

## Lithium met een draai krijgt een tweede kans bij de ZvH

Lithium krijgt een tweede kans bij de ZvH - met een nieuwe chemische toediening, getest in ZvH muizen

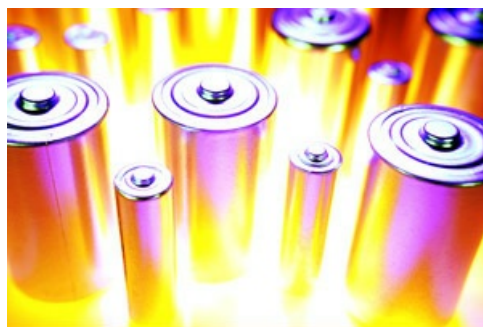
Geschreven door Carly Desmond 18 september 2012 Bewerkt door Professor Ed Wild  
Vertaald door Lucres Nauta-Jansen Origineel gepubliceerd op 2 september 2012

---

**B**ehandeling van de ZvH met lithium krijgt een tweede kans, omdat nieuwe, veiliger doseringsmethoden in de pijplijn van de geneesmiddelenontwikkeling komen. Zal lange termijn behandeling met een oud geneesmiddel in staat blijken de ZvH bij patiënten te voorkomen of te vertragen ?

### Een korte geschiedenis van Lithium

Lithium is een zacht, zilverwit metaal. Als één van de natuurlijke elementen op aarde, behoort het tot een groep van maar ongeveer 100 chemische bouwstenen waarvan alles rondom ons gemaakt is.



*Lithium is een cruciaal bestanddeel van oplaadbare batterijen. Maar kan het ook voorkomen dat cellen 'overladen' worden bij de ZvH?*

Het eerste gedocumenteerde medische gebruik van Lithium dateert van eind 19e eeuw; maar het duurde nog 50 jaar voor de meer gebruikelijke therapeutisch toepassing ontdekt werd. Toediening van kleine hoeveelheden van het metaal bleek succesvol in het dempen van de emotionele pieken (manie) en dalen (depressie) waar mensen met een bipolaire stoornis last van hebben - een echo van de oude Griekse traditie om te weken in baden met veel lithium om de psychiatrische aandoening manie te kalmeren. Tot op heden blijft lithium een van de meest effectieve beschikbare behandelingen voor ernstige stemmingsstoornissen.

Alhoewel lithium in de meeste landen is goedgekeurd voor klinisch gebruik sinds de vroege

jaren '60 van de vorige eeuw, blijft de werking een mysterie. Pas nu beginnen wetenschappers te begrijpen hoe lithium in het brein werkt op moleculair niveau. Nu blijkt dat sommige van de chemische en biologische processen die verkeerd lopen bij neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ZvH, ook veranderd kunnen worden door lithium.

## Waarom zou lithium kunnen helpen?

Bij het voortschrijden van de ZvH vindt degeneratie voornamelijk plaats in twee delen van de hersenen die we het striatum en de cortex noemen. Het striatum ligt diep in het brein, terwijl de cortex de geplooid buitenkant vormt. Het striatum en de cortex werken onder andere nauw samen om stemmingen en bewegingen te controleren.

In het striatum is met name een specifiek type cellen, medium stekelige neuronen genoemd, bijzonder gevoelig voor de ziekte. Medium stekelige neuronen worden geactiveerd wanneer een boodschapper stof die we glutamaat noemen op receptor moleculen op het celoppervlak landen. Bij de ZvH ontwikkelen deze receptoren een verhoogde gevoeligheid voor glutamaat, waardoor medium stekelige neuronen in een staat van over-stimulatie raken.

Deze over-stimulatie kan een proces dat we excitotoxiciteit noemen in gang zetten, waarbij chemische stoffen in het neuron onterecht vrijkomen en een lawine van schadelijke effecten veroorzaken. Als de opstapeling van schade te erg wordt, gaat het neuron dood. Excitotoxiciteit is een van de meest gevestigde theorieën met betrekking tot de ZvH.

