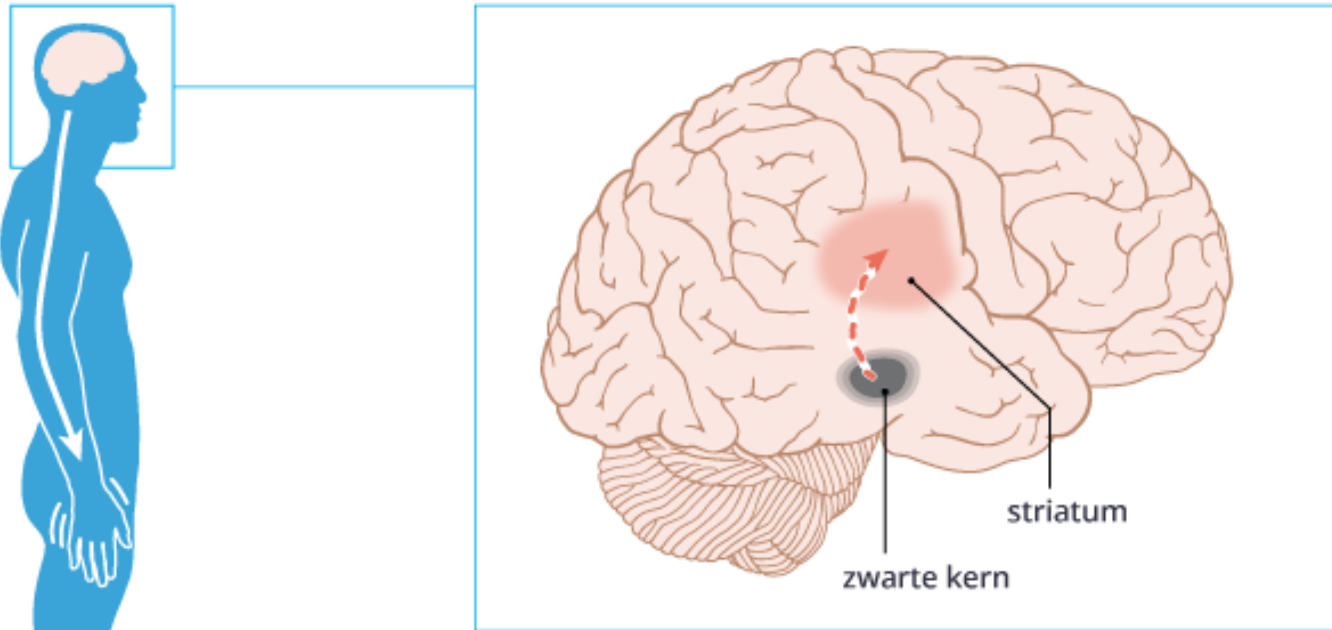


Nieuwe ontwikkelingen op behandelgebied

Parkinson café Driebergen



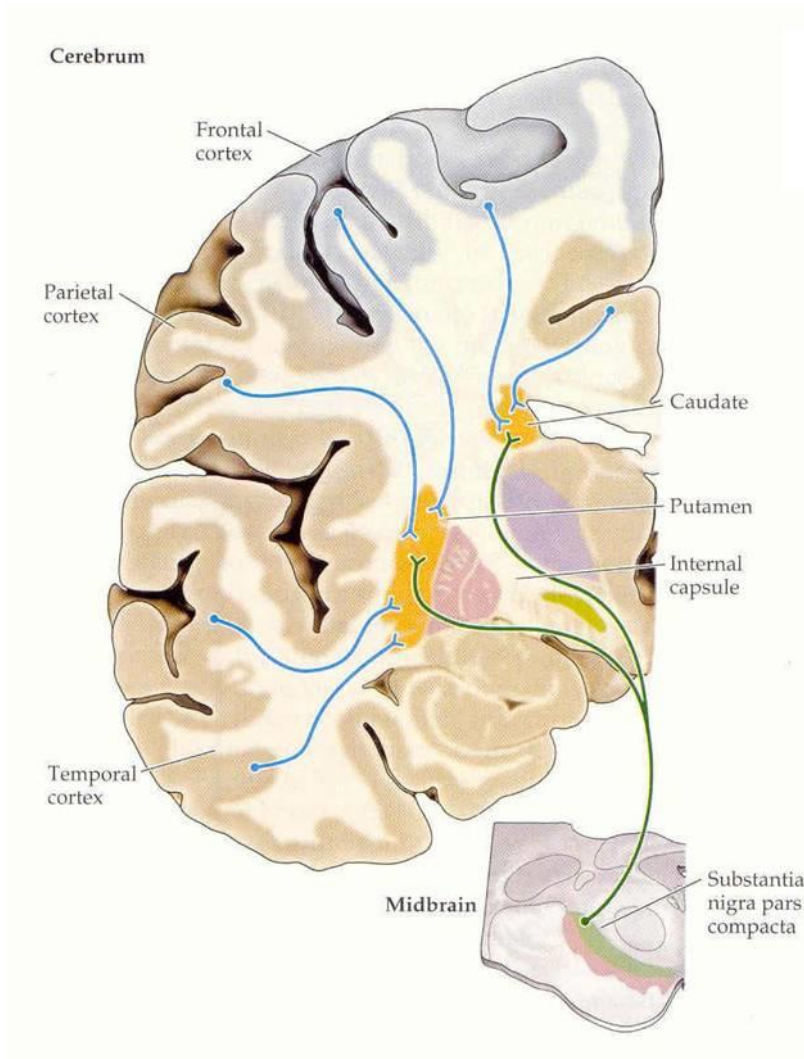
Parkinson is een hersenziekte



Substantia nigra

