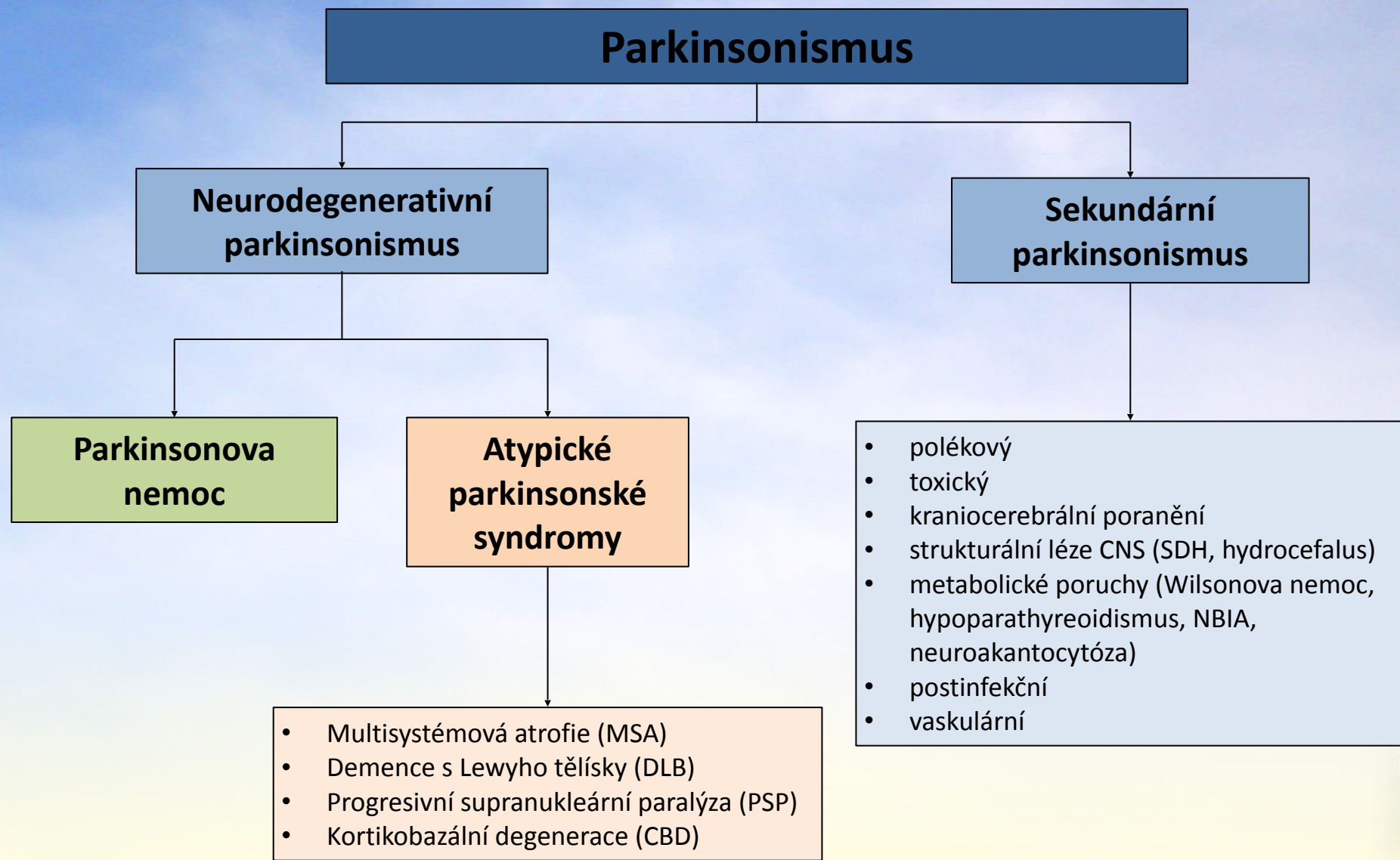


Léčba neurodegenerativního parkinsonismu; současnost a výhledy do budoucna

Kateřina Menšíková

Neurologická klinika LF UP a FN v Olomouci





Pravidelná výroční zpráva o vývoji nových léků pro terapii PN

Journal of Parkinson's Disease 13 (2023) 427–439
DOI 10.3233/JPD-239901
IOS Press

427

Clinical Trial Highlights

Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2023 Update

Kevin McFarthing^a, Susan Buff^b, Gary Rafaloff^c, Brian Fiske^d, Leah Mursaleen^e, Rosie Fuest^e, Richard K. Wyse^e and Simon R.W. Stott^{e,*}

^aParkinson's Research Advocate, Oxford, UK

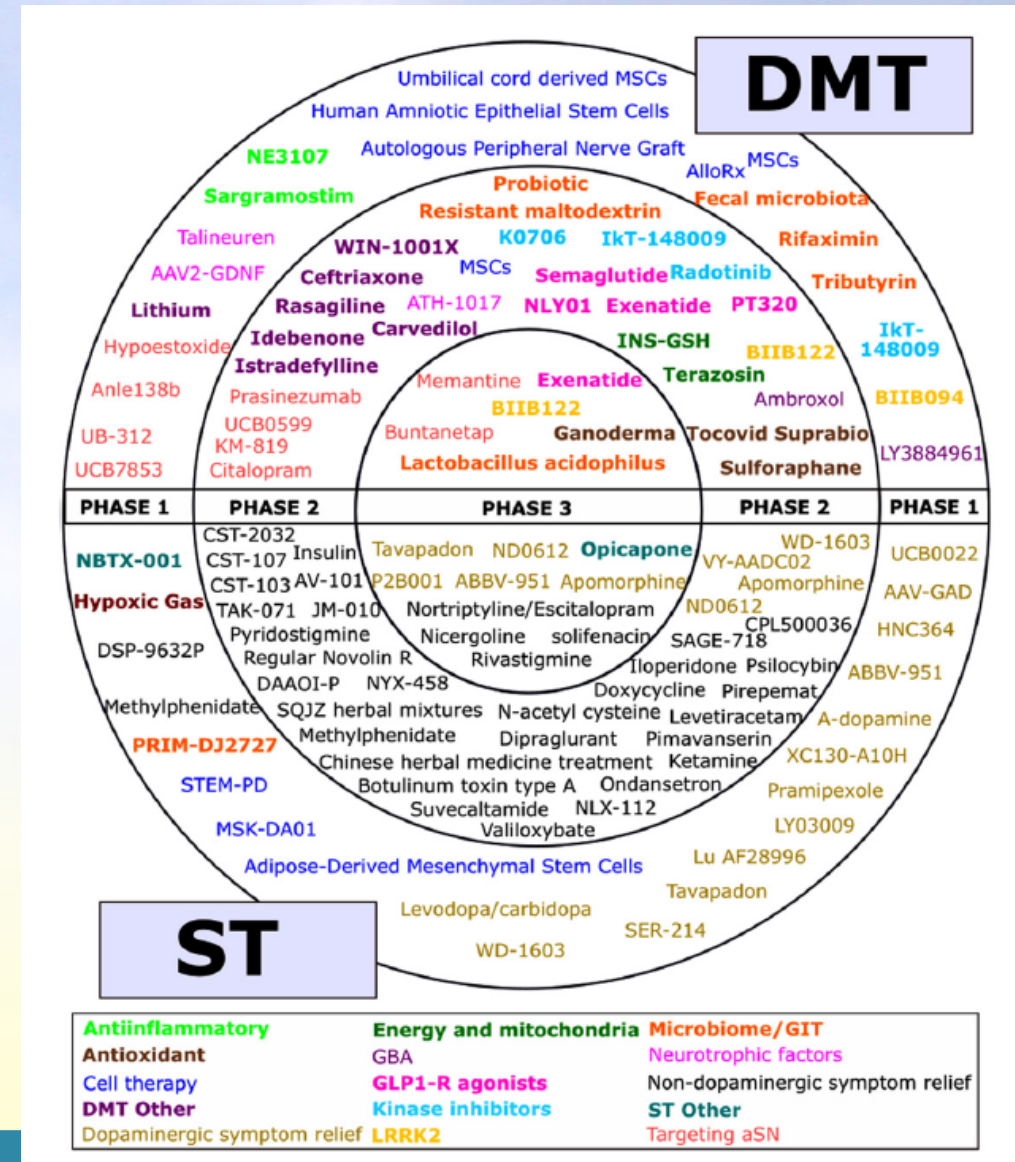
^bParkinson's Research Advocate, Sunnyvale, CA, USA

