

**FARMANT
2008**

**ENKELE NIEUWE GENEESMIDDELEN
2008**

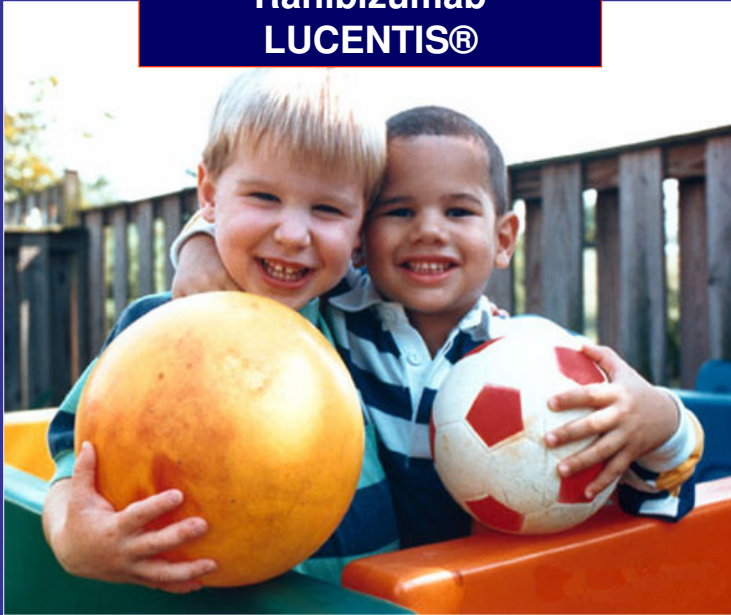
Prof Dr A.Haemers
Universiteit Antwerpen
Departement Farmaceutische Wetenschappen

MACULA DEGENERATIE
Ranibizumab
LUCENTIS®

EPILEPSIE
Lacosamide
VIMPAT®

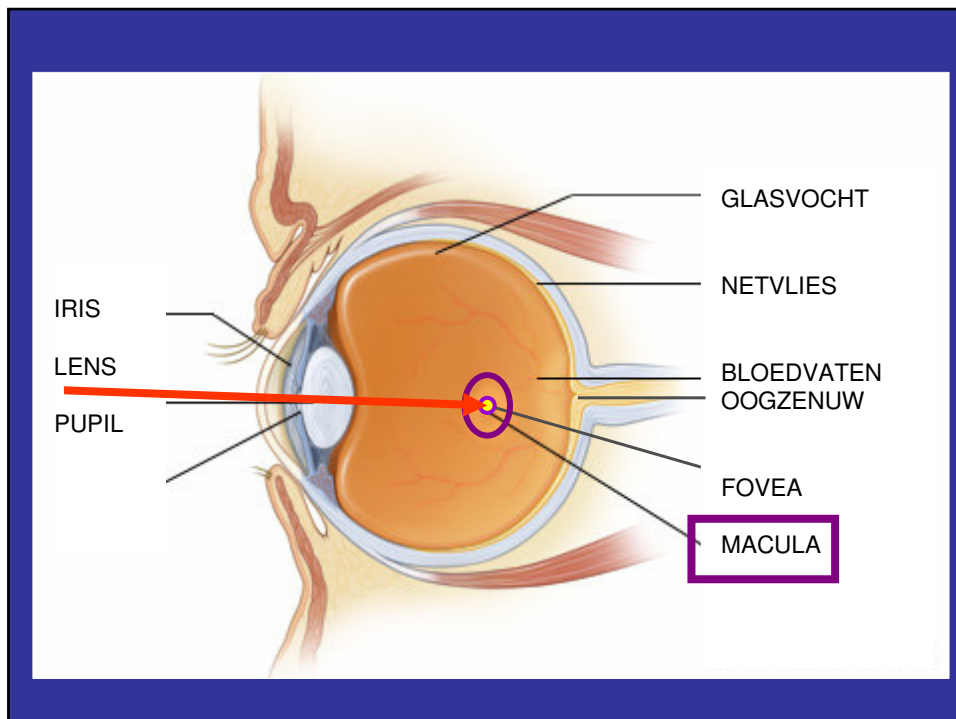
HIV INFECTIE
Maraviroc – CELSENTRI®
Raltegravir – ISENTRESS®

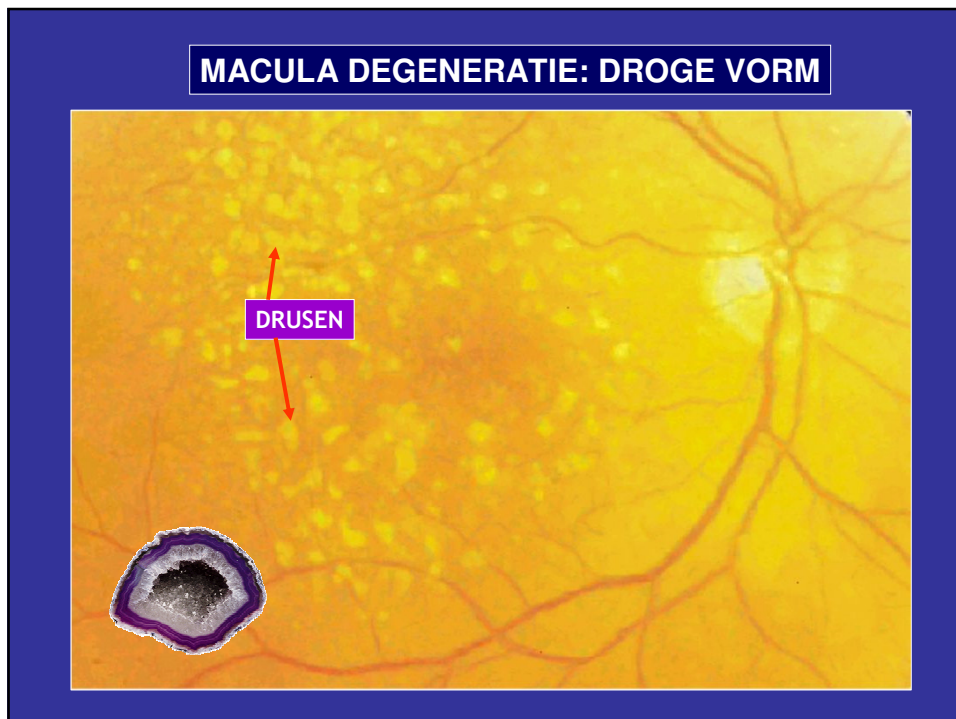
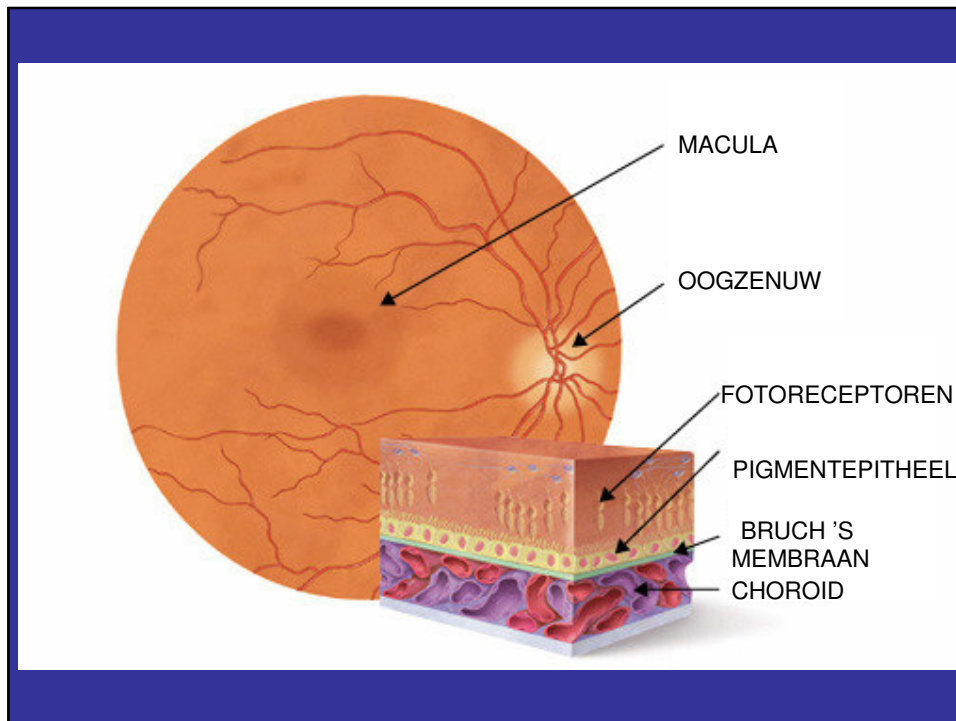
MACULA DEGENERATIE
Ranibizumab
LUCENTIS®



Verminderde kleurperceptie
Flikkerlichten
Niet-psychotische visuele hallucinaties
Gevoeligheid voor schel licht

LEEFTIJDGEBONDEN MACULADEGENERATIE - AMD



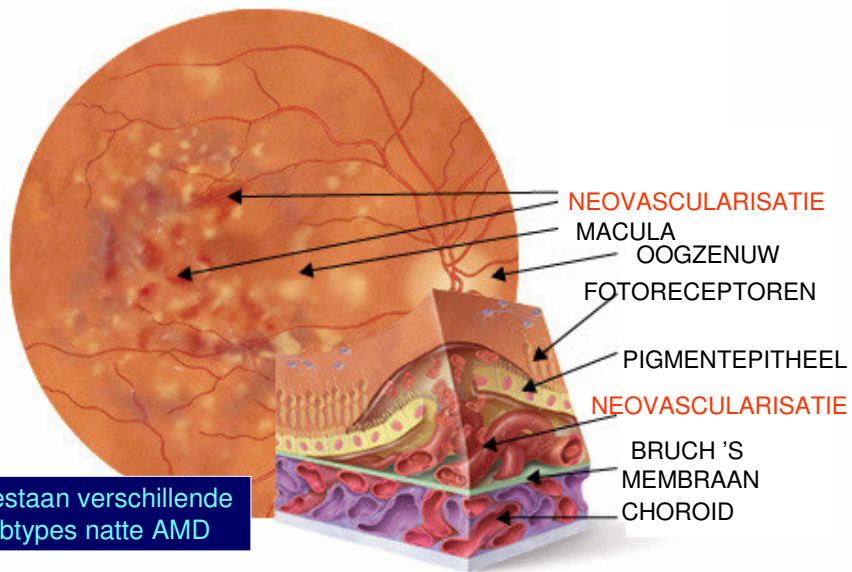


MACULA DEGENERATIE: NATTE VORM



NEOVASCULARISATIE – BROZE VATEN
LEKKEN VAN BLOED en VETTEN IN NETVLIES
VOCHTOPHOPING ONDER PIGMENTBLAD
BLOEDING IN GLASVOCHT
PIGMENTBLAD - en NETVLIES LOSLATING
LITTEKENVORMING

MACULA DEGENERATIE: NATTE VORM



Er bestaan verschillende subtypes natte AMD

Progressie van AMD: individueel
10%/jaar kans naar ander oog

Zelden volledig gezichtsverlies

Wel “wettelijke” blindheid

De gezichtsscherpte op afstand van het beste oog of van
beide ogen is $< 1/20$

OF

het gezichtsveld is $< 10^\circ$

Co-morbiditeit:
irritatie, nervositeit, depressie

10 à 15 % van de bevolking :
80 % droge vorm – 20 % natte vorm



Maculaire degeneratie:
65-74 jaar: 1 %
75-84 jaar: 5 %
> 85 jaar: 13 %

Bij ver gevorderde stadia: 55 à 60 % natte vorm

WIE

Genetisch (dominant erfelijk)

Roken

Vrouwelijk geslacht (oestrogeen?)

