MASARYKOVA UNIVERZITA

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Léčba motorických příznaků časné Parkinsonovy nemoci

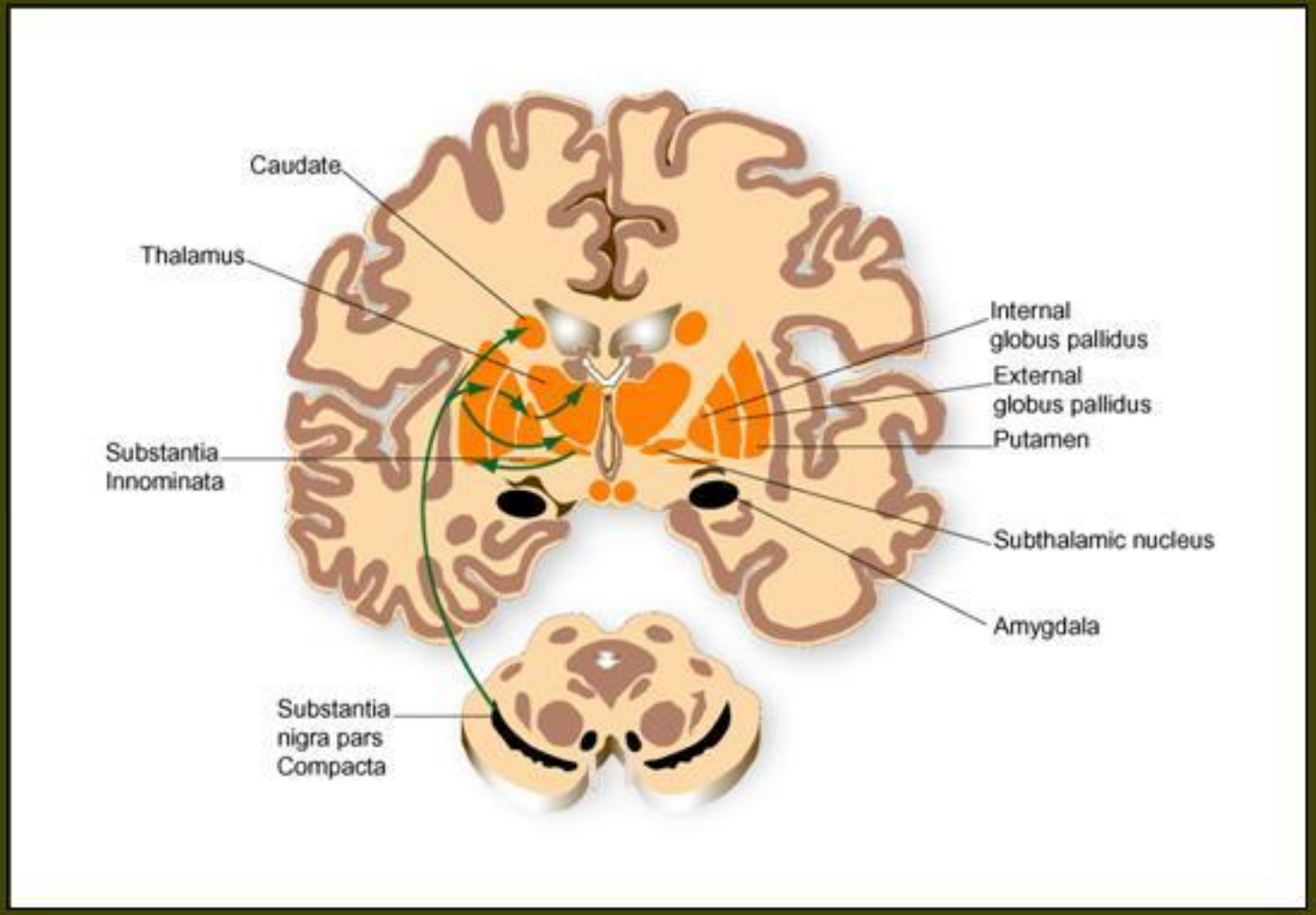
Martin Bareš [1,2]

[1] I. Neurologická klinika FN u sv. Anny Brno

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus Brno

[2] Department of Neurology, School of Medicine, University of Minnesota, U.S.A.