^cParkinson's Research Advocate, Westlake, FL, USA

^dThe Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research, New York, NY, USA

^eCure Parkinson's, London, UK

- 139 aktivní klinických studií
 - 76 (55%) symptomatická terapie
 - 63 (45%) DMT
- 47 (34% - fáze 1
- 72 (52%) – fáze 2
- 20 (14%) – fáze 3



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Olomouc



Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis

FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Disease modifying clinical trials that have completed since the McFarthing et al (2022) report

Phase 1	Phase 2
Glycerol Phenylbutyrate NCT02046434	Deteriprone NCT02655315
Exenatide NC03456687	ANAVEX2-73 NCT04575259
NNI-362 NCT04074837	Liraglutide NCT02953665
AAV2-GDNF NCT01621581	
MEDI1341 NCT04449484	
Ursodeoxycholic acid NCT02967250	
Buntanetap/Posiphen NCT04524351	

Disease modifying clinical trials listed in ClinicalTrials.gov with estimated completion dates before the end of 2023

Phase 1	Phase 2	Phase 3
Anle138b	Idebenone	Memantine
Human Amniotic Epithelial Stem Cells	NLY01	Buntanetap
hAESC's treatment	K0706	<i>Ganoderma/Lingzhi</i>
Lithium	ATH-1017	
UB-312	Carvedilol	
BIIB094	Exenatide	
Rifaximin	IkT-148009	
<i>Talineuren</i>	Ambroxol	
<i>Anle138b</i>	MSC	
<i>Mesenchymal stem cells</i>	Ceftriaxone	
<i>IkT-148009</i>	Idebenone	
<i>Injection of Umbilical cord derived MSCs</i>	PT320	
<i>Hypoestoxide</i>	Rasagiline	
<i>NE3107</i>	WIN-1001X	
	<i>Autologous mesenchymal stem cells</i>	
	<i>Sulforaphane</i>	

McFarthing et al. J Park Dis 2023



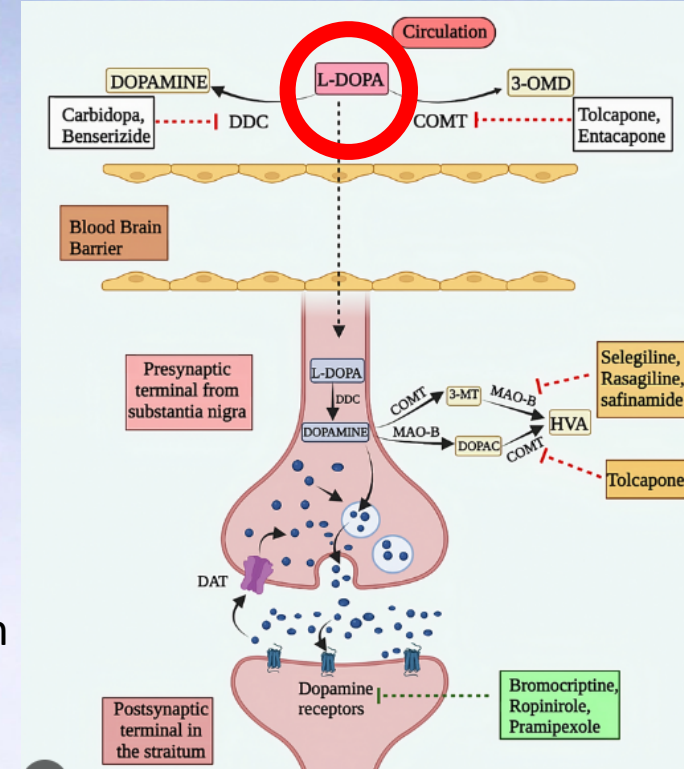
Parkinsonova nemoc- iniciační léčba

L-DOPA

- stále „zlatý standard“ v terapii PN

L-DOPA + inhibitory DDC (carbidopa, benserazid)

- nejlepší efekt na kontrolu motorických symptomů u většiny pacientů s PN
- vyžaduje častější dávkování, určitá dietní omezení
- spojena s vyšším rizikem rozvoje motorických komplikací; u 40% přítomny již po 4 letech
- pomalá pozvolná titrace
- měla by být podávána v nejnižší dávce efektivně kontrolující motorické příznaky
- u většiny pacientů s PN je efekt přítomen při dávkách 300-600 mg/den; dobrý efekt na rigiditu a bradykinezi, horší odpověď v případě posturální nestability, poruchy chůze a řeči



Nedostatečná časná odpověď na L-DOPA

- **Tremor-dominantní PN** - ovlivnění třesu může vyžadovat vyšší dávky L-DOPA, limitované vedlejšími účinky
- **Atypický parkinsonský syndrom** (MSA, PSP.....)



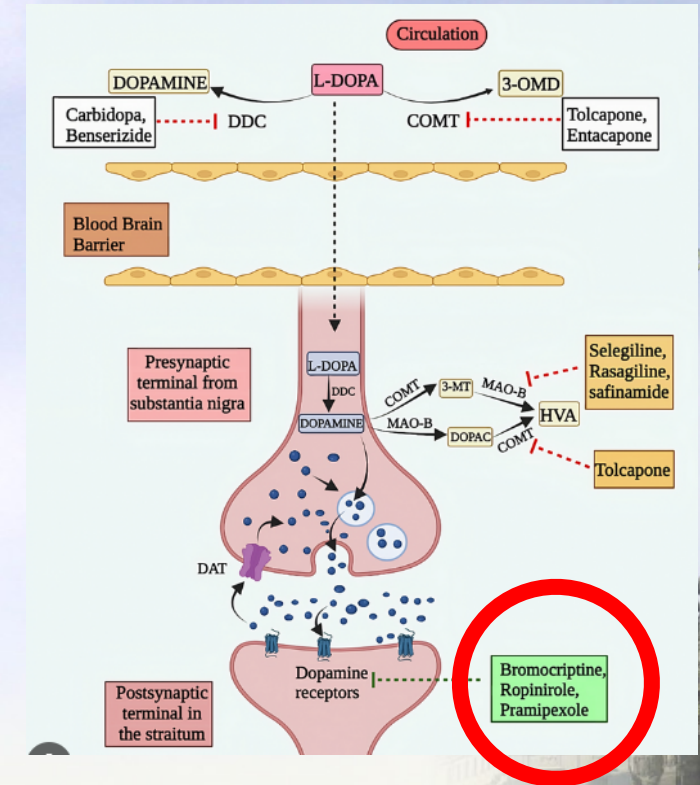
Alternativy L-DOPA v počátečním stadiu PN