Licht (golflengte – intensiteit)
overmatig zonlicht

Staaroperatie

Voeding: tekort aan antioxiderende vitamines (E, C)
e.a. als luteïne, β -caroteen en zeaxanthine

Geneesmiddelen: amiodarone, chloroquine, lithium, sint-janskruid

Hypertensie(?)

HOE

?????

Aanwezigheid afvalproducten (door oxidatie – licht)
(vb. van rhodopsine en pigmenten)

Chronische inflammatie

Invasie macrofagen

Verhoogde angiogenese

BEHANDELING VAN NATTE AMD

Laser fotocoagulatie: bij niet centrale AMD (beperkt aantal patiënten)
Ook destructie normale vaten – vroeg stadium – 50% kans op hervallen

Verteporfine (Visudyne®)

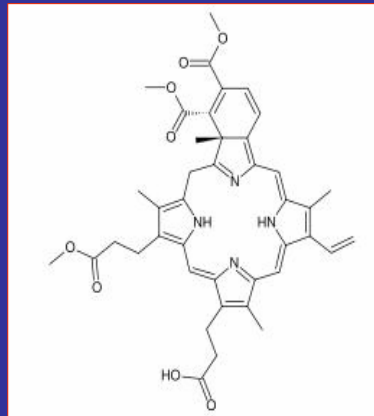
Verteporfine (Visudyne®)

IV applicatie
Bestraling 693 nm

Reactie met O_2
↓
Vorming van singlet O_2 en radicalen
↓
Lokale beschadiging van het endotheel
↓
Maar afsluiting van de lekken

Vertraagt progressie van AMD

Ook centraal
Beperkt zichtverlies
Frequent hervallen



BEHANDELING VAN AMD

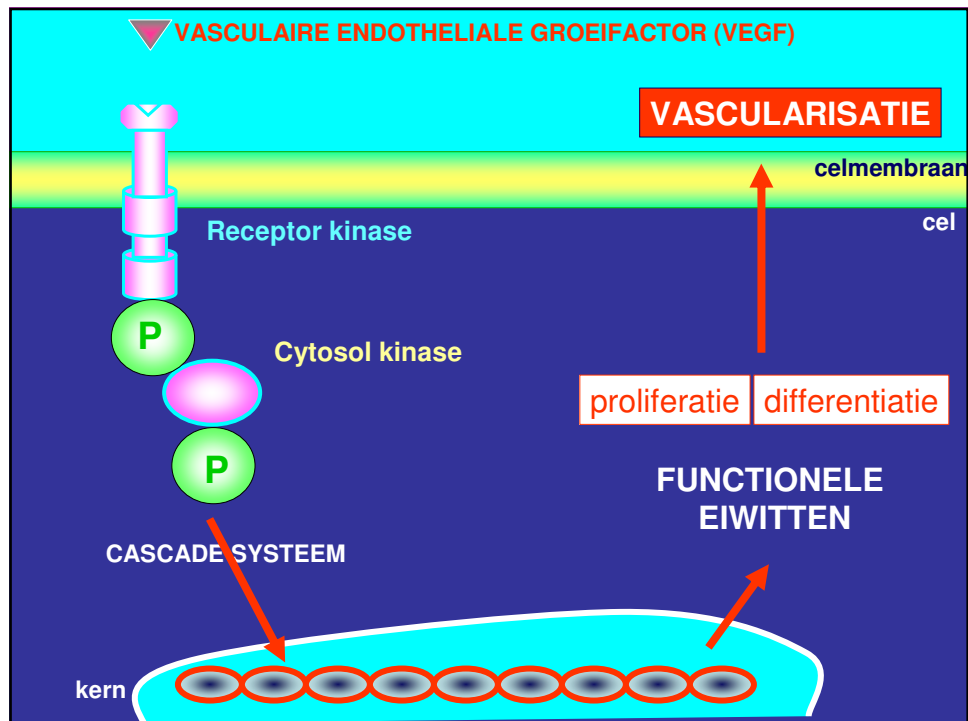
Laser fotocoagulatie: bij niet centrale AMD (beperkt aantal patiënten)
Ook destructie normale vaten – vroeg stadium – 50% kans op hervallen

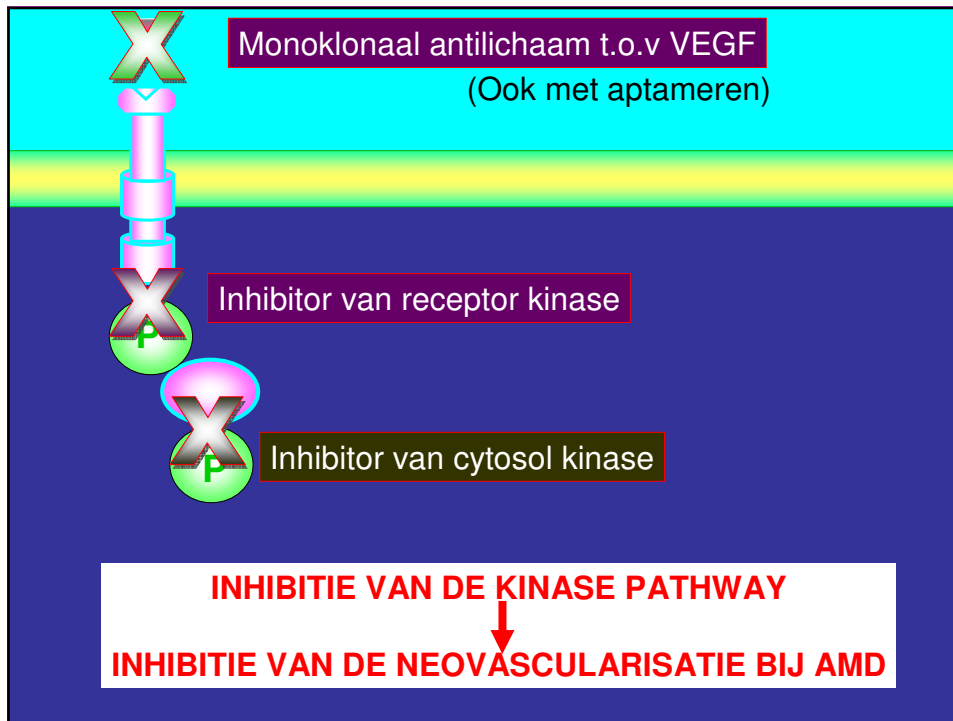
Verteporfine (Visudyne®)

Heelkunde (beperkt aantal mogelijkheden)

Supplement therapie (AREDS: vit C, vit E, β -caroteen, zink en koper)
Vertraagt progressie met 25% bij 20 % van de (hoog risico) patiënten

Angiogenese blokkers (intravitreale applicatie)
Reageren met de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)
en schakelen zo de vorming van nieuwe vaten uit.





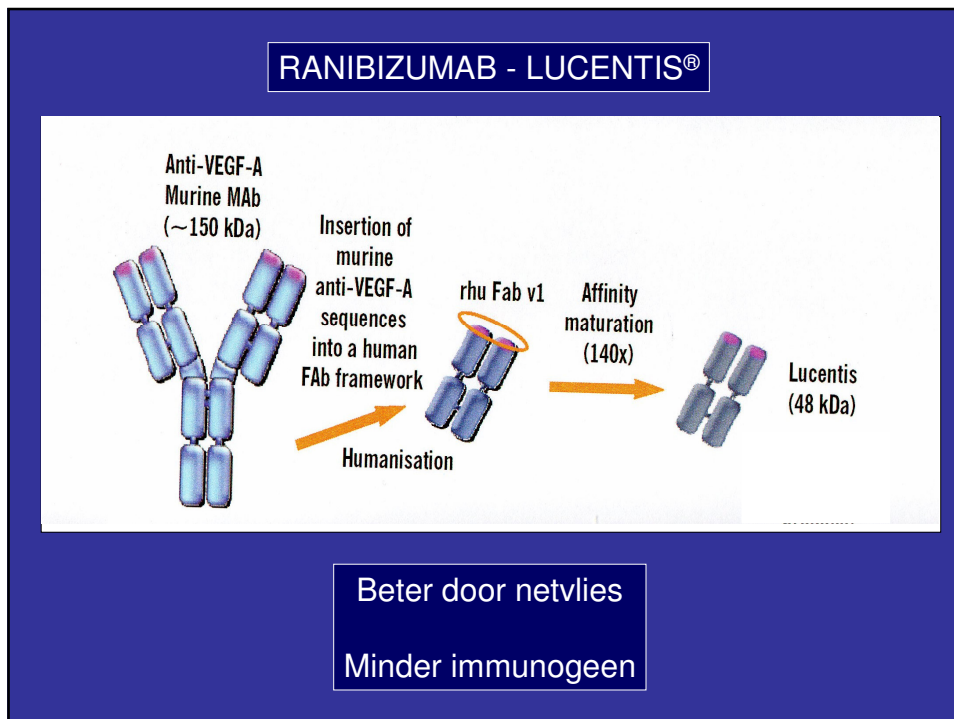
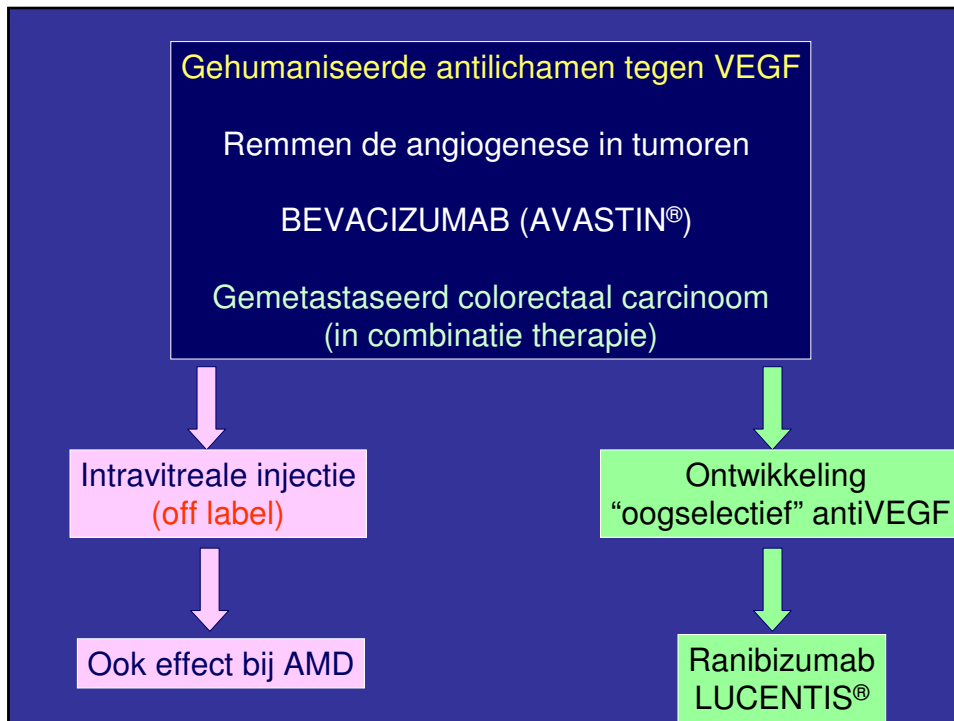
Angiogenese blokkers