Neuroanatomy of the Basal Ganglia

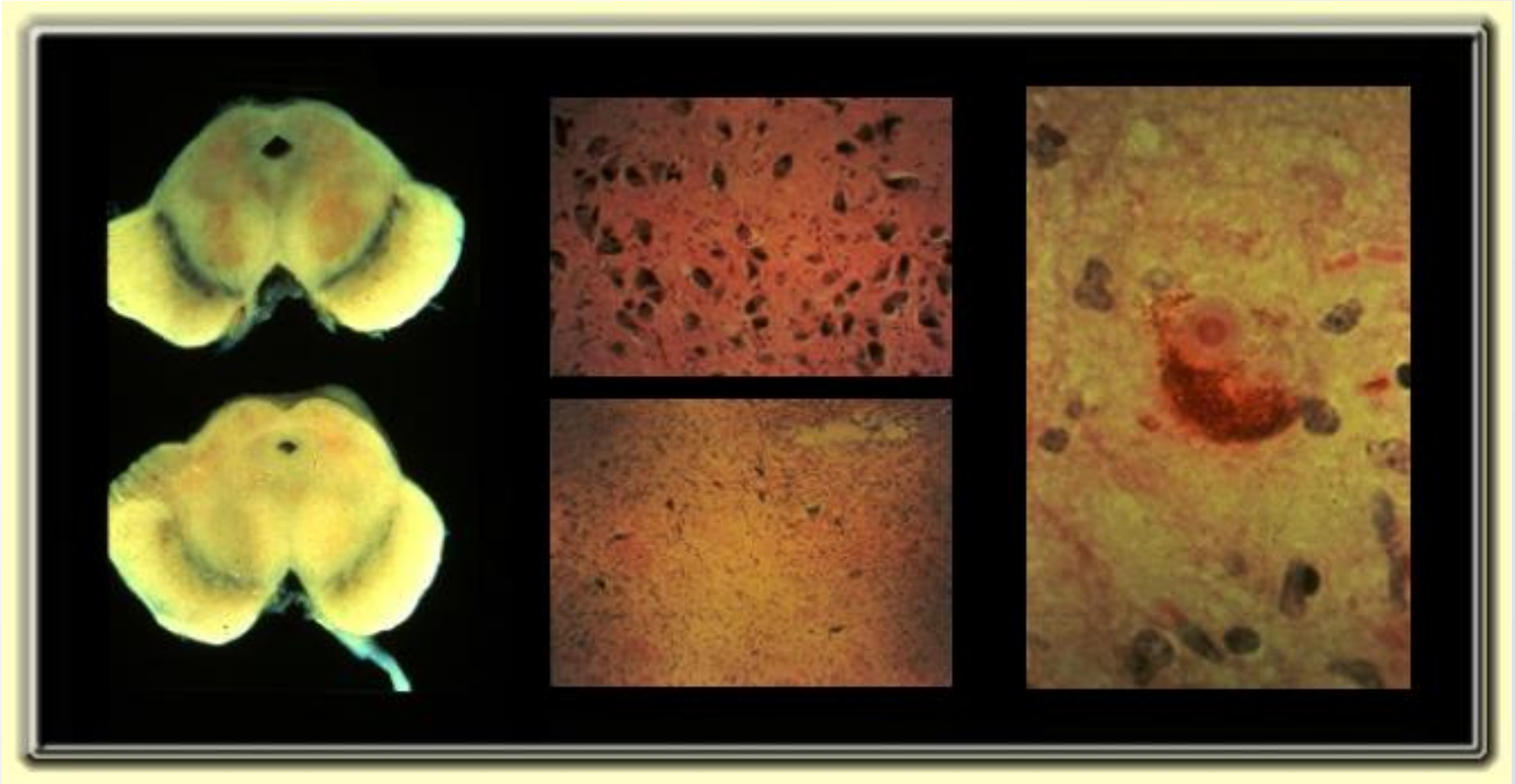


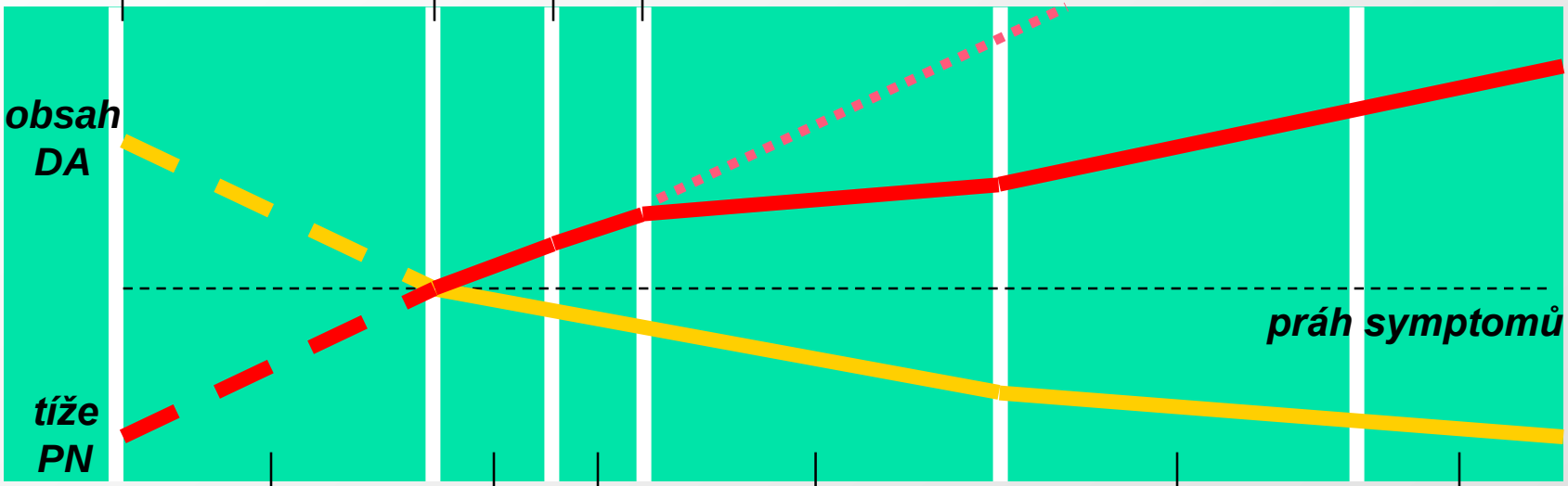
Parent et al 1993

ProCompare
Copyright © Procompare 2005. www.procomparetennis.net

ProCompare
Copyright © Procompare, 2003. All rights reserved. www.procomparetennis.com

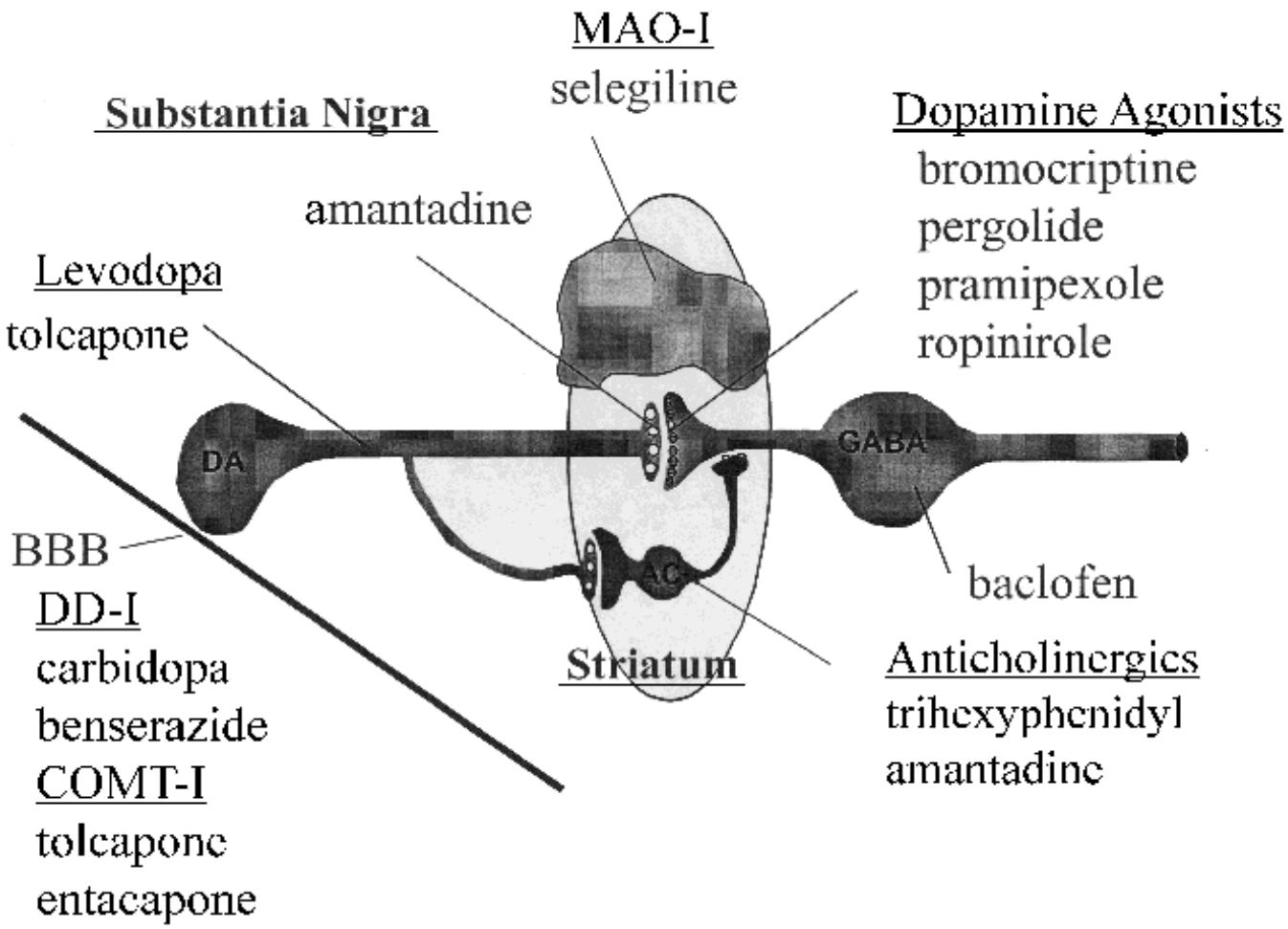
Degenerace substantia nigra (převzato z Růžička et al., 2001)