Agonisté dopaminu

- pacienti mladší 50 let s vyšším rizikem dyskinezií
- střední účinnost na zlepšení motorických symptomů
- nižší riziko motorických komplikací, v monoterapii zřídka způsobují dyskineze, nižší frekvence podávání
 - **ropinirol**
 - **pramipexol**
 - **rotigotin** – transdermální náplasti

Kontraindikace a rizika DA

- DA by neměly být používány u pacientů s anamnézou ICD, kognitivní poruchy, halucinací, nadměrné denní spavosti
- indikaci zvážit u pacientů jejichž povolání zahrnuje řízení nebo obsluhu těžkých strojů vzhledem k riziku záchvatů imperativního usnutí



Alternativy L-DOPA v počátečním stadiu PN

MAO B inhibitory - *selegilin, rasagilin, safinamid*

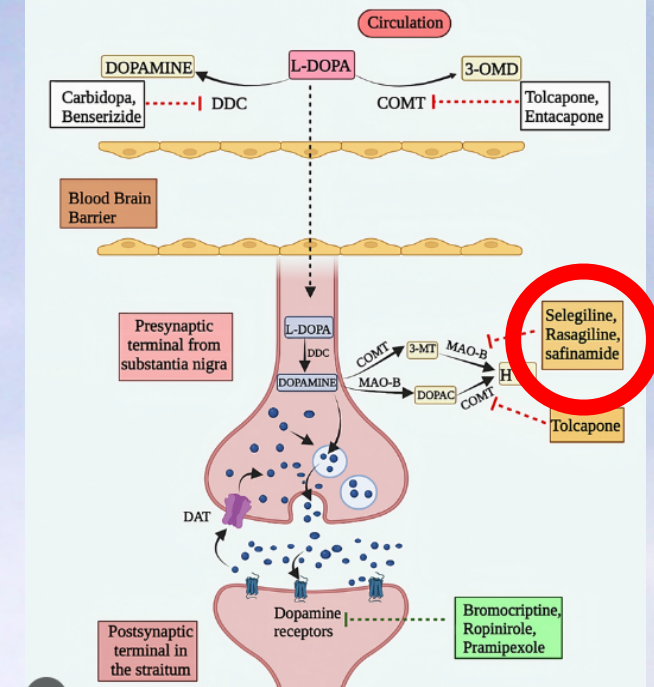
- mírné symptomy, preference užívání léčby 1x denně
- mírný antiparkinsonský efekt, předpokládaný neuroprotektivní účinek neprokázán

Amantadin

- antagonist glutamátových NMDA receptorů v BG
- monoterapie u pacienti s převažujícím třesem
- dávkování 100mg 2x denně, vyvarovat se podávání ve večerních hodinách pro riziko nespavosti
- antidyskinetický efekt – adjuvantní preparát v pozdním stadiu PN
- serie infuzí PK-Merz v rámci „drug holiday“

Anticholinergika – *biperiden*

- někdy užitečné u mladších pacientů s PN s dominujícím třesem
- používání limitováno četnými vedlejšími účinky (zmatenost, kognitivní deficit, obstipace, močová retence....)
- vyvarovat se u starších pacientů (zmatenost, halucinace), u pacientů s kognitivním deficitem



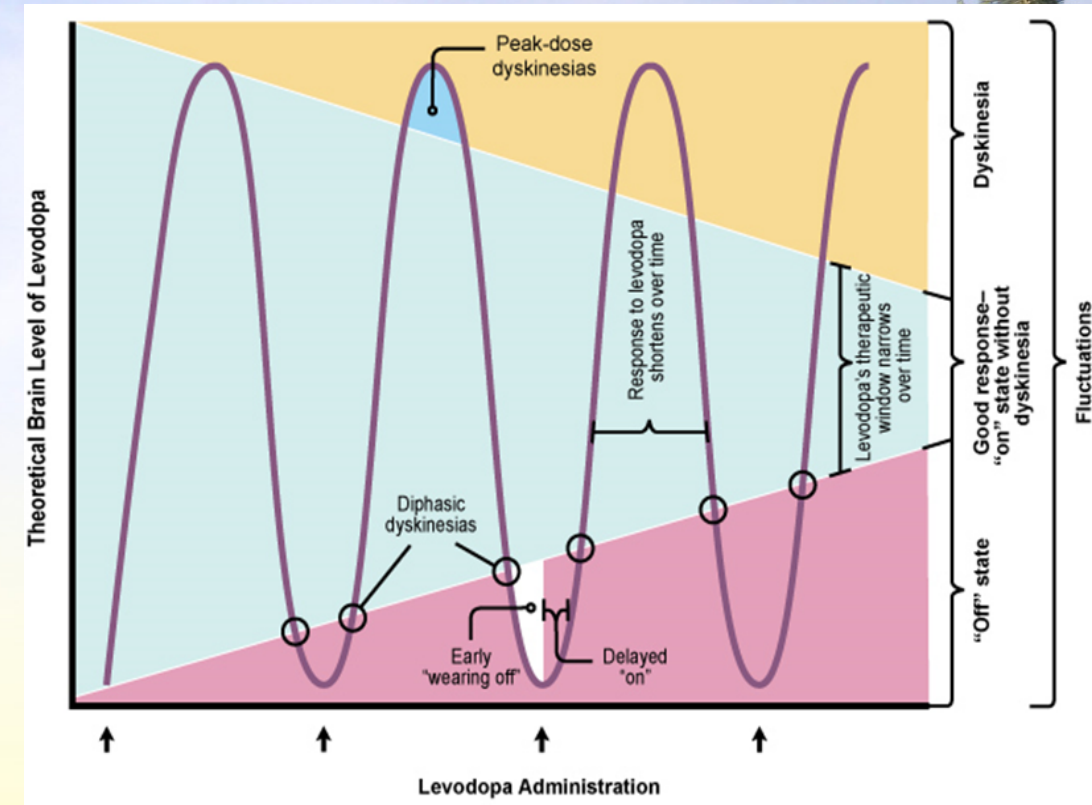
Pokročilé stádium Parkinsonovy nemoci

Motorické fluktuace

- kolísání volní hybnosti v průběhu dne, často doprovázené řadou mimovolných pohybů
 - „Wearing-off“ - zkrácení efektu dávek L-dopa
 - „ON-OFF“ fluktuace - nepředvídatelné, bez závislosti na dávkování léků
 - „Peak-of dose“ dyskineze
 - Bifázické dyskineze - na začátku a konci účinku dávky L-dopa
 - Early morning OFF-dystonie
 - Akinetický freezing

Zužování terapeutického okna

- zkracování doby, kdy je pacient optimálně hybný (není v „off“ stavu a nemá dyskineze)



Pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci

„Wearing –off“ fenomén

- zkracování efektu jednotlivých dávek L-DOPA, vyžadující zkracování intervalu podávání jednotlivých dávek a navyšování jejich celkového denního počtu
- **inhibitor COMT** (*entacapon, opicapon*) – prodlužují trvání účinku L-DOPA

Náhlé „off“ stavy

- Apomorfin – s.c. rescue injekce
- Inhalační forma levodopy
- Sublinguální apomorfin (recentně schválen FDA)