1. Monoklonale antilichamen Anti-VEGF

Ranibizumab-Lucentis®

2. Aptameren

Oligonucleotide (gepegyleerd):
Pegatanib-Macugen®



LUCENTIS®
3mg/0,3ml

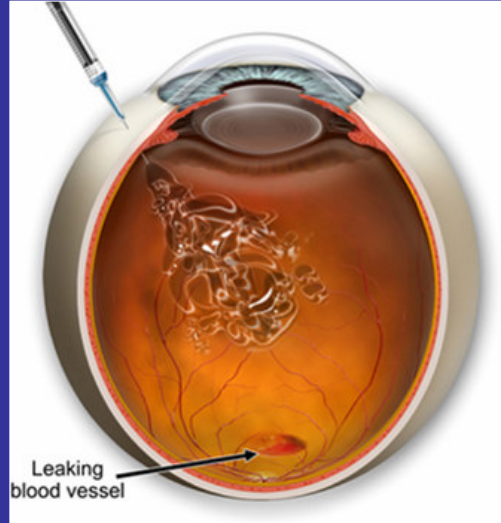
0,5 mg
Intravitreaal

1 X /maand to 3 maand
daarna zo nodig
(na verlies van 5 letters)

Steriele voorwaarden

Pre- en postinjectie
ontsmetting

Lokale anesthesie

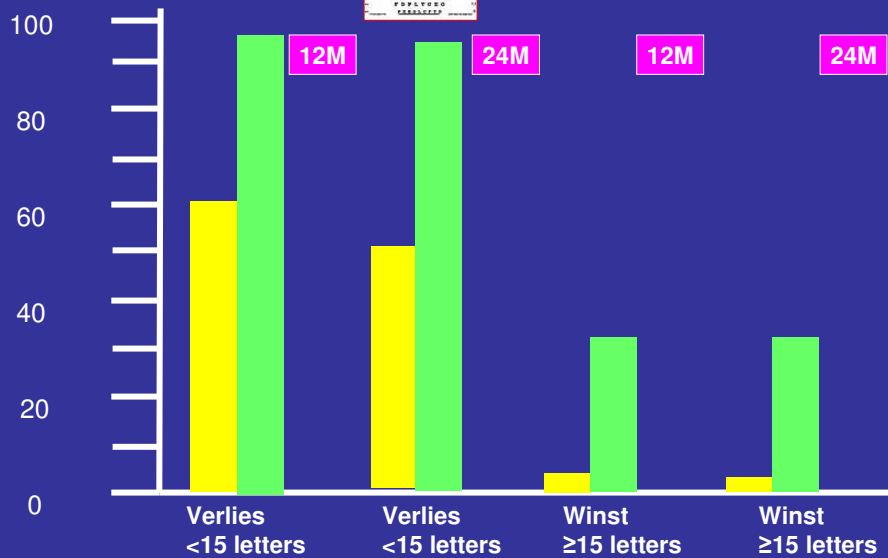


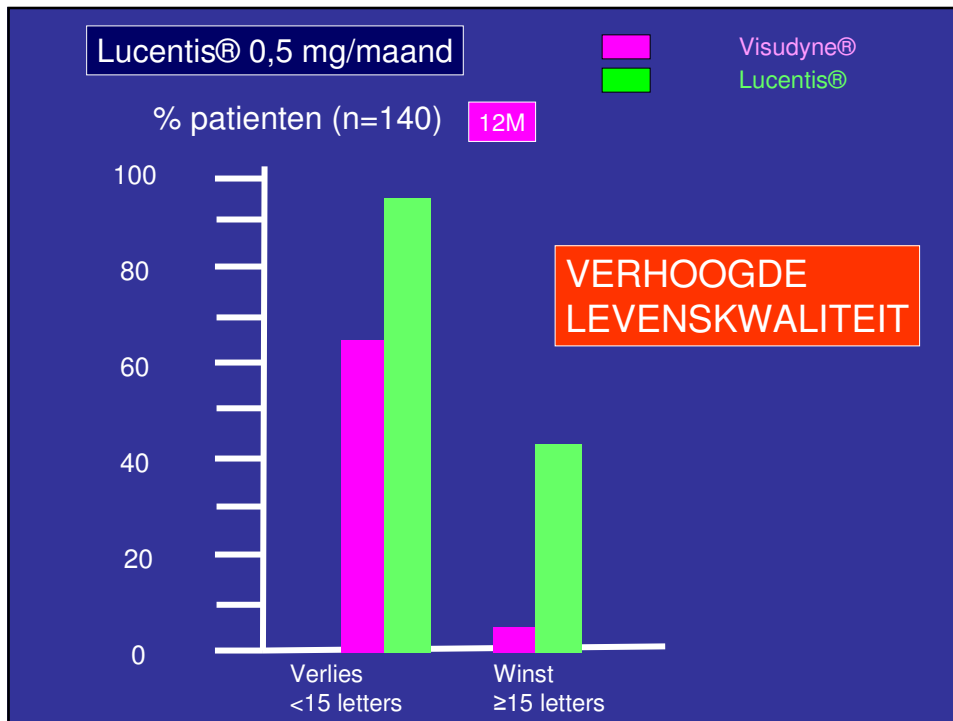
Lucentis® 0,5 mg/maand



■ schijninjectie
■ Lucentis®

% patienten (n=240)





RISICO'S

Tijdelijk verhoging van de intra-oculaire druk (controle arts)
 Endoftalmitis – uveïtis (<1%)
 Inflammatie
 Loslaten retina
 Loslaten glasvocht
 Retina beschadiging
 Lens beschadiging

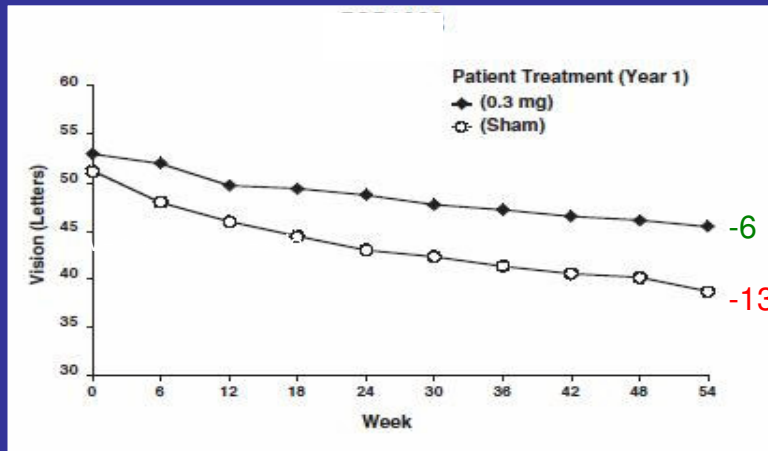
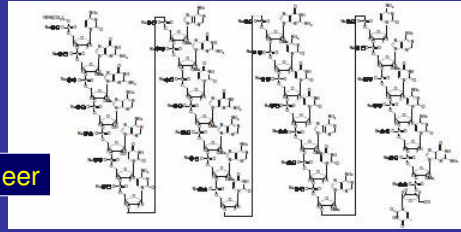
Bloeding conjunctiva of retina
 Oogpijn
 Irritatie
 Blefaritis
 Gezichtstoornissen
 Droge ogen...

Hoofdpijn
 Nasofaryngitis

Laag risico op niet-oculaire vasculaire nevenwerkingen (CVA – infarct)

Pegatanib
Macugen®

aptameer



LUCENTIS®

AVASTIN®

30 tot 50 maal goedkoper

Reeds in gebruik *-off label-* vòòr Lucentis

Even effectief

op basis van korte individuele studies en individuele ervaring

Even veilig

op basis van korte individuele studies en individuele ervaring

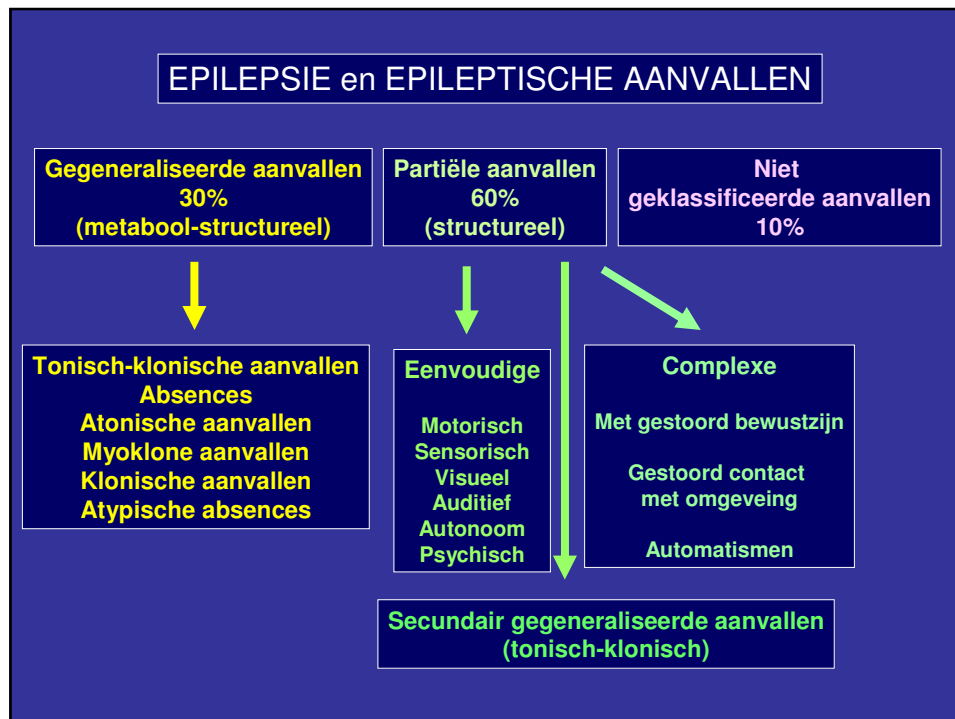
Voorlopig niet goedgekeurd door de overheid (EMEA en FDA)
voor AMD gebruik