(upraveno Růžička et al., 2001)

Účinek antiparkinsonik



KONTINUÁLNÍ DOPAMINERGNÍ STIMULACE: KONCEPT

- Jeden z diskutovaných předpokladů k (prevenci) rozvoje pozdních hybných komplikací u Parkinsonovy nemoci
- Pozdní hybné komplikace a fluktuace stavu hybnosti zásadně ovlivňují kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí
- Nutno vnímat nemotorické komplikace jako zásadní při ovlivnění kvality života postižených pacientů

L-DOPA v terapii PN

- Nejúčinnější lék v léčbě parkinsonských příznaků
- L-3,4-dihydroxyfenylalanin
- Používána od konce 60.-tých let
- Relativně rychlý nástup účinku

- Dobře tolerována, pokud nasazována pomalu a v menších dávkách

Podávat současně s inhibitorem dopa-dekarboxylázy, benserazidem (Madopar®) nebo karbidopou (Nakom, Isicom, Sinemet).

a inhibitorem COMT (Stalevo®, Comtan®)

L-DOPA v terapii PN

	Nástup (min)	Trvání (hr)
Standardní uvolňování (10/100, 25/100, 25/250)	30-40	3-4
Řízené uvolňování (25/100, 50/200)	45-75	4-6

Převzato z Uitti RJ, Turk MF. Treatment of movement disorders in the home care setting. *Home Healthcare Consultant.*
Dostupné na : http://www.mmhc.com.

Nevýhody L-DOPA

- Může působit nauseu, zvracení, ortostatickou hypotenzi
- Působí motorické fluktuace?
- Působí dyskineze?

- Působí další vedlejší účinky:
- halucinace,
  další psychiatrické komplikace, ospalost
- Možná asociace se zvýšeným rizikem melanomu

Nevýhody L-DOPA

Nezlepšuje následující příznaky:

- Posturální instabilitu
- Freezing
- Poruchy řeči
- Demenci
- Poruchy spánku
- Dysautonomii
  - Konstipaci
  - Sexuální dysfunkci
  - Dysfunkci močového měchýře
  - pocení
- Senzorické fenomény

COMT inhibitory

- COMT inhibice zpomaluje eliminaci levodopy, což vede ke zvýšení účinku levodopy (jak farmakokinetickému tak i klinickému) a její biologické dostupnosti
- Entakapon má farmakokinetický profil velmi podobný levodopě
- Entakapon je potentní, selektivní a reverzibilní, na periferii aktivní COMT inhibitor
- Nejsou v současnosti indikovány v počátečních stadiiích Parkinsonovy nemoci

COMT inhibitory

COMT inhibice zpomaluje eliminaci levodopy, což vede ke zvýšení účinku levodopy (jak farmakokinetickému tak i klinickému) a její biologické dostupnosti

Entakapon (Comtan®) má farmakokinetický profil velmi podobný levodopě

Entakapon je potentní, selektivní a reverzibilní, na periferii aktivní COMT inhibitor

Tolcapon (Tasmar®) – centrální a periferní účinek

Dopaminergní agonisté

- Velmi účinná skupina léků
- jejich podání v iniciálním stadiu (jako monoterapie) může oddálit nutnost nasazení L-DOPA, snižuje riziko výskytu pozdních komplikací terapie L-DOPA (dyskines)
- výhodné podávání dopaminergních agonistů s dlouhým poločasem
- působí delší, více fyziologickou stimulaci receptorů na striatální úrovni- kontinuální dopaminergní stimulace
- Pulsatilní stimulace- rozvoj motorických komplikací, dyskinezií

Dopaminergní agonisté

- pramipexol (Mirapexin®)
- ropinirol (Requip®)
- rotigotin (Neupro®)

- bromocriptin (Medocriptine, Parlodel, Serocryptin)
- dihydroergokriptin (Almirid)
- cabergolin (Cabaser, Dostinex)
- tergurid (Mysalfon)
- piribedil (Trivastal)
- pergolid (Permax®)

Dopaminergní agonisté: Vedlejší účinky

- Totožné s levodopou
- Riziko vzniku psychotických projevů vyšší než u levodopy
- Zvýšená denní spavost a náhlá usnutí např. při řízení automobilu
- Otoky dolních končetin

- Při léčbě ergotovými deriváty je zvýšené riziko orgánových fibrotických komplikací (kardiální valvulopatie, plicní intersticiální fibrosa, retroperitoneální fibrosa)

- Prvou volbou non-ergotové deriváty, a případné podávání ergotových agonistů dopaminu musí být monitorováno podle příslušných doporučení.

Hypotézy neuroprotektivního účinku dopaminergních agonistů

- L-DOPA- šetřící účinek
- Stimulace dopaminových autoreceptorů
- Přímý antioxidační účinek
- Inhibice excitotoxicity způsobené STN
- Receptorově způsobený anti-apoptotický účinek

  (Olanow CW, et al. *Ann Neurol.* 1998;44:S167-S174).

