

# Fase 1 onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson in volle gang

**Er zijn veel nieuwe middelen in ontwikkeling voor de ziekte van Parkinson, waarvan de veiligheid en werkzaamheid onderzocht worden of binnenkort onderzocht zullen worden in mensen. Het CHDR in Leiden is een stichting die dit soort onderzoeken doet. In dit artikel bespreken we de laatste ontwikkelingen. Het gaat vooral over middelen waarvan we nog weinig weten, en waarmee nog niet eerder onderzoek in mensen is gedaan. Dit noemen we fase 1 studies. In dit artikel geven we informatie over een aantal studies die recent zijn gedaan, die nu lopen, en die later dit jaar van start gaan.**

## Inenten tegen het alfa-synucleïne eiwit

Alfa-synucleïne is een eiwit in de hersenen. Er zijn veel aanwijzingen dat dit eiwit een rol speelt bij het ontstaan van

de ziekte van Parkinson. Het eiwit komt bij iedereen voor, maar is bij personen met de ziekte van Parkinson verkeerd gevouwen en klontert daardoor samen. De verkeerd gevouwen vorm kan functies

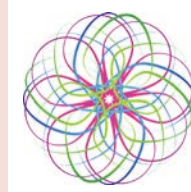
in de hersenen verstoren. Momenteel testen wij een inenting die gericht is tegen een verkeerd gevouwen vorm van dit eiwit. Er zijn nu zo'n veertig mensen zonder de ziekte van Parkinson ingeënt. De resultaten worden op dit moment nog verzameld en bekeken. We hebben dus nog geen volledig beeld. Wel zagen we tot nu toe dat het immuunsysteem stoffen ging aanmaken die gericht zijn tegen het verkeerd gevouwen alfa-synucleïne eiwit. Dat is precies het effect dat nodig is, alleen weten we nog niet of het voldoende is om de voortgang van de ziekte te remmen. Ook weten we nog niet wat de effecten op lange termijn zijn. In het najaar van 2020 zullen mensen met de ziekte van Parkinson ingeënt worden.

## Verschillende fases van onderzoek

Onderzoeken naar nieuwe geneesmiddelen worden verdeeld in verschillende fases. In fase 1 wordt het nieuwe middel aan een kleine groep gegeven en kijken we vooral naar de veiligheid van een middel. We zoeken naar de juiste dosering en proberen een dosis te vinden die veilig is. Liefst vinden we ook al aanwijzingen dat het middel werkzaam is. Meestal vinden fase 1 studies plaats in gezonde proefpersonen. Steeds vaker wordt het middel in fase 1 studies ook al direct aan patiënten gegeven met de ziekte waar het middel voor bedoeld is. Dan kunnen we beter zien of de dosering die we hebben onderzocht ook werkzaam is. In fase 2 kan de werkzaamheid over het algemeen beter onderzocht worden. Het middel wordt dan aan een iets grotere groep patiënten gegeven. We kiezen de dosering die in fase 1 onderzoek veilig is gebleken. In fase 3 wordt het middel aan een grote groep patiënten gegeven, en wordt onderzocht hoe het middel werkt vergeleken met een bestaande behandeling (als die er is). Als alle gegevens verzameld zijn kan de fabrikant van het middel een aanvraag doen voor een marktvergunning. In Europa beoordeelt het Europese Medicijn Agentschap, die afgelopen jaar van Londen naar Amsterdam verhuisd is, dit soort aanvragen. Pas als de aanvraag is goedgekeurd is het geneesmiddel verkrijgbaar. Tot die tijd kan het alleen binnen onderzoeken gebruikt worden. Er zit vaak wel 8 jaar tussen fase 1 en het aanvragen van een marktvergunning.

## Remmen van de vorming van onverzadigde vetzuren

Onverzadigde vetzuren kent u misschien. In voeding zitten verzadigde en onverzadigde vetzuren. Verzadigde vetzuren verhogen de kans op vaatvernauwing, wat tot problemen zoals een hartinfarct kan leiden. Onverzadigde vetzuren zijn er in twee soorten. Vetzuren met meerdere onverzadigde verbindingen en vetzuren met alleen een enkele onverzadigde verbinding. Beide zijn altijd in het lichaam aanwezig. Ze zijn nodig voor de functie van elke cel in het lichaam. Meervoudig onverzadigde vetzuren zijn goed voor hart en bloedvaten. Echter, als er teveel meervoudig onverzadigde vetzuren zijn, zou dit kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van



CHDR

**Wat is het CHDR?**

CHDR staat voor Centre for Human Drug Research, oftewel centrum voor geneesmiddelenonderzoek op mensen. Al sinds 1987 voert CHDR in opdracht van diverse farmaceutische bedrijven medicijnonderzoeken uit die bijdragen tot nieuwe medische oplossingen. We bestuderen of een nieuw middel het beoogde effect heeft, hoe het zich gedraagt in het lichaam en eventuele bijwerkingen. Dit doen we met zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. Pas na veelvuldig testen weten we zeker of een medicijn effectief en helemaal veilig is als we het op de markt brengen. Het CHDR doet studies naar middelen in verschillende groepen mensen. Zoals gezonde vrijwilligers, mensen met parkinson, maar ook patiënten met dementie, spierziekten, pijn, huidziekten en psychiatrische ziekten zoals depressie.