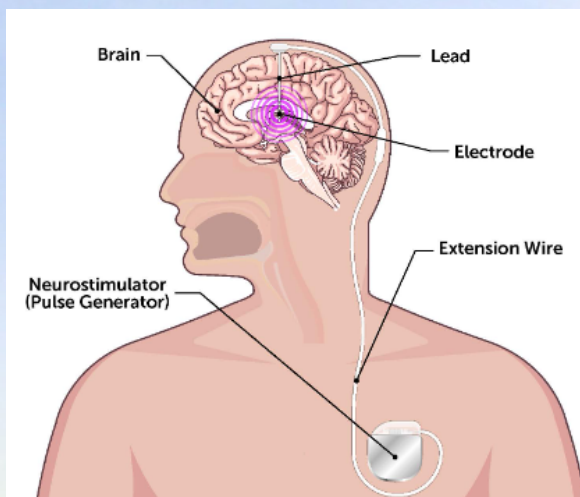
Pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci

- vysilující a limitující motorické fluktuace jsou indikací k zahájení „**device-aided therapy**“, která zajistí **kontinuální dopaminergní stimulaci**
- hlavním faktorem rozvoje motorických fluktuací je **nefyziologická pulzatilní stimulace dopaminových receptorů**
- způsob ovlivnění pozdních motorických komplikací spočívá v eliminaci pulzatilní stimulace dopaminových receptorů nastavením stabilnější hladiny koncentrace dopaminergních preparátů v plazmě a v CNS



Kontinuální dopaminergní stimulace

Hluboká mozková stimulace



Pumpové systémy

Kontinuální s.c. infuze

- apomorfin
- foslevodopa + foscarbidopa



Kontinuální intrajejunální infuze

- LCIG - L-DOPA 20mg + carbidopa 5mg/1ml gelu
- LECIG - L-DOPA 20mg + entacapon 20mg + carbidopa 5mg /1ml gelu



Kontinuální dopaminergní stimulace

- všechny způsoby léčby zajišťující kontinuální dopaminergní stimulaci představují vysoce nákladné terapie, ve vztahu k úhradě jsou řazeny do „centrové péče“; jejich indikace, preskripce a poskytování jsou vázány pouze na specializovaná centra
- výběr nejvhodnějšího způsobu terapie probíhá **přísně individuálně**
- vždy jde o rozhodnutí multidisciplinárního týmu (neurolog, neurochirurg, neuropsycholog, neuroradiolog)
- rozhodování, který způsob terapie je pro daného pacienta nejideálnější vychází ze zhodnocení několika hlavních aspektů
 - **Věk pacienta**
 - **Přítomnost kognitivního deficitu**
 - **Anamnéza halucinací**
 - **Přítomnost depresivního syndromu**
 - **Celkový zdravotní stav s ohledem na nejrůznější komorbidity**
- efekt všech tří způsobů léčby je srovnatelný, rozdíl je spíše v míře invazivity a z ní plynoucích potenciálních NÚ



Non-motorické příznaky PN

Deprese	Obstipace
Halucinace a psychóza	RBD
Močová inkontinence	Apatie
Ortostatická hypotenze	Anxieta
Kognitivní deficit	Bolest

- v některých případech mohou být značně vyčerpávající a vyžadují speciální pozornost
- některé mohou fluktuovat společně s motorické příznaky (bolest, anxieta); efekt může mít dopaminergní léčba
- dopaminergní léčba může vést ke zhoršení některých NMS (halucinace, psychotické projevy, ortostatická hypotenze)
- logickým prvním krokem v jejich ovlivnění je pečlivé nastavení dopaminergní terapie



Non-motorické příznaky PN

Deprese

- **SSRI, SNRI** (*venlafaxin, paroxetin*), **tricyklická antidepresiva** (*nortriptylin, desipramine*)
- srovnatelný efekt na depresi, žádné z nich nezhoršuje motorickou symptomatiku

Halucinace a psychóza

- vyloučit jiné potenciální příčiny (lékové a iatrogenní) halucinací
- příčinou exacerbace halucinací může být dopaminergní léčba; snížení dávek může mít efekt, pokud to dovolí motorická symptomatika
- refrakterní halucinace a agitovanost jež představují bezpečnostní riziko pro pacienta lze ovlivnit **atypickými antipsychotiky s nízkou afinitou k dopaminovým D2 receptorům** (*quetipain, clozapin*)
- **pimavanserin** – selektivní inverzní agonista serotoninových 5-HT_{2A}
 - schválen FDA jako jediné antipsychotikum pro léčbu psychózy u PN
 - v ČR není registrován, klinické hodnocení v psychiatrii u pacientů se schizofrenií

Kognitivní deficit

- **inhibitory cholinesteráz** (*rivastigmin, donepezil*) , memantin
- data vycházející z meta-analýz a malých open-label klinických studií

Weintraub D and Irvin D. Continuum 2022



Ortostatická hypotenze „pokles systolického tlaku o 20 mmHg a diastolického tlaku o 10 mmHg po 3 minutách stoje“

- důsledek autonomní dysfunkce ale i NÚ dopaminergní terapie
- častá příčina pádů
- revize FA a redukce hypotenziv
- režimová opatření , midodrin, fludrocortison

RBD „abnormní chování v REM spánku spojené s výraznou snovou produkcí, způsobuje zranění a přerušování spánku“

- bezpečné prostředí pro spánek, clonazepam (0,5-4mg na noc), melatonin

ICD

- nejčastěji v souvislosti s léčbou DA (patologický gambling, nakupování, hypersexualita, kompulzivní přejídání)
- v souvislosti s léčbou L-DOPA (DDS a punding)
- postupné snížení a ukončení léčby DA se současným zvýšením dávek L-DOPA; při neúspěchu je na zvážení DBS (pokud je pacient vhodným kandidátem), která umožní postoperační snížení dopaminergní léčby
- často nutná spolupráce psychiatra (KBT, psychofarmaka) a psychologa

Bolest

- určit mechanismus a příčinu bolesti
- safinamid – léčba bolesti související s motorickými fluktuacemi
- kanabinoidy



Současný stav farmakoterapie APS

- symptomatická léčba s cílem zmírnit příznaky a zlepšit kvalitu života pacientů
- empirické farmakologické postupy
- nízký efekt, řada nežádoucích účinků, limitace léčby zhoršením dalších příznaků onemocnění

Projev	Doporučená terapie	NÚ a nevhodná terapie
Parkinsonismus	L-DOPA	DA – bez efektu
Dystonické projevy	aplikace BoNT	BZD – zhoršení respiračních potíží u MSA
Ataxie	-----	-----
Myoklonus	levetiracetam	BZD – zhoršení respiračních potíží u MSA
Deprese, anxieta	SSRI, mirtazapin	tricyklická antidepresiva – zmatenost, zhoršení kognice a ortostatické hypotenze
Kognitivní a behaviorální poruchy	iACHE, antipsychotika	efekt nevýznamný, často zhoršení motorických symptomů a zmatenost
Urogenitální poruchy	časté močení, inkontinence – anticholinergika, BoNT do detrusoru, močová retence – antagonisté $\alpha 1$ -adrenergních receptorů, cholinergika, autokatetrizace, nykturie – desmopresin erektilní dysfunkce – inhibitory fosfodiesterázy-5	anticholinergika – zhoršení kognitivních funkcí, zmatenost
Ortostatická hypotenze	režimová opatření, redukce hypotenziv, midodrin, fludrokortison, droxidopa	hypertenze večer po ulehnutí
RBD	melatonin	BZD – zhoršení respiračních potíží u MSA
Inspirační stridor, spánková apnoe	CPAP, BPAP, tracheostomie	