Časná terapie dopaminergními agonisty snižuje riziko rozvoje komplikací u Parkinsonovy nemoci

Ve srovnání s L-DOPA

- Bromokriptin zpomaluje nástup motorických komplikací[1]
- Ropinirol snižuje dyskinéze v prospektivní, randomizované, dvojitě slepé studii[2]
- Pramipexol snižuje dyskinéze, wearing off, "on-off" v prospektivní, randomizované dvojitě slepé studii (CALM-PD)[3]

- 1.Montastruc JL, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1034-1038.
- 2.Rascol O, et al. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-1491.
- 3.Parkinson Study Group. *JAMA.* 2000;284:1931-1938

Ropinirol tbl s prodlouženým uvolňováním

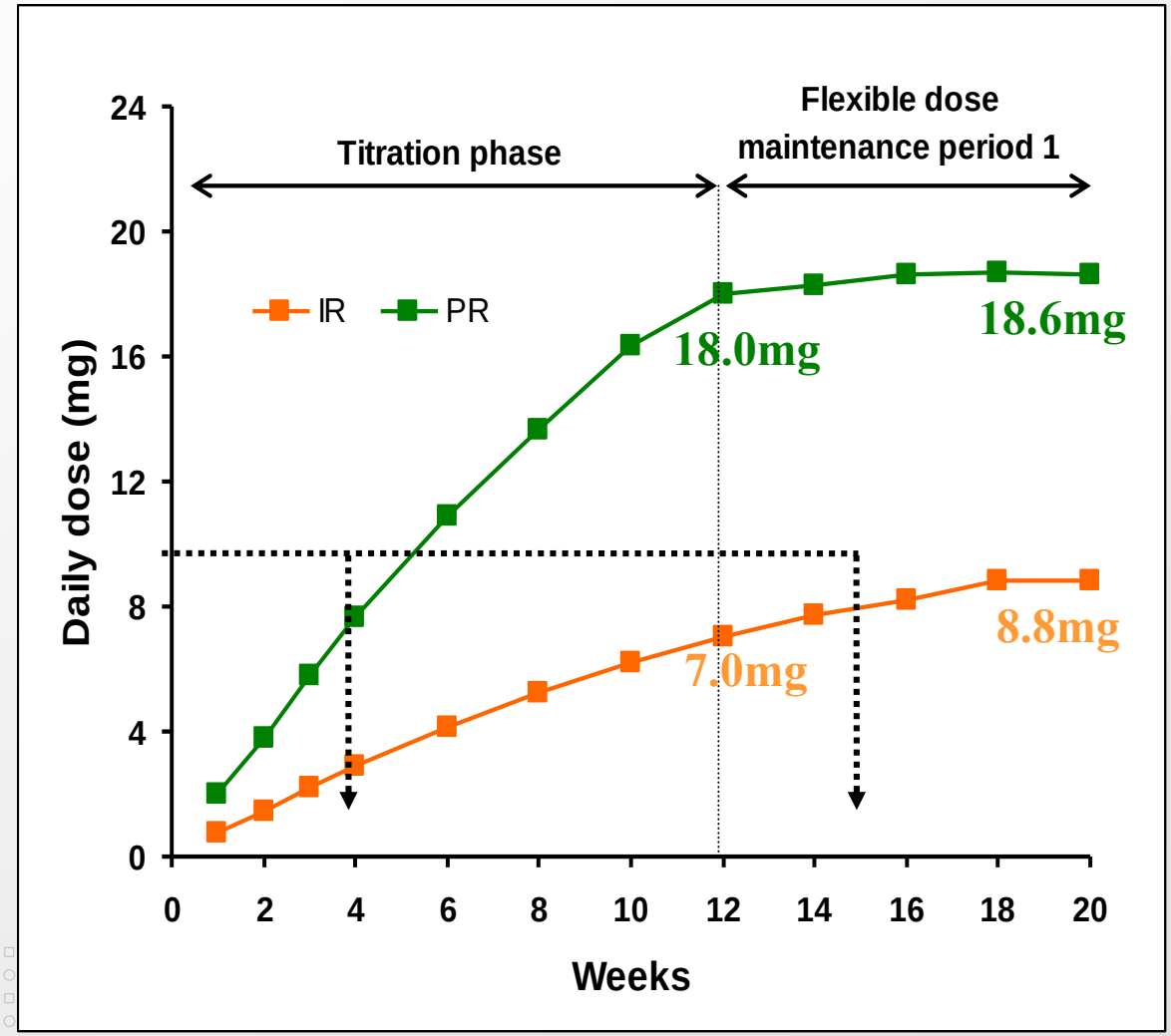
Výhody

- Podávání 1x denně
- Dávkovací rozpětí do 24mg/den
- Rychlá a snadná titrace
- Srovnatelná účinnost s ropinirolem podávaným 3x denně
- Přiznivý farmakokinetický profil
- Známá aktivní složka

Omezení

- Non-ergotaminové dopaminergní vedlejší účinky
- Kontraindikován u významného postižení jater a ledvin

EASE-PD Monotherapy: Průměrné dávky



EASE-PD Monotherapy: Vedlejší účinky

	Number (%) of patients	
	Ropinirole 24-hour prolonged release n=140	Ropinirole immediate release n=149
Patients with at least one AE	76 (54)	84 (56)
Nausea	27 (19)	30 (20)
Somnolence	16 (11)	22 (15)
Dizziness	9 (6)	9 (6)
Constipation	7 (5)	7 (5)
Dyspepsia	4 (3)	10 (7)
Fatigue	4 (3)	8 (5)
Serious AEs	3 (2)	3 (2)
Withdrawals due to AEs	7 (5)	9 (6)

Ropinirol tbl s prodlouženým uvolňováním

- Optimální dávka pro de-novo pacienty 8-12 mg denně (s prokazatelným klinickým účinkem)
- Klinický efekt očekávat od dávky 8mg, tzn. za 4 týdny

Praktické dávkovací schéma

- 2 mg 1x denně po dobu 1 týdne
- Zvyšování vždy o 2 mg týdně do 8 mg denně
- Pak úprava dávkování dle aktuálního stavu hybnosti a účinku (až do 24 mg denně)
- Standardní dávka kolem 16 mg denně (u všech pacientů)

- „Switch overnight“ pokud pacient již má Requip
- Převod z pramipexolu- u pacientů, u nichž přestává být dostatečná kontrola parkinsonských příznaků (u stabilizovaných ne)

Srovnání vedlejších účinků agonistů dopaminu

- Kulisevski and Pagonabaraga, 2010
- Systematický přehled literatury obsahující data z let 1975-2008 (jen dvojitě slepé studie, placebem kontrolované)

- Ropinirol: vyšší incidence: nausea, nevolnost, somnolence.
- Pramipexol: vyšší incidence: konfůze, obstipace
- Ropinirol, Pramipexol, Pergolid, Rotigotin: vyšší incidence známých vedlejších příznaků ve srovnání s placebem
- Ropinirol: ve srovnání s L-DOPA nižší výskyt dyskinezií (neprokázáno u pramipexolu a rotigotinu)

