

ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ



**Αναλυτική δεδομένων
φαρμακογενομικής στις
νευροεκφυλιστικές ασθένειες με
έμφαση στο Parkinson και στο
Alzheimer**

Παπακωστούλης Αντώνιος

Υπεύθυνος Καθηγητής:

- Έξαρχος Θεμιστοκλής, Επίκουρος Καθηγητής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

Τριμελής επιτροπή:

- Έξαρχος Θεμιστοκλής, Επίκουρος καθηγητής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο
- Βλάμος Παναγιώτης, Καθηγητής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο
- Ανδρόνικος Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή μου κ. Έξαρχο Θεμιστοκλή για όλη την βοήθεια που παρείχε κατά την εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους στενούς μου φίλους για την στήριξη τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
1.1 Περιγραφή Parkinson's Disease	6
1.2 Αντίκτυπος Parkinson.....	8
1.3 Περιγραφή Alzheimer's Disease	10
1.4 Αντίκτυπος Alzheimer	12
1.5 Περιγραφή Φαρμακογενετικής	14
2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ PARKINSON	17
3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ALZHEIMER.....	42
4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	64
5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι ένας τύπος ασθένειας ο οποίος επηρεάζει το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ισορροπία, η κινητικότητα, η μνήμη ακόμα και η λειτουργία της καρδιάς. Η πιο συχνή μορφή των ασθενειών αυτών είναι η άνοια, το Alzheimer είναι η πιο συχνή μορφή άνοιας και συμβαίνει κυρίως σε ενήλικες ηλικίας των 65 ετών και άνω. Η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική ασθένεια είναι το Parkinson. Το Parkinson εμφανίζεται και αυτό κυρίως σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών. Για καμία από τις δύο αυτές ασθένειες δεν έχει βρεθεί κάποια επιβεβαιωμένη θεραπεία και η φαρμακογενετική φαντάζει ένας τομέας της ιατρικής με πολύ μέλλον και ίσως μέσω αυτής η δημιουργία μιας θεραπείας για αυτές τις ασθένειες να είναι πιθανή.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγραφή Parkinson's Disease

Η Νόσος του Parkinson (NP), είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινάνε αργά και αναπτύσσονται σταδιακά και καθώς η ασθένεια χειροτερεύει εμφανίζονται και συμπτώματα άσχετα με το κινητικό σύστημα το οποίο είναι αυτό που επηρεάζει κυρίως το Parkinson. Τα πρώτα συμπτώματα αφορούν κυρίως τρέμουλο, συνήθως στα χέρια ή κάποιο άλλο άκρο του σώματος, βραδυκίνηση, δυσκαμψία μυών και δυσκολία κίνησης. Συνηθίζετε να υπάρξουν νοητικά και συμπεριφορικά προβλήματα. Όσο προχωράει η ασθένεια διάφορες μορφές άνοιας μπορεί να εμφανιστούν ενώ πολλοί άνθρωποι που έχουν Parkinson είναι θύματα και κατάθλιψης ή άγχους. Άλλο συχνό πρόβλημα είναι και η δυσκολία ύπνου.



Εικόνα 1 Συνήθη συμπτώματα του Parkinson

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος, κατά την οποία οι νευρώνες του εγκεφάλου σταδιακά καταστρέφονται ή πεθαίνουν. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειωθεί η παραγωγή της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα να υπάρξουν κινητικά προβλήματα και άλλα συμπτώματα του Parkinson. Προς το παρόν είναι άγνωστο τι μπορεί να προκαλεί το Parkinson αλλά υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι και γενετικοί αλλά και περιβαλλοντολογικοί. Γενετικοί παράγοντες μπορεί να είναι κάποια μετάλλαξη ενός γονιδίου ή κληρονόμηση κάποιου ελλαττωματικού γονιδίου (σπάνια περίπτωση), ενώ περιβαλλοντολογικοί μπορεί να είναι η έκθεση σε κάποιες τοξίνες όπως παρασιτοκτόνο ή ζιζανιοκτόνο. Δύο ακόμα σημαντικοί παράγοντες είναι η ηλικία και το φύλλο. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ασθενείς και σε μικρότερες ηλικίες (περίπου το 10%) η μεγάλη πλειοψηφία νοσεί με

Parkinson μετά τα 60 έτη, ενώ επίσης οι γυναίκες έχουν μειωμένο κίνδυνο να νοσήσουν.

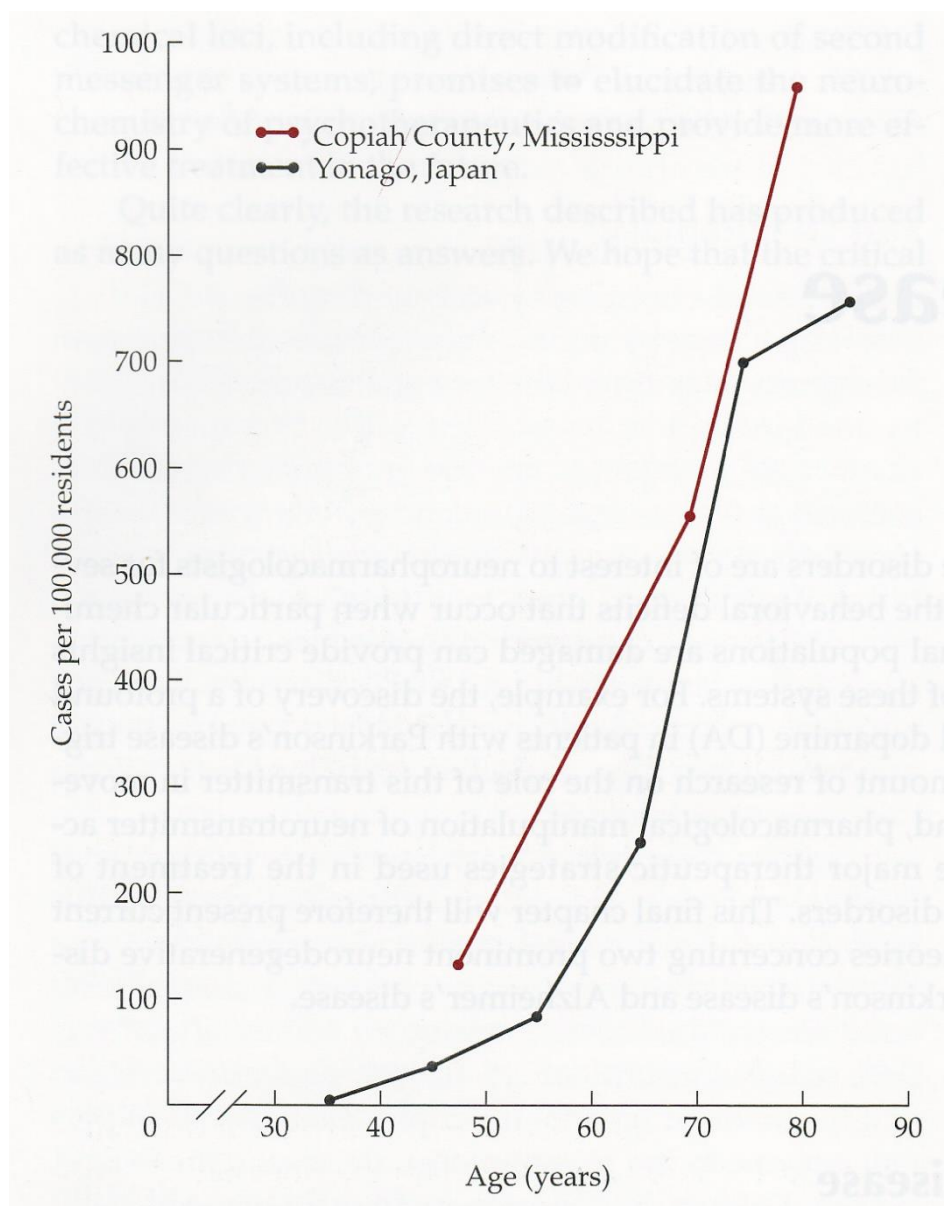


Figure 1 Ασθενείς Parkinson ανά 100.000 με το πέρασμα των χρόνων

Η διάγνωση στα αρχικά στάδια της νόσου είναι αρκετά δύσκολο να είναι ακριβής. Ο γιατρός θα ζητήσει να πραγματοποιηθούν κάποιες δραστηριότητες όπως το περπάτημα ή άλλες ασκήσεις για να εξακριβωθεί αν υπάρχει κάποιο πρόβλημα. Για να γίνει η διάγνωση θα πρέπει να υπάρχουν κάποια από τα εξής συμπτώματα, τρέμουλο, βραδυκινησία ή δυσκαμψία. Στην συνέχεια ο γιατρός μπορεί να γράψει μια αγωγή με Levodopa για να δει αν τα συμπτώματα βελτιωθούν, που σημαίνει ότι ο ασθενής είναι πολύ πιθανό να πάσχει από Parkinson.

Το Parkinson όπως και οι περισσότερες νευροεκφυλιστικές ασθένειες δεν έχουν κάποια θεραπεία, υπάρχουν όμως φάρμακα καθώς δραστηριότητες που μπορεί να κάνει ο ασθενής που μπορούν να βοηθήσουν δραστικά στην καθυστέρηση των συμπτωμάτων. Οι φαρμακευτικές αγωγές που προτείνονται αυξάνουν το επίπεδο της

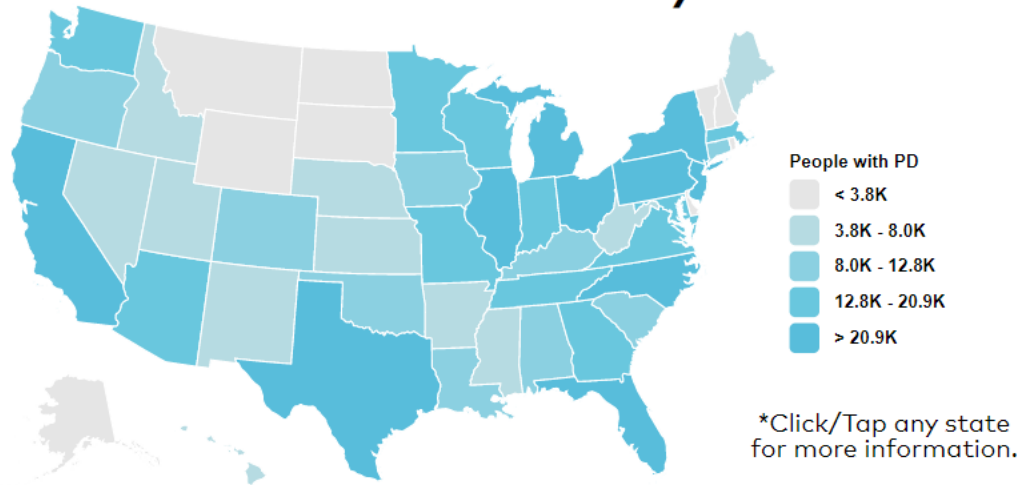
ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, αλλά με τον καιρό οι αγωγές αυτές γίνονται ολοένα και λιγότερο αποτελεσματικές. Εκτός της φαρμακευτικής αγωγής υπάρχουν και τα σπιτικά υποκατάστατα. Η υγιεινή διατροφή και η σωματική άσκηση έχει αποδεχθεί ότι βοηθούν τους ασθενείς με Parkinson. Πιο συγκεκριμένα για την σωματική άσκηση, σε συνεργασία με κάποιο φυσικοθεραπευτή, μπορεί να ακολουθηθεί ένα πρόγραμμα που μπορεί να βελτιώσει την ισορροπία, τέτοιες ασκήσεις μπορεί να περιλαμβάνουν το περπάτημα, το κολύμπι, τον χορό ή άλλες αερόβιες ασκήσεις. Πολύ σημαντικό είναι να μην υπάρχουν απότομες κινήσεις.

Παρά το γεγονός όπως αναφέραμε και πιο πάνω δεν υπάρχει κάποια θεραπεία για το Parkinson, υπάρχουν αρκετά φάρμακα και αγωγές που έχουν ως σκοπό την μείωση του OFF time (χρόνος κατά τον οποίο τα συμπτώματα της ασθένειας εμφανίζονται, συνήθως συμβαίνει διότι η αγωγή δεν λειτουργεί σωστά) και να αυξήσουν το ON time (χρόνος κατά τον οποίο τα συμπτώματα είναι ελεγχόμενα από την φαρμακευτική αγωγή). Η πιο συνηθισμένη φαρμακευτική ουσία που χορηγείται σε ασθενείς είναι η levodopa. Η levodopa αποτελεί τη καλύτερη αγωγή κατά των συμπτωμάτων του Parkinson ενώ έχει τις λιγότερες παρενέργειες. Παρά τα θετικά της levodopa η χρήση της για μεγάλα διαστήματα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του OFF time και την εμφάνιση βραδυκινησίας στους ασθενείς. Εναλλακτική στην levodopa αποτελούν οι αγωνιστές ντοπαμίνης, οι οποίοι είναι αποτελεσματικοί σαν μονοθεραπεία αλλά και σαν συμπλήρωμα μιας θεραπείας με levodopa. Εκτός των αγωνιστών ντοπαμίνης σαν συμπληρώματα σε μια αγωγή με levodopa υπάρχουν και οι αναστολείς MAO-B καθώς και οι αναστολείς COMT. Οι αναστολείς MAO-B είναι οι selegiline, rasagiline και safinamide, όλοι εκ των οποίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε θεραπείες με levodopa με σκοπό την μείωση του OFF time. Παρομοίως οι αναστολείς COMT οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε συνδυαστική θεραπεία με τη levodopa για την βελτίωση του OFF time είναι η entacapone, oricapone.

1.2 Αντίκτυπος Parkinson

Το Parkinson είναι η δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική νόσος μετά το Alzheimer. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν από 7 μέχρι και 10εκ άτομα που πάσχουν από Parkinson στον κόσμο. Η χώρα με τους περισσότερους ασθενείς Parkinson είναι η Κίνα με τον αριθμό να φτάνει τα 1.7εκ. Πιο συγκεκριμένα στατιστικά για το Parkinson είναι λίγα και δυσεύρετα με τα πιο ολοκληρωμένα στατιστικά να έρχονται από τις ΗΠΑ. Ο αριθμός των ασθενών στις ΗΠΑ ανέρχεται στους 930.000 ενώ προβλέπεται αυτός ο αριθμός να φτάσει τους 1.2εκ μέχρι το έτος 2030.

Parkinson's Prevalence by State*



What is it?
Parkinson's Foundation study to determine Parkinson's disease (PD) prevalence in North America.

930,000
people in the
U.S. with PD
by 2020

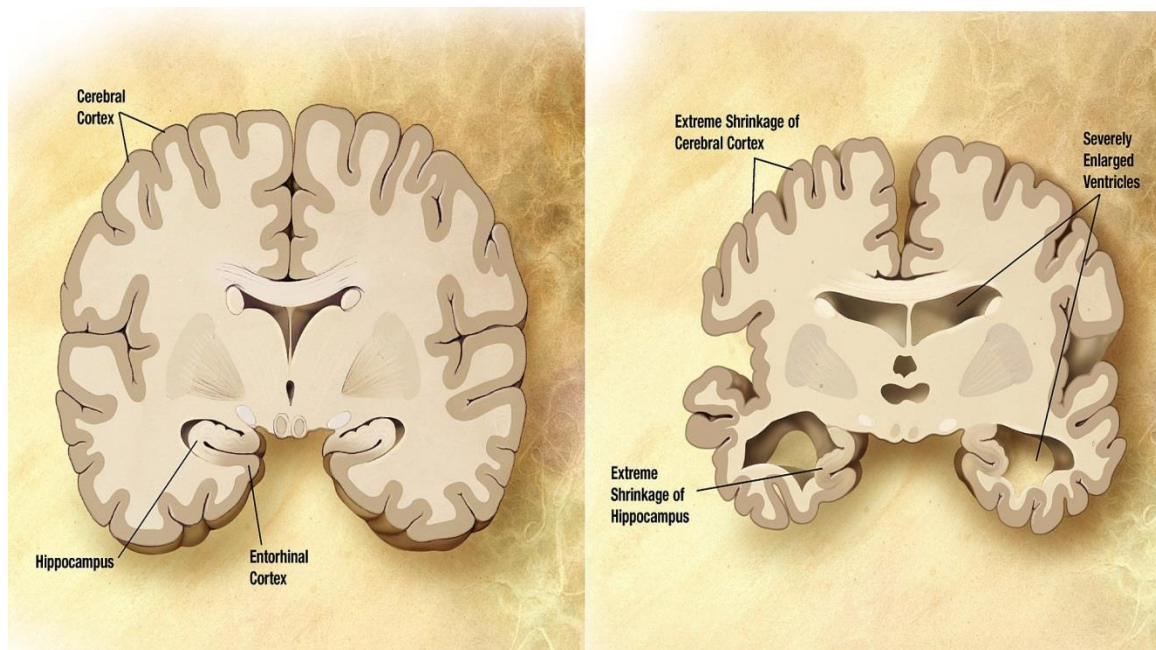
1.2 million
people in the
U.S. with PD
by 2030

Εικόνα 2 Χάρτης ΗΠΑ με αριθμό ασθενών ανά πολιτεία, www.parkinson.org

Το οικονομικό κόστος μιας αγωγής για το Parkinson στις ΗΠΑ μπορεί να ανέρχεται μέχρι 2.500\$ ανά έτος ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις που μπορεί να χρειαστεί κάποια χειρουργική επέμβαση μπορεί να κοστίσει μέχρι και 100.000\$. Το συνολικό κόστος που κοστίζει η ασθένεια αυτή στις ΗΠΑ κάθε χρόνο υπολογίζεται να είναι κοντά στα \$52 δις.

1.3 Περιγραφή Alzheimer's Disease

Η Νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος η οποία είναι η πιο συνήθης μορφή άνοιας. Περίπου 60-80% των ανθρώπων που πάσχουν από άνοια, πάσχουν από Alzheimer. Το Alzheimer είναι μια ασθένεια που ξεκινάει με ελαφριά ή και σχεδόν καθόλου συμπτώματα και σταδιακά χειροτερεύει. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η αδυναμία ανάκλησης περιστατικών και πληροφοριών που συνέβησαν στο πρόσφατο παρελθόν. Όσο η ασθένεια προχωράει, εμφανίζονται άλλα συμπτώματα όπως προβλήματα στην ορθή χρήση της γλώσσας, αποπροσανατολισμός, ξαφνικές αλλαγές στην διάθεση και αδυναμία ολοκλήρωσης απλών καθημερινών διεργασιών, ενώ σε τελικό βαθμό το σώμα αδυνατεί να ολοκληρώσει βασικές σωματικές διεργασίες οδηγώντας στον θάνατο.