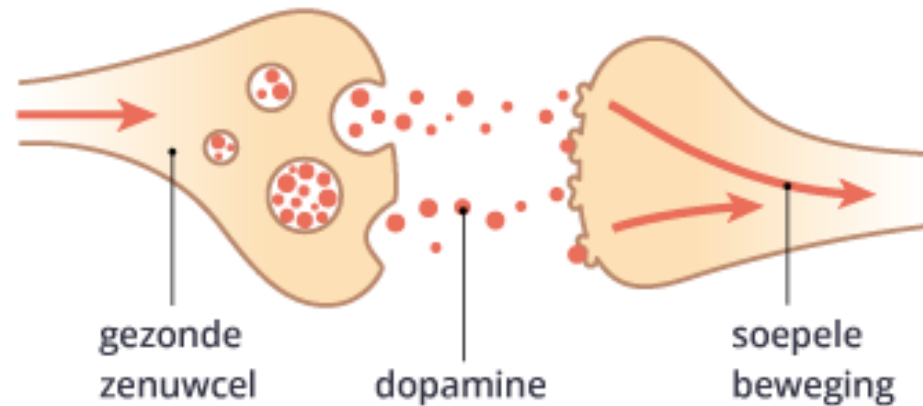


Dopaminerge banen

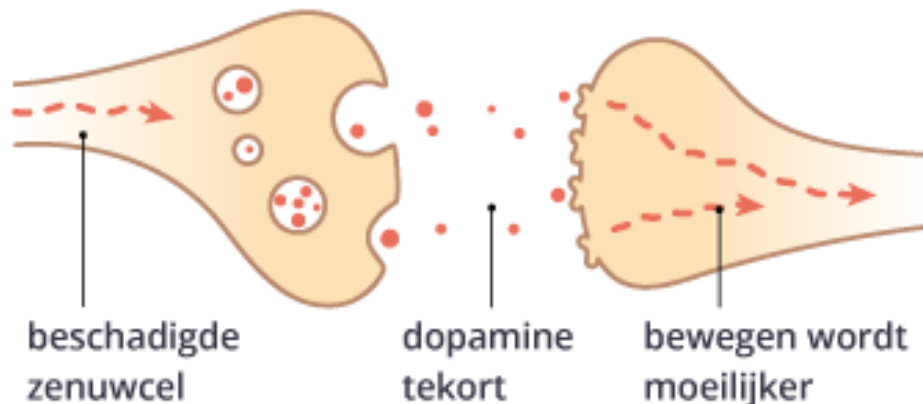


Ontstaanswijze ziekte van Parkinson

In gezonde hersenen wordt
genoeg dopamine aangemaakt
om soepel te bewegen