- Celkově ropinirol podobný profil vedlejších účinků při srovnání s ostatními agonisty dopaminu

Long-Term Efficacy and Safety of Pramipexole in Advanced Parkinson's Disease: Results From a European Multicenter Trial

J. Carsten Möller, MD,[1] Wolfgang H. Oertel, MD,[1*] Jürgen Köster, PhD,[2] Gianni Pezzoli, MD,[3] and Leandro Provinciali, MD[4]

[1]Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Germany; [2]Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany; [3]Parkinson Center, Department of Neuroscience, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy; [4]Department of Neurology, University of Ancona, Italy

TABLE 4. *Post hoc analysis of tremor (double-blind study)*

	Pramipexole n = 174	Placebo n = 180	*P*
Tremor score (UPDRS Items 16, 20, 21)			
Baseline	4.6 (4.7)	4.4 (4.3)	
Final	2.1 (3.2)	3.9 (4.3)	
Change	−2.5 (4.1)	−0.5 (3.8)	0.0001
Low tremor score at baseline (N)	132	141	
Tremor score < 6 (one-sided)/8 (two-sided)			
Baseline	2.4 (2.4)	2.5 (2.3)	
Final	1.5 (2.3)	2.5 (3.2)	
Change	−0.9 (2.4)	0.0 (2.9)	0.0029
High tremor score at baseline (N)	42	39	
Tremor score ≥ 6 (one-sided)/8 (two-sided)			
Baseline	11.5 (3.2)	11.3 (2.7)	
Final	3.5 (4.5)	7.6 (5.4)	
Change	−8.00 (4.2)	−3.7 (5.7)	0.0002
Low tremor contribution at baseline (<20%)			
N	137	158	
Change	−1.4 (3.1)	−0.3 (3.5)	0.0015
High tremor contribution at baseline (≥ 20%)			
N	37	22	
Change	−6.6 (4.8)	−2.4 (5.5)	0.0049

Values are expressed as mean (SD), unless otherwise indicated.
UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study

O Pogarell, T Gasser, J J van Hilten, S Spieker, S Pollentier, D Meier, W H Oertel

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;**72**:713–720

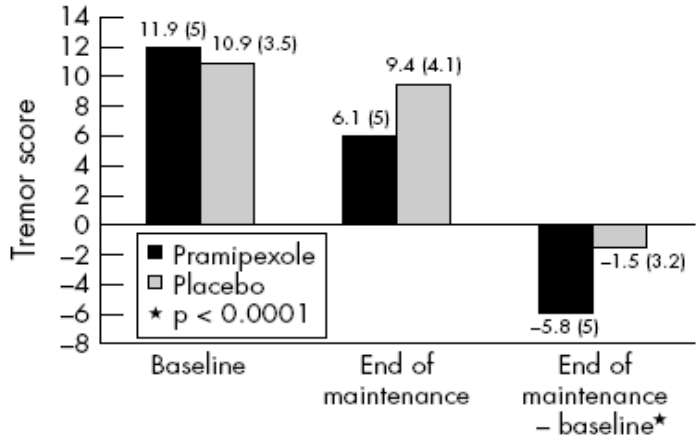


Figure 2 Mean tremor score (SD) at baseline (left) and end of maintenance (middle) of pramipexole (n=44) and placebo (n=39) group. Right: mean change from baseline to end of maintenance.

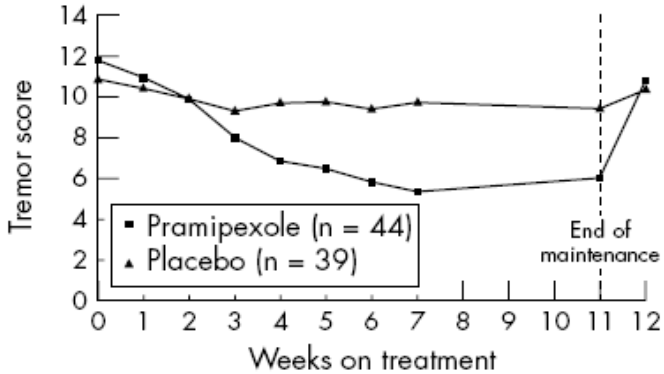


Figure 3 Development of the mean tremor score per week on treatment with pramipexole (ppx) and placebo (pbo) (intent to treat, last observation carried forward), at week 0 (baseline), weeks 1–7 (ascending dose interval), weeks 7–11 (maintenance period), week 11–12 (dose reduction).

Rotigotin

- Non-ergolínový agonista dopaminu
- Podáván 1x denně

- Výhody:
- Jednoduché použití
- Konstantní dodávání aktivní látky
- Obchází GIT- omezení vedlejších účinků
- Zlepšení compliance

- Nevýhody:
- Podráždění kůže
- Nedostatečná adherence (zlepšeno)

Rotigotin

- K dispozici:
- 2mg/24hod (4,5mg rotigotinu)

- 4mg/24hod (9mg rotigotinu)
- 6mg/24hod (13,5mg rotigotinu)

- 8mg/24hod (18mg rotigotinu)

Rotigotin: Dávkování

- Časná fáze

- Úvodní dávka: 2 mg/24 hodin
- Titrace: 2 mg/24 hodin, každý týden
- Obvyklá terapeutická dávka: 6 – 8 mg/24 hodin
- Maximální dávka: 8 mg/24 hodin

- Pokročilá fáze

- Úvodní dávka: 4 mg/24 hodin
- Titrace: 2 mg/24 hodin, každý týden
- Obvyklá terapeutická dávka: 8 – 16 mg/24 hodin
- Maximální dávka: 16 mg/24 hodin

Rotigotin: vlastní zkušenost

- U pacientů s časnou formou PN
- U pacientů s pozdními hybnými komplikacemi
- Zlepšení compliance
- Zmenšení počtu užívaných tablet
- Snížení zátěže na GIT
- Flexibilní schéma podávání
- Rychlá, jednoduchá titrace

- Nevýhody:
- Menší adherence

- Zásadní je poučení pacienta, jak s náplastí zacházet!!!

Rotigotin: Instrukce pro Pacienta

Nedotýkat se lepící strany náplasti !!

Dlaní se náplast pevně stlačí na dobu přibližně 20 až 30 sekund, aby se dobře přilepila.

Náplast se má aplikovat na čistou, suchou, neporušenou pokožku v oblasti břicha, stehen, beder, boků trupu, ramen nebo nadloktí.

Náplast se nemá aplikovat na stejné místo dříve než po 14 dnech.