Εικόνα 3 αριστερά: ένας υγιής εγκέφαλος χωρίς άνοια. δεξιά: Ο εγκέφαλος ενός ανθρώπου με Alzheimer

Ο πιο συχνός παράγοντας ύπαρξης του Alzheimer είναι τα γηρατειά. Όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει τόσο μεγαλώνουν και οι πιθανότητες ύπαρξης του Alzheimer, με την μεγάλη πλειοψηφία παθόντων να είναι 65 και άνω. Το Alzheimer είναι μια ασθένεια για την οποία δεν υπάρχει κάποια θεραπεία. Παρά την μη ύπαρξη θεραπείας όμως υπάρχουν αγωγές οι οποίες προσωρινά μειώνουν την εξέλιξη της ασθένειας και βελτιώνουν την ζωή του παθόντα. Κατά μέσο όρο ένας ασθενής με Alzheimer ζει από τέσσερα μέχρι οκτώ χρόνια μετά την διάγνωση του. Το Alzheimer είναι η έκτη συχνότερη αιτία θανάτου σύμφωνα με τον ΠΟΥ.

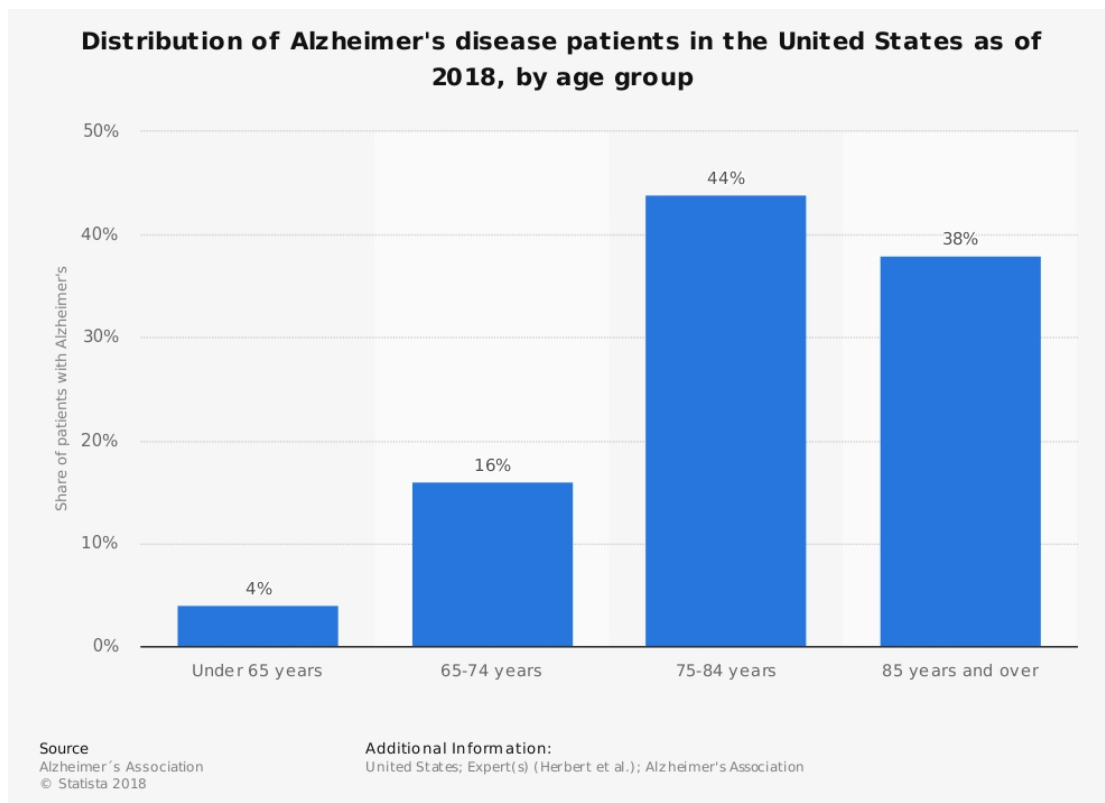


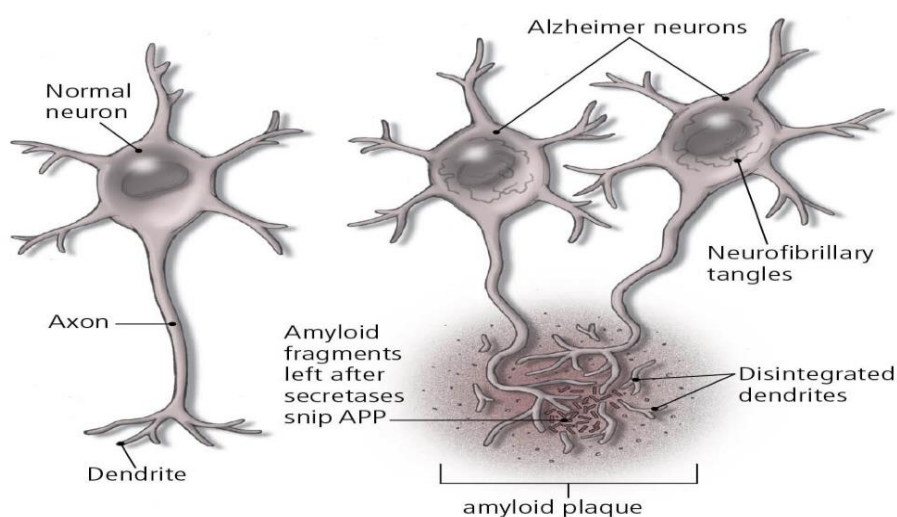
Figure 2 Ηλικιακή κατανομή ασθενών Alzheimer

Παρά το γεγονός ότι το Alzheimer δεν μπορεί να θεραπευτεί μια διάγνωση της κατάστασης στα αρχικά στάδια μπορεί να είναι ωφέλιμη. Με διάγνωση νωρίς ο ασθενής μπορεί να αρχίσει την αγωγή του και να διατηρήσει την λειτουργικότητα του για αρκετό καιρό. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με αρκετούς τρόπους και εργαλεία που βοηθούν τον γιατρό να δει αν υπάρχει κάποιο είδος άνοιας. Αρχικά ο γιατρός μπορεί να ρωτήσει ένα μέλος της οικογενείας να περιγράψει τυχόν αλλαγές συμπεριφοράς, δυσκολίες στην διεξαγωγή καθημερινών δραστηριοτήτων, επίσης μπορεί να πραγματοποιήσει πολλαπλά τεστ μνήμης, προσοχής, καθώς ακόμα μαγνητικές ή αξονικές τομογραφίες. Ο ασθενής θα πρέπει να επισκέπτεται τακτικά τον γιατρό ώστε να μπορεί να αξιολογεί σε τακτά χρονικά διαστήματα την κατάσταση την οποία βρίσκεται.

Στις υπάρχουσες αγωγές που υπάρχουν για την μείωση των συμπτωμάτων και την βελτίωση του βιοτικού επιπέδου των ασθενών πρωταγωνιστούν οι αναστολείς acetylcholine (AChE). Οι αναστολείς αυτοί εστιάζουν να αντισταθμίσουν την έλλειψη της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο. Οι τρεις εγκεκριμένοι αναστολείς AChE είναι οι donepezil, rivastigmine, galantamine. Η donepezil χορηγείται σε ασθενείς Alzheimer σε οποιοδήποτε στάδιο και να βρίσκεται η ασθένεια, και η «δουλειά» του είναι να μπλοκάρει τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την καταστροφή της ακετυλοχολίνης, βελτιώνοντας έτσι την διαθεσιμότητα της. Η καθημερινή δόση που προτείνεται είναι 5-10mg για ήπιο και μέτριο Alzheimer και 10-23mg για ασθενείς με προχωρημένο Alzheimer. Η rivastigmine είναι και αυτή ένας αναστολέας ακετυλοχολίνης που

συνιστάται για ασθενείς στα αρχικά στάδια της ασθένειας. Συστήνεται δόση 1.5-12mg την ημέρα. Ο τελευταίος αναστολέας είναι η galantamine η οποία συνιστάται για ασθενείς στα αρχικά στάδια του Alzheimer και η δόση του είναι 4mg δύο φορές την ημέρα. Ένα ακόμη φάρμακο που συνδυάζεται με τους αναστολείς AChE και πιο σύνθητες να συνδυαστεί με την donepezil είναι η memantine. Η memantine είναι N-methyl-D-aspartate (NMDA) αγωνιστής η οποία συνιστάται για ασθενείς με προχωρημένο Alzheimer. Η συνιστάμενη δόση κυμαίνεται από 5-20mg την ημέρα.

Εκτός των αγωγών οι οποίες χρησιμοποιούνται για να καταπολεμήσουν το Alzheimer οι ασθενείς ενδέχεται να παίρνουν και φάρμακα για τα δευτερεύοντα συμπτώματα (κατάθλιψη, εκνευρισμός, παραισθήσεις, διαταραχή ύπνου), τέτοια φάρμακα μπορεί να είναι αντικαταθλιπτικά, αντιαγχολυτικά, αντισπασμωδικά, αντιψυχωσικά.



Εικόνα 4 Αριστερά: Υγιής νευρώνας Δεξιά: Νευρώνας με Alzheimer

1.4 Αντίκτυπος Alzheimer

Το Alzheimer όπως προείπαμε είναι μια από τις 6 βασικές αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Είναι η μοναδική ασθένεια στο top 10 η οποία δεν έχει κάποια θεραπεία. Παγκοσμίως υπάρχουν περίπου 50εκ. άνθρωποι με την νόσο του Alzheimer, ενώ μόνο ένας στους τέσσερεις έχει διαγνωστεί. Πιο συνηθισμένη η ύπαρξη της ασθένειας είναι στην Δυτική Ευρώπη, με την Βόρεια Αμερική να ακολουθεί. Στην Ευρώπη σύμφωνα με έρευνα του 2019 υπάρχουν συνολικά 8.885.101 άτομα που πάσχουν από την ασθένεια που αντιστοιχεί στο 1.73% του συνολικού πληθυσμού, από το οποίο το 68% είναι γυναίκες (6.063.458). Στην χώρα μας υπολογίζεται ότι υπάρχουν 213.678 άνθρωποι με Alzheimer ή αλλιώς το 2% του συνολικού πληθυσμού. Ενώ ακόμη υπολογίζεται πως το 2025 ο αριθμός αυτός θα

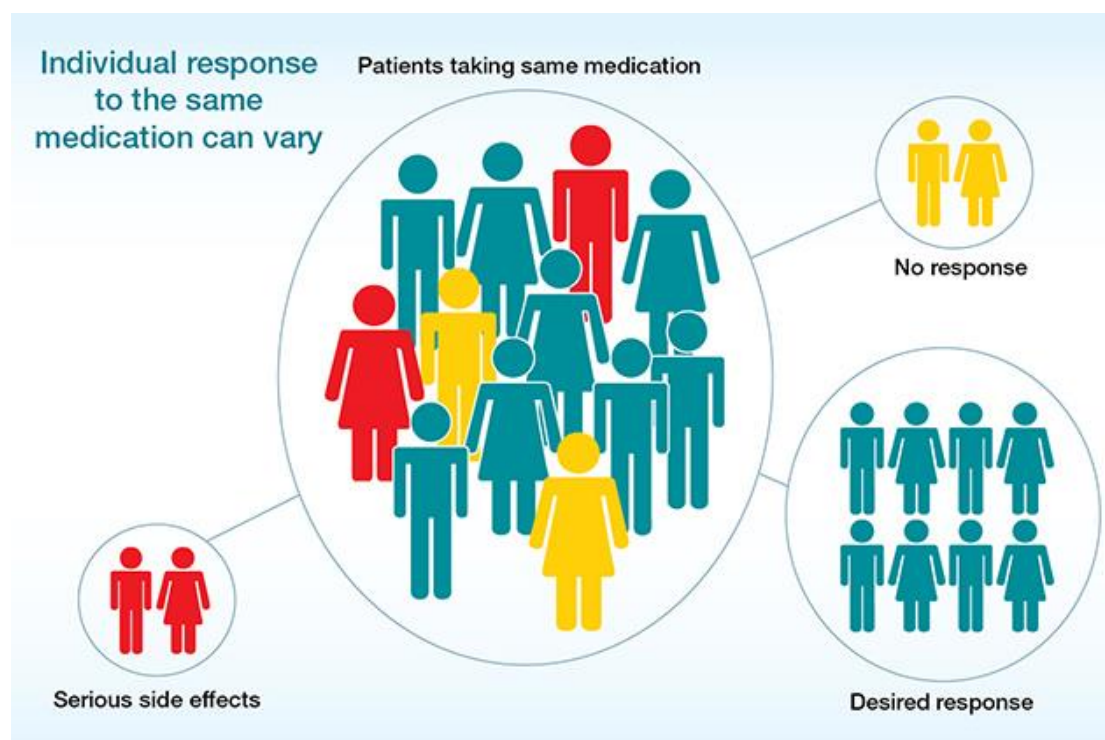
ανέβει στα 240.977 ενώ σημαντική αύξηση υπολογίζεται πως θα σημειωθεί μέχρι το έτος 2050 κατά το οποίο ο αριθμός θα φτάσει τους 356.458 με το ποσοστό να φτάνει σχεδόν το 4% του συνολικού πληθυσμού. Παράλληλα στην άλλη μεριά του Ατλαντικού υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 5εκ άνθρωποι οι οποίοι ζουν με το Alzheimer ενώ μέχρι το 2050 αυτός ο αριθμός ενδέχεται να φτάσει τα 16εκ. Όπως είναι λογικό οι άνθρωποι αυτοί χρειάζονται βοήθεια για την διεξαγωγή καθημερινών διενεργειών επομένως απαιτείται η ύπαρξη ενός φροντιστή ή η μετακόμιση του ασθενή σε ένα κέντρο παροχής νοσοκομειακών υπηρεσιών. Εκτός αυτού υπάρχουν και άλλα «υποχρεωτικά» έξοδα που πρέπει να πληρώσουν οι ασθενείς, έξοδα ιατρικών επισκέψεων, έξοδα φαρμάκων. Επομένως μπορούμε να καταλάβουμε ότι το Alzheimer έχει σημαντικά οικονομικά κόστη για τους παθόντες καθώς για την οικονομία της κάθε χώρας.

Το 2018 υπολογίζεται ότι το Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας κόστισαν στις ΗΠΑ \$277δισ. Ενώ συνολικά υπολογίζεται το κόστος του κάθε ασθενή που πάσχει με άνοια φτάνει τα \$250.000, ενώ μέχρι το 2050 υπολογίζονται ότι τα συνολικά έξοδα που σχετίζονται με την άνοια να φτάσουν το \$1.1τρис.

1.5 Περιγραφή Φαρμακογενομικής

Η φαρμακογενομική είναι ο κλάδος των βιοϊατρικών επιστημών ο οποίος έχει ως αντικείμενο την μελέτη του πως τα γονίδια επηρεάζουν την αντίδραση ενός ανθρώπου σε ένα φάρμακο. Η φαρμακογενομική είναι ένας σχετικά νέος κλάδος ο οποίος συνδυάζει την φαρμακολογία, την επιστήμη των φαρμάκων, και την γενομική, την επιστήμη των γονιδίων και τις λειτουργίες τους, με σκοπό την δημιουργία ασφαλών φαρμάκων τα οποία θα είναι συγκεκριμένα για τον κάθε άνθρωπο.

Κάθε άνθρωπος έχει τα γονίδια του, είναι αυτά που αποφασίζουν τι χρώμα μαλλιά και μάτια έχει αλλά αποφασίζουν και πως ανταποκρίνονται το σώμα μας σε διάφορα φάρμακα. Άνθρωποι μπορεί να έχουν διαφορετική έκδοχή του ίδιου γονιδίου, αυτό σημαίνει μια μικρή διαφορά στην αλληλουχία του DNA. Αυτό που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι οι πρωτεΐνες, και η φαρμακογενομική ψάχνει για διαφορές στα γονίδια για αυτές τις πρωτεΐνες. Ένα παράδειγμα τέτοιας πρωτεΐνης είναι τα ένζυμα που βρίσκονται στο συκώτι. Ακόμα και μικρές αλλαγές στα γονίδια για τα ένζυμα του συκωτιού μπορούν να έχουν μεγάλη επίδραση για την ασφάλεια και την αποδοτικότητα που έχει κάποιο φάρμακο.



Εικόνα 5 Ανταπόκριση ασθενών σε μια φαρμακευτική αγωγή

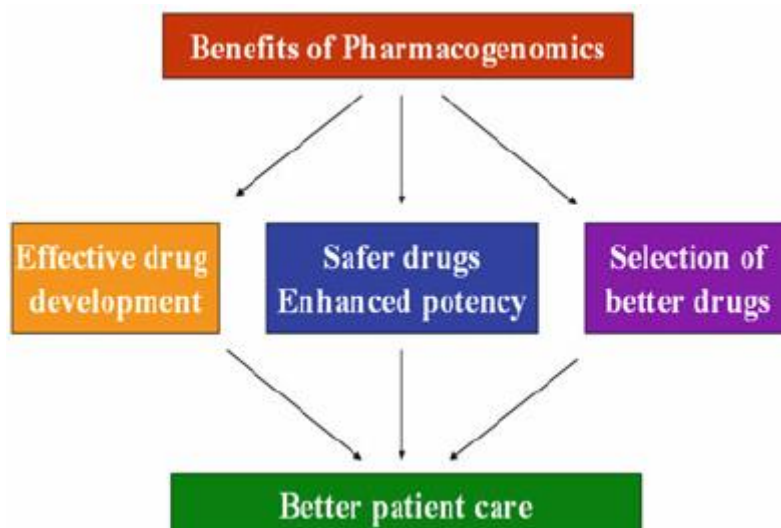


Figure 3 Πλεονεκτήματα χρήσης φαρμακογενομικής

Ο σκοπός της φαρμακογενομικής είναι η δημιουργία της «εξατομικευμένης ιατρικής». Έτσι η φαρμακογενομική αυτό που προσπαθεί να επιτύχει είναι ο περιορισμός των ποικιλομορφιών στην απόκριση των ασθενών στις θεραπείες, πράγμα που προκαλείται λόγω πολυμορφισμών διαφόρων γονιδίων. Επίσης στόχος είναι η δημιουργία και παραγωγή ασφαλέστερων και πιο αποτελεσματικών φαρμάκων αλλά και δόσεων στις οποίες θα πρέπει αυτά τα φάρμακα να καταναλώνονται.