Hoe past lithium in dit verhaal? Nou, behandeling met lithium blijkt excitotoxiciteit te blokkeren in diermodellen. Beter nog: meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat lithium daadwerkelijk in staat is om neuron te beschermen tegen celdood, en mogelijk zelfs regeneratie stimuleert.

Dit is niet de eerste keer dat onderzoekers de behandeling van ZvH patiënten met lithium hebben overwogen. Er werden al klinische studies gedaan in de jaren '70 van de vorige eeuw, met negatief resultaat - lithium hielp niet. Maar nu we terugkijken zien we dat die studies een belangrijke tekortkoming hadden: alle patiënten waren al in een heel vergevorderd stadium van de ziekte voor ze hun eerste behandeling kregen.

## Is preventie beter?

Tegenwoordig is ons begrip van de biologische effecten van lithium veranderd. We zijn meer geïnteresseerd in de mogelijke waarde als preventief geneesmiddel, dan als behandeling van bestaande symptomen.

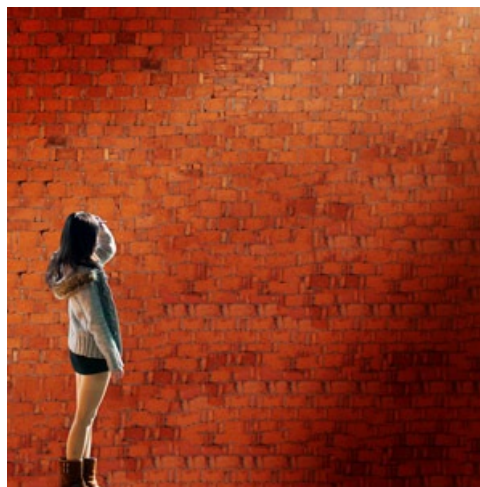
De laatste jaren is in verschillende onderzoeken in muismodellen onderzocht wat de lange termijn voordelen van behandeling met lithium zijn. In plaats van te wachten tot de muizen al ziek waren, gaven ze het middel al vanaf jonge leeftijd. De resultaten waren

bemoedigend. Deze onderzoeken suggereren dat lithium neurodegeneratie en de daarmee samenhangende symptomen kan afremmen.

## Het minpunt van lithium

Desondanks stond er een aanzienlijk obstakel in de weg bij het testen van lange termijn behandeling met lithium bij mensen - namelijk de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen.

Geneesmiddelenexperts zeggen dat lithium een smalle 'therapeutische breedte' heeft. Dat betekent dat patiënten voortdurend in de gaten moeten worden gehouden met bloedtests om er zeker van te zijn dat ze de juiste dosering krijgen. Het is moeilijk om de hoeveelheid lithium in het bloed op het juiste niveau te houden en teveel lithium kan ernstige complicaties veroorzaken. Bijwerkingen variëren van milde, zoals trillen, verwardheid en misselijkheid, tot ernstige neurologische stoornissen.



*NP03 is een chemisch herverpakte vorm van lithium die beter door de 'muren' kan komen die onze cellen beschermen*

Een andere, potentieel groter, minpunt is dat lange termijn behandeling met lithium, zelfs binnen therapeutische waarden, kan leiden tot ernstige gezondheidsproblemen, zoals verminderde nierfunctie, waardoor de behandeling gestopt moet worden. Dat zou een enorm probleem zijn voor ZvH patiënten, die mogelijk tientallen jaren lithium zouden moeten slikken.

## Een nieuwe draai aan een oud geneesmiddel

Om de huidige obstakels te overwinnen, is een nieuw lithium geneesmiddel (NP03) ontwikkeld door Medesis Pharma. NP03 is een combinatie van lithiumcitraat (een traditionele lithiumverbinding) en een nieuw toedieningsmechanisme dat Aonys® heet.