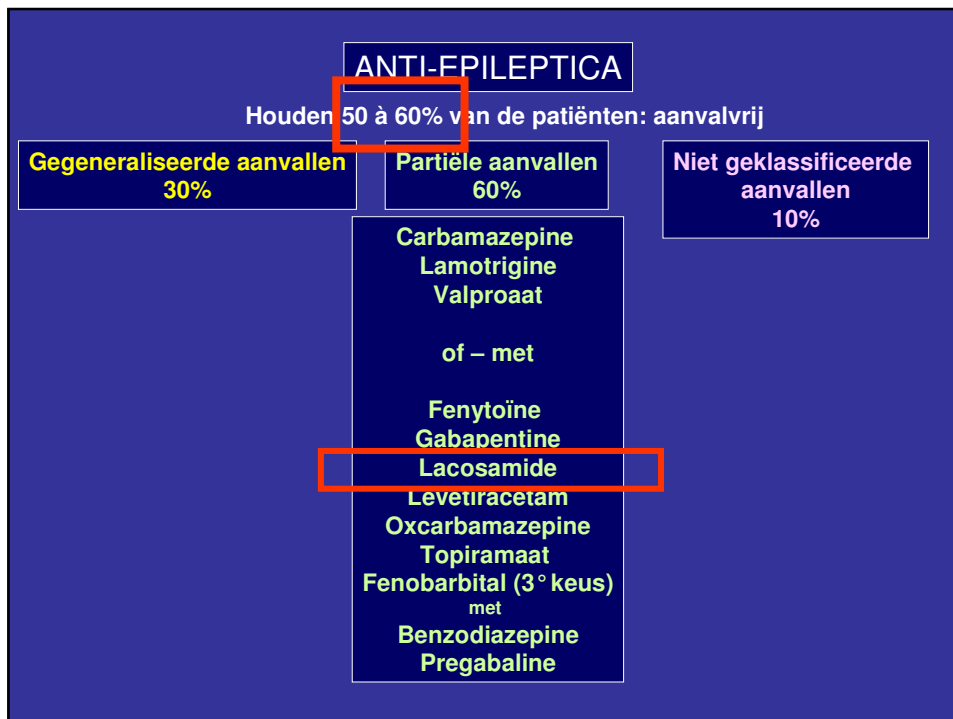
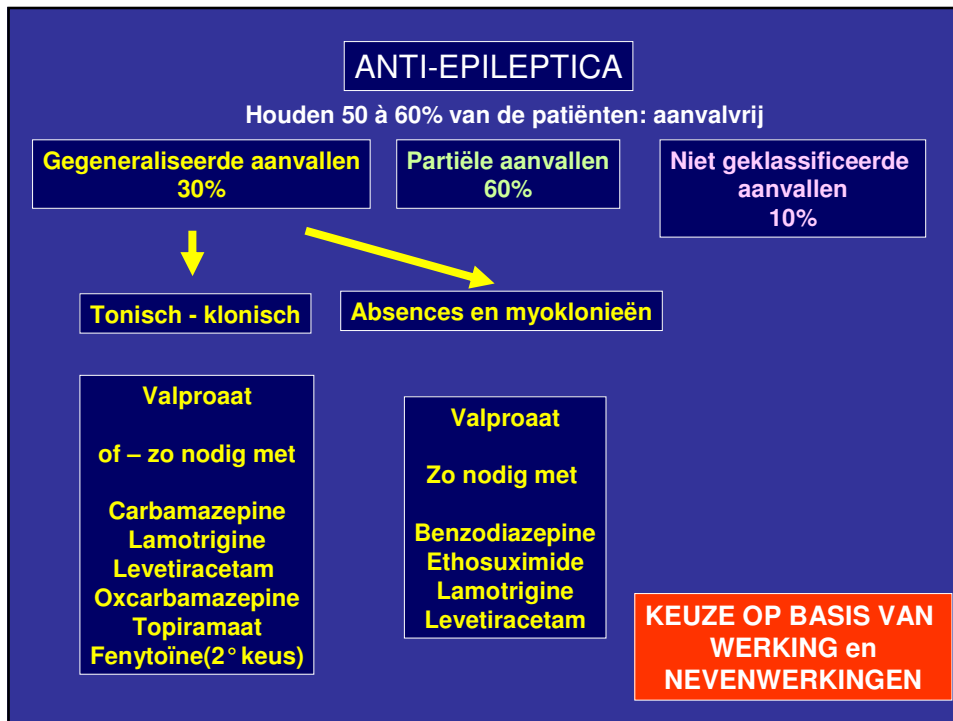
Allebei ontwikkeld door GENENTECH

EPILEPSIE

Lacosamide

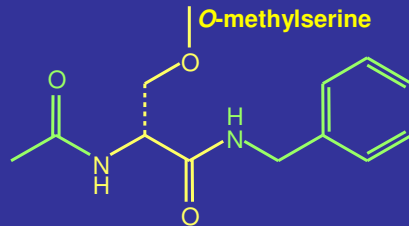
VIMPAT®





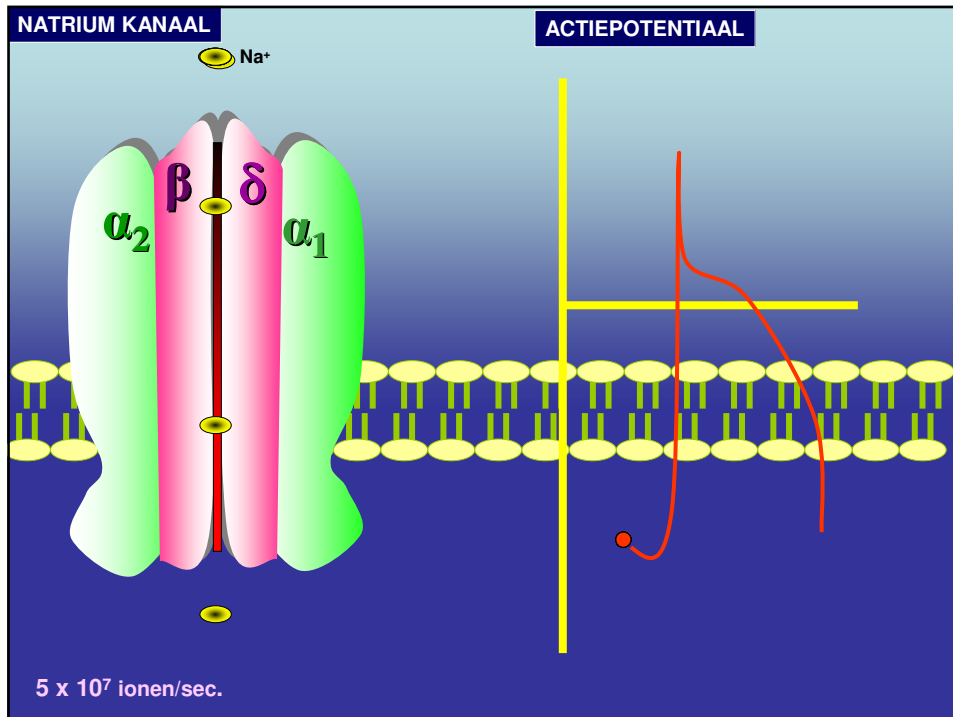
Amides en carbamaten van aminozuren vertonen anti-epileptische activiteit

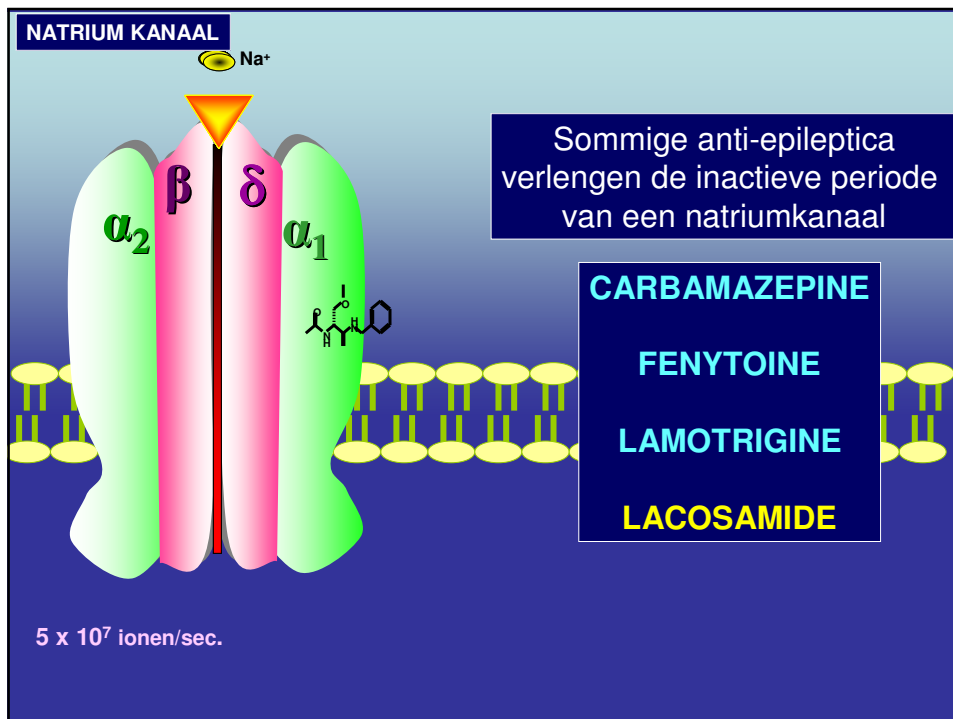
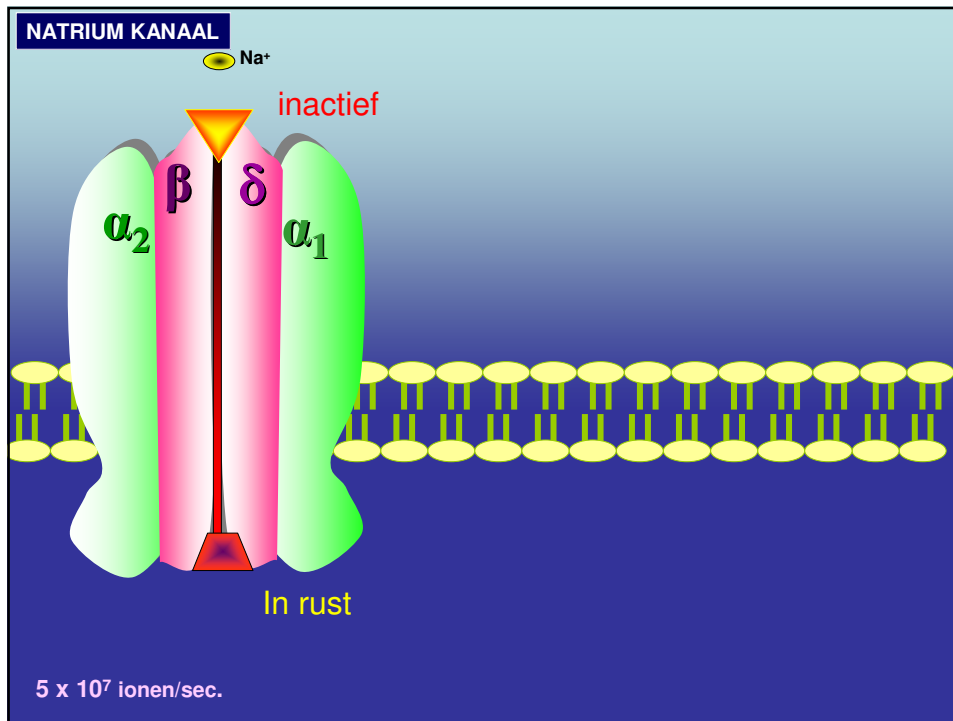
LACOSAMIDE - VIMPAT®

