامیده می شوند تصمیم بگیرند. این اهداف براساس داده های آزمایشگاهی، نظرات تخصصی پزشکی و آماری، و بازخورد از خانواده های مبتلا به HD انتخاب می شوند.

اعتبار تصویر: Joseph Mucira

301 شرکت‌کننده در کارآزمایی، همگی حاملان ژن HD بودند، برخی از آنها شروع به تجربه chorea، علائم حرکتی معمولی HD، کرده و برخی هنوز تجربه نکرده بودند. دوره درست قبل از شروع chorea، گاهی اوقات مرحله "مواجهه دیرهنگام" HD نامیده می‌شود و دوره ای که فرد شروع به تجربه chorea می‌کند اغلب مرحله "آشکاری اولیه" نامیده می‌شود.

کارآزمایی‌های HD اغلب افرادی را انتخاب می‌کنند که «HD زودهنگام» دارند، کسانی که علائم حرکتی ظریفی دارند، زیرا از نظر تاریخی این زمانی است که تشخیص HD انجام می‌شود، اما همچنین به این دلیل است که زمانی است که تغییرات در علائم و سرعت ایجاد آن‌ها را می‌توان با مطمئن‌ترین روش اندازه‌گیری کرد. ما مدیون شرکت‌کنندگان در این آزمایش هستیم که ریسک شجاعانه و سخاوتمندانه ای را پذیرفتند. نتایج کارآزمایی، اگرچه ناامیدکننده است، اما اطلاعات ارزشمندی را در مورد پیشرفت HD و پپین ماب، که اکنون در بیماران آلزایمر و همچنین در برخی از انواع سرطان در حال آزمایش است، ارائه می‌دهد.

در طول کارآزمایی چه اتفاقی افتاد؟

دو گروه اصلی از افراد در کارآزمایی وجود داشت که به آنها «کوهورت A» و «کوهورت B» گفته می‌شود. افراد گروه A ابتدا آزمایش را شروع کردند و به پایان رساندند و برای مدت کوتاه تری شرکت کردند. گروه B بزرگتر بود و آن شرکت‌کنندگان دوره نظارت طولانی تری داشتند و یک سری درمان کمی متفاوت داشتند. نتایج گروه A در سال 2018 به اشتراک گذاشته شد، زمانی که تجزیه و تحلیل تصویربرداری مغز انجام شده توسط شرکت نشان داد که پپین ماب ممکن است سرعت کوچک شدن مغز را در HD کند کند. Vaccinex. اخیراً نتایج گروه B را به اشتراک گذاشته است که متأسفانه ناامیدکننده بود.

به طور کلی، همه افراد حاضر در کارآزمایی هر ماه به مدت یک سال برای دریافت قطره داخل وریدی (IV) از محل‌های مطالعه بازدید کردند. نیمی از شرکت‌کنندگان پپین ماب دریافت کردند و نیمی دیگر دارونما، محلول نمکی بدون دارو (در اصل مقداری مایعات اضافی) دریافت کردند. بسیاری از بازدیدها شامل آزمایش‌ها و روش‌هایی مانند تصویربرداری MRI، فعالیت‌های یادگیری و حافظه، معاینه فیزیکی و خون‌گیری بود. برای جلوگیری از هرگونه سوگیری در طول این بازدیدها، نه شرکت‌کنندگان و نه پزشکان نمی‌دانستند چه کسی پپین ماب و چه کسی دارونما دریافت می‌کند. این به عنوان یک کارآزمایی بالینی دوسوکور شناخته می‌شود و استاندارد طلایی برای آزمایش داروها در افراد است.

پس از سال اول، شرکت‌کنندگان به مدت 6 ماه یا تا دو سال دیگر برای نظارت بر سلامت، ایمنی و توانایی‌های خود در طول و بعد از آزمایش ادامه دادند. سپس، آماردانان داده‌ها را تجزیه و تحلیل کردند و Vaccinex نتایج را با جامعه به اشتراک گذاشت.

برنامه‌ریزی یک مطالعه بالینی

برای قرار دادن نتایج مطالعه SIGNAL در سیاق، ابتدا مفید است که به مراحل برنامه‌ریزی یک مطالعه بالینی بیماری هانتینگتون (HD) بازگردیم، که یک مسیر طولانی و دشوار است. شرکت‌های دارویی باید به داده‌های آزمایشگاهی خود (آزمون در سلول‌ها و حیوانات) و نیز نصیحت‌های بسیاری از افراد در این زمینه، از جمله پزشکان و پژوهشگران متخصص در زمینه HD، آماردانان و واقعیت‌بینان واقعی، خانواده‌های مبتلا به HD را در نظر بگیرند. سپس محققان اهداف بالینی کلیدی را تصمیم می‌گیرند که به عنوان "نقاط پایانی اصلی" شناخته می‌شوند. این اندازه‌گیری‌های مهم‌ترین اندازه‌گیری‌هایی هستند که در طول مطالعه انجام می‌شوند و در مراحل بعدی برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا دارو به درستی بیماران مبتلا به HD را درمان کرده است یا نه، استفاده می‌شوند.