Giagkou et Stamelou, 2018

Stamelou et Höglinger, 2016



DMD terapie u neurodegenerativních proteinopatií

- výzkum a vývoj terapeutických možností schopných modifikovat průběh onemocnění představuje v současnosti velkou výzvu v oblasti neurodegenerativních onemocnění
- jejich cílem je modifikovat průběh onemocnění
- v současnosti jsou ve fázi preklinických a klinických studií
- terapeutické postupy zasahující do různých fází kaskády patologického procesu, který vede k neurodegeneraci



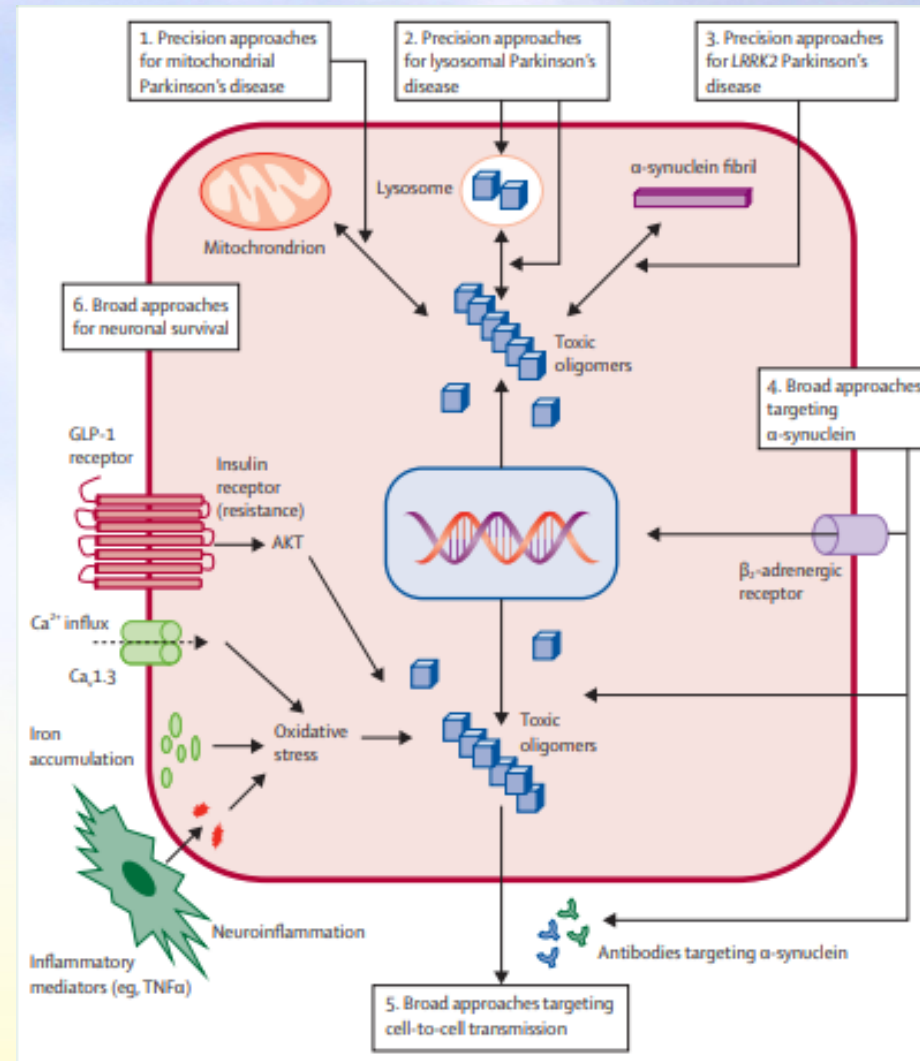
Navrhované cíle DMD u PN

Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease



Nirosen Vijaratnam, Tanya Simuni, Oliver Bandmann, Huw R Morris, Thomas Foltynie

Lancet Neurol 2021



	Efficacy in preclinical models	Evidence supporting target engagement in patients	Recruitment selection strategy or primary outcomes	Status
α-Synuclein*				
Inhibition of α -synuclein aggregation (stabilising small molecule blockers)				
anle138b	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	NA	NA; safety and tolerability	Ongoing phase 1 trial (NCT04208152)
NPT200-11	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	NA	NA; safety and tolerability	Phase 1 trial completed (NCT02606682)
Squalamine	Efficacy in cell lines, <i>Caenorhabditis elegans</i>	Does not access CNS	NA	No longer being considered for Parkinson's disease modification
Inhibition of α -synuclein aggregation (autophagy-ABL1 inhibitors)				
Nilotinib	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	Amounts of α -synuclein; dopamine metabolites in CSF; nilotinib concentrations and dopamine metabolites in CSF	Patients with Parkinson's disease on stable dopaminergic treatment; safety and tolerability	Phase 2 trial completed (NCT02954978); cohort 1 of phase 2 trial completed concluding poor CSF penetration (NCT03205488)
K-0706	NA	CSF penetrant	Patients with Parkinson's disease not receiving dopaminergic therapy; MDS-UPDRS parts 2 and 3	Ongoing phase 2 trial (NCT03655236)
ikt-148009	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	NA	Idiopathic Parkinson's disease; modified Hoehn and Yahr stage ≤ 2 ; previous use of dopaminergic therapy for ≥ 30 days; safety, tolerability, and pharmacokinetic profile	Phase 1 trial in development (NCT04350177)
Anti- α -synuclein antibodies				
PRX002	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	CSF antibody concentrations, lowering of free α -synuclein in CSF	Patients with early Parkinson's disease who are untreated or treated with monoamine oxidase B inhibitors since baseline; MDS-UPDRS sum of parts 1, 2, and 3	Phase 2 trial completed, did not meet primary outcome although some secondary outcomes positive (NCT03100149)
BIIB054	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	DATSCAN imaging; neuromelanin imaging; CSF concentration of BIIB054 antibody, α -synuclein, neurodegenerative biomarkers	Patients with Parkinson's disease not on medication for at least 12 weeks before and not expected to require treatment for at least 6 months; MDS-UPDRS sum of parts 1, 2, and 3	Phase 2 trial completed, formal results awaited although press release suggests did not meet primary outcome (NCT03318523)
PD01A active α -synuclein immunisation	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	CSF PD01A specific antibody production, CSF α -synuclein concentrations	NA	Phase 2 trial in development
Reducing α -synuclein production				
Antisense oligonucleotides	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	NA	NA	NA
Small interfering RNAs	Efficacy in α -synuclein transgenic rats and mice, toxin-treated rats, wild-type non-human primates	NA	NA	NA
Reducing SNCA expression				
$\beta 2$ agonists	Efficacy in $\beta 2$ -adrenergic receptor-deficient mice	NA	NA	NA