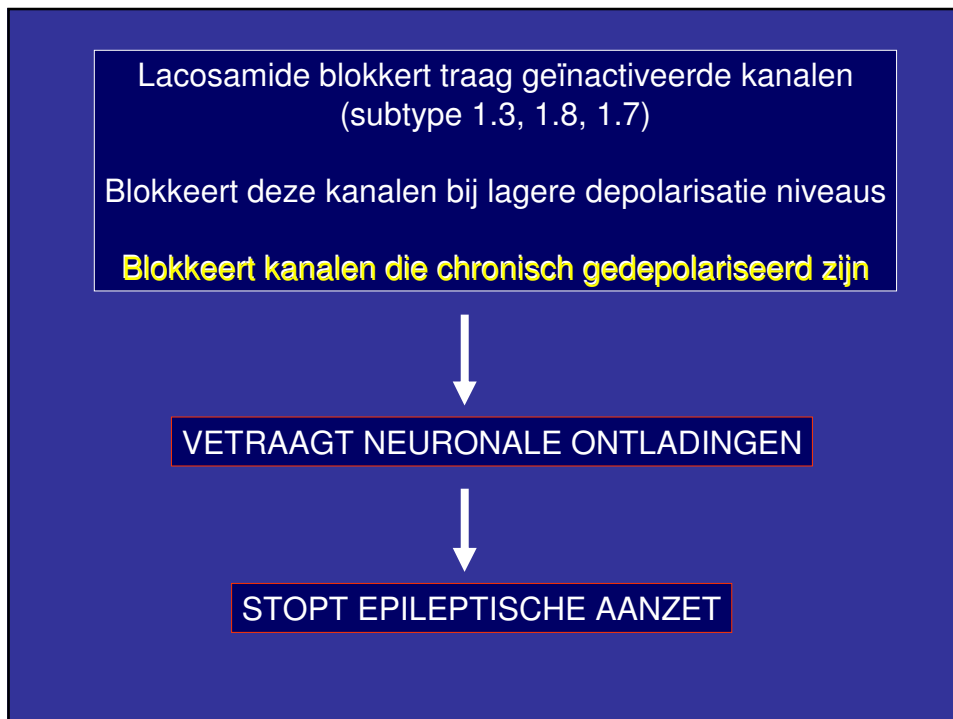
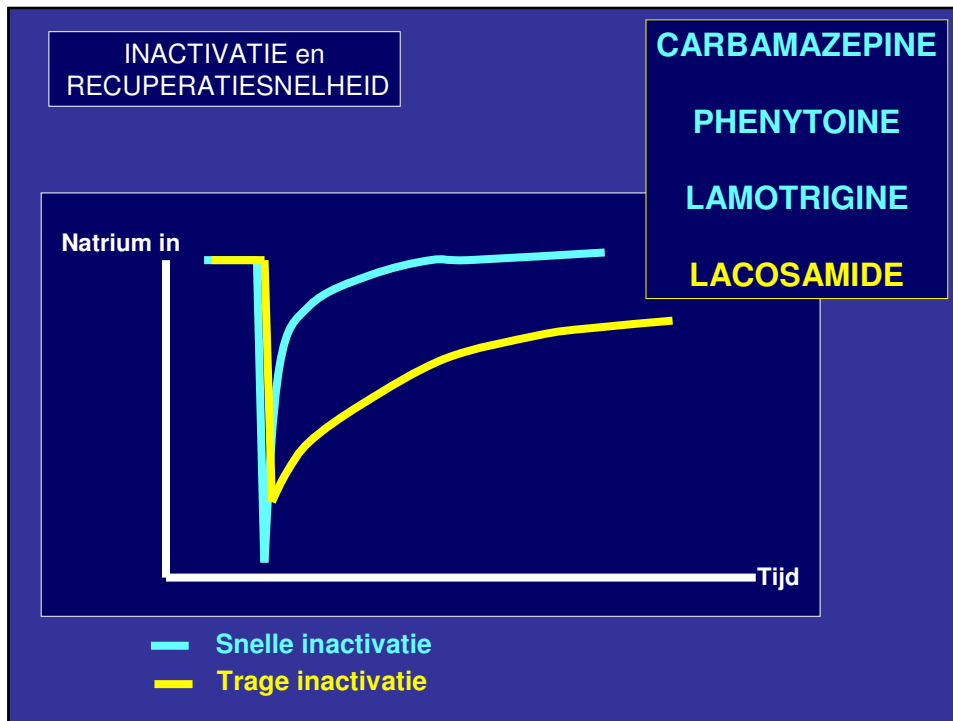


DUBBEL WERKINGSMECHANISME:

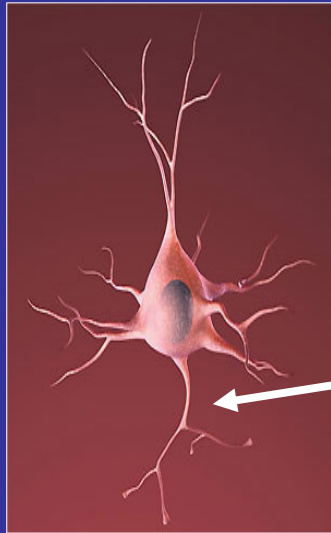
1. BLOKKEERT NATRIUMKANALEN
2. BLOKKEERT NEURONALE GROEIFACTOREN







BINDT MET CRMP2
(COLLAPSIN RESPONS MEDIATOR PROTEIN 2).



FUNCTIE:

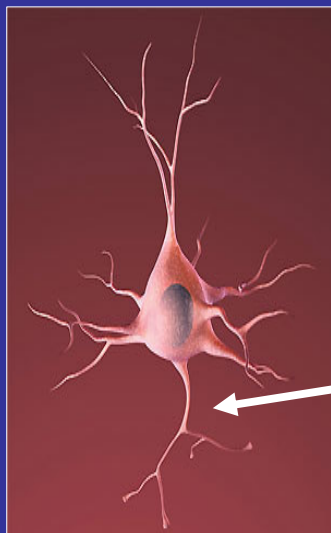
NEURONALE DIFFERENTIATIE

en

UITGROEI VAN AXONEN

Via neuronale groeifactoren

BINDT MET CRMP2
(COLLAPSIN RESPONS MEDIATOR PROTEIN 2).



FUNCTIE:

NEURONALE DIFFERENTIATIE

en

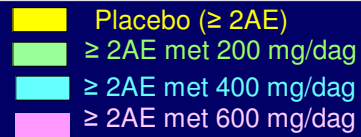
UITGROEI VAN AXONEN

Via neuronale groeifactoren

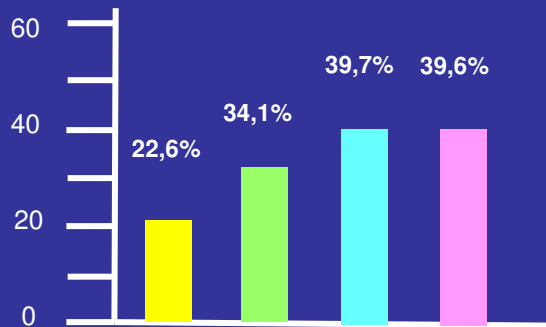
LACOSAMIDE

VIMPAT® – 12 weken

% patienten
met ≥ 4 aanvallen/maand
gemiddeld 23 jaar partiële epilepsie
50 % reductie aanvallen (3 studies)



AE: ANTI-EPILEPTICA



Beperkt aantal (max 5%) is aanvalsvrij

ALS ADJUVANTE THERAPIE
BIJ PARTIËLE AANVALLEN
AL OF NIET SECUNDAIR GEGENERALISEERD
Patiënten > 16 jaar

In diermodellen: breder spectrum

200 of 400 mg/dag (2 innames)

Start met 100 mg/dag
Per week opdrijven tot maximaal 400 mg/dag
(ook traag afbouwen)

Goede orale absorptie - met of zonder voedsel

Steady state na 3 dagen

Vooraf renale eliminatie

Inactieve metabolieten (via CYP2A9)

Eliminatie $t_{1/2}$: 13h

OOK KLINISCH GETEST
BIJ DIABETISCHE NEUROPATHIE

Aanvraag tot registratie (voorlopig?) ingetrokken

INTERACTIES

Geen klinisch relevante interacties met CYP2A9 remmers

Zwakke - klinisch irrelevante - remming van CYP3A4

Geen klinisch relevante interacties met andere anti-epileptica

Eventueel opletten met rifampicine en St-Janskruid

BIJWERKINGEN

Bij 60 % van de patiënten (10 à 20% stopt) – 30% bij placebo

vaak

DUIZELIGHEID
(verkeer!)

HOOFDPIJN

DIPLOPIE

NAUSEA

Dosis gebonden
Frequentie daalt bij lang gebruik

soms

DEPRESSIE

GEHEUGENZWAKTE

WAZIG ZIEN

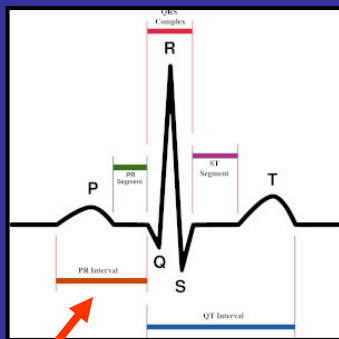
BRAKEN

ASTHENIE

OBSTIPATIE

.....

Veroorzaakt verlenging van "PR interval" (ECG)



Dosisafhankelijk (vooral bij > 400 mg/dag)

Vooral bij oudere populatie

Enkele % AV Blok 1ste graad

Ook:

Syncope

AV-blok 2de graad

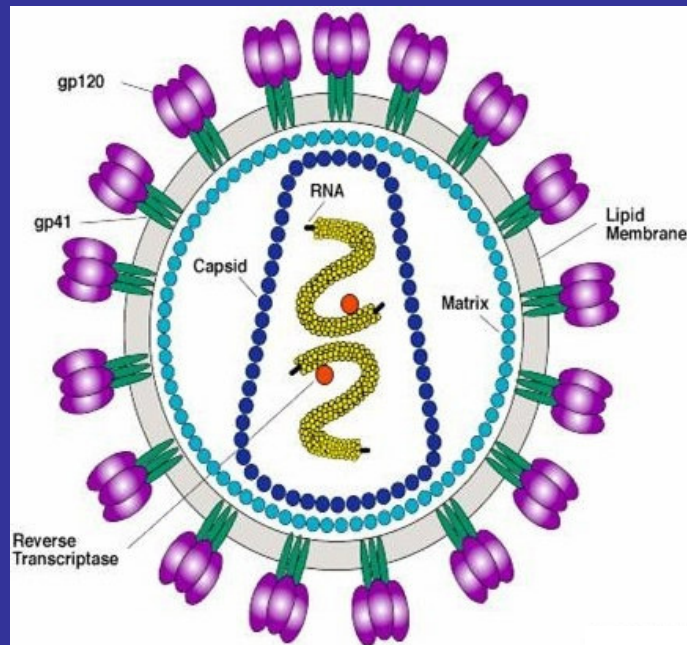
Pijn in de borststreek (oorsprong?)

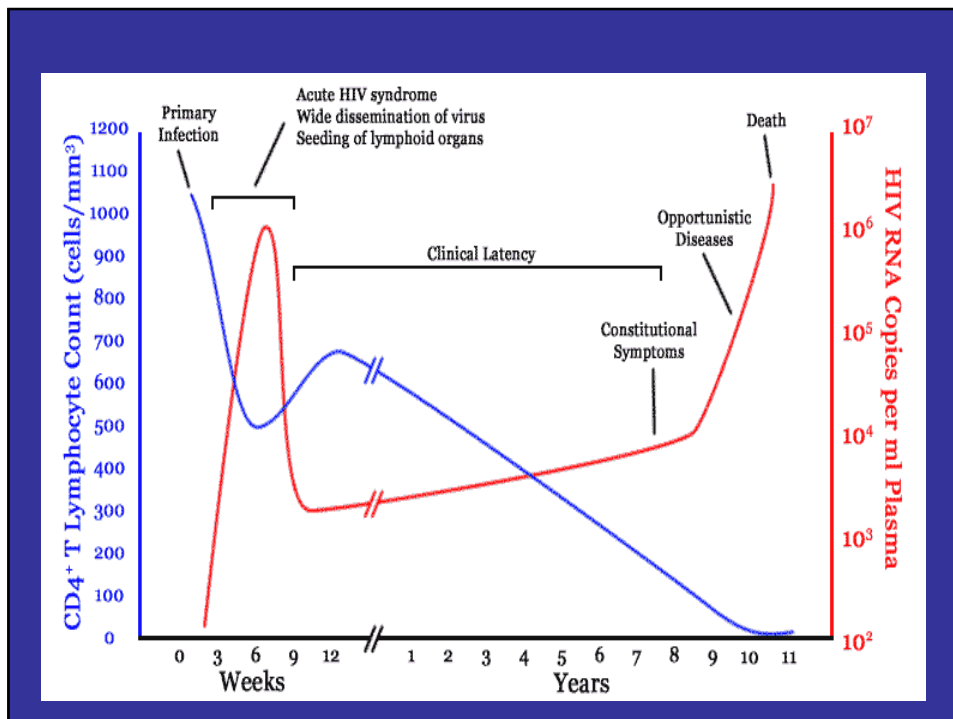
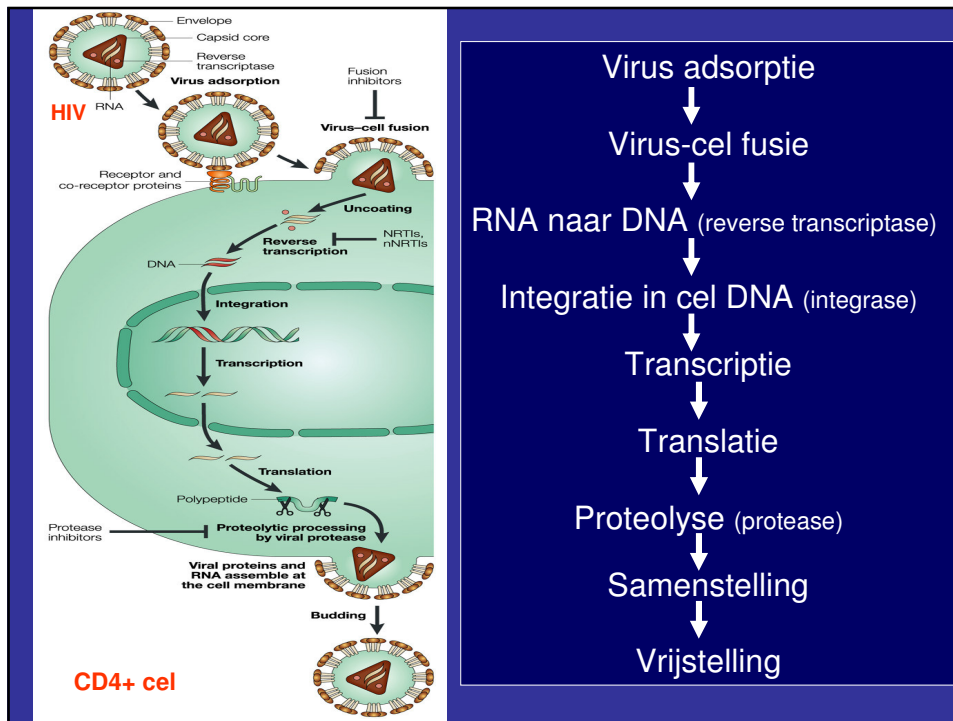
Niet bij patiënten met geleidingstoornissen of ernstige hartaandoeningen
Niet combineren met antiaritmika
Ook carbamazepine, lamotrigine en pregabaline veroorzaken PR-verlenging