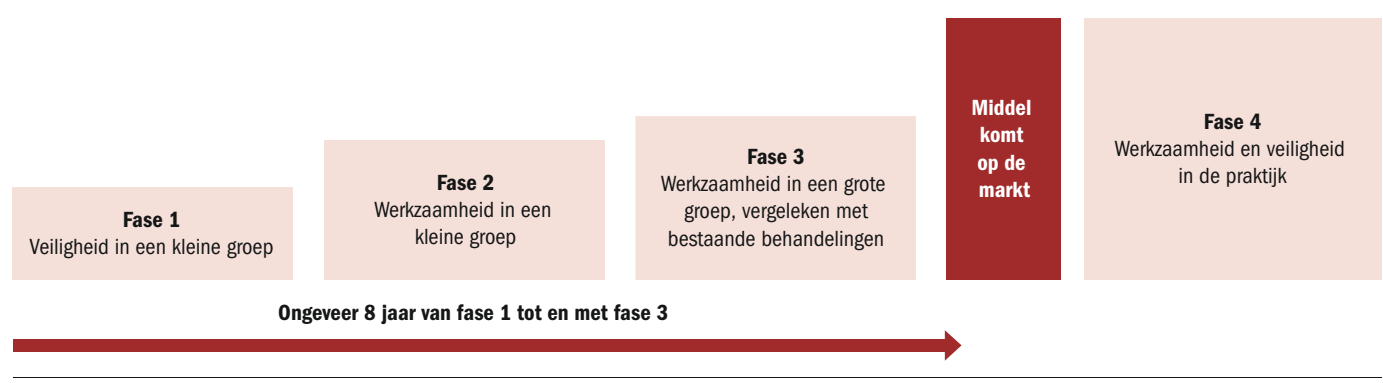
Naast het onderzoek in samenwerking met farmaceutische bedrijven doet het CHDR ook zelf onderzoek. Dit onderzoek is typisch gericht op het vinden van nieuwe methodes om geneesmiddeleffecten goed te kunnen meten.

ziekten zoals de ziekte van Parkinson en dementie.

Er zijn aanwijzingen dat de hersenen zo gevoeliger zouden kunnen worden voor de effecten van alfa-synucleïne. Dit blijkt zo te zijn in dieren maar in mensen weten we nog niet hoe het werkt. Het bewijs is dus nog erg onzeker dus er is geen reden om minder onverzadigde vetzuren te eten. Wel wordt een middel getest om de vorming van deze vetzuren in het lichaam af te remmen. Dit middel is aan ongeveer 40 mensen zonder de ziekte van Parkinson gegeven. We hebben gezien dat er weinig bijwerkingen waren. De belangrijkste bijwerkingen waren moeheid en hoofdpijn. Ook waren er veranderingen in de hoeveelheid van de vetzuren. Aan het eind van 2020 zullen wij het middel aan mensen met de ziekte van Parkinson geven. Het middel zal gedurende 14 of 28 dagen als een capsule gegeven worden. We hopen er op die manier achter te komen of het middel veilig is en of er in die periode een effect op de ziekte is.

**Veranderingen in de erfelijke code (het GBA1 gen en het LRRK2 gen)**

In 2017 hebben we een grootschalig onderzoek uitgevoerd met het speeksel van meer dan 3500 mensen met de ziekte van Parkinson. In het speeksel hebben we gekeken naar twee kleine stukjes van de erfelijke code, het GBA1 gen en het LRRK2 gen. De resultaten hiervan zijn eerder kort aan bod gekomen in het Parkinson Magazine van januari 2019 en de resultaten gaan nu ook gepubliceerd worden in een voor-aanstaand internationaal wetenschappelijk tijdschrift (Movement Disorders). Zo vonden we bij meer dan 15% van alle deelnemers een verandering in het GBA1 gen. Veranderingen in het LRRK2 gen zijn erg zeldzaam in Nederland. Er wordt hard gewerkt om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen die aangrijpen op de processen waar GBA1 en LRRK2 bij betrokken zijn. Nogmaals hartelijk dank voor alle deelnemers aan dit grote onderzoek!