	Efficacy in preclinical models	Evidence supporting target engagement in patients	Recruitment selection strategy or primary outcomes	Status
(Continued from previous page)				
LRRK2†				
LRRK2 inhibitors (promoting autophagy)				
DNL201 and DNL151	Efficacy in animal models of <i>Lrrk2</i>	CSF concentrations of drug, LRRK2 pS935 in peripheral blood	NA; safety and tolerability	Completed phase 1 trial (NCT03710707); ongoing phase 1 trial (NCT04056689)
Antisense oligonucleotide for LRRK2 inhibition				
BIIB094 (intrathecal)	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	Pharmacokinetic study	Patients with Parkinson's disease with or without LRRK2 mutation; safety and tolerability	Ongoing phase 1 trial (NCT03976349)
β-Glucocerebrosidase (lysosomal function)‡				
Modulator of β -glucocerebrosidase activity				
Ambroxol§	Efficacy in α -synuclein transgenic mice	CSF concentrations, β -glucocerebrosidase activity	Patients with Parkinson's disease with GBA (positive and negative); Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale and Clinician's Global Impression of Change; glucocerebrosidase and ambroxol concentrations in blood and CSF	Ongoing phase 2 trial (NCT02914366); completed phase 2 trial (NCT02941822)
LTI-291	NA	CSF concentrations of drug and glycosphingolipids; ^{18} F-fluorodeoxyglucose PET; functional MRI	NA	Ongoing phase 1 trial (EudraCT2017-004086-27)
Substrate reduction				
Venglustat	Efficacy in α -synuclein pathological models of Parkinson's disease (with and without GBA mutations)	CSF concentrations of drug and glucosylceramide	GBA-associated Parkinson's disease; MDS-UPDRS part 2 and 3 scores	Phase 2 trial completed (NCT02906020)
β -Glucocerebrosidase gene therapy				
PRO01 (intra-cisternal injection)	Efficacy in α -synuclein transgenic mice and murine models of synucleinopathy	CSF and serum concentrations of β -glucocerebrosidase and glycosphingolipids	Moderate to severe Parkinson's disease with at least one pathogenic GBA1 mutation; safety and tolerability; change in immunogenicity of AAV9 and β -glucocerebrosidase in blood and CSF	Ongoing phase 1 trial (NCT04127578)



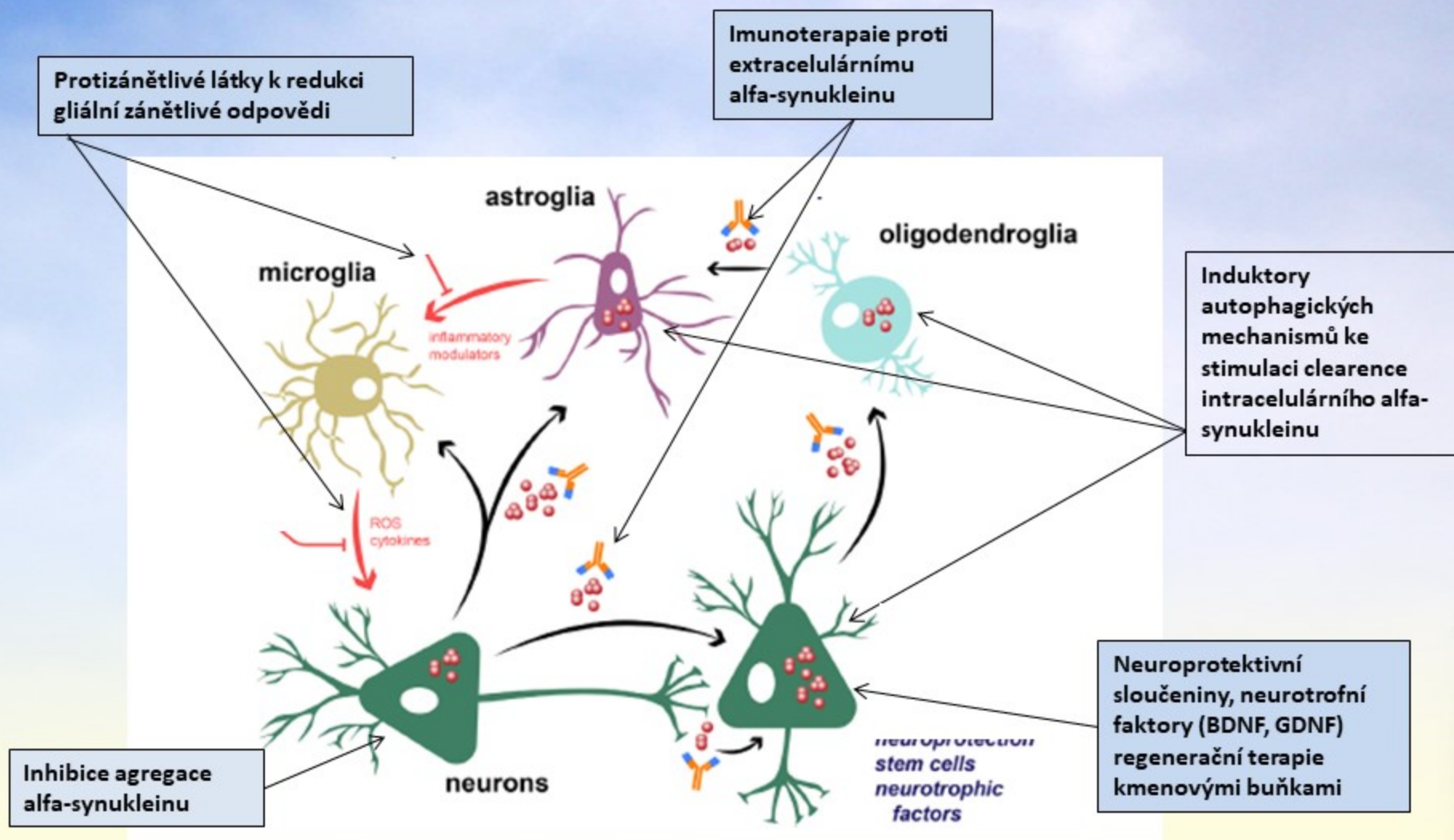
	Drugs	Efficacy in preclinical models	Evidence supporting target engagement in patients	Recruitment selection strategy or primary outcomes	Status
Neuroinflammation					
Inhibition of microglial activation	Minocycline	Efficacy in MPTP mouse model	Clinical measures only	Patients with Parkinson's disease on stable dopaminergic treatment; time to initiation of symptomatic pharmaceutical treatment	Negative phase 2 trial (NCT00063193)
Altered T-cell lineage	Sargramostim	Efficacy in MPTP mouse model	Improved regulatory T-cell function	Parkinson's disease symptoms of at least 3 years; safety and tolerability	Completed and ongoing phase 1 trials (NCT01882010; NCT03790670)
Enzyme myeloperoxidase inhibition	AZD3241	Efficacy in MPTP mouse model and α -synuclein multiple system atrophy model	Microglial PET imaging	Untreated Parkinson's disease; safety and tolerability; pharmacokinetics; PET binding (^{11}C PBR28 to TSPO)	Ongoing phase 2 trials (NCT01603069; NCT01457807; NCT01527695)
NLRP3 inflammasome inhibition	Inzomelid	Efficacy in MPTP mouse model	Measurement of blood NLRP3 inhibition (results pending)	Healthy volunteers; safety and tolerability; pharmacokinetics and pharmacodynamics	Completed (results pending) phase 1 trial (NCT04015076)
HMG-CoA inhibition	Simvastatin	Efficacy in MPTP mouse model	Clinical measures only	Parkinson's disease, Hoehn and Yahr stage ≤ 3.0 in the ON medication state or MDS-UPDRS part 3 (OFF)	Ongoing phase 2 trial (NCT02787590)
Inhibition of nucleic acid synthesis, reduced lymphocyte proliferation	Azathioprine	None in Parkinson's disease models	Microglial PET imaging; CSF neuroinflammatory profile	Early Parkinson's disease predicted to progress rapidly; MDS-UPDRS part 3 (OFF)	Phase 2 trial recruiting (EudraCT 2018-003089-14)