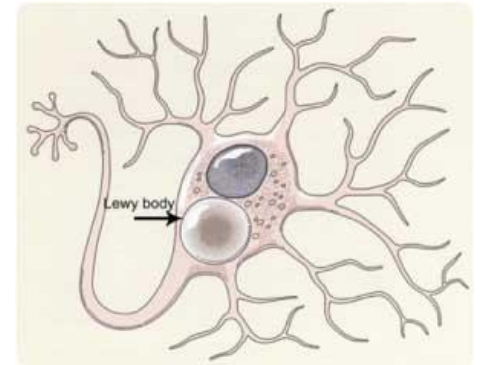


Bij de ziekte van Parkinson wordt
te weinig dopamine aangemaakt
en wordt bewegen moeilijker

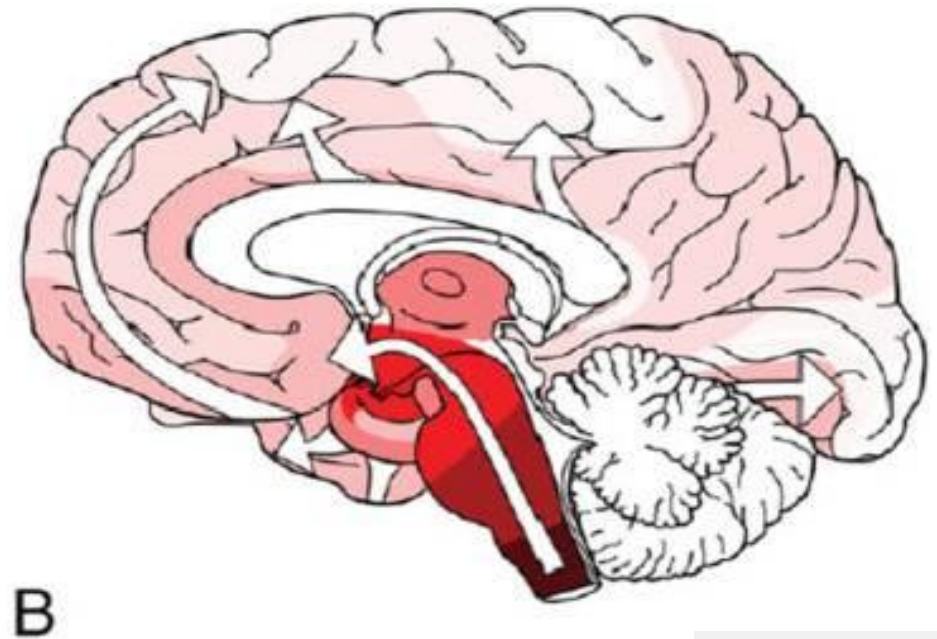
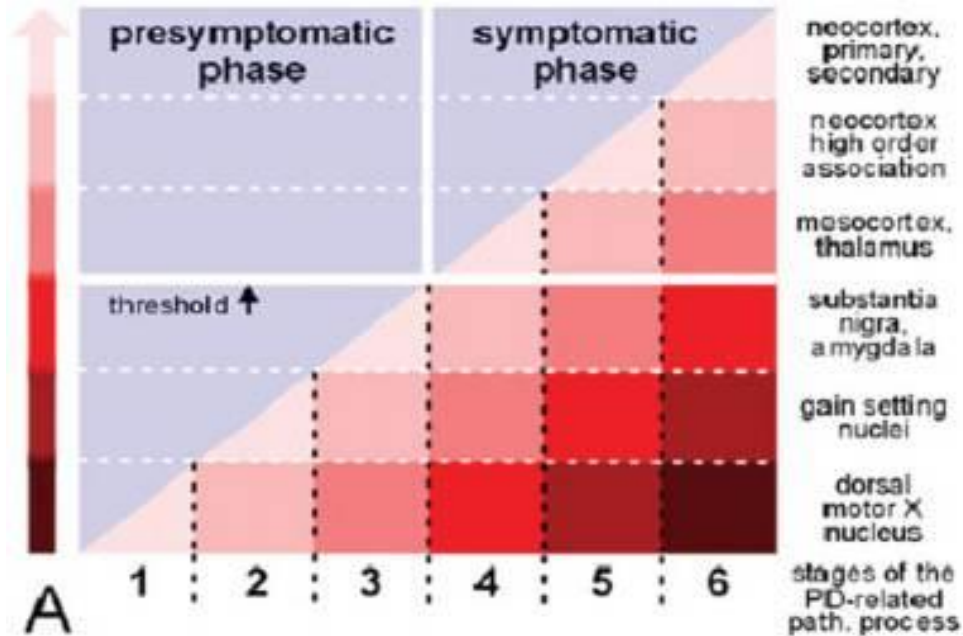