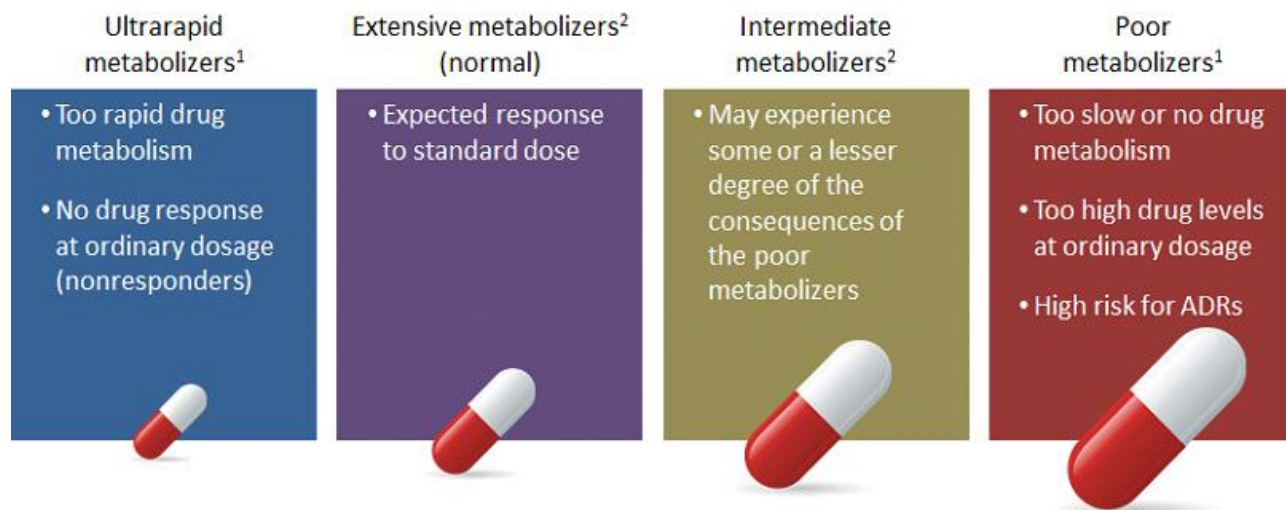


Figure 4 Διαφορετική τύποι μεταβολισμών και αποτελέσματα φαρμακευτικών αγωγών

Για να μπορέσει ο γιατρός να χορηγήσει τα σωστά φάρμακα που απαιτεί ο κάθε οργανισμός πρέπει αρχικά να γίνουν κάποια φαρμακογενομικά τεστ ώστε να διαπιστωθεί αν το φάρμακο θα είναι αποτελεσματικό, τι δόση να χορηγήσει καθώς και να δει αν θα υπάρξουν σοβαρές παρενέργειες. Αυτό θα συμβεί καθώς ο γιατρός θα ελέγξει τον φαρμακευτικό μεταβολισμό του κάθε ασθενή. Για το τεστ αυτό θα

χρειαστεί να γίνει μια εξέταση αίματος ή σάλιου. Αν και αυτά τα τεστ δεν υπάρχουν για όλο των ειδών των φαρμάκων είναι πολύ χρήσιμα καθώς μπορούν να δείξουν αν τα συγκεκριμένα φάρμακα θα είναι αποτελεσματικά καθώς και αν μπορεί να είναι επικίνδυνα.

2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση Parkinson

[1] The COMT Val158Met Polymorphism Affects the Response to Entacapone in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial

Jean-Christophe Corvol, Cé cilia Bonnet, Fanny Charbonnier-Beaupel, Anne-Marie Bonnet, Marie-He' le' ne Fie' vet, Agne' s Bellanger, Emmanuel Roze, Gayane' Meliksetyan, Mouna Ben Djebara, Andreas Hartmann, Lucette Lacomblez, Ce' dric Vrignaud, Noe' l Zahr, Yves Agid, MD, Jean Costentin, Jean-Se' bastien Hulot, Marie Vidailhet, 2011

Σκοπός αυτής της έρευνας [1] είναι ο καθορισμός της αντίδρασης της entacapone, ενός αναστολέα COMT, και συγκεκριμένα του πολυμορφισμού Val158Met, με τη levodopa και κατά πόσο η entacapone μπορεί να παρατείνει την επίδραση της (ON state). Η έρευνα εστίασε σε ασθενείς με είτε υψηλή (COMT(HH)) είτε χαμηλή κινητικότητα (COMT(LL)). Στην έρευνα συμμετείχαν 17 άτομα με COMT(HH) και 16 άτομα με COMT(LL). Όλοι οι ασθενείς ήταν λευκοί εκτός από 1 Ασιάτη σε κάθε γκρουπ.

Characteristics	COMT ^{HH} , n = 17	COMT ^{LL} , n = 16	p
Age, yr	64 ± 10	60 ± 12	0.35
Sex ratio (male:female)	2.4 (12:5)	2.2 (11:5)	0.99
Disease duration, yr	11 ± 5	11 ± 5	0.54
Treatment duration, yr	10 ± 6	10 ± 5	0.86
UPDRS total score	44 ± 21	44 ± 11	0.71
Hoehn and Yahr	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.6	0.86
L-dopa, mg/day	635 ± 275	766 ± 277	0.14
Dopamine agonist (L-dopa equivalent), mg/day	212 ± 131	164 ± 125	0.28
Total L-dopa equivalent, mg/day	847 ± 320	930 ± 329	0.47
Ongoing treatment with entacapone, No. (%)	9 (53%)	7 (44%)	0.60

1

Πίνακας 1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Όλοι οι ασθενείς κλήθηκαν να περάσουν μια κλινική δοκιμή για τη levodopa σε συνδυασμό με είτε 200mg entacapone είτε placebo για μία βδομάδα και το ανάποδο την επόμενη, double-blind crossover. Οι ασθενείς με το COMT(HH) που λαμβάνανε entacapone απέφεραν τα καλύτερα αποτελέσματα ON time.

¹ UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale.

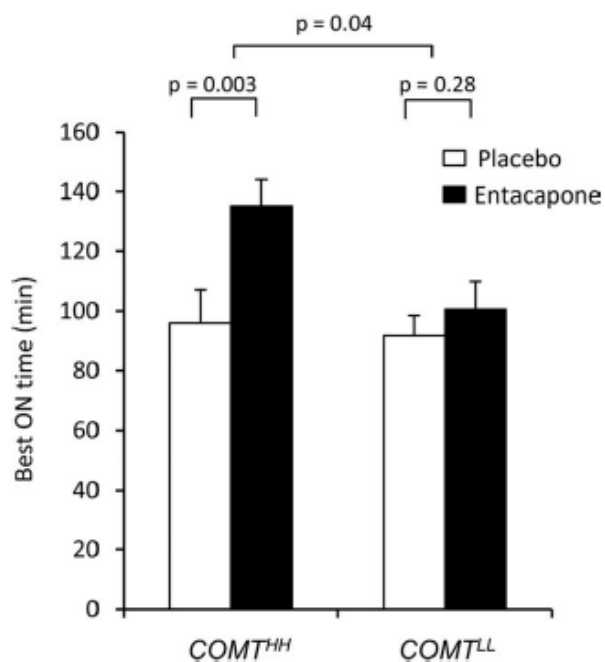


Figure 5 Καλύτερο ON time για τα δύο γονότυπα

Η entacapone αύξησε το AUC² της levodopa και στα δύο γκρουπ. Οι ασθενείς με COMT(HH) είχαν πολύ καλύτερη αντίδραση από αυτούς της COMT(LL), ενώ στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση στο ON time στο γκρουπ COMT(HH) μεταξύ των ασθενών που λαμβάνανε την αγωγή με entacapone σε σχέση με τους ασθενείς του placebo.

² AUC – Area Under curve (είναι μια συνάρτηση της ώρας που ένα φάρμακο βρίσκεται στον οργανισμό και την απορρόφηση του φαρμάκου αυτού)

Pharmacodynamics/ Pharmacokinetics	<i>COMT^{HH}</i> , n = 17			<i>COMT^{LL}</i> , n = 16			<i>COMT^{HH}</i> versus <i>COMT^{LL}</i>
	Placebo	Entacapone	<i>p</i> ^a	Placebo	Entacapone	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b
Motor response							
Best ON time, min	96 (11)	135 (9)	0.003	92 (7)	100 (9)	0.28	
delta		+39 (10)			+9 (9)		0.04
UPDRS-III, % response	68 (4)	67 (4)	0.87	66 (4)	68 (3)	0.43	
delta		-1 (3)			+2 (3)		0.28
Time to peak, min	83 (9)	72 (7)	0.41	55 (3)	64 (8)	0.40	
delta		-11 (9)			+9 (8)		0.14
Pharmacokinetics							
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$	128 (7)	204 (12)	0.0003	138 (12)	178 (14)	0.007	
delta		+77 (8)			+40 (13)		0.03
Half-life, min	68 (2)	95 (6)	0.0005	69 (3)	91 (10)	0.001	
delta		+28 (6)			+22 (10)		0.59
Clearance, ml/min	829 (49)	500 (26)	0.0003	806 (69)	606 (53)	0.004	
delta		-329 (35)			-200 (47)		0.05
C _{max} , $\mu\text{g}/\text{ml}$	3.7 (0.3)	3.8 (0.3)	0.62	4.2 (0.4)	4.0 (0.4)	0.62	
delta		+0.1 (0.3)			-0.2 (0.4)		0.27
T _{max} , min	32 (3)	37 (4)	0.16	31 (3)	33 (3)	0.74	
delta		+5 (3)			+1 (3)		0.44

Πίνακας 2 Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της Levodopa

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν η ανταπόκριση στη entacapone είναι καλύτερη στο COMT(HH) γονότυπο καθώς επίσης στο ίδιο γονότυπο η entacapone βελτιώνει τον χρόνο κατά τον οποίο τα συμπτώματα μειώνονται κατά την διάρκεια της θεραπείας.

[2] Association of the DRD2 CAn-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists, Shaoqing Xu, Jiujiang Liu, Xiaodong Yang, Yiwei Qian, Qin Xiao, 2016

Σκοπός αυτής της έρευνας [2] ήταν η εξέταση της σχέσης μεταξύ των πολυμορφισμών του υποδοχέα ντοπαμίνης D τύπου 2 (DRD2) και υποδοχέα ντοπαμίνης D τύπου 3 (DRD3), και συγκεκριμένα των πολυμορφισμών CAn-STR και Ser9Gly αντίστοιχα, με την ασθένεια του Parkinson, καθώς επίσης και με την επίδραση των αγωνιστών ντοπαμίνης. Στην έρευνα συμμετείχαν 168 ασθενείς και 182 ακόμη άτομα που χρησιμοποιήθηκαν σαν control γκρουπ.

	DRD2 CAn-STR			DRD3 Ser9Gly			p value ^b
	1314+(79)	1314-(23)	p value ^a	Ser/Ser (45)	Ser/Gly (39)	Gly/Gly (18)	
Age	65.1±9.4	65.3±8.1	0.946	65.9±8.5	65.4±10.0	62.8±8.2	0.465
Gender			0.093				0.582
Male	53(67.1%)	11 (47.8%)		30(66.7%)	22 (56.4%)	12(66.7%)	
Female	26(32.9%)	12(52.2%)		15(33.3%)	17(43.6%)	6(33.3%)	
Age of onset	59.3±9.2	58.3±8.1	0.644	59.2±8.3	60.0±9.7	57.2±9.2	0.604
Duration of disease	6.0±4.6	6.9±4.1	0.391	6.7±4.6	5.7±4.0	6.2±5.1	0.581
H&Y stage	2.1±0.8	2.0±0.6	0.670	2.2±0.7	2.1±0.9	2.1±0.5	0.646
LED (mg/d)	419.8±247.3	386.3±231.3	0.563	395.0±232.8	406.4±255.0	468.1±247.2	0.554
Dosage of DAs (=LED, mg/d)	112.1±43.3	106.5±27.1	0.458	100.4±36.2	109.0±33.2	141.0±49.6	0.001**
UPDRS-Total	37.5±15.5	37.3±13.3	0.968	40.1±15.1	33.7±14.3	38.6±14.8	0.157
NMS	6.9±4.0	6.6±4.7	0.778	7.3±4.1	6.4±4.0	6.6±4.6	0.648
HAMA	6.1±5.2	7.0±6.4	0.479	6.1±4.6	6.2±6.3	7.0±5.9	0.831
HAMD	5.1±5.6	5.1±5.2	0.987	6.0±6.2	4.0±4.0	5.0±6.1	0.299
MMSE	27.8±2.6	27.4±3.0	0.552	27.4±2.7	27.8±2.8	28.4±1.4	0.40

1

³ Πίνακας 3 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς και οι άνθρωποι του control group εξετάστηκαν για τον τύπο πολυμορφισμού που έχουν και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε μεγάλη διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης μεταξύ ασθενών και υγιείς ατόμων. Επομένως κανένα από τα δύο δεν μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για Parkinson. Λόγω μικρής εμφάνισης κάποιων γονοτύπων στο DRD2 για τον πολυμορφισμό του CAn-STR χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, άτομα που έχουν ένα εκ των δύο αλληλόμορφων γονιδίων 13 ή 14(13,14+) και σε αυτούς που δεν κατείχαν κανένα από τα δύο (13,14-), ενώ για το DRD3 χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες (Ser/Ser, Ser/Gly, Gly/Gly). Από τους 168 ασθενείς στους 102 χορηγήθηκαν αγωνιστές ντοπαμίνης, στους 62 χορηγήθηκε Pramipexole και στους 40 Piribedil. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια σύνδεση μεταξύ του DRD2 και κανενός εκ των δύο αγωνιστών ντοπαμίνης. Αντίθετα για το DRD3 και συγκεκριμένα για τον γονότυπο Gly/Gly τα

³ UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMS - Non-Motor Symptoms questionnaire for Parkinson's disease, HAMA - Hamilton Anxiety Scale, HAMD - Hamilton Depression Scale, MMSE - Mini-Mental State Examination

αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς πήραν μεγαλύτερες δόσεις Pramipexole από τους ασθενείς με το Ser/Ser και Ser/Gly. Το ίδιο δεν παρατηρήθηκε για το Piribedil.

	DRD2 CA _n -STR			DRD3 Ser9Gly			
	1314+(49)	1314-(13)	p value ^a	Ser/Ser (28)	Ser/Gly(23)	Gly/Gly(11)	p value ^b
Age	66.0±8.2	66.3±8.0	0.891	66.1±7.1	66.9±8.7	64.1±9.4	0.643
Gender			0.091				0.899
Male	28(57.1%)	4(30.8%)		15(51.6%)	11(47.8%)	6(54.5%)	
Female	21(42.9%)	9(69.2%)		13(48.4%)	12(52.2%)	5(45.5%)	
Age of onset	60.1±8.5	60.2±7.8	0.972	59.9±7.2	61.5±8.6	57.7±10.2	0.479
Duration of disease	6.0±4.6	6.2±4.3	0.913	6.1±4.2	5.7±4.3	6.4±5.7	0.916
H&Y stage	2.2±0.8	2.0±0.7	0.508	2.3±0.7	2.1±0.9	2.1±0.6	0.682
LED (mg/d)	422.5±249.4	329.6±225.1	0.228	396.5±258.3	377.6±215.3	472.7±281.4	0.345
Dosage of DAs (=LED, mg/d)	106.8±47.8	109.6±32.7	0.840	93.5±36.1	102.2±36.1	153.4±54.2	<0.001***
UPDRS-Total	38.8±15.9	35.7±12.6	0.525	38.7±14.7	35.8±15.1	41.0±17.4	0.641
NMS	7.0±4.3	6.2±3.9	0.561	7.0±3.9	6.4±4.2	7.4±4.9	0.803
HAMA	6.2±5.9	6.8±6.8	0.727	6.0±4.8	6.5±7.1	6.7±7.1	0.930
HAMD	5.3±6.2	3.5±3.9	0.356	5.8±6.6	3.8±4.2	4.8±6.6	0.483
MMSE	28.0±2.4	27.6±3.0	0.651	27.6±3.1	28.2±2.1	28.0±1.7	0.736

⁴ Πίνακας 4 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για τους ασθενείς με Pramipexole

Επομένως τα αποτελέσματα έδειξαν πως κανένας από τους δύο πολυμορφισμούς δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το Parkinson. Οι ασθενείς με το γονότυπο Gly/Gly έλαβαν περισσότερη Pramipexole από τους ασθενείς με τα άλλα δύο γονότυπα, υποδεικνύοντας έτσι ότι για να έχουν καλύτερα αποτελέσματα ασθενείς με το γονότυπο Gly/Gly χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις Pramipexole.

⁴ UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMS - Non-Motor Symptoms questionnaire for Parkinson's disease, HAMA - Hamilton Anxiety Scale, HAMD - Hamilton Depression Scale, MMSE - Mini-Mental State Examination

[3] Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients with Parkinson Disease and Motor Fluctuations, Anthony H. V. Schapira, Susan H. Fox, Robert A. Hauser, Joseph Jankovic, Wolfgang H. Jost, Christopher Kenney, Jaime Kulisevsky, Rajesh Pahwa, Werner Poewe, Ravi Anand, 2016

Σκοπός αυτής της έρευνας [3] είναι να διαπιστωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της Safinamide, ενός αναστολέα MAO-B, σαν συμπλήρωμα σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με levodopa. Στην έρευνα συμμετείχαν 549 άτομα τα οποία είχαν διαγνωστεί με Parkinson και είχαν off time (ώρες μέσα στην μέρα που τα συμπτώματα της ασθένειας επιστρέφουν παρά τις αγωγές) μεγαλύτερη της μιάμισης ώρας. Η εργασία ήταν μια double-blind parallel group το οποίο σημαίνει πως οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ, η πρώτη χορηγήθηκε safinamide (274 ασθενείς) και δεύτερη χορηγήθηκε placebo (275 ασθενείς), ούτε οι γιατροί αλλά ούτε οι ασθενείς γνωρίζουν ποιοι ασθενείς ανήκουν σε ποιο γκρουπ.