Mitochondrial function*

Improved mitochondrial biogenesis	Pioglitazone	Efficacy in Cox10 or DAT-cre mice and MPTP non-human primates	Clinical measures, blood and urine biomarkers	Early Parkinson's disease on a stable regimen; MDS-UPDRS sum of parts 1, 2, and 3	Negative phase 2 trial (NCT01280123)
Increased urate (antioxidant)	Inosine	Efficacy in MPTP and 6-hydroxydopamine mouse models	Measurement of serum urate	Idiopathic Parkinson's disease; modified Hoehn and Yahr stage ≤ 2.5 ; MDS-UPDRS sum of parts 1, 2, and 3; safety and tolerability	Negative phase 3 trial (NCT02642393; NCT00833690)
Improved mitochondrial function	Ursodeoxycholic acid	Efficacy on mitochondrial function in parkin and LRRK2 cells	ATP concentrations using ^{31}P MR spectroscopy	Idiopathic Parkinson's disease, Hoehn and Yahr stage ≤ 2.5 ; safety and tolerability; 7 Tesla MR spectroscopy (ATP concentration)	Ongoing phase 2 trials (NCT03840005; NCT02967250)



Cíle terapeutické intervence u synukleinopatií (MSA)



Valera E et al. Mov Disord 2015
Brundin et al. Exp Neurol 2017



A composite image featuring the Peter's Column monument in St. Petersburg, Russia. The monument is a tall, fluted column topped with a golden sunburst and a cross, surrounded by ornate sculptures. In the foreground, a large, realistic-looking tortoise is superimposed, appearing to walk across the bottom of the frame. The background shows a city street with a large building and a few people walking.



-

Disease-modifying treatment u APS

- Terapeutické intervence, které vzdor k prokázanému efektu v preklinickém výzkumu v klinických hodnoceních (fáze 3) selhaly

PSP			
rasagilin	Mitochondriální dysfunkce	Bez efektu na progresi	Nuebling et al. 2016
tideglusib	Inhibice GSK-3	Bez efektu na progresi	Tolosa et al. 2014
davunetin	Stabilizace mikrotubulů	Bez efektu na progresi	Boxer et al. 2014

MSA			
minocycline	Inhibice mikrogliální aktivity	Bez efektu na progresi	Dodel et al. 2010
lithium	Stimulace autophagických mechanismů	Bez efektu na progresi	Sacca et al. 2013
rifampicin	Inhibice agregace α -syn	Bez efektu na progresi	Low et al. 2014
rasagilin	Mitochondriální dysfunkce	Bez efektu na progresi	Poewe et al. 2012
Mezenchymální kmenové buňky	Neuroprotektce, imunomodulace	Zpomalení progresu dle UMSARS	Lee et al. 2012
Intravenózní imunoglobuliny	Inhibice zánětlivé odpovědi	Zpomalení progresu dle UMSARS	Novak et al. 2012



TABLE 2 Synopsis of the ongoing clinical trials for the treatment of atypical parkinsonism

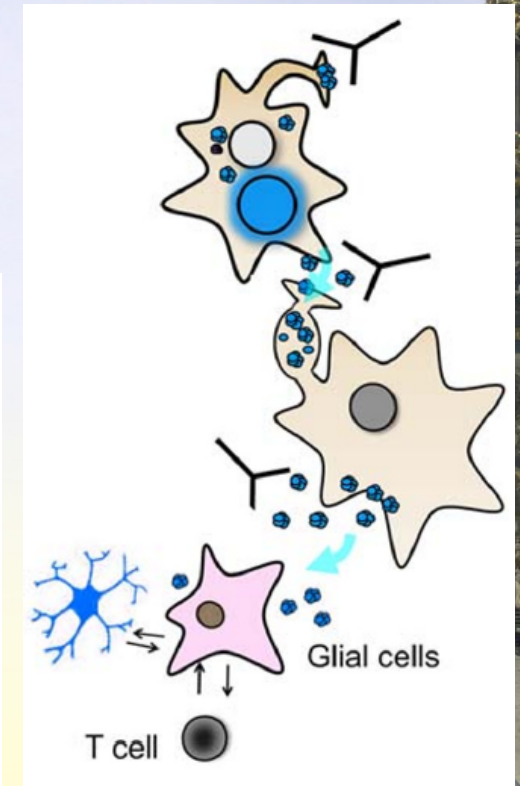
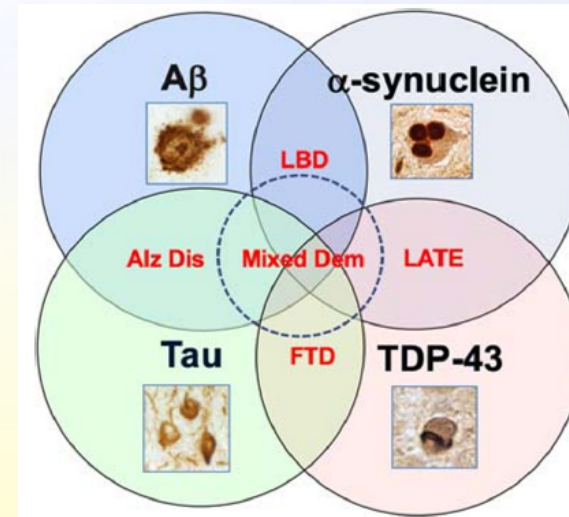
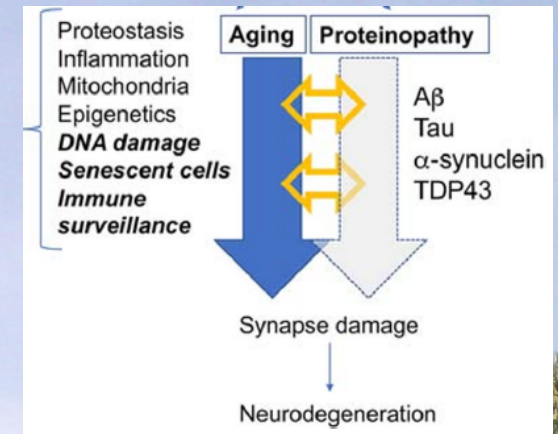
Experimental drug	Mechanism of action	Disease	Study design	Estimated enrollment (subjects)	Outcome measures	ClinicalTrials.gov Identifier
TPI-287	Microtubule stabilizer	CBD, PSP	Randomized, double-blind, placebo-controlled	44	Maximum tolerated dose of TPI-287; TPI-287 levels in blood plasma and cerebrospinal fluid	NCT02133846
BMS-986168	Antitau monoclonal antibody	PSP	Multicenter, open-label, long-term	48	Safety and tolerability measured by the incidence of adverse events	NCT02658916
C2N-8E12	Antitau monoclonal antibody	PSP	Double-blind, placebo-controlled, single ascending dose	32	Safety and tolerability; immunogenicity as measured by antidrug antibodies developed	NCT02494024
Salsalate	Inhibiting tau acetylation	PSP	Multicenter, open-label, Pilot Futility Clinical Trial	10	Number of patients experiencing drug-limiting toxicity; changes in motor function, cognition, ADL, behavior	NCT02422485
Young plasma	Rejuvenation	PSP	Open-label, Pilot Futility Clinical Trial	10	Number of patients experiencing drug-limiting toxicity; changes in motor function, cognition, ADL, behavior	NCT02460731
Autologous mesenchymal stromal cells	Production of growth factors	PSP	Randomized, double-blind, controlled clinical Trial	25	The incidence of adverse events; total and motor UPDRS scores, Hoehn and Yahr staging, SEADL score, CGI; SPECT/PET brain images	NCT01824121
Fluoxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	MSA	Double-blind, placebo-controlled randomized trial	87	Parts I and II of the UMSARS scale	NCT01146548
EGCG	Inhibition of toxic α -synuclein oligomers formation	MSA	Double-blind, randomized, placebo-controlled parallel-group study	92	UMSARS motor examination score; UMSARS total score	NCT02008721
AFFITOPE	Active immunization	MSA	Randomized, placebo-controlled, parallel-group, patient-blind	30	Adverse events due to autoimmune reaction; immunological activity of AFFITOPE; UMSARS II, CGI	NCT02270489
AZD3241	Inhibition of microglia	MSA	Multicenter, randomized, parallel-group study	64	Safety and tolerability of AZD3241; biomarker effects of AZD3241; pharmacokinetics of AZD3241; UMSARS	NCT02388295