Wat is er anders aan NP03 dan aan 'normaal' lithium? Nou, elke cel in het lichaam wordt bijeen gehouden door vettige moleculen die lipiden heten. Als cellen huizen waren, zouden lipiden de stenen in de muur zijn. In de chemie worden sommige moleculen 'hydrofiel' (dat betekent waterlievend) of hydrofoob (watervrezend) genoemd. Lipiden zijn lange moleculen die aan een kant waterlievend en aan de andere kant watervrezend zijn. Dus elk

geneesmiddel dat een cel in wil moet zowel een hydrofobe als een hydrofiele barrière door.

NP03 maakt de doorgang makkelijker, omdat het lithium vast zit aan lipiden die kunnen samensmelten met de lipide 'muur' van de cel. Dat betekent dat er meer lithium wordt opgenomen door de cellen en er minder van het geneesmiddel nodig is om hetzelfde effect te bereiken. NP03 kan beter gecontroleerd worden bij lange termijn behandeling met een lage dosering lithium, waardoor de kans op bijwerkingen kleiner wordt.

## **NP03 getest in ZvH muizen**

In een recente publicatie van het laboratorium van Dr. Michael Hayden in het Centrum voor Moleculaire Geneeskunde en Behandeling in Brits Columbia, Canada, wordt bewijs gepresenteerd voor de lange termijn toepassing van NP03 behandeling in een ZvH muismodel. De muizen die gebruikt werden in het onderzoek, YAC128 genoemd, produceren een menselijke vorm van het mutante ZvH gen, naast de twee normale kopieën van de muis zelf. Als ze ongeveer 3 maanden oud zijn, ontwikkelen de muizen bewegingssymptomen zoals we die ook zien bij ZvH patiënten, en zichtbare neurodegeneratie begint bij 9 maanden.

Om te testen of NP03 dezelfde beschermende eigenschappen voor de neuronen had als traditioneel lithium, werden de muizen vanaf 2 maanden oud behandeld met het geneesmiddel - voordat ze de eerste symptomen vertoonden.

De resultaten waren zeer bemoedigend. Muizen die NP03 kregen hadden een significant betere motorische controle vergeleken met onbehandelde muizen. Het striatum en zijn medium stekelige neuronen bleven gevrijwaard van neurodegeneratie. Nog opwindender was dat, ondanks de lange behandelperiode, er geen negatieve bijwerkingen van NP03 werden gezien.

Een van de meest ingrijpende aspecten van de ZvH is dat het een genetische ziekte is, waarbij generatie op generatie wordt getroffen. Maar als het aankomt op preventieve medicijnen, is dat mogelijk een enorm voordeel. Er bestaat een unieke mogelijkheid om al ver van tevoren personen te identificeren die de ZvH zullen ontwikkelen en de ziekte te stoppen voor de symptomen beginnen.

## **Een nieuw begin voor lithium?**

Uiteindelijk moeten we wel voorzichtig zijn met de interpretatie van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij muizen. Er is geen garantie dat het therapeutische voordeel van NP03 te extrapoleren is naar echte ZvH patiënten, of dat er geen onverwachte bijwerkingen zullen zijn.

Het doel van elke behandeling is dat de voordelen groter zijn dan de nadelen. In een poging de juiste balans te vinden, neemt NP03 een oud middel dat al goedgekeurd is voor gebruik bij mensen en probeert dat eenvoudigweg veiliger te maken. Als het allemaal goed gaat,

zou het niet lang moeten duren voordat lange termijn behandeling met lage doseringen lithium klaar is om getest te worden in mensen met de ZvH.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

**glutamaat** een signaalstof in de hersenen, "neurotransmitter" genoemd

**hydrofoob** "waterhatend" - chemische stoffen die zich moeilijk met water laten vermengen zijn hydrofoob.

**receptor** een molecule aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

**neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

**YAC128** Eén van de verschillende muismodellen voor de ZvH. YAC staat voor " yeast artificial chromosome " (kunstmatig gist chromosoom).

---

© HDBuzz 2011-2020. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 28 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/092>