Characteristic	Safinamide Group (n = 274)	Placebo Group (n = 275)	P Value ^a
Age, mean (SD), y	61.7 (9.0)	62.1 (8.9)	.55
Sex, No. (%)			
Male	171 (62.4)	163 (59.3)	.45
Female	103 (37.6)	112 (40.7)	
Race, No. (%)			
White	183 (66.8)	188 (68.4)	.35
Asian	88 (32.1)	85 (30.9)	
Other	3 (1.1)	2 (0.7)	
Region, No. (%)			
Western Europe	109 (39.8)	110 (40.0)	>.99
Asia-Pacific	84 (30.7)	84 (30.5)	
North America	51 (18.6)	51 (18.5)	
Eastern Europe	30 (10.9)	30 (10.9)	
Weight, mean (SD), kg	72.5 (16.4) ^b	71.0 (15.8) ^c	.21
Hoehn and Yahr stage, ^d mean (SD)	2.5 (0.6)	2.5 (0.6) ^c	.80
Levodopa dosage, mean (SD), mg/d	760.8 (445.9) ^e	792.3 (400.7) ^b	.39
UPDRS score, mean (SD)			
Part I	1.3 (1.3)	1.3 (1.5)	.89
Part II ^f	10.0 (5.6) ^g	10.4 (6.3) ^b	.36
Part III ^f	22.4 (11.8)	23.4 (12.9)	.38
Part IV	5.9 (2.9)	6.0 (2.9)	.96
CGI-S rating, No. (%)			
Healthy/not at all ill	0	0 ^b	.10
Borderline ill	7 (2.6)	4 (1.5) ^b	
Mildly ill	54 (19.7)	45 (16.5) ^b	
Moderately ill	162 (59.1)	160 (58.8) ^b	
Markedly ill	48 (17.5)	60 (22.1) ^b	
Severely ill	3 (1.1)	3 (1.1) ^b	
MMSE score, mean (SD)	28.7 (1.5)	28.6 (1.6)	.91
GRID-HAMD score, mean (SD)	4.7 (4.0)	5.0 (4.1)	.48

^a Πίνακας 5 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν 1 ταμπλέτα safinamide ή placebo των 50mg την ημέρα. Μετά από 14 μέρες η δόση αυξήθηκε στα 100mg την ημέρα άμα δεν είχαν εμφανίσει κάποια παρενέργεια. Η έρευνα διήρκεσε 24 εβδομάδες, και στο τέλος αυτής 245 άτομα από το πρώτο γκρουπ και 241 από το δεύτερο γκρουπ την ολοκλήρωσαν. Στο τέλος της έρευνας τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς του πρώτου γκρουπ έδειξαν βελτίωση στην ON time κατά 1.42 ώρες ενώ αυτοί του placebo κατά 0.57 ώρες χωρίς να έχει προκληθεί κάποιο σοβαρό πρόβλημα δυσκινήσις. Όσο αφορά το OFF time στους ασθενείς του πρώτου γκρουπ μειώθηκε κατά 1.56 ώρες ενώ στο placebo κατά 0.54 ώρες.

^a CGI-S Clinical Global Impression–Severity scale, GRID-HAMD - Hamilton Rating Scale of Depression. MMSE - Mini-Mental State Examination, UPDRS - Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

	Safinamide Group, Mean (SD) (n = 274)			Placebo Group, Mean (SD) (n = 275)			LS Mean Difference in Change (95% CI) ^a	P Value ^a
Outcome	Baseline	Week 24	Change	Baseline	Week 24	Change		
Primary Outcome								
"On" time without troublesome dyskinesia, ^b h/d	9.30 (2.41)	10.73 (2.75)	+1.42 (2.80)	9.06 (2.50)	9.63 (2.77)	+0.57 (2.47)	+0.96 (+0.56 to +1.37)	<.001
Key Secondary Outcomes								
"Off" time, ^b h/d	5.34 (1.97)	3.77 (2.56)	-1.56 (2.35)	5.38 (2.01)	4.84 (2.59)	-0.54 (2.21)	-1.03 (-1.40 to -0.67)	<.001
UPDRS Part III score ^c	22.26 (11.66)	18.83 (10.87)	-3.43 (7.72)	23.05 (12.65)	21.22 (11.78)	-1.83 (8.23)	-1.82 (-3.01 to -0.62)	.003
UPDRS Part II score ^c	9.97 (5.53)	8.90 (5.44)	-1.07 (3.63)	10.43 (6.29)	9.68 (5.94)	-0.75 (3.95)	-0.43 (-1.02 to +0.16)	.15
Patients with improvement on CGI-C, % ^d	NA	57.7	NA	NA	41.8	NA	1.92 (1.36 to 2.70) ^e	<.001 ^{e,f}
PDQ-39 score	27.47 (14.61)	24.31 (13.73)	-3.17 (10.86)	26.94 (14.83)	26.26 (14.92)	-0.68 (10.51)	-2.33 (-3.98 to -0.68)	.006 ^e
Other Secondary Outcomes								
CGI-C rating	NA	3.31 (1.10)	NA	NA	3.76 (1.02)	NA	-0.44 (-0.62 to -0.27) ^f	<.001 ^{e,g}
CGI-S rating	3.95 (0.72)	3.75 (0.79)	-0.20 (0.69)	4.05 (0.70)	3.94 (0.72)	-0.11 (0.67)	-0.13 (-0.24 to -0.03)	.01 ^e
Off time after the morning levodopa dose, h/d	0.83 (0.57)	0.57 (0.56)	-0.26 (0.59)	0.86 (0.65)	0.76 (0.71)	-0.09 (0.79)	-0.18 (-0.28 to -0.09)	<.001 ^e
DRS score	2.79 (3.50)	2.67 (2.99)	-0.11 (2.86)	2.57 (3.08)	2.33 (2.69)	-0.24 (2.50)	+0.23 (-0.14 to +0.60)	.22 ^e
Change in levodopa dose, %	NA	NA	-1.11 (11.43)	NA	NA	+0.78 (6.45)	-1.89 (-3.44 to -0.33)	.02 ^e
PGI-C rating	NA	3.28 (1.10)	NA	NA	3.67 (1.01)	NA	-0.40 (-0.57 to -0.22) ^f	<.001 ^{e,g}
UPDRS Part IV items 32-34 score	1.89 (1.98)	1.99 (2.08)	+0.10 (1.79)	1.89 (1.99)	1.74 (1.81)	-0.15 (1.38)	+0.26 (+0.02 to +0.50)	.04 ^e
UPDRS Part IV items 32-35 score	2.18 (2.12)	2.27 (2.17)	+0.08 (1.86)	2.24 (2.12)	2.04 (1.95)	-0.20 (1.47)	+0.26 (+0.01 to +0.52)	.04 ^e
EQ-5D index score	0.68 (0.18)	0.71 (0.18)	+0.03 (0.19)	0.67 (0.20)	0.65 (0.21)	-0.03 (0.19)	+0.06 (+0.03 to +0.09)	<.001 ^e

Πίνακας 6 Αποτελέσματα έρευνας

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η safinamide είναι ένα αποτελεσματικό συμπλήρωμα σε μια αγωγή με levodopa καθώς αυξάνει τόσο την ON time ενώ μειώνει το OFF time.

[4] Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations A Randomized Clinical Trial

Andrew J. Lees, Joaquim Ferreira, Olivier Rascol, Werner Poewe, José-Francisco Rocha, Michelle McCrory, Patricio Soares-da-Silva, 2017

Σκοπός αυτής της έρευνας [4] είναι η αξιολόγηση της opicapone, ενός αναστολέα COMT, σαν συμπλήρωμα της αγωγής με levodopa σε ασθενείς με Parkinson. Αυτή η έρευνα ήταν μια double-blind έρευνα με τους ασθενείς είτε να λαμβάνουν μια αγωγή με 25mg, 50mg opicapone είτε placebo η οποία διήρκεσε 15 εβδομάδες. Μετά το πέρας των 15 εβδομάδων ακολούθησε ένας χρόνος open-label δοκιμών που όλοι οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με opicapone. Στην αρχική κλινική δοκιμή συμμετείχαν 427 ασθενείς (258 εκ των οποίων άντρες και 169 γυναίκες). Από αυτούς του 427 οι 135 μπήκαν στο γκρουπ με το placebo, οι 125 στο γκρουπ με τα 25mg opicapone και οι υπόλοιποι 147 στο γκρουπ με τα 50mg opicapone.

Parameter	Treatment Group, Mean (SD)		
	Placebo (n = 135)	Opicapone Dosage	
		25 mg/d (n = 125)	50 mg/d (n = 147)
Male, No. (%)	71 (52.6)	82 (65.6)	89 (60.5)
Age, y	61.5 (8.9)	62.5 (8.5)	65.5 (8.4)
Race/ethnicity, No. (%)			
White ^a	89 (65.9)	90 (72.0)	115 (78.2)
Asian	42 (31.1)	29 (23.2)	31 (21.1)
Other	3 (2.2)	6 (4.8)	1 (0.7)
Time since PD diagnosis, y	7.7 (3.7)	8.5 (4.4)	8.2 (4.5)
Time since levodopa therapy initiation, y	6.8 (3.6)	7.2 (4.3)	7.1 (4.7)
Time since onset of wearing off, y	3.0 (2.3)	3.2 (2.8)	3.2 (3.3)
Modified Hoehn-Yahr stage (on) ^b	2.4 (0.6)	2.3 (0.7)	2.4 (0.5)
Total UPDRS score ^c	31.5 (17.0)	30.8 (16.9)	31.7 (17.6)
UPDRS Part III (motor) score ^d	22.5 (12.0)	21.5 (12.0)	22.5 (12.3)
Off-time			
Absolute time, h	6.1 (2.3)	6.2 (2.2)	6.3 (2.2)
Total awake time, %	37.5 (13.8)	38.8 (13.2)	38.9 (12.8)
On-time without or with nontroublesome dyskinesia			
Absolute time, h	9.6 (2.4)	9.2 (2.3)	9.4 (2.2)
Total awake time, %	59.0 (14.5)	57.4 (12.9)	57.9 (13.0)
On-time with troublesome dyskinesia			
Absolute time, h	0.6 (1.4)	0.6 (1.3)	0.5 (1.2)
Total awake time, %	3.5 (8.7)	3.8 (8.5)	3.2 (7.2)
Presence of dyskinesia, No. (%)	72 (53.3)	65 (52.0)	80 (54.4)
Levodopa dosage, mg/d	714 (338)	806 (398)	700 (312)
DDCI used with levodopa, No. (%) ^e			
Carbidopa	83 (61.5)	87 (69.6)	91 (61.9)
Benserazide	60 (44.4)	43 (34.4)	65 (44.2)
Adjunct medications, No. (%) ^f			
Dopamine agonist	98 (72.6)	83 (66.4)	102 (69.4)
Monoamine oxidase type B inhibitor	26 (19.3)	23 (18.4)	32 (21.8)
Anticholinergic	13 (9.6)	20 (16.0)	14 (9.5)
Amantadine	29 (21.5)	29 (23.2)	28 (19.0)

⁶ Πίνακας 7 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα αποτελέσματα της double-blind έρευνας έδειξαν ότι οι ασθενείς και στα τρία γκρουπ σημείωσαν μείωση στη OFF time. Οι ασθενείς με placebo την μείωσαν κατά 64.5 λεπτά, οι ασθενείς που λαμβάνανε 25mg opicapone μείωσαν κατά 101.7 λεπτά ενώ οι ασθενείς με τα 50mg σημείωσαν μείωση 118.8 λεπτών. Η διαφορά ανάμεσα στο placebo και τα 50mg ήταν σημαντική με 54.3 λεπτά παραπάνω μείωσης του OFF time ενώ τα 37.2 λεπτά διαφοράς του γκρουπ των 25mg σε σχέση με το placebo δεν θεωρήθηκαν στατικά σημαντικά.

⁶ DDCI – dopa decarboxylase inhibitor, UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Variable	Treatment Group		
	Placebo (n = 135)	Opicapone Dosage	
		25 mg/d (n = 125)	50 mg/d (n = 147)
Key Secondary End Points in Hierarchical Order			
Responder rate of off-time reduction of ≥ 1 h at end of double-blind phase			
No. (%)	68 (50.4)	78 (62.4)	97 (66.0)
OR (95% CI)	NA	1.7 (1.0 to 2.8)	1.9 (1.2 to 3.1)
P value vs placebo	NA	.04	.009
Responder rate of on-time increase of ≥ 1 h at end of double-blind phase			
No. (%)	61 (45.2)	79 (63.2)	91 (61.9)
OR (95% CI)	NA	2.1 (1.3 to 3.4)	2.0 (1.2 to 3.2)
P value vs placebo	NA	.004	.006
Change from baseline to end of double-blind phase in UPDRS Part III scores			
LS, mean (SE)	-2.1 (0.5)	-2.9 (0.5)	-2.0 (0.5)
Treatment effect vs placebo (95% CI)	NA	-0.8 (-2.3 to 0.6)	1.6 (-1.2 to 1.5)
P value	NA	.26	.82
Change from baseline to end of double-blind phase in absolute total on-time, min ^a			
LS, mean (SE)	58.7 (14.2)	104.1 (14.7)	111.3 (13.7)
Treatment effect vs placebo (95% CI)	NA	45.4 (7.1 to 83.8)	52.6 (15.8 to 89.3)
P value	NA	.02	.005
Change from baseline to end of double-blind phase in off-time, % ^b			
LS, mean (SD)	-6.7 (1.4)	-11.0 (1.5)	-12.1 (1.4)
Treatment effect vs placebo (95% CI)	NA	-4.3 (-8.2 to -0.4)	-5.5 (-9.2 to -1.7)
P value	NA	.03	.004

Πίνακας 8 Αποτελέσματα double-blind

Το πρώτο μέρος της έρευνας το ολοκλήρωσαν 376 ασθενείς, ενώ από αυτούς οι 367 συμμετείχαν στο επόμενο στάδιο, το open-label, όπου όλοι οι ασθενείς χορηγήθηκαν opicapone. Οι αριθμοί για την μείωση του OFF time διατηρήθηκαν και τον ένα χρόνο της open-label δοκιμής, με μείωση 126.3 λεπτά την ημέρα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορηγία 50mg opicapone την ημέρα μειώνει το OFF time των ασθενών χωρίς να χρειαστεί να ανέβει η δόση της levodopa.

[5] Association between DRD2 and DRD3 gene polymorphisms and gastrointestinal symptoms induced by levodopa therapy in Parkinson's disease, M Rieck, AF Schumacher-Schuh, V Altmann, SM Callegari-Jacques, CRM Rieder and MH Hutz, 2016

Σκοπός αυτής της έρευνας [5] είναι εξερεύνηση της σχέσης μεταξύ των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 (DRD2) και υποδοχέα ντοπαμίνης D3 (DRD3) με γαστρεντερικά συμπτώματα που μπορεί να προκαλεί η levodopa σε ασθενείς με Parkinson. Πιο συγκεκριμένα η έρευνα αυτή εστιάζει στους πολυμορφισμούς rs1799732 και rs6280 για τα DRD2 και DRD3 αντίστοιχα. Σε αυτή την κλινική δοκιμή συμμετείχαν 217 ασθενείς από την Βραζιλία, οι οποίοι εξετάστηκαν για το είδος του πολυμορφισμού που έχουν καθώς επίσης άμα έχουν εκδηλώσει κάποιο γαστρεντερικό σύμπτωμα μετά από ένα τουλάχιστον χρόνο χρήσης levodopa.

Characteristics	All PD patients	GI symptoms		DRD2 rs1799732		DRD3 rs6280	
		Present	Absent	Ins/Ins	Ins/Del+Del/Del	Ser/Ser	Ser/Gly+Gly/Gly
Number of patients	217 (100%)	56 (25.80%)	161 (74.20%)	167 (76.96%)	50 (23.04%)	79 (36.40%)	138 (63.60%)
Gender, males	114 (52.53%) ^b	23 (41.07%)	91 (56.52%)	88 (52.70%)	26 (52.00%)	40 (50.63%)	74 (53.62%)
Ethnic group, European descent	188 (86.64%) ^c	47 (83.93%)	141 (87.58%)	150 (89.82%)	37 (74.00%)	68 (86.08%)	119 (86.23%)
Age (years)	66.74 ± 10.70	65.16 ± 10.54	67.28 ± 10.74	66.38 ± 10.63	68.34 ± 10.65	67.13 ± 10.30	66.49 ± 10.99
Age at onset (years)	57.94 ± 11.48	57.20 ± 11.22	58.20 ± 11.59	57.50 ± 11.34	59.80 ± 11.67	59.54 ± 11.09	57.51 ± 11.71
Disease duration (years)	8.80 ± 5.07	7.96 ± 4.99	9.09 ± 5.09	8.88 ± 5.13	8.54 ± 4.99	8.58 ± 5.32	8.97 ± 4.92
Levodopa equivalent daily dose (mg per day)	836.55 ± 411.51 ^{ab}	744.17 ± 326.00	868.48 ± 433.52	853.35 ± 429.54	784.69 ± 346.77	784.17 ± 400.38	868.98 ± 416.52
Duration of levodopa therapy (years)	6.74 ± 4.75 ^b	5.71 ± 4.30	7.10 ± 4.86	6.84 ± 4.81	6.39 ± 4.64	6.28 ± 4.85	7.04 ± 4.69
Patients using dopamine agonists	44 (20.28%)	12 (21.43%)	32 (19.88%)	35 (20.96%)	9 (18.00%)	12 (15.19%)	32 (23.19%)

Πίνακας 9 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Από τους 217 ασθενείς που εξετάστηκαν μόνο οι 56 (25.8%) δήλωσε κάποιο γαστρεντερικό σύμπτωμα. Από αναλύσεις βγήκε ότι ο πολυμορφισμός rs1799732 του DRD2 και ο πολυμορφισμός rs6280 του DRD3 σχετιζόταν με επιπολασμό των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα για το DRD2 το γονότυπο Ins/Ins και για το DRD3 το γονότυπο Ser/Ser ήταν αυτά τα οποία σχετίζονται με τα συμπτώματα. Τα δύο γονότυπα συμπεριλήφθηκαν σε ένα παλινδρομικό μοντέλο Poisson και φάνηκε ότι και τα δύο γονότυπα σχετιζόταν με γαστρεντερικά συμπτώματα ανεξάρτητα από το άλλο.

[6] Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves “off” time in a randomized trial, Claudia Trenkwalder, Mikko Kuoppamäki, Mikko Vahteristo, Thomas Müller, and Juha Ellmen, 2019

Αυτή η εργασία [6] ερευνά κατά πόσο μια αγωγή με 65 ή 105 mg carbidopa σε συνδυασμό levodopa και entacapone μπορεί να βελτιώσει το OFF time σε σχέση με μια αγωγή με 4/1 levodopa/carbidopa και 200 mg entacapone (LCE). Η έρευνα ήταν μια double-blind, double-dummy, active-controlled στην οποία συμμετείχαν 117 ασθενείς. Η έρευνα αποτελούταν από μια περίοδο ελέγχου, 3 περιόδους αγωγής η οποίες διαρκούσαν 4 βδομάδες η καθεμία, και μία περίοδο μετά το τέλος των αγωγών. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να ακολουθήσουν μια αγωγή με 200mg entacapone, 65mg carbidopa και είτε 75,100,125,150mg levodopa (ODM-101/65), 200mg entacapone, 105mg carbidopa και είτε 75,100,125,150mg levodopa (ODM-101/105), είτε ακολούθησαν τον συνδυασμό LCE. Η ποσότητα levodopa που θα λάμβανε κάθε ασθενείς εξαρτιόταν από τις δόσεις που έπαιρνε πριν την έναρξη της έρευνας.

