

Auteur: Sofie Slingerland

## UMCG onderzoekt effect bij mensen met GBA1-mutatie

# De invloed van het hoestmiddel Ambroxol op het verloop van parkinson

**In het Universitair Medisch Centrum Groningen zal binnenkort een nieuwe studie starten met het medicijn Ambroxol. Ambroxol wordt al sinds de jaren zeventig verkocht als medicijn bij vastzittende hoest. Nu zijn er aanwijzingen uit eerder onderzoek dat dit middel in hoge doseringen de ziekte van Parkinson mogelijk kan afremmen. De invloed van Ambroxol op het verloop van de ziekte van Parkinson zal daarom in een geblindeerde studie gedurende 60 weken worden onderzocht.**

### Niet een enkele oorzaak

Er is de laatste decennia veel onderzoek gedaan naar het ontstaan en verloop van de ziekte van Parkinson. Uit dat onderzoek zijn zeer veel aanwijzingen gekomen dat er geen enkelvoudige oorzaak is aan

te wijzen voor Parkinson. Wel zijn er gemene delers. Eén van de centrale processen die een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van de ziekte van Parkinson, is stapeling van het eiwit alfa-synucleïne in de hersenen. De stapeling van dit eiwit

zorgt ervoor dat zenuwcellen afsterven, waardoor boodschapstoffen zoals dopamine minder/niet meer worden geproduceerd. In onze cellen bevinden zich kleine afvalverwerkingsfabriekjes die afvalstoffen zoals het eiwit alfa-synucleïne kunnen afbreken, de zogeheten lysosomen.

Bij sommige mensen werken deze afvalverwerkingsfabriekjes niet goed. Dit is het geval bij mensen met een verandering in het GBA1-gen. Een verandering in dit gen zorgt er namelijk voor dat het enzym GCase niet goed wordt geproduceerd. Zonder GCase kunnen de afvalverwerkingsfabriekjes in onze cellen niet goed werken. Hierdoor kan alfa-synucleïne niet goed worden afgebroken.

Uit een recente grote landelijke screening van meer dan 3000 deelnemers bleek in Nederland één op de zes mensen met de ziekte van Parkinson een verandering te hebben in het GBA1-gen. Het GBA1-gen wordt dan ook gezien als de belangrijkste genetische risicofactor voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson.

Het GBA1-gen is hoofdzakelijk bekend door een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte, de ziekte van Gaucher. Opvallend was dat bij familieleden van mensen met de ziekte van Gaucher, de ziekte van Parkinson vaker voorkwam dan in de normale populatie. Bij mensen met de



Het huidige onderzoeksteam van links naar rechts. Hoofdonderzoeker prof. dr. Teus van Laar; uitvoerend onderzoekers Hanna Slomp, Jeffrey Boertien & Sofie Slingerland; postdoc onderzoeker Sygrid van der Zee.



ziekte van Parkinson met een verandering in het GBA1-gen valt op dat zij vaak jonger zijn op het moment dat de diagnose wordt gesteld en dat de ziekte meestal wat sneller lijkt te verlopen.

### Onderdrukken van symptomen

Er zijn tot op heden geen geneesmiddelen die de ziekte van Parkinson kunnen genezen of het ziekteproces kunnen vertragen. De behandeling is daarmee hoofdzakelijk gericht op het onderdrukken van de symptomen door o.a. het dopaminetekort aan te vullen, om daarmee de kwaliteit van leven van de patiënt te verbeteren. Met Ambroxol komt daar mogelijk verandering in, daar eerder onderzoek heeft laten zien dat dit middel bij mensen invloed heeft op het enzym GCCase, en daarmee op de activiteit van de lysosomen.

Ambroxol wordt al meer dan veertig jaar gebruikt als slijmoplosser bij vastzittende hoest. Het is te koop bij de drogist als hoestdrank of zuigtablet. Het mogelijk gunstige effect bij mensen met parkinson treedt echter pas op in veel hogere doses dan voor slijm oplossen worden gebruikt. Onderzoek waarbij Ambroxol in hoge dosering bij de mens werd toegediend, heeft aangetoond dat het medicijn in de hersenvloeistof terecht komt, aangrijpt op het enzym GCCase en weinig bijwerkingen geeft. Ambroxol heeft mogelijk ook effect

op de symptomen bij mensen met Parkinson, die geen GBA1 mutatie hebben.

### Langdurige studie

Om verder te onderzoeken wat het effect van Ambroxol is op de symptomen en het verloop van de ziekte van Parkinson, gaat in het Universitair Medisch Centrum Groningen een langdurige klinische studie van start. We zullen middels een geblindeerd onderzoek gedurende 60 weken kijken wat het effect is van Ambroxol op de motorische en niet-motorische verschijnselen van de ziekte van Parkinson. Een geblindeerde studie betekent dat proefpersonen een geneesmiddel ontvangen waarvan zij niet weten of hij/zij het actieve onderzoeksgeneesmiddel krijgen, of de placebo (neppil). Deelnemers worden door middel van loting in één van beide groepen gedeeld.

De primaire onderzoeksvraag van de studie is of Ambroxol een effect heeft op de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson, zoals traagheid, stijfheid, tremor, problemen bij het lopen en houdings- en balansstoornissen.

Dit onderzoek zal zich in eerste instantie richten op de groep mensen met parkinson die een aangetoonde GBA1 mutatie hebben. Bij de start van dit onderzoek zullen diverse metingen plaatsvinden, waaronder die van motorische en niet-

Op de afbeelding ziet u hoe het motorisch onderzoek wordt uitgevoerd om de symptomenlast in kaart te brengen. Er zullen een aantal oefeningen worden uitgevoerd, zoals het op elkaar tikken van de duim en wijsvinger. Het onderzoek zal elke drie maanden worden herhaald.

### Geïnteresseerd in deelname?

Mocht u geïnteresseerd zijn om mee te doen aan deze studie, dan mag u altijd geheel vrijblijvend contact met ons opnemen. Mocht u niet weten of u drager bent van een mutatie in het GBA1 gen, dan kunt u dit ook aangeven. We kunnen uw GBA1 status onderzoeken door middel van speeksel. Via de post kunnen we u een buisje toesturen, waarin u thuis een beetje speeksel kunt verzamelen. **Contactgegevens coördinerend onderzoeker: [s.slingerland@umcg.nl](mailto:s.slingerland@umcg.nl)**

**Wij adviseren nadrukkelijk om niet zelf te experimenteren met het innemen van hoge doses Ambroxol. Er zijn geen langdurige placebo gecontroleerde studies met Ambroxol afgerond. Pas nadat de studie volledig is afgerond, kan worden beoordeeld wat de mogelijke effecten en bijwerkingen zijn. Wij hopen, natuurlijk net als u, dat dit onderzoek een bijdrage gaat leveren aan de behandeling van de ziekte van Parkinson. Wij kijken uit naar uw vragen en reacties.**

motorische symptomen, het cognitief functioneren, kwaliteit van leven en de activiteit van het enzym GCCase in het bloed. Daarnaast zal er beeldvorming van de hersenen gedaan worden om de hersenactiviteit en de activiteit van de boodschapperstof dopamine te meten.

Hierna zal worden gestart met het innemen van de capsules Ambroxol of placebo. Ook de onderzoekers weten niet in welke groep de deelnemer zit. Elke 12 weken zal er neurologisch onderzoek ter controle worden uitgevoerd. Verder zullen mogelijke bijwerkingen nauwkeurig worden bijgehouden.