Náplast se nesmí aplikovat na začervenalou, podrážděnou nebo poškozenou pokožku.

Anticholinergika

Symptomatická léčba

Účinek vysvětlen potlačením aktivity acetylcholinu v nerovnovážném systému transmiterů v CNS.

Anticholinergní terapie byla první účinnou léčbou Parkinsonovy nemoci. Tradičními přírodními anticholinergiky byly atropin a skopolamin.

- Dnes:
- biperiden
- benztropin
- procyklidin
- trihexphenidyl
- Orfenadrin

- Opuštěny!

MAO-B inhibitory

Potenciálně neuroprotektivní léčba (90.léta 20. století):

Teorie oxidativního stresu a následné tvorby volných radikálů v mozkové tkáni vlivem působení monoaminooxidázy B (MAO-B).

„Ochrana“ neuronů - inhibitor MAO-B, selegilin.

Selegilin se metabolizuje na amfetamin a metafetamin, proto při jeho náhlém vysazení může dojít k rozvoji abstinenčních příznaků.

Rasagilin

Antagonisté NMDA receptorů

Teorie glutamátergní převahy, která se také u Parkinsonovy nemoci předpokládá.

V této indikaci se používají adamantanové sloučeniny, které působí jako antagonisté NMDA receptorů.

Teorie předpokládá, že NMDA receptory leží ve striátu v těsné blízkosti dopaminových receptorů třídy D2, a že jejich ovlivněním může dojít k modulačnímu účinku na D2 receptorech.

- amantadin sulfát
- amantadin hydrochlorid

AAN Guidelines

Suchowerski et al., Neurology, 2006)

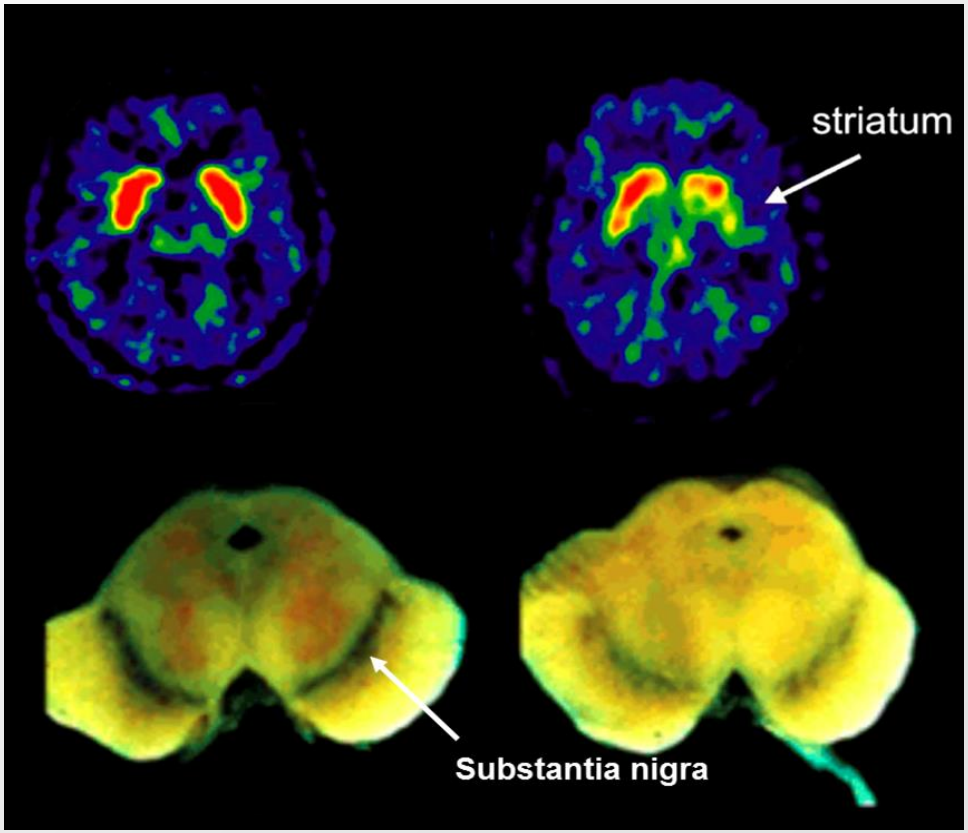
- 1. Existuje léčba, která zpomaluje progresi PN?

- Ad 1) sledovatelné parametry:
- počet neuronů
- klinické parametry
- neurozobrazovací metody
- Vitamin E, Koenzym Q10, Riluzol, L-DOPA, Rasagilin, Selegilin, Pramipexol, Ropinirol

- Výsledek: Žádný přesvědčivý výsledek favorizující některý z preparátů stran možného navození neuroprotekce

Parkinsonova nemoc – výhled

- Genová terapie
- Transplantace kmenových buněk?