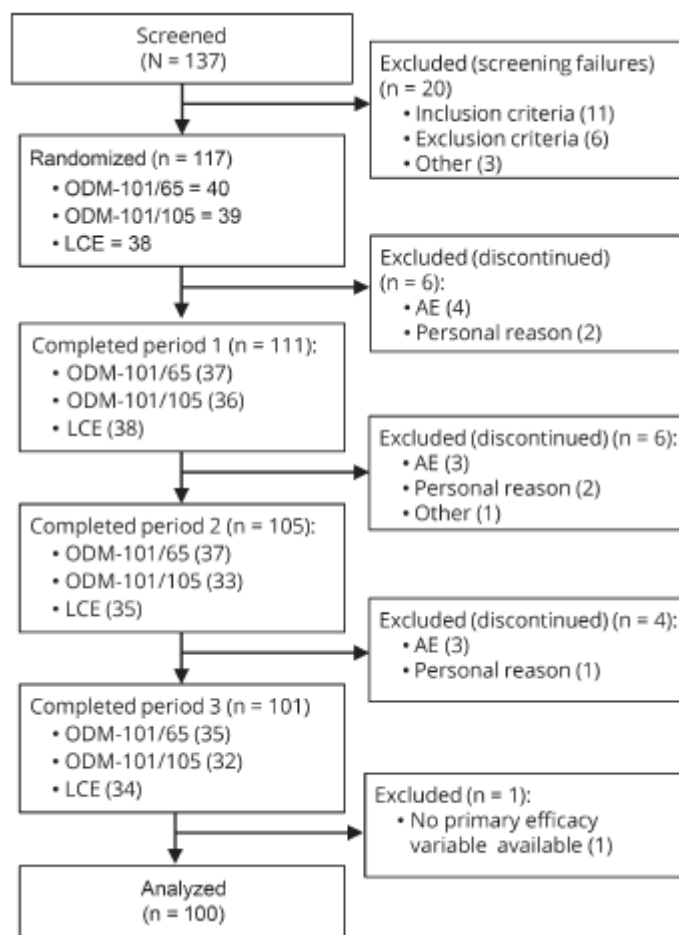


Figure 6 Διαχωρισμός ασθενών

Για τους ασθενείς που λαμβάνανε 65mg carbidopa το OFF time μειώθηκε κατά 1.53 ώρες, για τους ασθενείς με 105mg μειώθηκε 1.57 ώρες ενώ για τους ασθενείς με LCE μειώθηκε μόλις 0.91 ώρες. Επίσης αύξηση σημειώθηκε στο ON time, χωρίς να

παρουσιαστεί κάποιο πρόβλημα δυσκινησίας, κατά 1.54 ώρες για το πρώτο γκρουπ, 1.38 ώρες για το δεύτερο και μόλις 0.69 ώρες για το τρίτο. Οι ασθενείς επίσης εξετάστηκαν και για το γονότυπο Val158Met για το ένζυμο COMT έτσι ώστε να γίνει σύγκριση του OFF time και με βάση το γονότυπο αυτό.

Treatment	Genotype	"Off" time change, h	95% Confidence interval	p Value
"Off" time change from baseline by genotype and by treatment				
ODM-101/65	Met/Met	-1.316	(-2.592 to -0.041)	0.043
	Val/Met	-1.980	(-2.990 to -0.971)	0.000
	Val/Val	-0.843	(-1.960 to 0.273)	0.138
ODM-101/105	Met/Met	-1.123	(-2.387 to 0.141)	0.081
	Val/Met	-1.944	(-2.940 to -0.948)	0.000
	Val/Val	-1.149	(-2.246 to -0.051)	0.040
LCE	Met/Met	-1.038	(-2.275 to 0.198)	0.099
	Val/Met	-1.110	(-2.074 to -0.146)	0.024
	Val/Val	0.209	(-0.798 to 1.217)	0.682
Comparison	Genotype and patients, n (%)	Estimate	95% Confidence interval	p Value
"Off" time change from baseline, difference between treatments by genotype				
ODM-101/65-LCE	Met/Met, 18 (23.68)	-0.278	(-1.594 to 1.038)	0.677
ODM-101/105-LCE		-0.085	(-1.391 to 1.222)	0.898
ODM-101/65-LCE	Val/Met, 31 (40.79)	-0.870	(-1.897 to 0.156)	0.096
ODM-101/105-LCE		-0.834	(-1.870 to 0.203)	0.114
ODM-101/65-LCE	Val/Val, 27 (35.53)	-1.053	(-2.182 to 0.077)	0.068
ODM-101/105-LCE		-1.358	(-2.467 to -0.249)	0.017

Πίνακας 10 Ανάλυση Off time με βάση το γονότυπο Val158Met

Μεγάλη διαφορά διαπιστώθηκε στους ασθενείς που είχαν τα γονότυπα Val/Met, Val/Val καθώς το OFF time μειώθηκε πολύ περισσότερο σε ασθενείς με τις αγωγές ODM-101 από ότι με την LCE. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι αγωγές ODM-101 μπορούν να είναι αποτελεσματικές για την μείωση του OFF time και την αύξηση του ON time, ειδικά για τους ασθενείς με τα γονότυπα Val/Met, Val/Val στο COMT.

[7] Longer Duration of MAO-B Inhibitor Exposure is Associated with Less Clinical Decline in Parkinson's Disease: An Analysis of NET-PD LS1

Robert A. Hausera, Ruosha Li, Adriana P´erez, Xuehan Ren, Dan Weintrau, Jordan Elm, John L. Goudreau, John C. Morgan, John Y. Fang, Michael J. Aminoff, Chadwick W. Christine, Rohit Dhall, Chizoba C. Umeh, James T. Boyd, Natividad Stover, Maureen Leehey, Richard M. Zweig, Anthony P. Nicholas, Ivan Bodis-Wollner, Allison Willis, Karl Kieburtz, Barbara C. Tilley, 2016

Αυτή η έρευνα [7] αποτελεί ανάλυση δεδομένων της κλινικής δοκιμής NET-PD LS1 η οποία πραγματοποιήθηκε το 2012. Η NET-PD LS1 ήταν μια double blind, placebo-controlled δοκιμή η οποία είχε σκοπό να μελετήσει κατά πόσο 10mg κρεατίνης την ημέρα μπορεί να καθυστερήσει την μείωση των γνωστικών λειτουργιών. Σε αυτή την post-hoc ανάλυση οι ερευνητές προσπαθούν να εξετάσουν άμα αναστολείς MAO-B (selegiline, rasagiline, safinamide) καθυστερούν την γνωστική παρακμή. Στην έρευνα που διήρκεσε 6 χρόνια, οι ασθενείς εξετάζονταν κάθε 12 μήνες και στην εξέταση τους δηλώνανε ότι φαρμακευτικές αγωγές ακολουθούσαν το προηγούμενο διάστημα. Έτσι οι αναλυτές μπορούσαν να αντλήσουν αποτελέσματα για τους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνανε αναστολείς MAO-B. Στην έρευνα συμμετείχαν 1616 ασθενείς από τους οποίους οι 784 λαμβάνανε κάποιον αναστολέα MAO-B για τουλάχιστον ένα χρόνο.

	Overall N = 1616	Received an MAO-B Inhibitor ^κ N = 784 (48.5%)	Did not receive an MAO-B inhibitor ^κ N = 832 (51.5%)
Age (yr), mean(std)	61.7 (9.4)	59.6 (9.1)	63.7 (9.4)
Male, freq (%)	1039 (64%)	489 (62%)	550 (66%)
Non-Hispanic White, freq (%)	1467 (91%)	700 (89%)	767 (92%)
Education: Bachelor's degree or higher, freq (%)	959 (59%)	502 (64%)	457 (55%)
BMI = kg/m ²	N = 1610	N = 781	N = 829
mean(std)	27.9 (7.0)	27.7 (6.9)	28.0 (7.1)
Yrs since PD symptom onset, mean (std)	3.3 (2.2)	3.3 (2.2)	3.2 (2.2)
Yrs since PD Diagnosis, mean (std)	1.6 (1.1)	1.6 (1.1)	1.5 (1.1)
BDI total Score	N = 1611	N = 782	N = 829
mean (std)	6.7 (5.4)	6.4 (5.0)	7.0 (5.7)
UPDRS Total Score	N = 1607	N = 780	N = 827
mean (std)	25.9 (11.2)	25.0 (10.8)	26.8 (11.4)
UPDRS Motor + ADL* score	N = 1607	N = 780	N = 827
mean (std)	24.6 (10.8)	23.9 (10.4)	25.3 (11.0)
UPDRS Mentation, Behavior and Mood subscore, mean (std)	1.3 (1.4)	1.1 (1.2)	1.4 (1.5)
Total Functional Capacity	N = 1615	N = 783	N = 832
mean (std)	12.1 (1.4)	12.1 (1.4)	12.1 (1.4)
EQ-5D, mean (std)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)
SCOPA-COG*	N = 1608	N = 783	N = 825
mean(std)	30.4 (5.3)	31.0 (5.2)	29.9 (5.4)
Ambulatory Capacity, mean (std)	1.7 (1.5)	1.6 (1.3)	1.8 (1.7)
Symbol Digit Total, mean (std)	44.7 (11.5)	46.1 (11.3)	43.3 (11.6)
Modified Rankin, freq (%)			
0—no symptoms	16 (1%)	7 (1%)	9 (1%)
1—no significant disability despite symptoms	1262 (78%)	615 (78%)	647 (78%)
2—slight disability	315 (19%)	153 (20%)	162 (19%)
3—moderate disability	23 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
Schwab England ADL, mean (std)	91.3 (6.2)	91.4 (5.8)	91.2 (6.6)
PDQ-39 Summary Index, mean (std)	12.9 (10.3)	12.3 (9.7)	13.5 (10.8)
Total daily LEDD*, mg	N = 1614	N = 784	N = 830
mean(std)	379.2 (243.4)	378.4 (231.6)	380.0 (254.1)

⁷Πίνακας 11 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της έρευνας

Από τους 784 ασθενείς, οι 586 λάβανε rasagiline, οι 135 selegiline, και οι 61 λάβανε και rasagiline και selegiline. Τα αποτελέσματα αυτής της post-hoc ανάλυσης έδειξαν ότι η χρήση αναστολέων MAO-B μειώνει την ταχύτητα της γνωστικής παρακμής. Τα Global outcome measures αυτής της εργασίας είναι πέντε και είναι τα εξής: ADL, PDQ-39, AC, SDM, mRS⁸ και οι ασθενείς που έλαβαν κάποιο αναστολέα MAO-B σημείωσαν θετικότερα αποτελέσματα σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς σε τέσσερεις από τις πέντε κατηγορίες του GO, ενώ σημαντική βελτίωση σημειώθηκε σε τρεις από τις πέντε κατηγορίες.

⁷ ADL: activities of daily living, SCOPA-COG: scales for outcomes in Parkinson disease-cognition, LEDD: levodopa equivalent daily dose, UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

⁸ ADL: Activities of daily living, PDQ-39: 39 item Parkinson's Disease Questionnaire AC: Ambulatory Capacity scale, SDM: Symbol Digit Modalities, mRS: Modified Ranking scale.

Outcome	Coefficient of MAO-B Inhibitor exposure (yr)*	SE	p-value	**Yearly change in participants who did not receive an MAO-B inhibitor	***Relative benefit associated with MAO-B inhibitor exposure
GO Components					
Change in ADL	-0.36	0.10	<0.001	2.08	17%
Change in PDQ-39	-0.15	0.12	0.20	2.03	7%
Change in AC	-0.11	0.02	<0.001	0.45	24%
Change in SDM	0.02	0.11	0.84	1.16	-2%
Rankin, ≥ 2 vs. 0-1	-0.10	0.03	0.002	7.5%	19%
Change in total LEDD	-15.6	3.9	<0.001	87.0	18%

Πίνακας 12 Σύγκριση αποτελεσμάτων ασθενών

Σημαντικές αλλαγές σημειώθηκαν στο ADL, PDQ-39, mRS ενώ σημαντική θεωρείται η μικρότερη αύξηση στα ποσοστά LEDD⁹. Τα αποτελέσματα αυτής της post-hoc ανάλυσης δείχνουν, ότι παρόλο που η έρευνα αυτή δεν σχεδιάστηκε με σκοπό την αποτελεσματικότητα των αναστολέων MAO-B, οι συγκεκριμένοι αναστολείς καθυστερούν την γνωστική παρακμή.

⁹ LEDD: Levodopa equivalent daily dosage.

[8] Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan, Nobutaka Hattori, Atsushi Takeda, Shinichi Takeda, Akira Nishimura, Tadayuki Kitagawa, Hideki Mochizuki, Masahiro Nagai, Ryosuke Takahashi, 2018

Σκοπός αυτής της έρευνας [8] είναι εξέταση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μιας μονοθεραπείας με 1mg/ημέρα rasigiline, ενός αναστολέα MAO-B, σε ασθενείς με Parkinson. Αυτή ήταν μία double-blind κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς από 30 χρονών και άνω. Στην έρευνα συμμετείχαν 244 Ιάπωνες ασθενείς, από τους οποίους οι 126 τοποθετήθηκαν στο γκρουπ που θα λάμβανε το placebo, ενώ οι υπόλοιποι 118 μπήκαν στο γκρουπ με τη rasigiline.

	Placebo n = 126	Rasagiline n = 118
Age, years, mean (SD)	65.4 (8.81)	67.4 (8.96)
≥ 65 years, n (%)	79 (62.7)	79 (66.9)
Female, n (%)	72 (57.1)	65 (55.1)
Duration of Parkinson's disease, years; mean (SD)	1.56 (1.24)	1.97 (1.97)
Modified Hoehn & Yahr stage, mean (SD)	2.15 (0.62)	2.18 (0.63)
MDS-UPDRS Part II + Part III total score, mean (SD) ^a	33.8 (14.43)	34.4 (16.95)
MDS-UPDRS Part I total score, mean (SD) ^a	5.7 (3.58)	5.5 (3.83)
MDS-UPDRS Part II total score, mean (SD) ^a	7.0 (4.64)	7.2 (5.47)
MDS-UPDRS Part III total score, mean (SD) ^a	26.8 (11.59)	27.2 (13.80)
MDS-UPDRS tremor score, mean (SD) ^a	5.8 (4.64)	5.7 (4.52)
MDS-UPDRS bradykinesia score, mean (SD) ^a	11.6 (5.92)	12.3 (7.06)
MDS-UPDRS rigidity score, mean (SD) ^a	6.2 (3.33)	5.9 (3.34)
PDQ-39 summary index, mean (SD) ^a	11.98 (11.52)	10.50 (10.04)
Levodopa use before the start of the study, n (%) ^b	16 (12.70)	15 (12.82)
Dopamine agonist before the start of the study, n (%) ^b	1 (0.79)	1 (0.85)

¹⁰Πίνακας 13 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η έρευνα διήρκεσε 26 εβδομάδες και οι ασθενείς εξετάστηκαν την εβδομάδα 6,10,14,20 και 26. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των εβδομάδων 6 και 26 το γκρουπ με την rasigiline σημείωσε σημαντική μείωση στο MDS-UPDRS Part II+Part III, ενώ παρόμοια μείωση βρέθηκε στο MDS-UPDRS Part III. Μεταξύ των εβδομάδων 6 και 26 το γκρουπ με το placebo έδειξε άνοδο στο MDS-UPDRS Part II ενώ το γκρουπ με την rasigiline παρέμεινε σταθερό. Για το MDS – UPDRS Part I τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν παρόμοια με το γκρουπ της rasagiline να έχει μικρότερη αύξηση.

	LS mean (SE)	Two-sided 95% CI	Difference between treatment groups (rasagiline-placebo)	Two-sided 95% CI	P value
MDS-UPDRS Part II + Part III					
Placebo	1.87 (0.752)	0.385, 3.347	–	–	–
Rasagiline	– 4.52 (0.784)	– 6.068, – 2.980	– 6.39	– 8.530, – 4.250	< 0.0001
MDS-UPDRS Part III					
Placebo	– 0.48 (0.639)	– 1.741, 0.775	–	–	–
Rasagiline	– 4.47 (0.666)	– 5.777, – 3.154	– 3.98	– 5.800, – 2.165	< 0.0001
MDS-UPDRS Part II					
Placebo	2.32 (0.335)	1.661, 2.983	–	–	–
Rasagiline	0.13 (0.350)	– 0.555, 0.822	– 2.19	– 3.143, – 1.235	< 0.0001
MDS-UPDRS Part I					
Placebo	0.98 (0.247)	0.496, 1.470	–	–	–
Rasagiline	0.18 (0.257)	– 0.324, 0.687	– 0.80	– 1.504, – 0.099	0.0255
MDS-UPDRS tremor score					
Placebo	0.02 (0.223)	– 0.425, 0.455	–	–	–
Rasagiline	– 1.20 (0.232)	– 1.654, – 0.741	– 1.21	– 1.846, – 0.578	0.0002
MDS-UPDRS bradykinesia score					
Placebo	– 0.14 (0.344)	– 0.819, 0.535	–	–	–
Rasagiline	– 1.69 (0.358)	– 2.395, – 0.983	– 1.55	– 2.525, – 0.569	0.0021
MDS-UPDRS rigidity score					
Placebo	– 0.21 (0.166)	– 0.534, 0.121	–	–	–
Rasagiline	– 1.00 (0.173)	– 1.343, – 0.660	– 0.80	– 1.269, – 0.322	0.0011

Πίνακας 14 Αλλαγές στο MDS-UPDRS

¹⁰ MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39.

Όσο αφορά το PDQ-39 οι διαφορές που σημειώθηκαν μεταξύ των δύο γκρουπ δεν ήταν στατιστικά σημαντικές αλλά οι ασθενείς με rasagiline σημείωσαν θετικότερα αποτελέσματα σε όλες τις κατηγορίες.