Pathofysiologie

- **Abnormale afzetting van synucleïne-eiwit (Lewy bodies), met een voorkeur voor de substantia nigra**
- **Neuronenverlies in substantia nigra**
- **Primair een tekort aan dopamine**
- **De eerste motorische symptomen worden zichtbaar als ca. 2/3 van de substantia nigra ten gronde is gegaan**
- **Later ook andere neurotransmittersystemen aangedaan**



Lewy-lichaampjes pathologie verspreidt zich



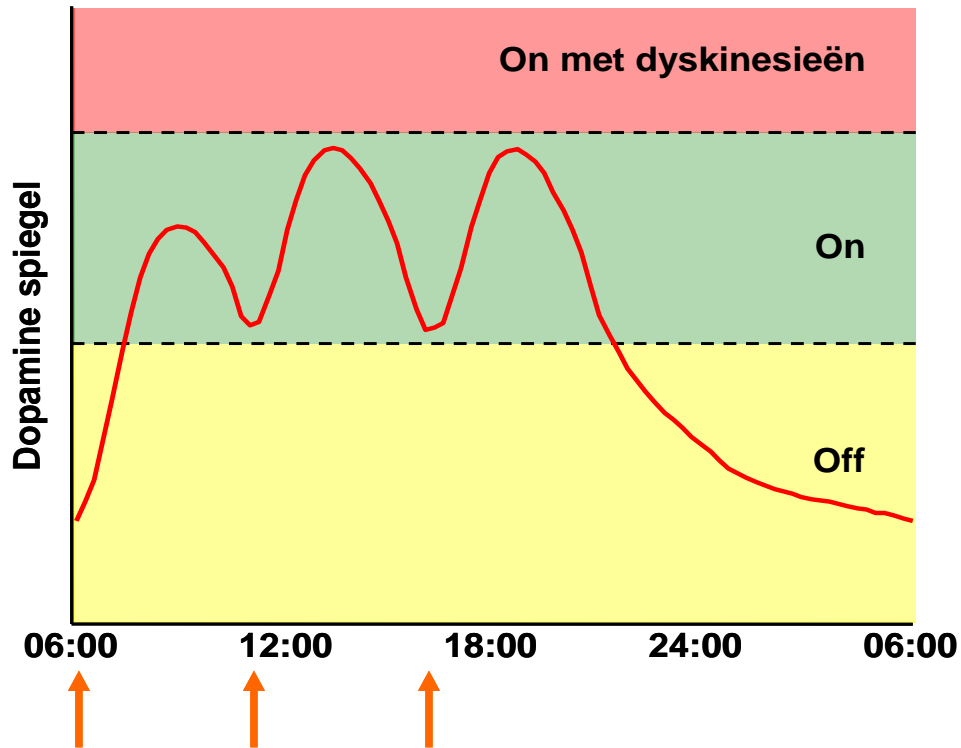
Nieuwe trials ziekteremmers

- PD01A is een vaccin dat antistoffen tegen alfa-synucleine induceert. Fase 2 onderzoek met dit middels is inmiddels van start gegaan.
- PRX002 is een monoklonale antistof tegen alfa-synucleine, die inmiddels ook succesvol fase 1 onderzoek is gepasseerd
- NPT200-11 bindt alpha-synucleine blokkeert samenklontering
- BIIB-054 monoklonale antistof tegen alfa-synucleine, nu in fase 1 onderzoek
- Isradipine (bloeddrukverlager). Fase 3 onderzoek STEADY-PD III loopt
- Nicotine: roken beschermt tegen Parkinson; Fase 2 trial nicotine-patch loopt