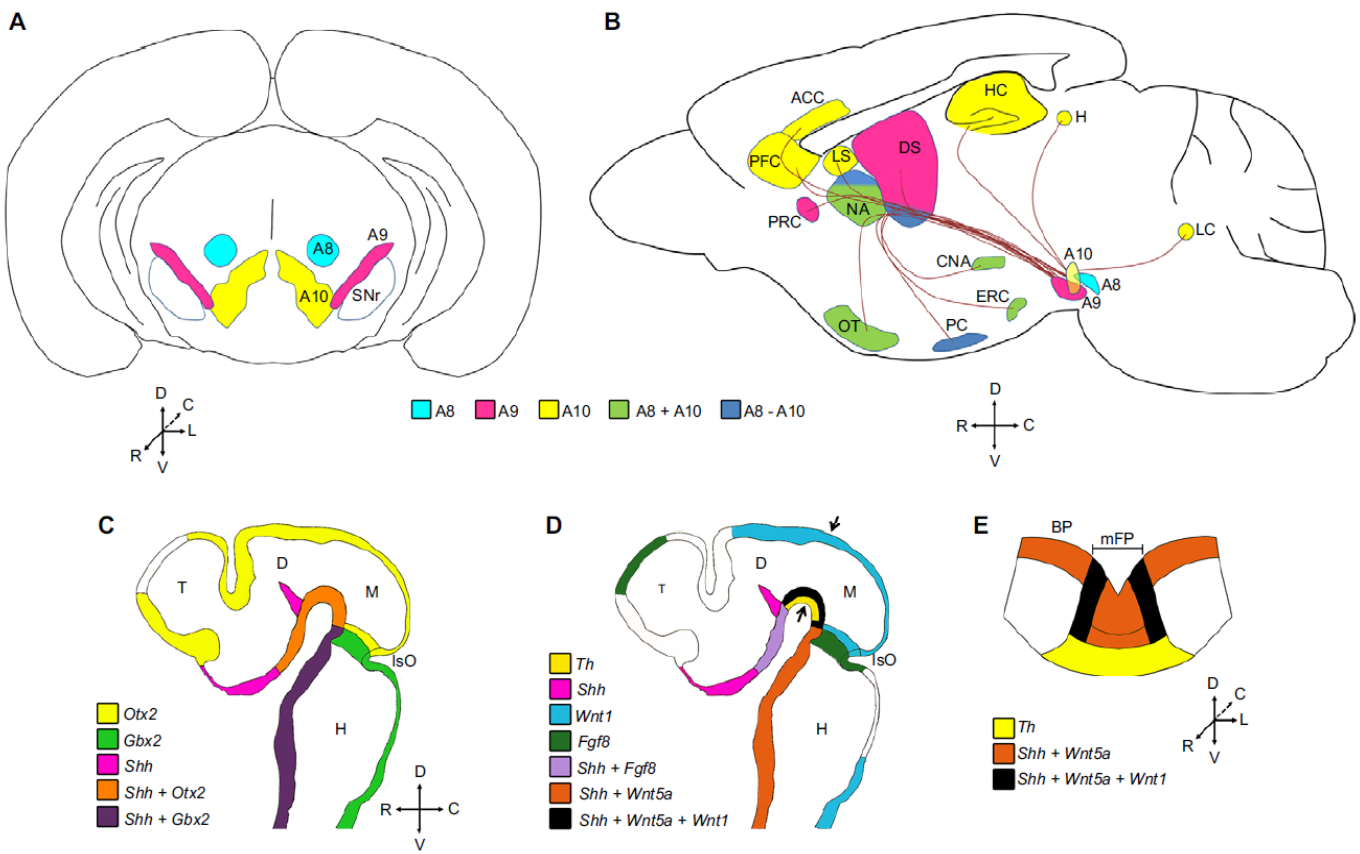


Fig. 1. Distribution of mDA neurons, their projections in the adult mouse brain and the expression of genes important for their development. (A) Coronal section of the adult brain at the midbrain level, showing the position of the three mDA nuclei: RrF/A8, SNc/A9 and VTA/A10. (B) Sagittal view of the adult brain with a schematic representation of mDA neurons and their projection areas. A8, retrorubral; A9, substantia nigra; A10, ventral tegmental area; A8+A10, structures innervated by A8 and A10; A8-A10, structures innervated by A8, A9 and A10; ACC, anterior cingulate cortex; CNA, central nucleus of the amygdala; DS, dorsal striatum; ERC, entorhinal cortex; H, habenula; HC, hippocampus; LC, locus coeruleus; LS, lateral septum; NA, nucleus accumbens; OT, olfactory tubercle; PFC, prefrontal cortex; PRC, perirhinal cortex; PC, pyriform cortex. (C,D) Sagittal view of an E11.5 mouse embryo, showing the expression of transcription factors and morphogens important for VM patterning in relation to *Th* expression. D, diencephalon; H, hindbrain; IsO, isthmic organizer; M, midbrain; T, telencephalon. (E) Coronal section through the VM at the level shown by arrows in D. BP, basal plate; mFP, midbrain floor plate.

Kmenové buňky: obecná fakta

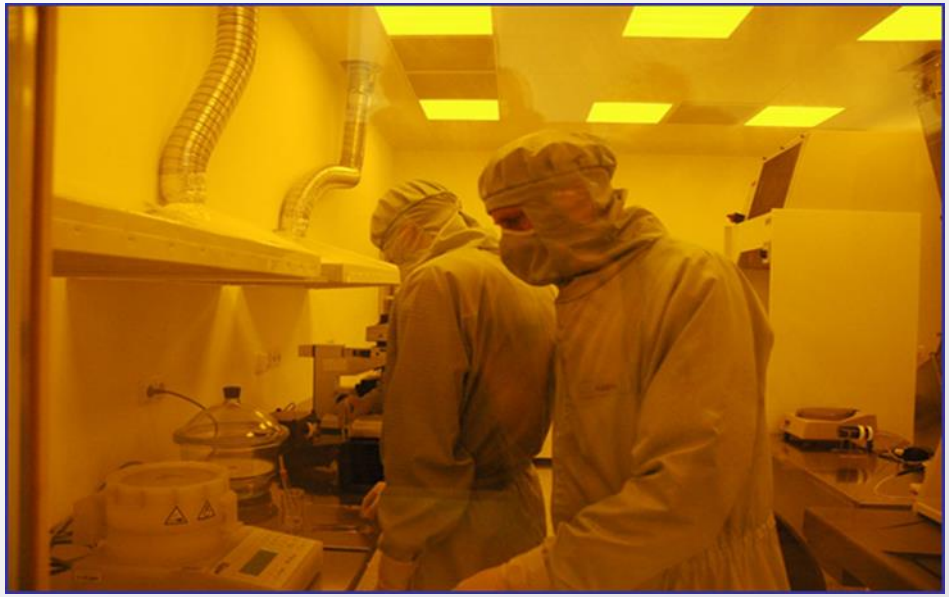
- Počátek v 80.letech 20. století
- Etické problémy
- 2012 Nobelova cena za objev, že somatické buňky je možné přeměnit na pluripotentní (Gurdon, Yamanaka)
- Humánní pluripotentní kmenové buňky (Human-induced pluripotent stem cells (HiPSC) jsou teoreticky přeměnitelné na jakýkoliv typ lidské buňky
- Generace lidských buněčných kultur nabízí novou naději pro buněčnou terapii řady onemocnění

Kmenové buňky: Movement Disorders

- Terapie kmenovými buňkami má zajistit (očekávání):
- (i) nové buňky v anatomické oblasti, v níž probíhá proces neurodegenerace
- (ii) získat nový rozměr/znalost ohledně patofyziologie onemocnění
- (iii) nový nástroj pro objev nových léků/léčebných postupů

Box 2. DA neuron subpopulations

mDA neurons are traditionally classified by their anatomical position, projection field, function and marker expression. SNc/A9 DA neurons primarily express *Aldh1a1* and *Girk2/KCNJ6* (G protein-regulated inward rectifier K^+ channel subfamily-J member-6), whereas VTA/A10 neurons predominantly express the calcium-binding proteins *Calb1*, *Calb2* (calbindin 1 and 2) and *Cck* (cholecystokinin) (Veenvliet et al., 2013).



However, our knowledge of the molecular differences between these cells is still limited, and it is possible that additional genes are ultimately responsible for subtype identity. Interestingly, five molecularly distinct mDA neuron subtypes in mice have been suggested very recently (Poulin et al., 2014). Studies examining unbiased global gene expression in single human mDA neurons are required to confirm and identify novel, molecularly defined mDA neuron subtypes.