	Placebo LS mean (SE)	Rasagiline	Difference between treatment groups (rasagiline-placebo)	Two-sided 95% CI	P value
PDQ-39 summary index	2.84 (0.699)	1.24 (0.723)	-1.60	-3.586, 0.381	0.1128
Domain scores					
Mobility	4.05 (1.182)	1.64 (1.222)	-2.41	-5.763, 0.936	0.1571
Activities of daily living	5.66 (1.155)	0.98 (1.195)	-4.68	-7.950, -1.401	0.0053
Emotional well-being	3.59 (1.044)	-0.11 (1.080)	-3.70	-6.669, -0.724	0.0150
Stigma	1.21 (0.980)	0.06 (1.014)	-1.16	-3.946, 1.633	0.4149
Social support	2.01 (0.769)	1.11 (0.795)	-0.90	-3.075, 1.282	0.4184
Cognition	2.47 (0.900)	2.14 (0.931)	-0.33	-2.884, 2.222	0.7987
Communication	1.92 (0.992)	0.77 (1.026)	-1.15	-3.963, 1.667	0.4225
Bodily discomfort	2.75 (1.345)	2.28 (1.391)	-0.47	-4.284, 3.348	0.8093

Πίνακας 15 Αλλαγές στο PDQ-39

Όσο αφορά την ασφάλεια, οι παρενέργειες ήταν λιγότερες στο γκρουπ με το placebo (52%) σε σχέση με την rasagiline (62.4%). Στο γκρουπ του placebo οι 27.8% των παρενεργειών που προέκυψαν οφείλονται στο φάρμακο, ενώ στο άλλο γκρουπ 39.3%. Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (15%). Οι περισσότερες παρενέργειες που προέκυψαν ήταν ήπιες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση 1mg rasagiline την ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην μείωση των συμπτωμάτων του Parkinson σε Ιάπωνες ασθενείς.

[9] Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter study, Nobutaka Hattori, Atsushi Takeda, Shinichi Takeda, Akira Nishimura, Masafumi Kato, Hideki Mochizuki, Masahiro Nagai, Ryosuke Takahashi, 2018

Αυτή η εργασία [9] έχει σκοπό να μελετήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της rasagiline σαν συμπλήρωμα μιας αγωγής με levodopa σε ασθενείς με Parkinson. Αυτή ήταν μια double-blind δοκιμή στην οποία ασθενείς θα χωριζόταν σε 3 γκρουπ, το πρώτο γκρουπ θα λάμβανε levodopa και 0.5mg rasagiline, το δεύτερο levodopa και 1mg rasagiline, και το τελευταίο γκρουπ θα λάμβανε levodopa και placebo. Στην έρευνα συμμετείχαν 404 ασθενείς, 141 λάβανε αγωγή με placebo, 134 0.5mg rasagiline και οι υπόλοιποι 129 1mg rasagiline.

	Rasagiline		
	Placebo (n = 141)	0.5 mg/day (n = 134)	1 mg/day (n = 129)
Age, years; mean (SD)	66.3 (7.62)	66.1 (8.74)	65.8 (8.48)
Age ≥65 years, n (%)	93 (66.0)	86 (64.2)	80 (62.0)
Male gender, n (%)	53 (37.6)	58 (43.3)	46 (35.7)
Duration of PD, years; mean (SD)	8.90 (4.465)	8.53 (4.774)	9.49 (4.992)
Duration of PD ≥10 years, n (%)	48 (34.0)	42 (31.3)	56 (43.4)
MDS-UPDRS Part I total score, mean (SD) ^a	8.7 (4.74)	9.0 (4.91)	9.3 (4.82)
MDS-UPDRS Part II total score, mean (SD) ^a	13.0 (7.29)	13.7 (6.65)	14.1 (7.23)
MDS-UPDRS Part III total score (ON state), mean (SD) ^a	26.8 (13.99)	28.7 (13.28)	27.5 (13.09)
MDS-UPDRS Part IV total score, mean (SD) ^a	6.4 (2.66)	6.4 (2.55)	6.7 (2.52)
PDQ-39 summary index, mean (SD) ^a	19.97 (13.177)	20.94 (12.393)	22.39 (13.115)
Modified Hoehn & Yahr stage, mean (SD) ^a			
ON state	2.44 (0.608)	2.45 (0.542)	2.51 (0.566)
OFF state	3.22 (0.708)	3.25 (0.674)	3.30 (0.651)
Duration of wearing-off phenomenon, years; mean (SD)	2.94 (2.869)	2.89 (2.749)	3.27 (2.990)
Daily OFF-time, hours; mean (SD) ^a	6.05 (2.278)	6.33 (2.562)	6.12 (2.430)
Proportion of daily OFF-time, %; mean (SD) ^a	36.86 (13.373)	38.68 (14.278)	36.89 (13.490)
Duration of levodopa use, years; mean (SD)	6.49 (4.402)	5.94 (3.984)	7.17 (4.800)
Levodopa total daily dose, mg; mean (SD)	399.3 (141.03)	407.8 (134.15)	420.7 (166.42)
Levodopa frequency per day; mean (SD)	3.8 (1.07)	3.9 (1.32)	4.1 (1.38)
Concomitant therapy, n (%)			
COMT inhibitors	54 (38.3)	59 (44.0)	54 (41.9)
Dopamine agonists	122 (86.5)	106 (79.1)	114 (88.4)
Amantadine	23 (16.3)	26 (19.4)	33 (25.6)
Anticholinergics	12 (8.5)	13 (9.7)	13 (10.1)
Droxidopa	8 (5.7)	11 (8.2)	11 (8.5)
Istradefylline	33 (23.4)	24 (17.9)	35 (27.1)
Zonisamide	45 (31.9)	51 (38.1)	52 (40.3)

¹¹Πίνακας 16 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η έρευνα διήρκησε 26 εβδομάδες και 326 (80.7%) ασθενείς την ολοκλήρωσαν. Στα αποτελέσματα σημαντικές βελτιώσεις σημείωσαν οι ασθενείς που έλαβαν την rasagiline στο μέσο όρο OFF time με βελτίωση -0.6 ώρες και -0.84 ώρες σε σχέση με το placebo σε 0.5mg και 1mg αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές σημειώθηκαν επίσης στο MDS-UPDRS Part II και Part III, για το γκρουπ με τα 0.5mg οι διαφορές συγκριτικά με το placebo ήταν -1.27 και -1.74 αντίστοιχα, ενώ για το 1mg οι διαφορές ήταν -1.27 και -2.14 . Τέλος στατιστικά σημαντικές ήταν και οι διαφορές στο PDQ-39 με το γκρουπ των 0.5mg να είχε βελτίωση -2.51, ενώ για το γκρουπ με το 1mg -3.84.

¹¹ MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire

	LS mean (SE)	Two-sided 95% CI	Difference between treatment groups (rasagiline-placebo)	Two-sided 95% CI	P-value
Changes from baseline^a in daily OFF-time through the treatment period^b, hours (primary endpoint)					
Placebo	-0.51 (0.167)	-0.837, -0.182	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	-1.11 (0.174)	-1.448, -0.763	-0.60	-1.070, -0.122	0.0140
Rasagiline 1 mg	-1.35 (0.177)	-1.700, -1.004	-0.84	-1.320, -0.364	0.0006
Changes from baseline^a in daily OFF-time to week 26 (LOCF)^c, hours					
Placebo	-0.50 (0.207)	-0.911, -0.097	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	-0.99 (0.217)	-1.420, -0.568	-0.49	-1.080, 0.100	0.1031
Rasagiline 1 mg	-1.40 (0.220)	-1.831, -0.966	-0.90	-1.489, -0.301	0.0032
Changes from baseline^a in daily ON-time without troublesome dyskinesia through the treatment period^b, hours					
Placebo	0.36 (0.187)	-0.011, 0.725	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	0.90 (0.196)	0.519, 1.290	0.55	0.014, 1.081	0.0444
Rasagiline 1 mg	1.25 (0.199)	0.863, 1.646	0.90	0.360, 1.435	0.0011
Changes from baseline^a in daily ON-time with troublesome dyskinesia through the treatment period^b, hours					
Placebo	0.09 (0.081)	-0.068, 0.252	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	0.01 (0.085)	-0.154, 0.181	-0.08	-0.310, 0.153	0.5042
Rasagiline 1 mg	0.05 (0.086)	-0.116, 0.224	-0.04	-0.271, 0.195	0.7473
Changes from baseline in MDS-UPDRS Part II total score to week 26 (LOCF)					
Placebo	0.97 (0.408)	0.168, 1.771	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	-0.30 (0.421)	-1.123, 0.532	-1.27	-2.418, -0.113	0.0315
Rasagiline 1 mg	-0.30 (0.431)	-1.147, 0.548	-1.27	-2.437, -0.102	0.0332
Changes from baseline in MDS-UPDRS Part III total score (ON-time) to week 26 (LOCF)					
Placebo	-3.50 (0.605)	-4.692, -2.314	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	-5.24 (0.623)	-6.467, -4.018	-1.74	-3.449, -0.031	0.0460
Rasagiline 1 mg	-5.65 (0.637)	-6.899, -4.396	-2.14	-3.871, -0.419	0.0150
Changes from baseline in MDS-UPDRS Part I total score to week 26 (LOCF)					
Placebo	1.00 (0.331)	0.351, 1.654	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	1.01 (0.342)	0.335, 1.681	0.01	-0.931, 0.942	0.9906
Rasagiline 1 mg	0.94 (0.350)	0.252, 1.630	-0.06	-1.009, 0.888	0.8997
Changes from baseline in MDS-UPDRS Part IV total score to week 26 (LOCF)					
Placebo	-0.23 (0.183)	-0.588, 0.132	-	-	-
Rasagiline 0.5 mg	-0.80 (0.189)	-1.176, -0.434	-0.58	-1.093, -0.060	0.0289
Rasagiline 1 mg	-1.11 (0.193)	-1.490, -0.730	-0.88	-1.405, -0.358	0.0010

Πίνακας 17 Αλλαγές σε OFF time, ON time MDS-UPDRS score

Όσο αφορά την ασφάλεια της rasagiline παρενέργειες που οφείλονται στο φάρμακο εμφανίστηκαν σε 32.6% των ασθενών με το placebo, 44.4% στους ασθενείς με τα 0.5mg, και 51.2% στους ασθενείς με το 1mg. Οι περισσότερες παρενέργειες ήταν ήπιες ενώ σοβαρές παρενέργειες προέκυψαν σε 2.8%, 7.5% και 7.8% για placebo, 0.5mg, και 1mg αντίστοιχα. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα και η δυσκίνησία.

Επομένως η rasagiline μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματικό συμπλήρωμα σε μια αγωγή με levodopa καθώς μείωσε το OFF time και βελτίωσε τα συμπτώματα του Parkinson χωρίς να υπάρξει κάποιο θέμα υγείας.

[10] Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II/III study, Nobutaka Hattori, Yoshio Tsuboi, Akihiko Yamamoto, Yuji Sasagawa, Masahiro Nomoto, 2020

Σκοπός αυτής της εργασίας [10] είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της safinamide, ενός αναστολέα MAO-B, σε συνδυασμό με levodopa σε ασθενείς με Parkinson. Αυτή ήταν μια double-blind, placebo-controlled, parallel-group κλινική δοκιμή η οποία διήρκησε 24 εβδομάδες. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 406 ασθενείς, από τους οποίους οι 349 ολοκλήρωσαν τις 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 γκρουπ, σε αυτούς που λαμβάνανε placebo, σε αυτούς που λαμβάνανε 50mg safinamide, και τέλος σε αυτούς που λαμβάνανε 100mg safinamide.

		Placebo	Safinamide		P-value
			50 mg	100 mg	
		(N = 136)	(N = 131)	(N = 128)	
Sex, male	n (%)	57 (41.9)	58 (44.3)	63 (49.2)	0.48 ^b
Age, y	Mean (SD)	68.64 (7.66)	67.18 (9.04)	68.36 (9.04)	0.34 ^c
Duration of Parkinson's disease, y	Mean (SD)	7.97 (5.10)	8.23 (4.16)	8.55 (5.37)	0.64 ^c
Duration of Parkinson's disease ≥ 10 y	n (%)	38 (27.9)	45 (34.4)	38 (29.7)	0.79 ^d
Duration of treatment with L-DOPA, y	Mean (SD)	5.55 (4.31)	6.04 (4.06)	6.41 (5.04)	0.29 ^c
Duration of wearing-off phenomenon, y	Mean (SD)	2.69 (2.79)	2.82 (2.54)	3.09 (3.13)	0.50 ^c
Modified Hoehn & Yahr stage (ON phase)	Mean (SD)	2.33 (0.59)	2.34 (0.62)	2.41 (0.62)	0.52 ^c
Modified Hoehn & Yahr stage (OFF phase)	Mean (SD)	3.14 (0.63)	3.17 (0.67)	3.25 (0.61)	0.38 ^c
UPDRS Part I score	Mean (SD)	1.10 (1.45)	1.25 (1.70)	1.34 (1.66)	0.47 ^c
UPDRS Part II score (ON phase)	Mean (SD)	5.25 (4.39)	5.63 (4.89)	6.30 (5.02)	0.20 ^c
UPDRS Part II score (OFF phase)	Mean (SD)	13.12 (7.23)	14.51 (6.59)	15.00 (7.75)	0.09 ^c
UPDRS Part III score (ON phase)	Mean (SD)	21.78 (10.35)	21.18 (11.18)	23.13 (12.40)	0.37 ^c
UPDRS Part IV score	Mean (SD)	4.24 (1.96)	4.51 (1.85)	4.76 (2.22)	0.12 ^c
Mean daily ON-time without troublesome dyskinesias ^a , h	Mean (SD)	10.41 (2.69)	9.87 (2.92)	9.52 (3.01)	0.04 ^c
Mean daily OFF-time, h	Mean (SD)	5.66 (2.56)	6.22 (2.81)	6.49 (3.17)	0.05 ^c
PDQ-39 summary index	Mean (SD)	21.59 (12.50)	24.94 (15.39)	26.62 (14.79)	0.01 ^c
Dose of L-DOPA at baseline, mg	Mean (SD)	420.04 (123.90)	445.61 (156.66)	446.48 (153.49)	0.24 ^c
Levodopa equivalent dose, mg	Mean (SD)	707.85 (326.62)	800.38 (391.92)	756.21 (334.23)	–
Concomitant use of other drugs					
Non-L-DOPA antiparkinsonian drugs	n (%)	122 (89.7)	125 (95.4)	115 (89.8)	0.61 ^b
Dopamine agonists	n (%)	98 (72.1)	112 (85.5)	99 (77.3)	–
Entacapone	n (%)	62 (45.6)	58 (44.3)	57 (44.5)	–
Amantadine hydrochloride	n (%)	28 (20.6)	27 (20.6)	33 (25.8)	–
Anticholinergics	n (%)	7 (5.1)	8 (6.1)	14 (10.9)	–
Droxidopa	n (%)	7 (5.1)	13 (9.9)	5 (3.9)	–

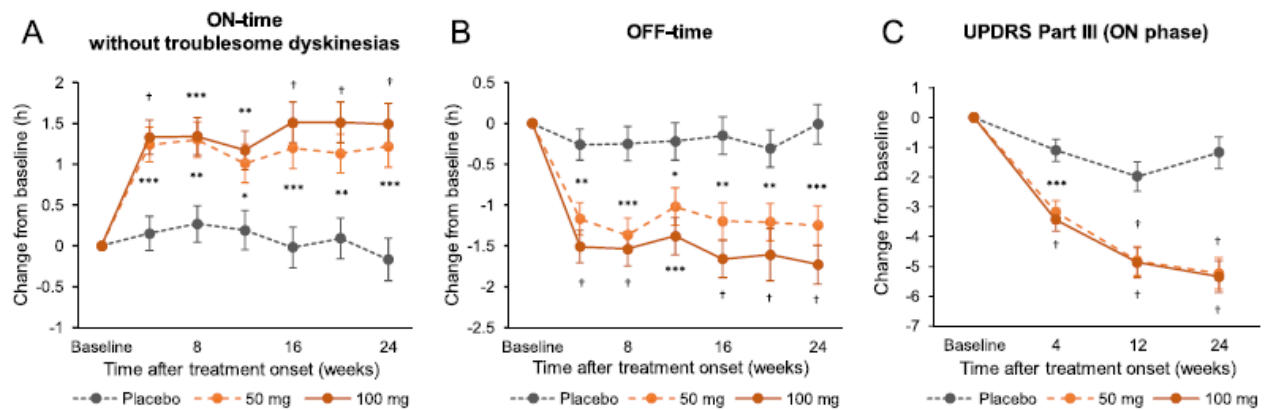
¹²Πίνακας 18 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν κάποιες στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ του placebo και των δύο γκρουπ safinamide. Στο ON time το γκρουπ με τα 50mg έδειξε αύξηση του ON time κατά 1.39 ώρες την ημέρα, ενώ για τα 100mg 1.66 ώρες την ημέρα. Για το μέσο όρο OFF time σημαντική μείωση σημειώθηκε και στα δύο γκρουπ με -1.25 και -1.72 ώρες αντίστοιχα. Αντίστοιχα σημαντικά αποτελέσματα βρέθηκαν και στα UPDRS Part II και Part III, με το γκρουπ των 50 mg να είχε -2.01 και -4.06 αντίστοιχα, ενώ για τα 100mg -2.05 και -4.18.