- Caffeine: koffie beschermt tegen Parkinson. Trial caffeine tegen slaperigheid vond wel motorisch effect. Fase 3 trial loopt (incl delayed start)
- Inosine. Inosine is een voorloper van uraat en verhoogt uraat. Uraat is het zout van urinezuur. Mensen met verhoogd uraat hebben een kleinere kans op Parkinson, mensen met Parkinson en een verhoogd uraat vroeg in de ziekte gaan minder hard achteruit. In SURE-PD geen jicht, wel nierstenen
- Exenatide, Glutathion en GDNF (groeifactor): heeft intraventricular geen effect, intraputaminaal bij 6 mnd ook niet. AAV-GDNF loopt
- Nilotinib is een C-able remmer, remt apoptose, stimuleert autofagie van alpha-synucleine. Geregistreerd voor vormen van chronische leukemie. Fase 1 trial van 12 patienten met Parkinson/DLB. Duidelijk klinisch effect in enkele patienten (open label!). Lange termijn bijwerkingen onbekend. Fase 2 onderzoek gepland voor 2016. Prijs 10.000 per jaar, wordt nog niet vergoed aan ziekenhuizen voor gebruik bij Parkinson

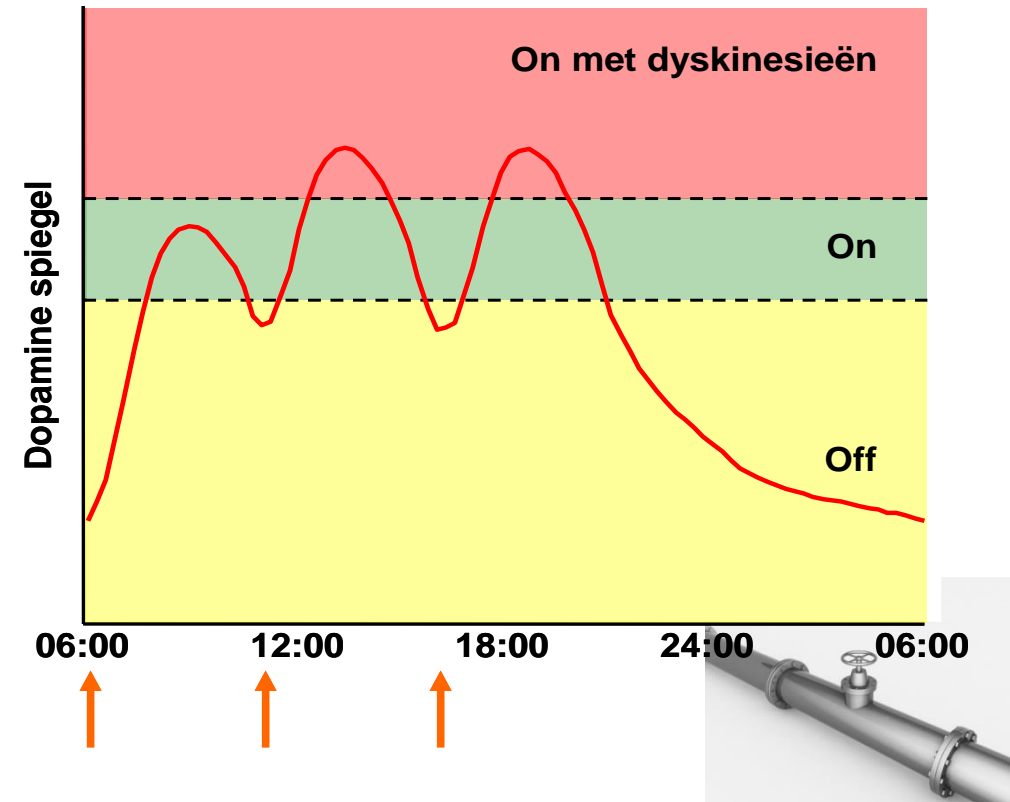
Symptomatische behandeling

- Levodopa: wordt omgezet in dopamine. Opname in duodenum/proximale jejunum. Afgebroken via COMT en MAO-B