«تمام کارآزمایی‌های بالینی خوب به گونه‌ای طراحی شده‌اند که بدون توجه به

موفقیت درمان، اطلاعات بیشتری در مورد دارو و بیماری به ما بدهند. «

بسته به دارو و اهداف مطالعه، این ممکن است اندازه‌گیری‌های الگوی حرکت فرد، سطوح اضطراب و افسردگی، یا حتی گزارش‌های عملکرد روزمره از بیمار و عزیزانش باشد. پیش از آغاز مطالعه، محققان باید به نهادهای نظارتی مانند FDA در ایالات متحده و EMA در اروپا درخواست دهند تا توضیح دهند چرا انتخاب نقاط پایانی اصلی خود را انجام داده‌اند، دقیقاً مشارکت در مطالعه چه چیزی را شامل می‌شود و چگونه داده‌های خود را تجزیه و تحلیل خواهند کرد.

اگر یک دارو بهبودی در علائم کلیدی یا اندازه‌گیری‌های تصمیم‌گیری شده در ابتدا نداشته باشد، گفته می‌شود که مطالعه به "نقاط پایانی اصلی دست نیافته است." متأسفانه، همین چیزی است که در مورد مطالعه SIGNAL اتفاق افتاد.

نتایج مطالعه SIGNAL چی بود؟

علاوه بر اندازه‌گیری ایمنی و عوارض جانبی پینماب، مطالعه SIGNAL دو نقطه پایانی اصلی داشت که به توانایی‌های تفکری و رفاه عمومی شرکت‌کنندگان مبتلا به HD مرتبط بودند. نقطه پایانی اصلی مجموعه‌ای از آزمون‌های شناختی بود تا حافظه، برنامه‌ریزی و توانایی پیروی از دستورات را اندازه‌گیری کند. نقطه پایانی دوم ارزیابی‌ای بود که توسط پزشکان مطالعه انجام شده تا خلاصه‌ای از وضعیت هر شرکت‌کننده در طول مدت مطالعه تهیه کند، با در نظر گرفتن سلامتی، رفتار و توانایی عملکرد روزمره آنها.

در پایان کارآزمایی SIGNAL، پین ماب ایمن و قابل تحمل تلقی شد (عوارض جانبی بسیار جدی نیست). با این حال، شرکت‌کنندگانی که دارو را دریافت کردند، در آزمون‌های شناختی یا ارزیابی پزشک، عملکرد بهتری نسبت به افرادی که دارونما دریافت کردند، نداشتند. از آنجایی که کارآزمایی به اهداف بالینی خود نرسید، بسیاری از منابع خبری مطالعه SIGNAL را "شکست" ارزیابی کردند. درست است که مطالعه از این جهت شکست خورد که به نقطه پایانی اولیه نرسید.

با این حال، برخی گزارش‌ها ادعا کرده‌اند که پینماب ممکن است هنوز "پتانسیل برای مزایای شناختی را پشتیبانی کند" و این ادعا نشان دهنده این است که گروه بیماران مبتلا به HD که پینماب را دریافت کرده‌اند، ممکن است در برخی از وظایف مورد استفاده برای آزمون تفکر و مهارت‌های سازماندهی، مانند برنامه‌ریزی توالی‌ها برای جایابی اشیاء از یک ترتیب به ترتیب دیگر، یا ادامه دادن ضربان انگشتان خود با سرعت‌های متغیر، بهبودهای کوچکی داشته باشند. این بهبودها به "معناداری آماری" نرسیدند، به این معنی که بین گروه محصول تقلبی و گروه دارویی تفاوت ریاضی وجود نداشته است - بهبودهای قطعی از درمان با پینماب حاصل نشده است. وقتی محاسبات بسیار نزدیک باشند، گاهی گفته می‌شود که یک "گرایش به سمت سود" وجود دارد، که کمی شبیه به گفتن این است که مطالعه تقریباً موفق بوده است. این برای تمام جامعه بیماری هانتینگتون می‌تواند ناراحت‌کننده باشد.



مزایای بالقوه پپین ماب از نظر آماری معنادار نبود، به این معنی که هیچ تفاوت ریاضی بین گروه دارونما و دارو وجود نداشت - هیچ پیشرفت قطعی از درمان وجود نداشت.

اعتبار تصویر: Gerd Altmann

چه چیزی می توانیم از یک آزمایش "شکست خورده" بیاموزیم؟

بنابراین - آیا پپین ماب همچنان می تواند برای گروه متفاوتی از افراد مبتلا به HD یا بیماری دیگری مفید باشد؟ شاید. شاید اگر کارآزمایی افراد بیشتری را آزمایش می کرد، با نقطه پایانی اصلی متفاوت طراحی می شد، یا روی افرادی متمرکز می شد که در ابتدا اختلالات بیشتری در تفکر داشتند، نتیجه متفاوت می شد. البته مشکل توضیح در مورد این «اگرها» این است که بیماران HD به درمان هایی نیاز دارند که ثابت شده باشد، نه تقریباً مفید. یک درمان HD که به طور قابل توجهی، از نظر ریاضی و از نظر بالینی مفید است، عملکرد در تست های مطالعه را بهبود می بخشد، مدیریت علائم را آسان تر می کند یا سیر HD را کاهش می دهد.