¹² MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire

	LS mean (SE)	Two-sided	Difference (safinamide – placebo)			Responder rate			
			LS mean (SE)	Two-sided	P-value ^a	Number (%)	Two-sided	P-value ^b	
									95% CI
Mean daily ON-time without troublesome dyskinesias, h									
Placebo (n = 136)	−0.17 (0.26)	−0.69, 0.34	−	−	−	35 (25.7%)	18.6%, 33.9%	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	1.22 (0.26)	0.71, 1.72	1.39 (0.37)	0.67, 2.11	0.0002	63 (48.1%)	39.3%, 57.0%	0.0002	
Safinamide 100 mg (n = 128)	1.49 (0.26)	0.97, 2.00	1.66 (0.37)	0.93, 2.39	< 0.0001	79 (61.7%)	52.7%, 70.2%	< 0.0001	
Mean daily OFF-time, h									
Placebo (n = 136)	−0.01 (0.24)	−0.48, 0.47	−	−	−	44 (32.4%)	24.6%, 40.9%	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−1.25 (0.24)	−1.72, −0.78	−1.25 (0.34)	−1.92, −0.58	0.0003	64 (48.9%)	40.0%, 57.7%	0.0063	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−1.73 (0.24)	−2.20, −1.25	−1.72 (0.34)	−2.40, −1.04	< 0.0001	73 (57.0%)	48.0%, 65.7%	< 0.0001	
Mean daily ON-time with troublesome dyskinesias, h									
Placebo (n = 136)	0.00 (0.08)	−0.15, 0.16	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	0.08 (0.08)	−0.08, 0.23	0.07 (0.11)	−0.14, 0.29	0.5130	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	0.20 (0.08)	0.04, 0.35	0.19 (0.11)	−0.02, 0.41	0.0818	−	−	−	
UPDRS Part II total score (ON phase)									
Placebo (n = 136)	0.22 (0.26)	−0.30, 0.74	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−0.46 (0.26)	−0.97, 0.05	−0.68 (0.37)	−1.41, 0.05	0.0674	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−0.38 (0.26)	−0.90, 0.14	−0.61 (0.37)	−1.34, 0.13	0.1063	−	−	−	
UPDRS Part II total score (OFF phase)									
Placebo (n = 136)	−0.33 (0.38)	−1.08, 0.42	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−2.34 (0.37)	−3.08, −1.61	−2.01 (0.53)	−3.06, −0.97	0.0002	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−2.38 (0.38)	−3.12, −1.64	−2.05 (0.54)	−3.10, −1.00	0.0002	−	−	−	
UPDRS Part III total score (ON phase)									
Placebo (n = 136)	−1.17 (0.53)	−2.22, −0.12	−	−	−	23 (16.9%)	11.0%, 24.3%	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−5.24 (0.53)	−6.27, −4.20	−4.06 (0.75)	−5.54, −2.59	< 0.0001	59 (45.0%)	36.3%, 54.0%	< 0.0001	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−5.35 (0.53)	−6.40, −4.30	−4.18 (0.75)	−5.66, −2.69	< 0.0001	54 (42.2%)	33.5%, 51.2%	< 0.0001	
UPDRS Part I total score									
Placebo (n = 136)	0.15 (0.09)	−0.03, 0.32	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−0.09 (0.09)	−0.26, 0.08	−0.24 (0.12)	−0.48, 0.01	0.0575	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−0.14 (0.09)	−0.31, 0.04	−0.28 (0.13)	−0.53, −0.04	0.0244	−	−	−	
UPDRS Part IV total score									
Placebo (n = 136)	−0.14 (0.14)	−0.41, 0.13	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−0.27 (0.13)	−0.53, −0.01	−0.13 (0.19)	−0.50, 0.24	0.4938	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−0.35 (0.13)	−0.62, −0.09	−0.21 (0.19)	−0.59, 0.16	0.2621	−	−	−	
PDQ-39 summary index									
Placebo (n = 136)	−1.37 (0.86)	−3.05, 0.32	−	−	−	−	−	−	
Safinamide 50 mg (n = 131)	−1.70 (0.84)	−3.34, −0.05	−0.33 (1.20)	−2.69, 2.03	0.7829	−	−	−	
Safinamide 100 mg (n = 128)	−3.38 (0.85)	−5.05, −1.71	−2.02 (1.21)	−4.40, 0.36	0.0966	−	−	−	

Πίνακας 19 Αλλαγές ON time, OFF time, UPDRS PDQ-39



Πίνακας 20 Αλλαγές ON time, OFF time, UPDRS Part III κατά την διάρκεια της έρευνας

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας συμφωνούν με την υπάρχων βιβλιογραφία για την αποτελεσματικότητα της safinamide. Μία αγωγή με safinamide και levodopa φάνηκε να αυξάνει το ON time και να μειώνει το OFF time με ασφάλεια.

Εργασία	Πρόβλημα	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
[1]	Στόχος της έρευνας ήταν η αντίδραση της entacapone με τον πολυμορφισμό COMT(HH), COMT(LL) καθώς επίσης και με τη levodopa	31 Λευκοί 2 Ασιάτες	Καλύτερη ανταπόκριση στη entacapone έδειξαν οι ασθενείς με COMT(HH) ενώ επίσης είχαν και μεγαλύτερη αύξηση ON time. Από τα 17 άτομα με COMT(HH) οι ασθενείς που πήραν αγωγή με entacapone είχαν μέσο όρο 39 λεπτά περισσότερο ON time από το placebo group.
[2]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμών DRD2, DRD3 με Parkinson και αγωνιστών ντοπαμίνης	168 Κινέζοι 182 Κινέζοι control	Οι ασθενείς με το γονότυπο Gly/Gly απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις Pramipexole για να επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα. Οι ασθενείς με αυτό το γονότυπο έπαιρναν κατά μέσο όρο τουλάχιστον 50mg παραπάνω pramipexole την ημέρα από τα τους υπόλοιπους ασθενείς.
[3]	Διαπίστωση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας safinamide σαν συμπλήρωμα σε levodopa	269 Ευρωπαίοι 168 Ασιάτες 102 Αμερικανοί	Οι ασθενείς που έλαβαν safinamide είχαν αύξηση στο ON time και μείωση στο OFF time χωρίς κάποιο σοβαρό πρόβλημα δυσκινησίας. Μετά από το πέρας των 24 εβδομάδων οι ασθενείς με safinamide είχαν 1.10 ώρες περισσότερο ON time και 1.07 ώρες λιγότερο OFF time από το placebo group.
[4]	Αποτελεσματικότητα oricapone σαν συμπλήρωμα σε αγωγή με levodopa	294 Λευκοί 102 Ασιάτες 10 Άλλο	Ασθενείς που χορηγήθηκαν 50mg oricapone σημείωσαν σημαντική μείωση στο OFF time που διατηρήθηκε για τουλάχιστον ένα χρόνο. Από τους 147 ασθενείς που ακολούθησαν αυτή την αγωγή οι 97 σημείωσαν μείωση OFF time μεγαλύτερη της μίας ώρας.
[5]	Σχέση πολυμορφισμών DRD2, DRD3 και γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με levodopa	217 Βραζιλιάνοι	Τα γονότυπα Ser/Ser και Ins/Ins σχετίζονται με τα γαστρεντερικά συμπτώματα που αντιμετωπίζουν ασθενείς που παίρνουν levodopa.

[6]	Σύγκριση αποτελεσματικότητας αγωγής με 65,105mg carbidopa σε συνδυασμό με levodopa και entacapone	117 Ευρωπαίοι	Μεγαλύτερη μείωση OFF time και αύξηση ON time για τους ασθενείς με την αγωγή ODM-101/65/105 σε σχέση με την αγωγή LCE
[7]	Ανάλυση δεδομένων NET-PD LS1 έρευνας με σκοπό απόδειξης ότι οι αναστολείς MAO-B μειώνουν την ταχύτητα της νοητικής παρακμής	1616 Ασθενείς 1467 Λευκοί	Οι ασθενείς που λαμβάνανε αναστολείς MAO-B έδειξαν θετικά αποτελέσματα σε 4 από τα 5 GO measures ενώ χρειαζόταν και μικρότερη αύξηση LEDD.
[8]	Εξέταση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μονοθεραπείας με rasagiline	244 Ιάπωνες	Η rasagiline ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στην βελτίωση των συμπτωμάτων του Parkinson.
[9]	Αποτελεσματικότητα rasagiline σαν συμπλήρωμα αγωγής με levodopa	404 Ιάπωνες	Η rasagiline μείωσε το OFF time και βελτίωσε τα συμπτώματα του Parkinson. Με 0.5mg rasagiline το OFF time μειώθηκε -0.6 ώρες ενώ για 1mg μειώθηκε -0.84 ώρες.
[10]	Αποτελεσματικότητα safinamide σαν συμπλήρωμα αγωγής με levodopa	406 Ιάπωνες	Μία αγωγή με safinamide και levodopa φάνηκε να αυξάνει το ON time και να μειώνει το OFF time με ασφάλεια. Στο γκρουπ των 50mg το ON time αυξήθηκε κατά 1.39 ώρες ενώ 1.66 στο 100mg, ενώ για το OFF time μειώθηκε -1.25 ώρες για τα 50mg και -1.72 για τα 100mg.

3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση Alzheimer

[1] Impact of CYP2D6 and CYP3A4 genetic polymorphism on combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease, Nirmal Sonali, Manjari Tripathi, Rajesh Sagar, Thirumurthy Velpandian, Vivekanandhan Subbiah, 2013

Αυτή η κλινική δοκιμή [1] έγινε με σκοπό να μελετηθεί κατά πόσο τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4 επηρεάζουν τα αποτελέσματα ασθενών με Alzheimer που λαμβάνουν donepezil και memantine. Στην δοκιμή έλαβαν μέρος 38 (25 άνδρες, 13 γυναίκες) ασθενείς για την donepezil και 17 (13 άνδρες, 4 γυναίκες) ασθενείς που λαμβάναν donepezil και memantine ηλικίας μεγαλύτερη των 55 ετών.

Demographic characteristics	Donepezil	Donepezil and memantine
Age at onset, years	64.28±7.90 (n = 38)	64.58±11.07 (n = 17)
Male/female	25/13	13/4
MMSE score at baseline (4 weeks)	19.42±5.40 (n = 38)	19.35±5.96 (n = 17)
MMSE score (16 weeks)	20.51±5.84 (n = 35)	18.92±5.32 (n = 14)
Weight, kg	75.44±9.35 (n = 38)	78.29±7.48 (n = 17)
Systolic pressure, mm Hg	127.83±11.33 (n = 38)	125±7.97 (n = 17)
Diastolic pressure, mm Hg	83.72±6.63 (n = 38)	81.6±9.24 (n = 17)

Πίνακας 21 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κριτήρια για αυτή την δοκιμή ήταν όλοι να είναι γεννημένοι στην Βόρεια Ινδία, να έχουν θετική διάγνωση Alzheimer, και να παίρνουν αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης donepezil για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Ενώ επίσης υπήρχαν και 40 υγιείς άνθρωποι για σύγκριση αποτελεσμάτων. Κλινικά αποτελέσματα βγήκαν με MMSE score μετά από 4 και 16 εβδομάδες. Το μεγαλύτερο αρνητικό σκορ σημαίνει ότι οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλύτερα στο φάρμακο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 γκρουπ ανάλογα τον αριθμό των αλληλόμορφων γονιδίων που είχαν (0-homozygous EM, 1-heterozygous EM, 2- PM).

Mutant allele	Number (n = 38)	Frequency, %	C/D donepezil median (range)	p value	MMSE change median (range)	p value
CYP2D6 (*2, *3, *4, *10, *17)						
Homozygous EM	6	15.7	0.36 (0.16–1.31)	0.53	0 (–2 to 3)	0.39
Heterozygous EM	9	23.7	0.25 (0.15–1.00)		0 (–6 to 4)	
PM	23	60.5	0.29 (0.08–0.811)		–2 (–10 to 4)	
CYP3A4 (*4, *5,*18)						
Homozygous EM	2	5.3	0.20 (0.13–0.27)	0.03*	–2 (–4 to 0)	0.68
Heterozygous EM	9	23.5	0.38 (0.5–0.70)		–2.5 (–5 to 2)	
PM	27	57.9	0.28 (0.08–1.32)		–1.5 (–10 to 4)	

Πίνακας 22 Συχνότητα CYP2D6 και CYP3A4, C/D concentration to dose, Αλλαγές στο MMSE score για donepezil

Mutant allele	Number (n = 17)	Frequency, %	C/D donepezil median (range)	p value	MMSE change median (range)	p value
CYP2D6 (*2, *3, *4, *10, *17)						
Heterozygous EM	5	29.4	0.35 (0.14–0.62)	0.29	0 (–8 to 6)	0.78
PM	12	70.6	0.51 (0.24–1.20)		–1 (–4 to 5)	
CYP3A4 (*4, *5,*18)						
Heterozygous EM	4	23.5	0.45 (0.26–1.00)	0.52	–3 (–8 to 5)	0.21
PM	13	41.2	0.56 (0.14–1.20)		–1 (–3 to 6)	

Πίνακας 23 Συχνότητα CYP2D6 και CYP3A4, C/D concentration to dose, Αλλαγές στο MMSE score για donepezil και memantine.

Υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου στον οργανισμό παρουσίασαν οι ασθενείς με 1 αλληλόμορφο γονίδιο στο CYP3A4 πολυμορφισμό για το donepezil, ενώ για την θεραπεία με donepezil και memantine καλύτερα αποτελέσματα είχαν οι ασθενείς με 2 αλληλόμορφα γονίδια στο CYP3A4 πολυμορφισμό.

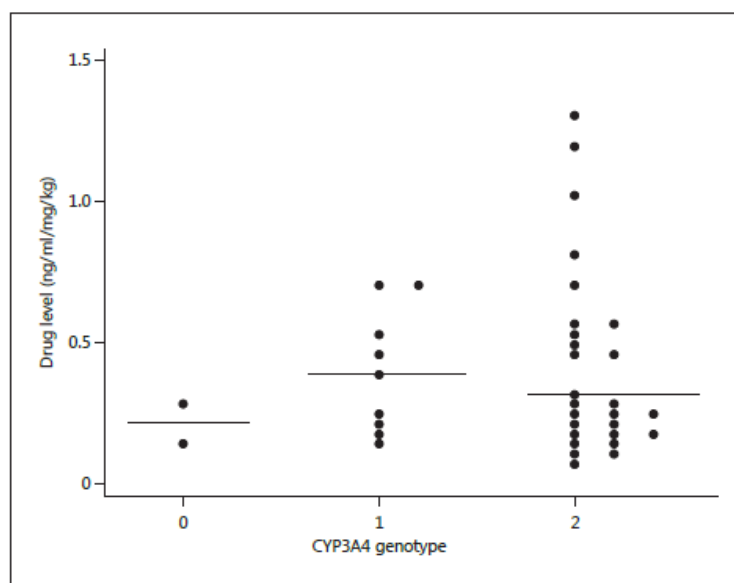


Figure 7 Σχέση μεταξύ γονότυπων CYP3A4 και απορρόφησης για ασθενείς με donepezil

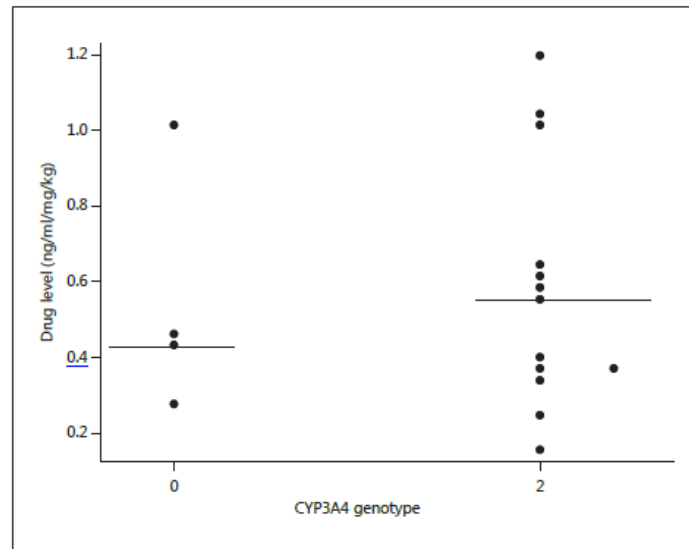


Figure 8 Σχέση μεταξύ γονότυπων CYP3A4 και απορρόφησης για ασθενείς με donepezil και memantine

[2] Donepezil plasma concentrations, CYP2D6 and CYP3A4 phenotypes, and cognitive outcome in Alzheimer's disease, A Coin, M V Pamio, C Alexopoulos, S Granziera, F Groppa, G de Rosa, A. Girardi, G. Sergi, E. Manzato, R Padriani, 2016

Ο λόγος αυτής της κλινικής δοκιμής [2] είναι η αξιολόγηση άμα τα ποσοστά απορρόφησης της donepezil και οι θεραπευτικές ικανότητες της σχετίζονται με το CYP2D6 και CYP3A4 σε ασθενείς με Alzheimer. Στην δοκιμή έλαβαν μέρος 54 ασθενείς, 17 εκ των οποίων ήταν άνδρες και 37 γυναίκες.

Age (years)	80 ± 5
Gender	17 males (31.5 %); 37 females (68.5 %)
Education (years)	5.9 ± 3.4
Body weight (Kg)	65.6 ± 13.20
Height (cm)	159.1 ± 10.2
BMI (Kg/m ²)	26.2 ± 5.0
Creatinine (μmol/L)	84.3 ± 26.0
AST (U/L)	22.8 ± 9.3
ALT (U/L)	17.1 ± 6.0
γ GT (U/L)	20.5 ± 17.2
MMSE baseline	20.4 ± 3.1
ADL baseline	5.6 ± 0.8
IADL baseline	3.5 ± 1.3 (males); 4.7 ± 2.7 (females)
MMSE change 9 months	-0.1 ± 2.9
ADL change 9 months	-0.6 ± 1.2
IADL change 9 months	-0.8 ± 1.5 (males); -1.3 ± 1.7 (females)

13

Πίνακας 24 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κριτήρια για να συμμετέχουν σε αυτή την έρευνα ήταν να είναι λευκοί, ηλικίας μεγαλύτερη των 65 ετών, να έχουν διαγνωστεί με ήπιο ή μέτριο Alzheimer, να λαμβάνουν 10/mg donepezil καθημερινά για τουλάχιστον 3 μήνες και να μην αλλάξουν κάποια φαρμακευτική αγωγή 3 μήνες πριν την δοκιμή. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην αρχή της δοκιμής, 3 μήνες μετά και στην συνέχεια κάθε 6 μήνες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών απορρόφησης της donepezil και θετικών αποτελεσμάτων των MMSE scores 9 μήνες μετά την έναρξη του προγράμματος. Επίσης οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, στην πρώτη ομάδα (12 άτομα) τους δόθηκαν αναστολείς του CYP2D6 και P-gr¹⁴, στην δεύτερη ομάδα (12 άτομα) δόθηκαν αναστολείς μόνο P-gr ενώ στην τρίτη ομάδα (30 άτομα) δεν δόθηκαν αναστολείς. Οι ασθενείς που βρισκόταν στο πρώτο γκρουπ έδειξαν 49.2% περισσότερη απορρόφηση της donepezil σε σχέση με τα άτομα του

¹³ AST- aspartate aminotransferase, ALT- alanine aminotransferase, γ GT - Gamma glutamyltransferase, MMSE- Mini Mental State Examination, ADL - Activities of Daily Living, IADL – Instrumental Activities of Daily Living

¹⁴ P-glycoprotein

τρίτου γκρουπ, το ίδιο ισχύει και για τα άτομα του δεύτερου γκρουπ αν και η διαφορά δεν ήταν τόσο μεγάλη όσο του πρώτου γκρουπ.

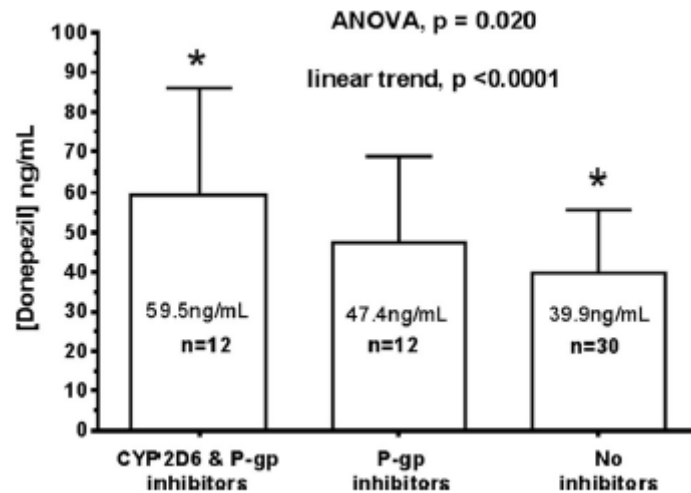


Figure 9 Αποτελέσματα απορρόφησης donepezil από τις τρεις ομάδες ασθενών..