Arenas et al, 2011

Kmenové buňky: Parkinsonova nemoc

- Neurální štěpy z lidských fetálních mozků implantovány celkem 300 pacientům s Parkinsonovou nemocí (Freed et al, 2001; Olanow et al. 2003)
- Bez průkazu lepšího výsledku než stávající léky či jiné terapeutické postupy (Barker et al, 2013; Obeso et al., 2010)
- Rozvoj dyskinéz (nehomogenní rozložení štěpu ve striatu a kontaminace serotoninergními neurony (Ma et a, 2002; Politis et al., 2010)
- HiPSC- derivované, na pacienta specifické neurální buňky **by mohly** nabídnout signifikantní výhodu: imunologicky kompatibilní, autologní štěpy (Morizane et al., 2013) ……
- Je velmi diskutabilní bezpečnost a vedlejší účinky (Ma et al., 2011)

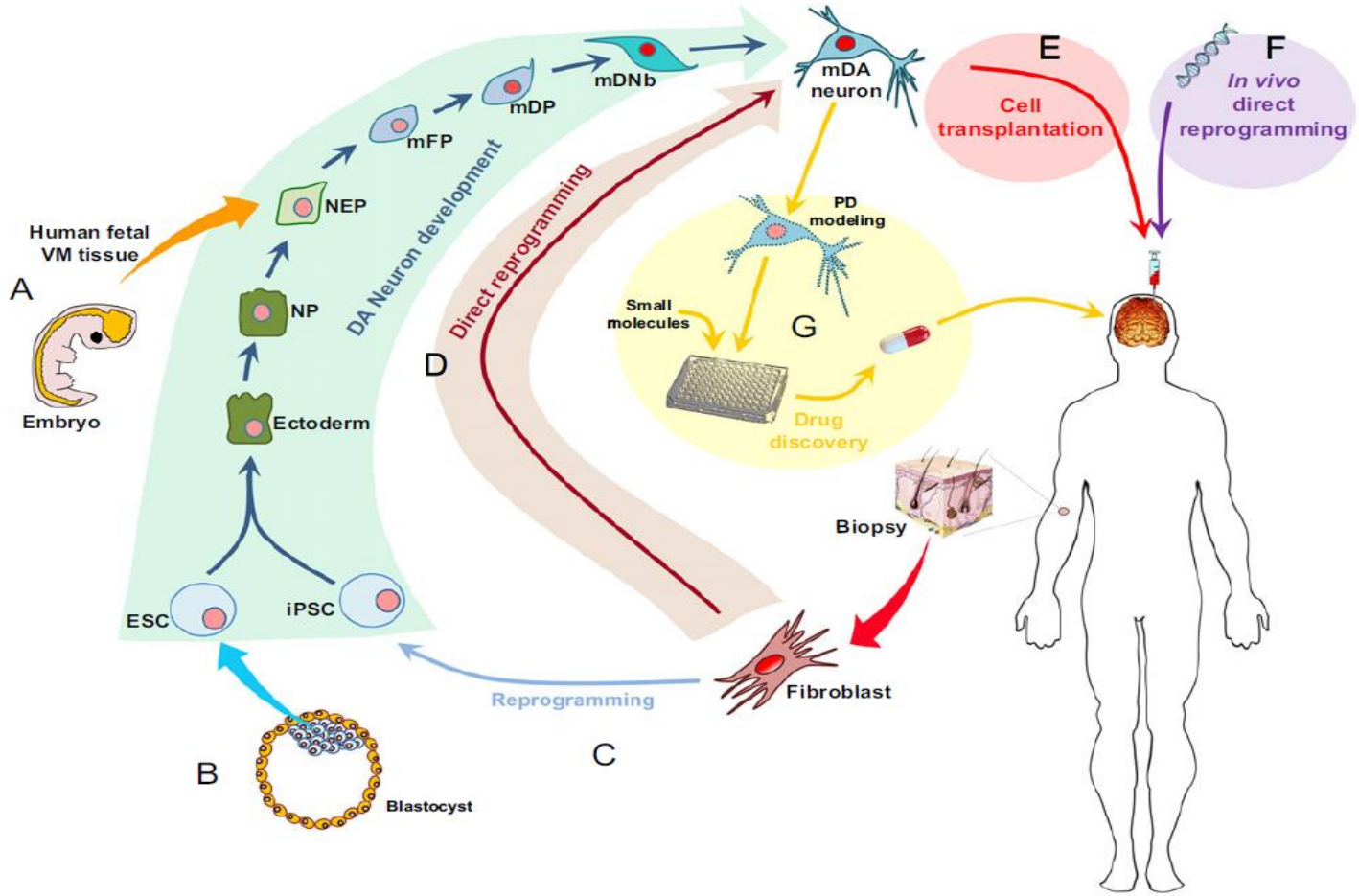


Fig. 4. Regenerative medicine-based strategies for the treatment of Parkinson's disease. (A) Human fetal ventral midbrain (VM) tissue has been the classical source of tissue for transplantation and has provided proof of principle for cell replacement therapy in Parkinson's disease (PD). (B,C) Midbrain dopaminergic neurons have also been generated from human PSCs, derived either from blastocysts (ESCs; B) or by reprogramming of fibroblasts (iPSCs; C). Protocols involve following the developmental steps to first generate ectoderm, neural plate (NP) and neuroepithelial cells (NEP), followed by midbrain floor plate (mFP), midbrain dopaminergic (mDA) progenitors (mDP), mDA postmitotic neuroblasts (mDNb) and mDA neurons. (D) An alternative way to create mDA neurons is by direct reprogramming of fibroblasts into induced mDA neurons. (E) mDA neurons and iDA cells can be used for transplantation. (F) Direct reprogramming could also be performed *in vivo*, to generate iDA neurons *in situ*, from host cells in the adult brain, without the need for cell transplantation. (G) mDA neurons derived from PD patients or with introduced PD mutations can be compared with controls or corrected mutations and used for disease modeling and drug discovery.

Kmenové buňky: Parkinsonova nemoc

- Z praktického hlediska je nezbytné provedení řady nákladných klinických studií nezbytných k ověření bezpečnosti a účinnosti terapie (Goldring et al., 2011)
- Výzkum kmenových buněk u Parkinsonovy nemoci je v plenkách
- Zatím v úrovni základního výzkumu a jeho klinické relevanci
- Transplantace může být v budoucnosti vhodná pro malé, dobře vybrané subskupiny pacientů s PN (Brandl et al., 2015)
- Bohužel, v nejbližších letech není možno s touto léčebnou možností seriózně počítat

- bares@muni.cz
- martin.bares@fnusa.cz