### Inhaleren en sprayen van apomorfine

Apomorfine is ook wel bekend als de APO-go pen en wordt gebruikt als aanvulling op andere parkinsonmedicatie. Zo kunnen klachten kortdurend en snel verminderd worden. Momenteel is er altijd een injectie nodig via de huid, of een infuuspompje. Het duurt even voordat de medicatie optimaal zijn werk kan doen, vaak 20-30 minuten. Daarnaast kan de injectie tot ongemakken leiden, zoals ontstekingen van de huid. Er worden daarom 2 nieuwe toedieningsvormen ontwikkeld. Een spray voor in de mond en een inhalator voor toediening via de longen. Beide methoden kunnen ervoor zorgen dat de medicatie sneller werkt, en brengen minder ongemakken met zich mee. Het CHDR onderzoekt of deze vormen net zo goed werken als de injecties. Het onderzoek met de inhalator is inmiddels afgerond, het onderzoek met de spray zal dit najaar plaatsvinden. Van de inhalatie is al duidelijk geworden dat het binnen enkele minuten verlichting van klachten kan geven en dat het vergelijkbare bijwerkingen heeft als de APO-go pen. De spray wordt al door een aantal patiënten gebruikt in Nederland maar de werkzaamheid is nog niet vastgesteld binnen een gecontroleerd onderzoek. Dit zullen we in het najaar van 2020 onderzoeken.

Van beide middelen weten we nu nog niet of deze in de praktijk net zo effectief zijn als de APO-go pen, daar zullen we de komende jaren achter komen.

### Anti-astma middelen voor parkinson

Uit een onderzoek is gebleken dat mensen die lange tijd medicijnen tegen astma innemen, minder kans hebben op het krijgen van de ziekte van Parkinson. Medicijnen tegen astma verwijderen vaak de luchtwegen en de bloedvaten. Het kan zo zijn dat de hersenen hierdoor meer zuurstof krijgen, en dat daarom parkinson minder vaak voorkomt. Hoe dit precies zit weten we echter nog niet. Daar willen we wel graag achter komen. Daarom doen we een onderzoek met verschillende middelen die normaal bij astma gebruikt worden. Er hebben 12 mensen met de ziekte van Parkinson meegedaan. Zij gebruiken astma medicatie of placebo gedurende 7 dagen naast hun gebruikelijke medicatie. We zagen dat het middel goed getolereerd werd. Verdere resultaten zijn op dit moment nog niet bekend.

### Het remmen van het LRRK2 eiwit

Bij een deel van de mensen met de ziekte van Parkinson is de activiteit van een bepaald eiwit verhoogd. Dit eiwit heet het LRRK2 eiwit. Die verhoogde activiteit kan

komen door een afwijking in de erfelijke code (het DNA). We noemen dit een LRRK2- mutatie. Ook kan dit ontstaan zonder dat een afwijking in het DNA bestaat. Er zijn aanwijzingen dat een verhoogde activiteit van het LRRK2 eiwit ervoor zorgt dat lysosomen minder goed functioneren.

Lysosomen zijn kleine blaasjes en zitten in alle cellen in het menselijk lichaam. Lysosomen breken eiwitten af waarvan de onderdelen dan hergebruikt kunnen worden. Dit gebeurt constant, ook in de hersenen. Als deze lysosomen niet goed functioneren kunnen eiwitten ophopen in het brein, die normaal gesproken afgebroken zouden worden. Zo kan er bijvoorbeeld een teveel aan het alfa-synucleine eiwit in de hersenen ontstaan. Dit kan de functies van hersencellen verminderen en zo bijdragen aan het ontstaan van de ziekte van Parkinson.

Wij onderzoeken momenteel een middel wat het LRRK2 eiwit kan remmen. Wij hopen dat hierdoor de functie van lysosomen verbetert, en op die manier een behandeling kan worden tegen de ziekte van Parkinson.

### Ontwikkeling gaat verder

Van alle onderzoeken die genoemd zijn is het belangrijk om te weten dat er nog veel informatie ontbreekt. Het is te vroeg om te kunnen zeggen of een van de middelen veelbelovend is. Dat moeten de fase 2 en 3 onderzoeken nog uitwijzen, en dat kost nog een aantal jaar.

Soms wordt besloten dat een middel na een tijdje niet meer verder onderzocht wordt. Dit kan zijn omdat er veel bijwerkingen gezien worden, of omdat de werkzaamheid minder is dan gehoopt. Of er is inmiddels een ander middel wat sneller op de markt kan komen.

**Voor meer informatie over de onderzoeken die bij CHDR plaatsvinden, kunt u kijken op [www.proefpersoon.nl/parkinson](http://www.proefpersoon.nl/parkinson) of contact opnemen met 071-524 64 64.**

*'Er is nog veel onderzoek nodig naar deze middelen'*