MSA: multiple system atrophy; PSP: progressive supranuclear palsy; CBD: cortico-basal degeneration.



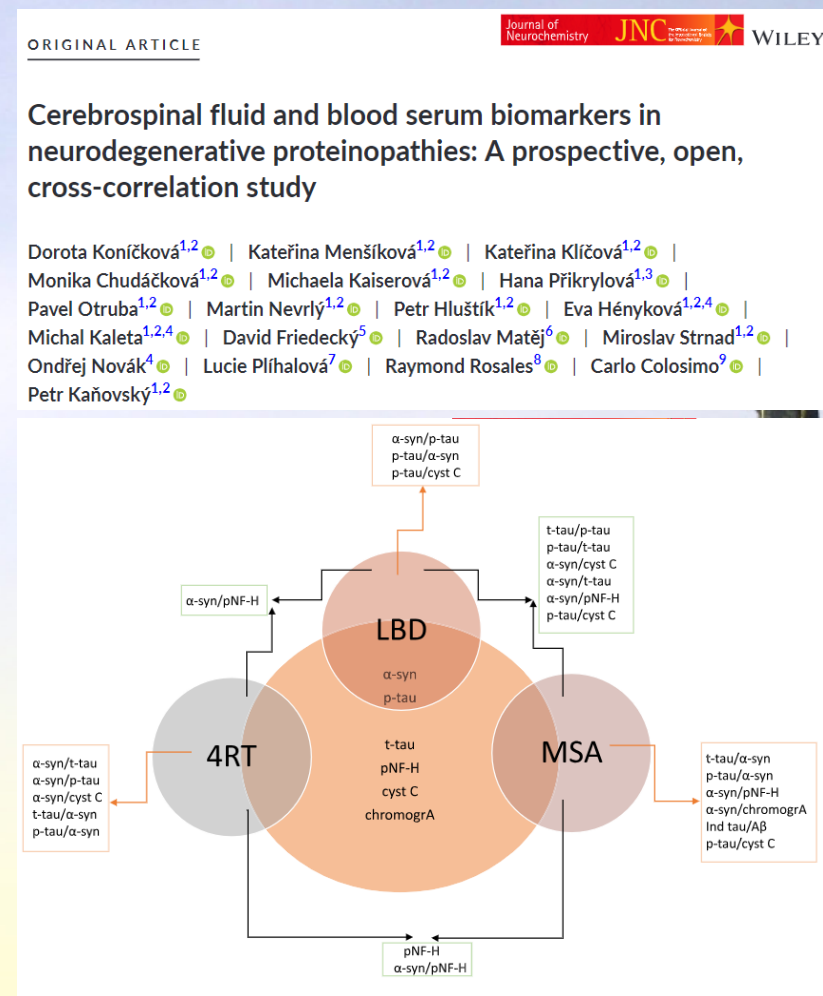
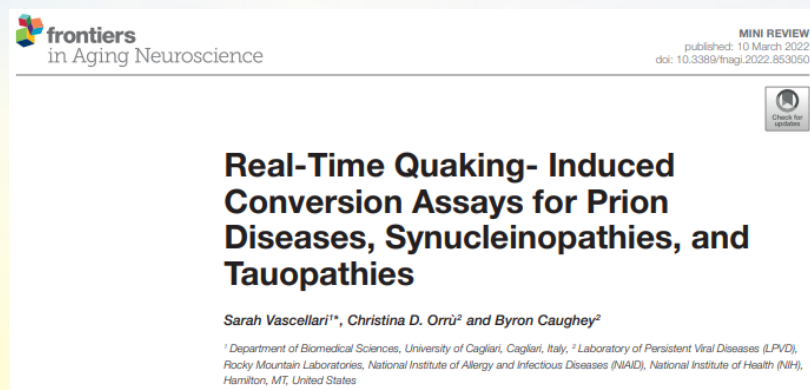
Příčiny selhání terapeutických intervencí v klinických hodnoceních

- nízký počet zařazených pacientů – vzácnost onemocnění
- chybná diagnóza - heterogenita klinických obrazů, překrývání klinické symptomatiky
- podíl další patologie v případě koincidence více typů proteinopatií
- špatné načasování léčby - pozdní fáze onemocnění s ireverzibilním poškozením
- patogenetické mechanismy mnohem více komplexní než cíl terapie
- design studie - neadekvátní monitorace biologického efektu terapeutických intervencí, hodnocení výstupu nejčastěji pomocí klinických škál, bez využití vhodných biomarkerů



Předpoklady úspěšnosti DMD léčby

- zvýšení přesnosti klinické diagnostiky v co nejčasnějších fázích onemocnění
 - ✓ terapie modifikující onemocnění mají různá optimální časová okna, kdy jsou nejúčinnější (presymptomatická nebo prodromální stadia, nikoliv ve fázi ireverzibilního poškození)
- predikce základní proteinopatie - eliminace rizika terapie zaměřené na jiný typ patologie než je předmětem zájmu
- určení dominantní patologie v případě koincidence více patologií
- identifikace a vývoj spolehlivých biomarkerů zlepšujících diferenciálně diagnostickou přesnost a biomarkerů odrážejících biologický efekt terapeutických intervencí
 - ✓ markery v CSF, séru.....



Závěr

- léčba neurodegenerativního parkinsonismu stále pouze symptomatická
- v případě perorální dopaminergní medikace u PN je důležitá pomalá titrace za účelem minimalizace nežádoucích účinků a negativního postoje pacientů k daným preparátům
- z léčebných možností zajišťujících kontinuální dopaminergní stimulaci (DBS, pumpové systémy) pacient nejvíce profituje pokud je tato léčba zahájena včas; časně odesílání pacientů do specializovaných center
- přechod ke změně klasifikace onemocnění, jejímž cílem nebude určit o kterou klinickou jednotku se jedná (PN, DLB, MSA, PSP.....), ale jaký druh/druhy proteinopatie je podkladem daného klinického fenotypu
- nezbytnou roli vedle klinického obrazu budou hrát biomarkery odrážející jednotlivé typy proteinopatií a zánětlivých změn, které nám umožní jak přesnější a časnější diagnostiku, tak i monitoraci efektu terapie nebo stanovení prognózy onemocnění



Děkuji za pozornost