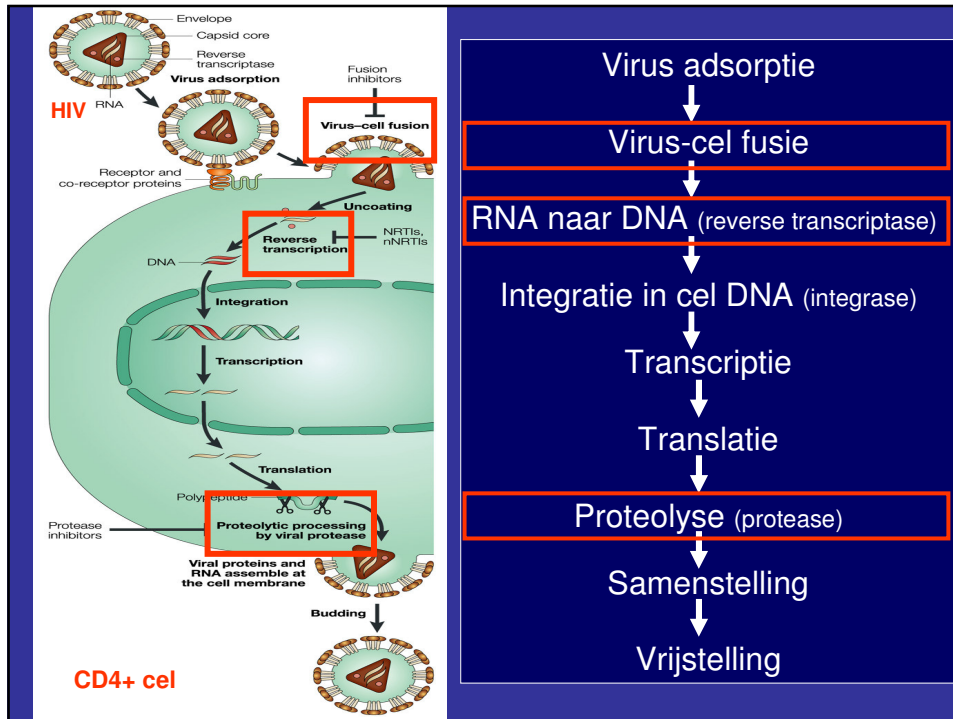
HIV INFECTIE

Maraviroc – CELSENTRI®

Raltegravir – ISENTRESS®







ANTI-RETROVIRALE GENEESMIDDELEN

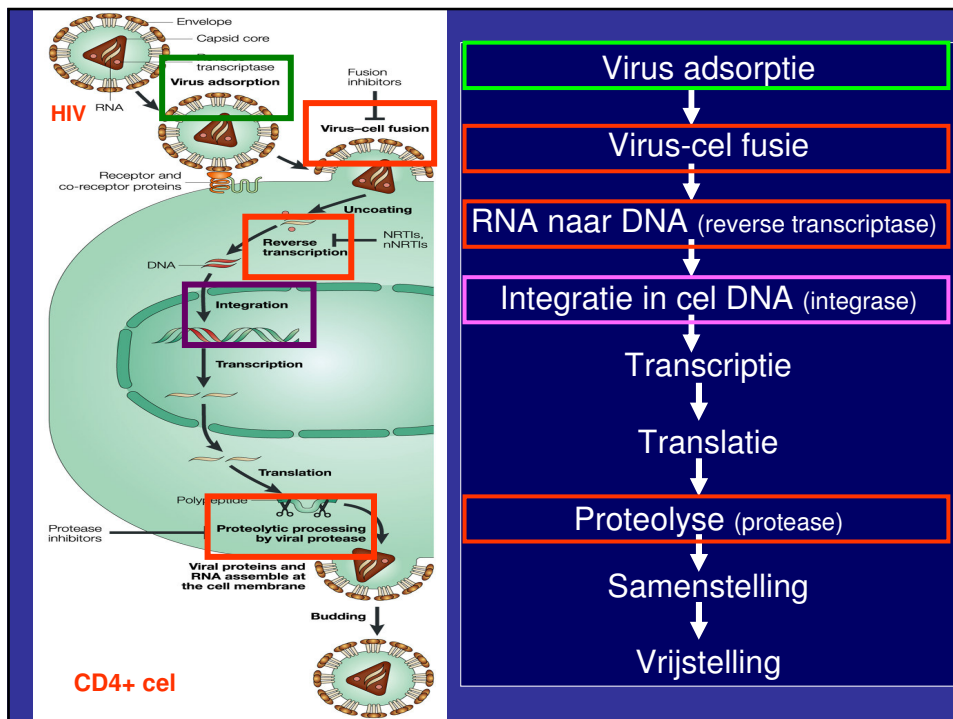
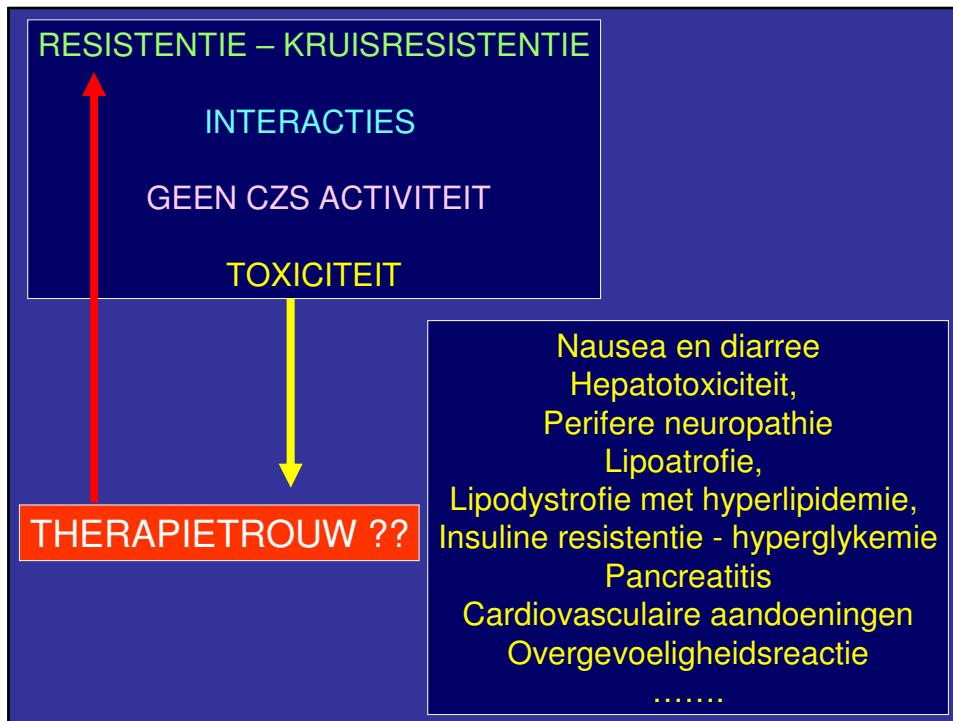
NUCLEOSIDE-NUCLEOTIDE
REVERSE-TRANSCRIPTASE INHIBITOREN

NIET-NUCLEOSIDE
REVERSE-TRANSCRIPTASE INHIBITOREN

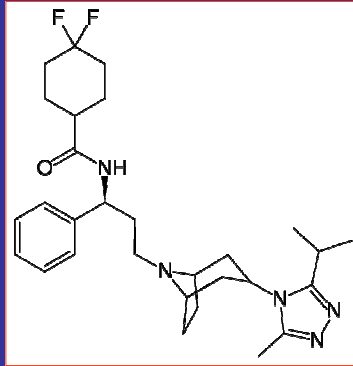
PROTEASE INHIBITOREN

FUSIE INHIBITOR

HAART – Hoog actieve antiretrovirale therapie
TRIPEL therapie
CART – Combinatie antiretrovirale therapie



MARAVIROC: VIRUS ADSORPTIE INHIBITOR



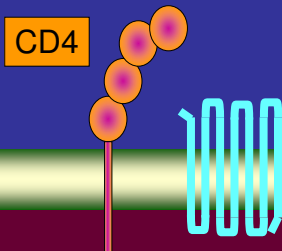
HIV bindt vóór de virus-celfusie met CD4+ cel via twee «receptoren»
CD4
en
een chemokine receptor