Early in the disease



Late in the disease



Symptomatische behandeling

- Numient/Rytari/IPX066: capsules bevatten korreltjes levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte en korreltjes levodopa/carbidopa met met verlengde afgifte, die een werkingsduur van 4 tot 6 uur hebben. In een fase 3 onderzoek bij patiënten met motorische responsfluctuaties werd meer dan een uur off-tijd reducties bij een lagere doseringfrequentie gezien.
- Accordion pil (AP-CD/LD): levodopa/carbidopa-preparaat met geregleerde afgifte waarbij meerdere lagen tot een wafeltjes zijn samengeperst en als een soort accordion zijn ingesloten in een capsule die in de maag langzaam oplost. In fase 2 onderzoek gaf het middels 45 % off tijd reductie bij patiënten met respons-fluctuaties. Een fase 3 onderzoek is inmiddels gepland.
- ND0612: vloeibaar levodopa-preparaat dat continu subcutaan kan worden toegediend middels een pompje. Daarnaast is een pomp-pleister in ontwikkeling waarbij met micronaaldjes ND0612 kan worden toegediend. In een fase 2 onderzoek bij een ziekte duur van 8 jaar werden stabiele plasmaspiegels en een off-tijd reductie van 2 uur bereikt.
- CVT-301: levodopa-poeder, te gebruiken bij een onverwachte off.
- DM-1992 is een ander gastroretentief levodopa/carbidopa-preparaat met een combinatie van onmiddellijke afgifte en geregleerde afgifte dat 2 maals daags gedoseerd wordt en dat in fase 2 studies een geringe off-tijd reductie liet zien
- XP21279 is een levodopatransporter die voor opname in de darmen niet afhankelijk is LAA transporter in het duodenum, maar die wordt opgenomen door “high-capacity nutrient transporters” in de gehele dunne darm.
- Dopafuse LDEE (subcutaan)
- Microtabletten
- Let op: De vergoeding van deze middelen en de middelen die hierna genoemd worden is (nog) niet geregeld!

Symptomatische behandeling

- Safinamide. Off-tijd reductie bij patienten met wearing off, reductie in dyskinesieën nog niet overtuigend aangetoond
- Opicapone is een nieuwe COMT-remmer die eenmaal daags gedoseerd kan worden in in 2 fase 3 trials een off-tijd reductie liet zien ten opzichte van placebo. EMA dossier is ingediend

Non-motorisch (onderzoekspijlijn)

Er wordt niet alleen onderzoek gedaan naar middelen die motoriek beïnvloeden. Ook onderzoek naar behandeling van:

1. Psychose
2. Orthostatische hypotensie

Psychose

- **Pimavanserin (Nuplazid): 5-HT_{2A} receptor inverse agonist. Wellicht alternatief voor clozapine en quetiapine. Nog geen vergelijkende studies. Status: FDA adviesraad positief, FDA beslissing 1 mei. Daarna EMA aanvraag en vervolgens vergoedingsstatus voor Nederland.**

Orthostatische hypotensie

- Droxidopa: Noradrenaline voorloper. Sinds 1989 in Japan op de markt. Effectief voor neurogene orthostatische hypertensie. Goedkeuring FDA als Northera. Maar: “Currently there are no plans to pursue a licence for this in the EU”

Conclusie

1. Er zit schot in de zaak; er zijn diverse onderzoeken gaande, in verschillende fases.
2. Op symptomatisch gebied lijkt het onderzoek zich te richten op “meer van hetzelfde?”
3. Vergoeding is niet altijd geregeld!