هدف واقعی پپین ماب در بدن نوعی گیرنده است که پیام ها را از مولکولی به نام سمافورین 4D (SEMA4D) دریافت می کند. SEMA4D بر بخش هایی از پاسخ التهابی که برای مبارزه با مزاحمان و پاکسازی اطراف سلول ها است، نظارت می کند، اما پاسخ های التهابی بیش فعال مشکلی در بسیاری از بیماری های مغزی و سرطان ها هستند. از آنجایی که نقش SEMA4D مختص بیماری هانتینگتون نیست، برخی از محققان و پزشکان HD نسبت به تصمیم آزمایش آن در بیماران HD شک داشتند. اما امید این بود که مسدود کردن SEMA4D با pepinemab در بیماران HD باعث کاهش التهاب در مغز، حفظ سلامت و رشد سلول های مغزی و کمک به علائم شود.

Pepinemab در مطالعه SIGNAL برای افراد مبتلا به HD فایده ای نشان نداد - نقاط پایانی اصلی برآورده نشد. به همین دلیل است که بسیاری از منابع خبری این کارآزمایی را "شکست" گزارش می کنند. با این حال، این بدان معنا نیست که این آزمایش اتلاف وقت بوده یا تلاش شرکت کنندگان بیهوده بوده است. تمام کارآزمایی های بالینی خوب به گونه ای طراحی شده اند که بدون توجه به موفقیت درمان، اطلاعات بیشتری در مورد دارو و بیماری به ما بدهند. در واقع، نمونه های خون و داده هایی که سالها با دقت در طول بازدیدهای مطالعه جمع آوری شده اند، برای درک ما از پیشرفت HD ارزشمند هستند و نتایج کارآزمایی SIGNAL، آزمایش های پپین ماب را در بیماران مبتلا به آلزایمر و سرطان سر و گردن نشان می دهد.

چه چیزی بعد از این موضوع انتظار داریم؟

ممکن است هدف از ترکیب SEMA4D برای مبتلایان به زوال عقل، که از نوعی نقص حافظه متفاوت رنج می برند، یا بیماران سرطان باشد که مشکل متفاوتی در التهاب دارند. آزمایشات بالینی با طراحی مناسب به ما می گویند که آیا این امکان وجود دارد یا خیر؛ اخیراً مطالعه SIGNAL-AD با جمع آوری افراد مبتلا به بیماری

آلزامی آغاز شده است. شرکت Vaccinex اشاره کرده است که ممکن است یک مطالعه دیگر در مورد پپینماپ در مورد بیماران مبتلا به HD مناسب باشد، مطالعه‌ای که بزرگ‌تر باشد یا مختص افرادی با مشکلات شناختی پیشرفته‌تر باشد، اما این احتمالاً در آینده نزدیک نیست.

خوشبختانه یک سری مراحل تحقیقاتی غنی و فعال برای HD وجود دارد، با درمان‌های ژنتیکی که به منبع مستقیم بیماری می‌پردازند و سایر درمان‌ها طیفی از علائم خاص HD را هدف قرار می‌دهند. ما به هر مطالعه "شکست خورده" با قدردانی از کسانی که دانش جدیدی را در مورد درمان‌های HD ممکن کرده اند نگاه می‌کنیم و مشتاقانه منتظر نتایج آزمایشات در حال انجام و آینده هستیم.

نویسندگان هیچ تضاد منافی برای اعلام ندارند. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به [سوالات متداول ما](#) مراجعه کنید...

واژه نامه

نقطه پایانی اولیه سوال اصلی که در یک کارآزمایی بالینی پرسیده می‌شود

کارآزمایی بالینی آزمایش‌هایی با برنامه‌ریزی بسیار دقیق برای پاسخ به سؤالاتی خاص که در مورد چگونگی تأثیر دارو بر انسان طراحی شده‌اند

دارونما دارونما یک داروی قلبی است که هیچ ماده فعالی ندارد. اثر دارونما یک اثر روان‌شناختی است که باعث می‌شود افراد حتی اگر قرص‌هایی مصرف می‌کنند که موثر نباشد، احساس بهتری داشته باشند.

کوهورت گروهی از شرکت کنندگان در یک مطالعه تحقیقاتی بالینی

گیرنده مولکولی روی سطح سلول که مواد شیمیایی سیگنال دهنده به آن متصل می‌شوند

التهاب فعال شدن سیستم ایمنی، تصور می‌شود در روند بیماری هانتینگتون نقش دارد.

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید در تاریخ 23 فوریه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/292> دانلود شده است