CD4: co-receptor op T- helper cel

CCR5 : receptor voor chemokines
CCL5 en MIP-1
Bij inflammatie

*

CXCR4 : receptor voor chemokines
SDF1
Chemotactisch

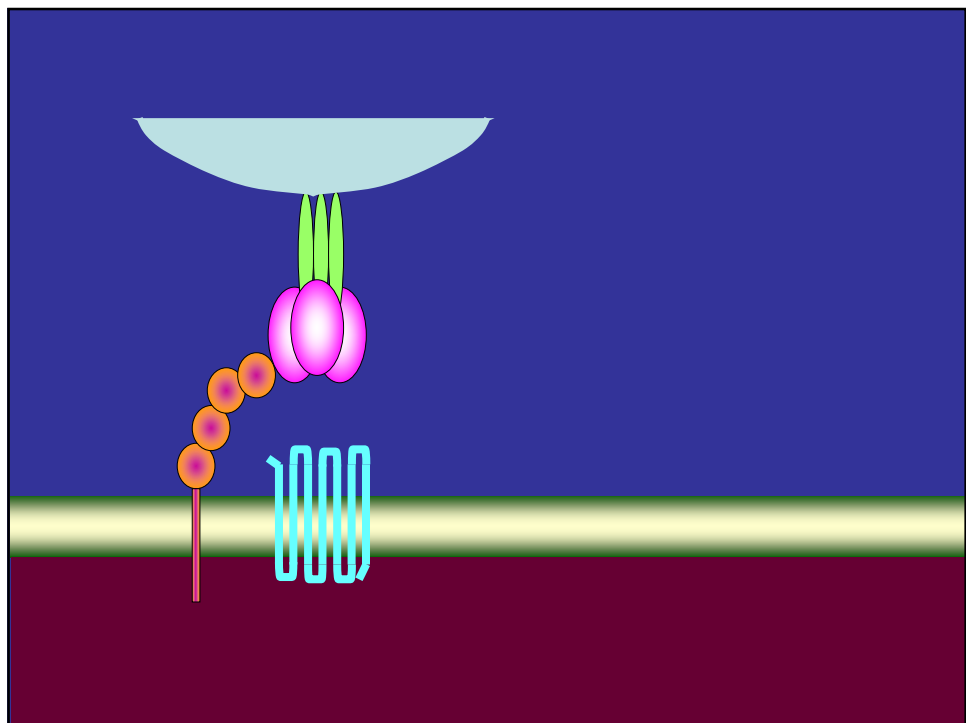
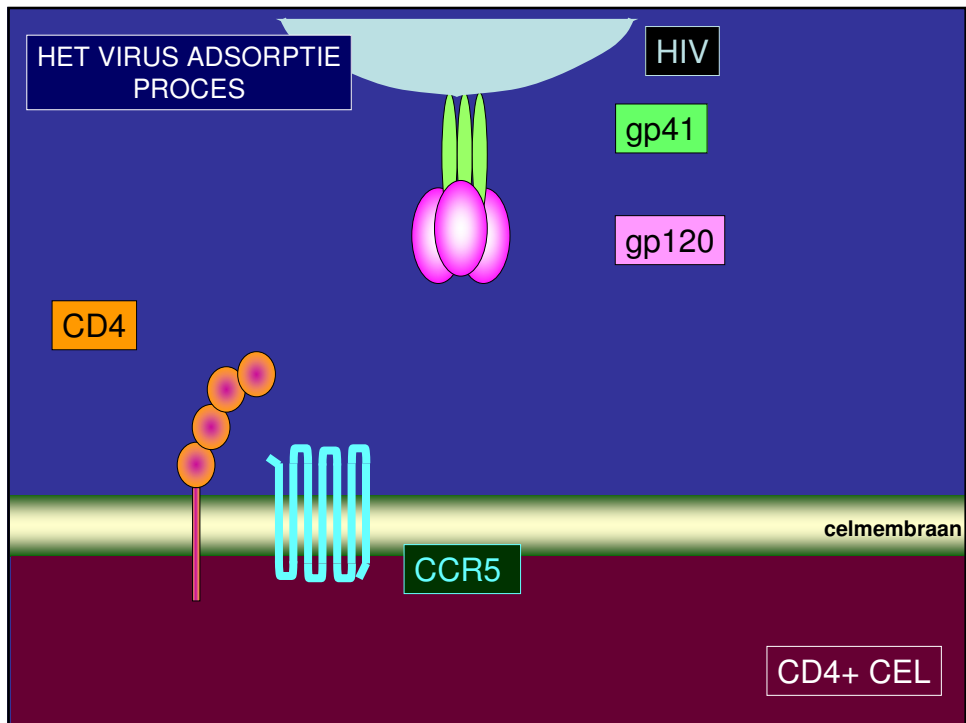


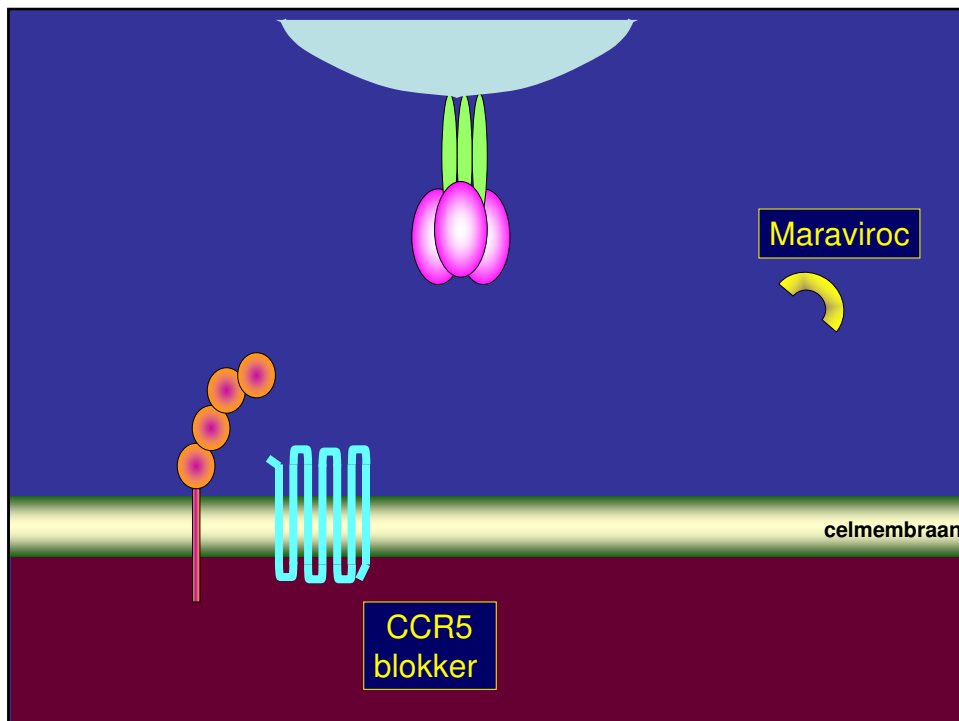
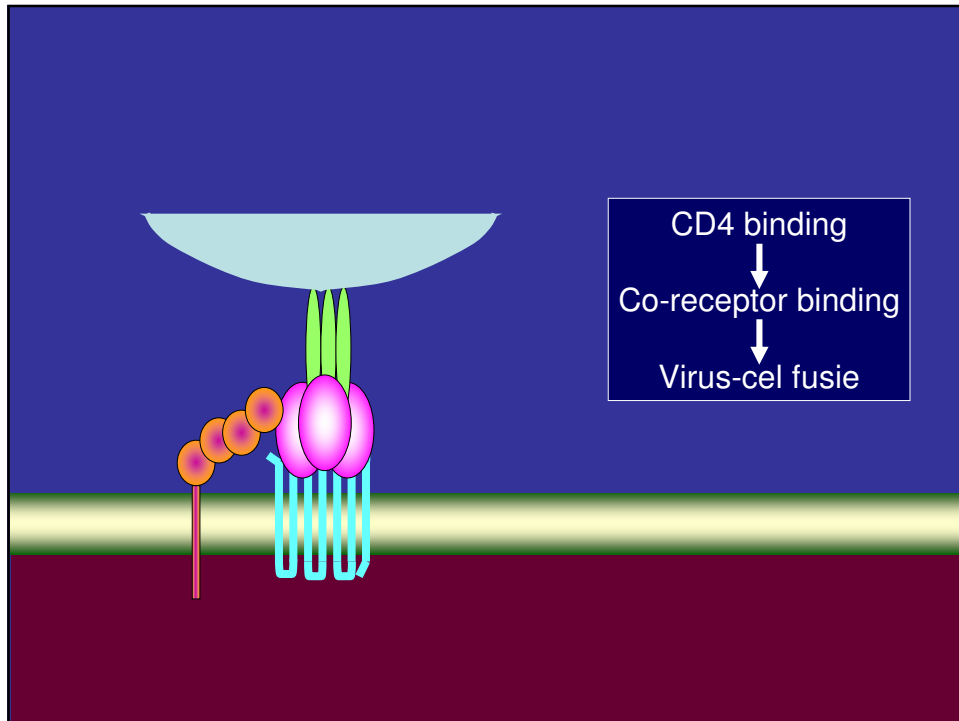
Chemokine receptor
CCR5 of CXCR4

Meestal eerst CCR5
Soms beiden
Variabel

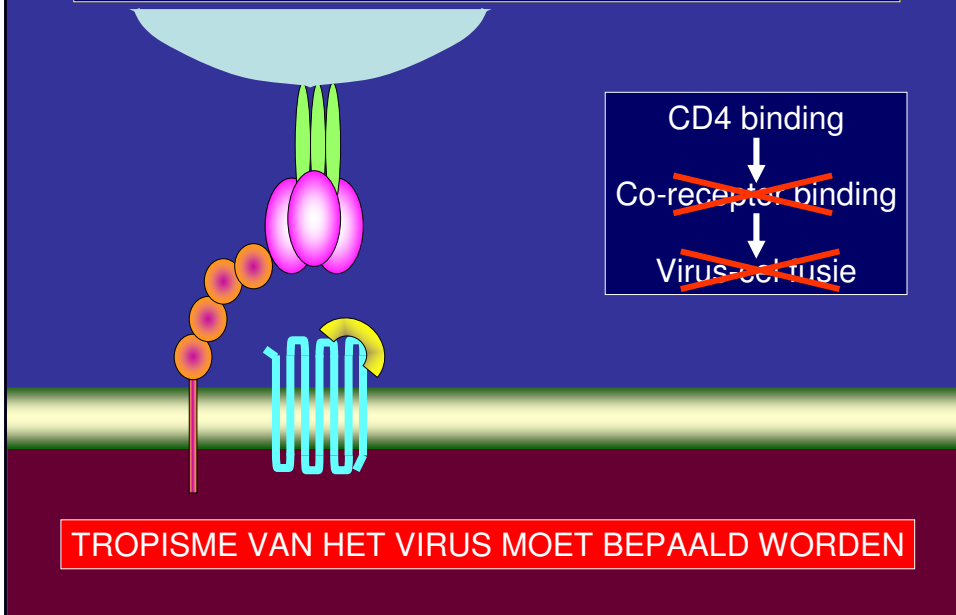
celmembraan

CD4+ CEL



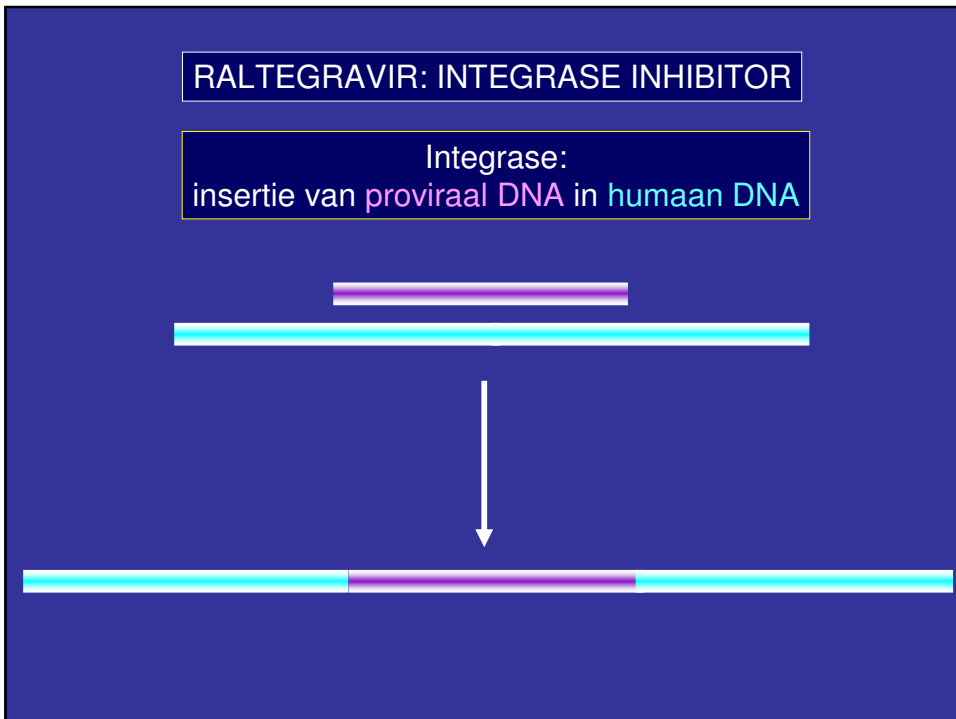


Maraviroc bindt allosterisch, niet competitief, met CCR5.
Niet met CXCR4.

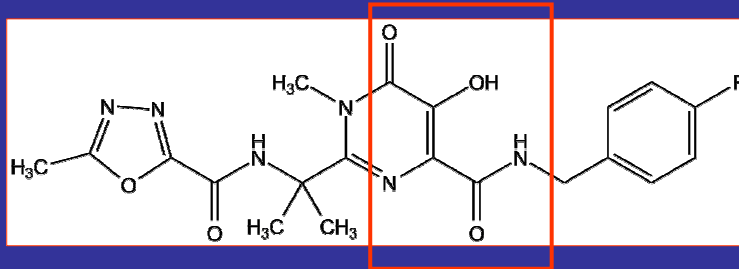


RALTEGRAVIR: INTEGRASE INHIBITOR

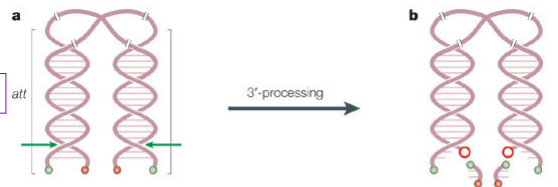
Integrase:
insertie van proviraal DNA in humaan DNA



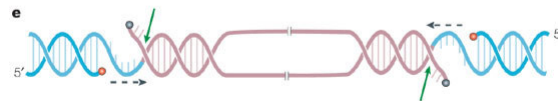
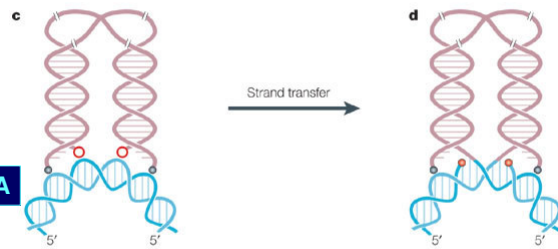
RALTEGRAVIR: INTEGRASE INHIBITOR



Viraal DNA



Humaan DNA



HIV REPLICATIE STOPT

INDICATIE

MARAVIROC Celsentri®

In combinatie

Bij HIV1 replicatie
bij eerder behandelde patiënten
met recent bepaald CCR5 tropisme

RALTEGRAVIR Isentress®

In combinatie

Bij HIV1 replicatie
ondanks intense
behandeling

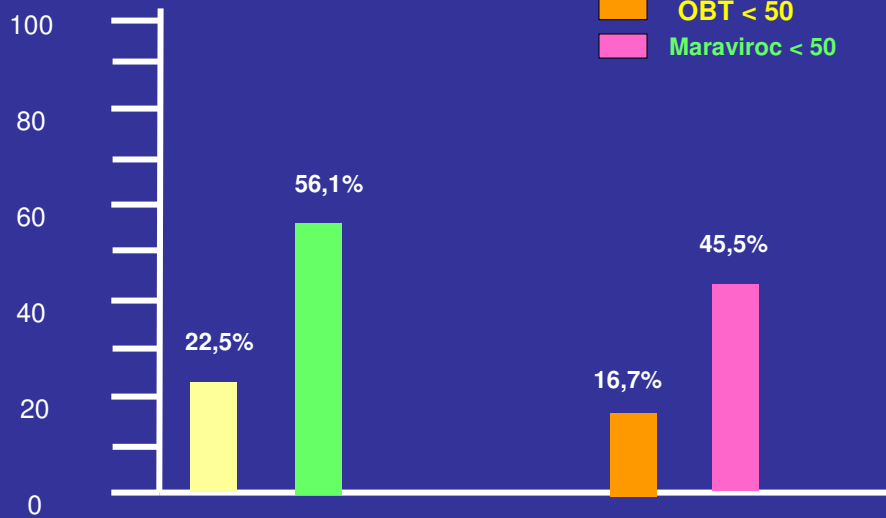
HIV RNA KOPIEËN / ML ↓

AANTAL CD4+ CELLEN ↑

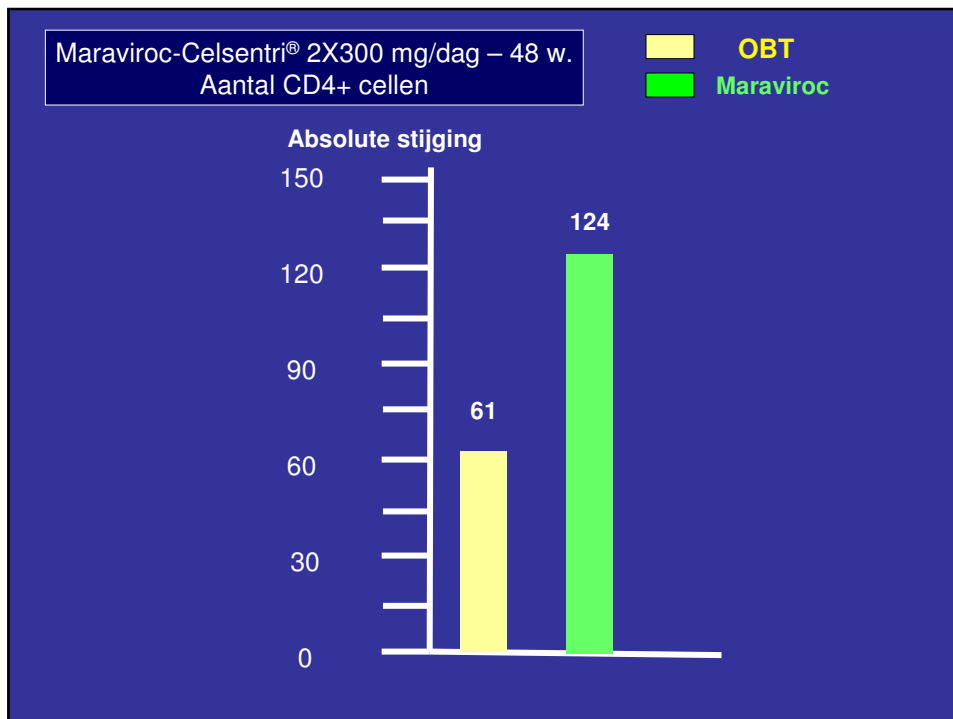
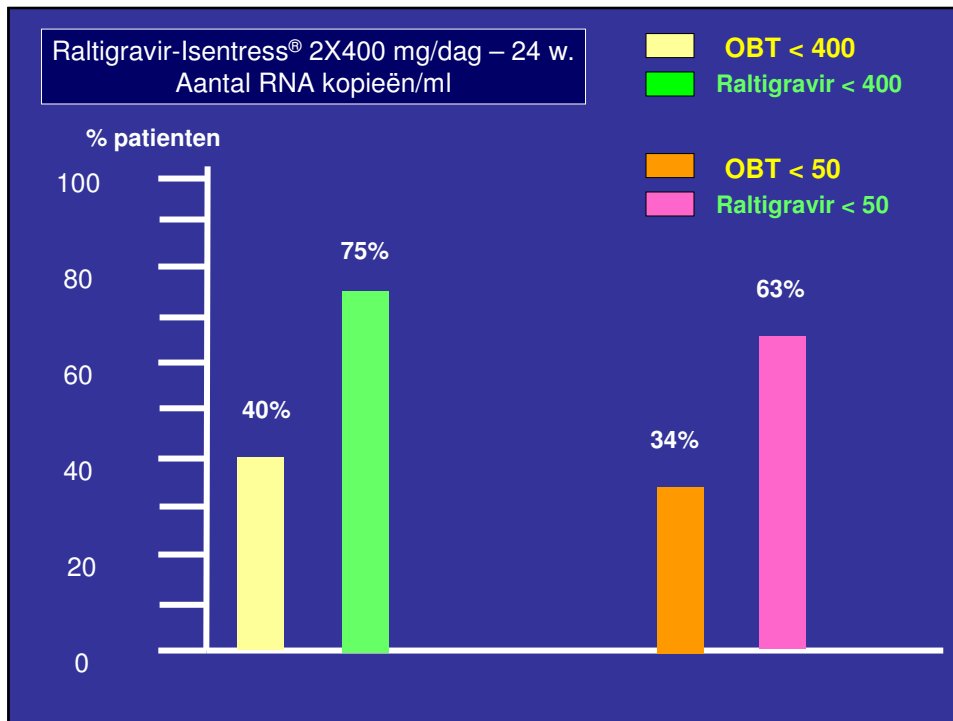
Maraviroc-Celsentri® 2X300 mg/dag – 48 w.
Aantal RNA kopieën/ml

■ OBT* < 400
■ Maraviroc < 400
■ OBT < 50
■ Maraviroc < 50

% patienten (CCR5-troop)



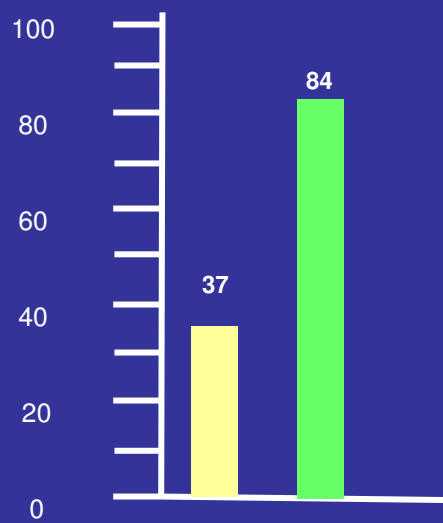
*OBT: optimized background therapy



Raltegravir-Isentress® 2X400 mg/dag – 24 w.
Aantal CD4+ cellen

■ OBT
■ Raltegravir

Absolute stijging



THERAPIEFALEN

MARAVIROC Celsenti®

Resistentie door niet gedetecteerd
en uitgeselecteerd CXCR4 tropisme
(7,6%)(variabel)

Ook intrinsieke ongevoeligheid
(10% ???)

Resistentie op lange termijn: ?

RALTEGRAVIR Isentress®

Integrase: mutatiegevoelig.
Één volstaat.

Kruisresistentie met andere
integrase inhibitoren

Resistentie op lange termijn: ???

Enkele % falen – 15% rebound.

Nevenwerkingen (- OBT)

MARAVIROC Celsenti®

Misselijkheid
Hoofdpijn
Huiduitslag
Asthenie
Hoest
Slaapstoornissen
Duizeligheid

Immuunrespons???

RALTEGRAVIR Isentress®

Misselijkheid
Diarree
Huiduitslag
Arthralgie
Duizeligheid

INTERACTIES

MARAVIROC Celsenti®

Substraat voor CYP3A4
Dosisaanpassing bij nierfalen
Geen andere CYPinterferentie

Mogelijke combinaties
uitgebreid bestudeerd

RALTEGRAVIR Isentress®

Geen CYP interacties
Metabolisatie door UGT1A1
Opletten met inducers
Maag pH

Mogelijke combinaties
uitgebreid bestudeerd