Κλείνοντας, τα αποτελέσματα της έρευνας απέδειξαν πως οι ασθενείς που είχαν την καλύτερη απορρόφηση της donepezil είχαν τα καλύτερα MMSE score, ενώ επίσης η donepezil φαίνεται να σχετίζεται τόσο γονότυπο του CYP2D6 καθώς και με την ηλικία των ασθενών. Επίσης από τα ευρήματα αυτής της έρευνας μπορεί να υποτεθεί ότι ασθενείς με λιγότερη απορρόφηση donepezil και αρνητικά αποτελέσματα MMSE θα φέρνανε καλύτερα αποτελέσματα με μια υψηλότερη δόση. Άλλες έρευνες έχουν αποδείξει πως ακόμη και οι ασθενείς με καλύτερη απορρόφηση θα έβλεπαν βελτίωση άμα τους δινόταν υψηλότερη δόση από αυτή των 10mg.

[3] Effect of CYP2D6 and CYP3A4 Genotypes on the Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Southern Chinese Patients with Alzheimer's Disease, Suk Ling Ma, Nelson Leung Sang Tang, Karen Hong Yun Wat, Jenny Hoi Yin Tang, Ka Hin Lau, Chun Bon Law, John Chiu, Cindy Chi Woon Tam, Tin Keung Poon, Ka Leung Lin, Carolyn Poey Lyn Kng, Hing Leung Kong, Tak Yeung Chan, Wai Chi Chan, and Linda Chiu Wa Lam, 2019

Αυτή η έρευνα [3] εστιάζει στην πιθανή συσχέτιση των γονότυπων των CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 γονιδίων με την κλινική αποτελεσματικότητα, και των σοβαρών παρενεργειών των αναστολέων της χολινεστεράσης σε Κινέζους ασθενείς Alzheimer. Στην έρευνα συμμετείχαν 179 ασθενείς με Alzheimer, στους οποίους χορηγήθηκαν τρεις διαφορετικοί αναστολείς χολινεστεράσης, 124 χορηγήθηκαν donepezil, 30 έλαβαν rivastigmine σε μορφή αυτοκόλλητου, 14 rivastigmine σε μορφή χαπιού και 11 galantamine.

	Patients Prescribed With Donepezil or Galantamine	Patients Prescribed With Rivastigmine
Age, mean (SD)	79.4 (5.9)	80.6 (6.4)
Gender		
Male	42 (32.1%)	9 (21.4%)
Female	89 (67.9%)	33 (78.6%)
Education, year, mean (SD)	3.9 (5.2)	3.1 (4.4)
ApoE ε4 carrier	34 (29.8%)	9 (23.1%)
MoCA, mean (SD)	13.1 (5.2)	12.6 (4.9)
ADAS-Cog, mean (SD)	22.0 (7.1)	23.1 (8.1)
MMSE, mean (SD)	19.1 (4.8)	18.8 (5.2)
CDR		
0.5	29 (22.1%)	10 (23.8%)
1	79 (60.3%)	23 (54.8%)
2	20 (15.3%)	9 (21.4%)

Πίνακας 25 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς που έλαβαν donepezil και galantamine έγιναν το πρώτο γκρουπ ενώ οι υπόλοιποι αποτελούσαν το δεύτερο γκρουπ (control group), καθώς οι donepezil και galantamine μεταβολίζονται από τα ένζυμα P450 (CYP450). Στην αρχή της έρευνας όλοι οι ασθενείς προβλήθηκαν σε διάφορες εξετάσεις (MoCA¹⁵, ADAS-Cog¹⁶, MMSE¹⁷, CDR¹⁸) με τα αποτελέσματα των δύο γκρουπ να είναι σχεδόν πανομοιότυπα. Οι ασθενείς του πρώτου γκρουπ δέχτηκαν ανάλυση των γονότυπων των CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 με την εξέταση χ^2 του Pearson. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσοι είχαν το αλληλόμορφο γονίδιο CYP2D6*10 είχαν τα βέλτιστα αποτελέσματα στο ADAS-Cog. Το CYP2D6*10, το οποίο είναι το πιο συνηθισμένο αλληλόμορφο γονίδιο στους κινέζους, σχετίζεται με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα το οποίο είχε σαν αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες. Αντίθετα ασθενείς χωρίς το CYP2D6*10 και με το CYP3A4*1G ανέφεραν περισσότερες παρενέργειες. Ενώ ασθενείς που είχαν μόνο το CYP3A4*1G δεν έδειξαν αύξηση των παρενεργειών.

¹⁵ Montreal Cognitive Assessment

¹⁶ Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale

¹⁷ Mini-Mental State Examination

¹⁸ Clinical Dementia Rating

	Side-Effect		P Value
	0	≥1	
(A)			
CYP2D6 *10			
Carrier	47 (77%)	14 (23%)	.009
Noncarrier	9 (45%)	11 (55%)	
(B)			
Genotype			
CYP2D6*10 noncarrier & CYP3A4*1G carrier	2 (25.0%)	6 (75.0%)	.013
Others	45 (72.6%)	17 (27.4%)	

Πίνακας 26 Γονότυπα P450 και σοβαρές παρενέργειες στους ασθενείς του πρώτου γκρουπ

	Responder	Nonresponder	P Value
(A)			
CYP2D6*10		ADAS-Cog	
Carrier	23 (60.5%)	15 (39.5%)	.027
Noncarrier	4 (26.7%)	11 (73.3%)	
(B)			
Genotype		ADAS-Cog	
CYP2D6*10 noncarrier & CYP3A4*1G noncarrier	0 (0%)	5 (100%)	.019
Others	24 (58.5%)	17 (41.5%)	
(C)			
Genotype		MMSE	
CYP2D6*10 carrier & CYP3A4*1G noncarrier	11 (64.7%)	6 (35.3%)	.012
Others	10 (27.8%)	26 (72.2%)	

Πίνακας 27 Απόδοση ασθενών πρώτου γκρουπ σε ADAS-Cog, MMSE ανάλογα το γονότυπο P450

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι όσοι ασθενείς είχαν το αλληλόμορφο γονίδιο CYP2D6*10 κατά μεγάλο βαθμό είχαν θετικά αποτελέσματα στην αγωγή, καθώς παρουσίασαν βελτίωση τόσο στο ADAS-Cog όσο και στο MMSE, ενώ επίσης οι ίδιοι ασθενείς είχαν λιγότερες σοβαρές παρενέργειες.

[4] Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with

Alzheimer disease, Alberto Pilotto, M. Franceschi, G. D'Onofrio, A. Bizzarro, F. Mangialasche, L. Cascavilla, F. Paris, Matera, Andrea Pilotto, A. Daniele, P. Mecocci, C. Masullo, B. Dallapiccola, D. Seripa, 2009

Η συγκεκριμένη έρευνα [4] εξετάζει κατά πόσο ο πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου rs1080985 του CYP2D6 επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της donepezil σε ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια του Alzheimer. Για την έρευνα αυτή επιλέχθηκαν 127 λευκοί ασθενείς με ήπια μορφή Alzheimer (46 άνδρες, 81 γυναίκες) ηλικίας 65 και άνω. Στην αρχή της έρευνας όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξετάσεις νοητικής κατάστασης ADAS-Cog¹⁹, MMSE²⁰, CDR²¹ καθώς και μετά από 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς χορηγήθηκαν 5 mg donepezil καθημερινά για ένα μήνα και όσοι δεν είχαν κάποια σοβαρή παρενέργεια ανέβηκαν στα 10mg καθημερινά για τους υπόλοιπους 5 μήνες. Κατά την διάρκεια της έρευνας 12 ασθενείς (1 άνδρας και 11 γυναίκες) αποσύρθηκαν καθώς είχαν σοβαρές παρενέργειες λόγω του φαρμάκου. Σε ανάλυση που έγινε σε αυτά τα 12 άτομα το αλληλόμορφο γονίδιο που είχαν τα 10 ήταν ο C/C συνδυασμός, ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν τον C/G. Οι υπόλοιποι 115 ασθενείς εξετάστηκαν μετά από 6 μήνες, και 69 εξ'αυτούς ανταποκρίθηκαν στην αγωγή ενώ 46 όχι. Η εξέταση που έγινε στα αλληλόμορφα γονίδια του πολυμορφισμού στις δύο ομάδες έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης ετερόζυγους C/G ήταν υψηλότερη στους μη ανταποκριτές (41.3% - 31.9% $p=0.098$) αλλά χωρίς να μπορεί να βγει κάποιο συμπέρασμα απαραίτητα. Αντίθετα συμπέρασμα μπορεί να βγει στο γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης του ομόζυγου G/G ήταν μεγαλύτερη (17.4% - 2.9% $p=0.004$) στους μη ανταποκριτές με αποτέλεσμα οι κάτοχοι αυτού του γονιδίου να έχουν σοβαρό κίνδυνο μη ανταπόκρισης στην donepezil. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή είχαν καλύτερα αποτελέσματα στις εξετάσεις που τους έγιναν μετά από 6 μήνες.

¹⁹ Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Section

²⁰ Mini-Mental State Examination

²¹ Clinical Dementia Rating Scale

Baseline	Men (n = 46)	Women (n = 81)	p Value	All (n = 127)
Age, y	71.2 ± 8.6 (65-91)	75.7 ± 8.5 (65-94)	0.006	74.1 ± 8.8 (65-94)
ADL score	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (5.0-6.0)	0.832	5.0 (4.0-6.0)
IADL score	4.0 (1.2-6.0)	5.0 (3.0-6.0)	0.174	4.0 (2.5-6.0)
ADAS-Cog score	22.0 (18.0-27.0)	23.0 (19.0-30.0)	0.367	22.0 (18.0-30.0)
MMSE score	20.0 (16.2-23.0)	19.0 (15.0-22.0)	0.359	19.0 (16.0-22.0)
Concomitant therapies, no. of drugs	3.27 ± 1.95	2.63 ± 1.98	0.081	2.87 ± 1.98
Follow-up	Responders (n = 69)	Nonresponders (n = 46)	p Value	All (n = 115)
Part of the total sample, n, %	69, 60.0	46, 40.0	—	115, 100.0
Age, y	74.6 ± 7.8 (65-91)	71.8 ± 9.9 (65-100)	0.112	73.5 ± 8.8 (65-100)
Men, n, %	28, 40.5	17, 36.9	0.859	45, 39.1
ADL	5.0 (5.0-6.0)	3.0 (2.7-5.0)	<0.001	5.0 (3.0-6.0)
IADL	4.0 (2.5-5.0)	2.0 (0.0-3.0)	<0.001	4.0 (1.0-5.0)
ADAS-Cog	22.0 (18.0-28.0)	33.0 (25.0-38.0)	<0.001	25.0 (21.0-35.0)
MMSE	21.0 (18.0-22.5)	13.0 (9.0-18.0)	<0.001	18.0 (14.0-22.0)
Concomitant therapies, no. of drugs	2.9 ± 2.2	2.8 ± 1.5	0.789	2.9 ± 1.9

22

Πίνακας 28 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στην έναρξη και 6 μήνες αργότερα

CYP2D6	APOE	Responders (n = 69)	Nonresponders (n = 46)	p Value	OR	(95% CI)
C/C, n, %	All	45, 65.2	19, 41.3	Reference		
	ε3/ε3	21, 46.7	12, 63.2	Reference		
	ε3/ε4	19, 42.2	5, 26.3	0.251	0.461	(0.142-1.507)
	ε4/ε4	2, 4.4	—	—	—	—
	Other	3, 6.7	2, 10.5	0.875	1.167	(0.204-6.848)
C/G, n, %	All	22, 31.9	19, 41.3	0.098	2.045	(0.912-4.592)
	ε3/ε3	10, 45.5	10, 52.6	0.395	1.750	(0.577-5.318)
	ε3/ε4	10, 45.5	5, 26.3	1.000	0.875	(0.252-3.074)
	ε4/ε4	2, 9.1	2, 10.5	0.625	1.750	(0.271-11.358)
	Other	—	2, 10.5	—	—	—
G/G, n, %	All	2, 2.9	8, 17.4	0.004	9.474	(2.039-42.833)
	ε3/ε3	—	3, 37.5	—	—	—
	ε3/ε4	1, 50.0	4, 50.0	0.141	7.000	(0.902-5.999)
	ε4/ε4	1, 50.0	—	—	—	—
	Other	—	1, 12.5	—	—	—

Πίνακας 29 Ποσοστό εμφάνισης αλληλόμορφου γονιδίων CYP2D6 και APOE στις δύο ομάδες ασθενών

Η έρευνα αυτή έδειξε πως το αλληλόμορφο γονίδιο G του νουκλεοτιδίου rs1080985 συνδέεται με χειρότερη απόκριση στην αγωγή με donepezil. Όπως έδειξαν και άλλες έρευνες έτσι και εδώ δεν φάνηκε κάποια σύνδεση μεταξύ του αλληλόμορφου γονιδίου ε4 του APOE με θετική ανταπόκριση στην donepezil.

²² MMSE- Mini Mental State Examination, ADL - Activities of Daily Living, IADL – Instrumental Activities of Daily Living, ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Section

[5] Are cytochrome P4502D6 and apolipoprotein E genotypes associated with long-term cognitive and functional changes in patients treated with donepezil? Maria V.

PAMIO, Caterina TREVISAN, Sabrina PIGOZZO, Marina DE RUI,1 Maria DEVITA, Agostino GIRARDI, Enzo MANZATO, Giuseppe SERGI and Alessandra COIN, 2020

Στην έρευνα [5] αυτή οι ερευνητές εξετάζουν την συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού νουκλεοτιδίου rs1080985 του CYP2D6 και των γονότυπων του APOE σε ασθενείς που λαμβάνουν donepezil. Στην έρευνα συμμετείχαν 65 (13 άντρες και 52 γυναίκες) λευκοί ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με Alzheimer ή κάποια άλλη μορφή άνοια.

	All (n = 65)	CYP2D6 genotype		P-value [†]
		Wild type (C/C) (n = 34)	Mutated (C/G or G/G) (n = 31)	
Age (years)	78.2 ± 6.0	77.8 ± 5.6	78.6 ± 6.4	0.60
Sex (female)	52 (80.0)	25 (73.5)	27 (87.1)	0.17
Education				0.43
<5 years	22 (33.8)	10 (29.4)	12 (38.7)	
≥5 years	43 (66.2)	24 (70.6)	19 (61.3)	
Dementia type				0.33
Alzheimer	25 (38.5)	15 (44.1)	10 (32.3)	
Mixed	40 (61.5)	19 (55.9)	21 (67.7)	
MMSE	20.0 ± 3.4	19.6 ± 3.6	20.4 ± 3.2	0.37
ADL Scale	5.3 ± 1.1	5.6 ± 1.0	5.1 ± 1.1	0.08
IADL Scale				
Men	3.1 ± 2.0	3.5 ± 2.1	2.3 ± 1.7	0.32
Women	4.9 ± 2.3	5.0 ± 2.0	4.7 ± 2.6	0.63
APOE-ε4 carrier	30 (46.2)	16 (47.1)	14 (45.2)	0.88

Πίνακας 30 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η έρευνα διαρκούσε 27 μήνες και οι ασθενείς εξετάστηκαν στην αρχή καθώς και μετά από 3,9,15,21 και 27 μήνες. Οι εξετάσεις αποτελούνταν από MMSE²³, ADL²⁴, IADL²⁵. Στην αρχή της έρευνας οι ασθενείς επίσης εξετάστηκαν για τον τύπο γονότυπου rs1080985 που έχουν, 34 από αυτούς είχαν το επικρατές γονότυπο C/C ενώ 31 είχαν υπολειπόμενο (22 ετερεζυγοτικό C/G, 9 ομοζυγοτικό G/G). Όσο αφορά τα αποτελέσματα των MMSE οι ασθενείς με το επικρατές γονότυπο είχαν φανερά χειρότερα αποτελέσματα μετά το πέρας των πρώτων 9 μηνών σε σχέση με τους ασθενείς με το υπολειπόμενο.

²³ Mini-Mental State Examination

²⁴ Activities of Daily Living

²⁵ Instrumental Activities of Daily Living

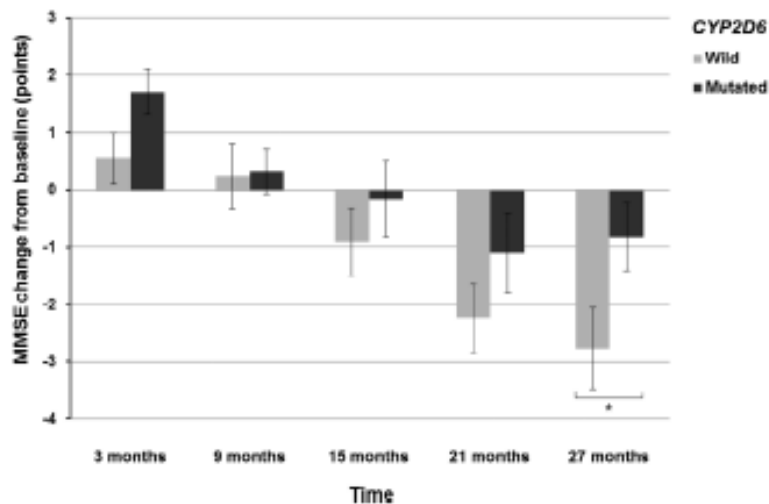


Figure 10 Αποτελέσματα MMSE με το πέρασμα του χρόνου

Επίσης οι ασθενείς με το ε4 αλληλόμορφο γονίδιο του APOE είχαν πιο γρήγορη μείωση στις νοητικές τους ικανότητες καθώς και στα IADL με το πέρασμα του χρόνου.

Η έρευνα αυτή δείχνει ότι τα γονότυπα του CYP2D6 και του APOE επηρεάζουν τις νοητικές και λειτουργικές ικανότητες των ασθενών με Alzheimer. Ασθενείς με το αλληλόμορφο γονίδιο G του νουκλεοτιδίου rs1080985 φάνηκε να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στους αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (donepezil) καθυστερώντας έτσι την μείωση των νοητικών και λειτουργικών ικανοτήτων τους. Όμως αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με αποτελέσματα άλλων ερευνών, έτσι, η χρήση γονοτύπων να μην θεωρείται αξιόλογη για κλινική χρήση με σκοπό την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της donepezil.

[6] Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease, Davide Seripa, Alessandra Bizzarro, Andrea Pilotto, Grazia D'Onofrio, Gennaro Vecchione, Antonietta P. Gallo, Leandro Cascavilla, Francesco Parisa, Elvira Grandone, Patrizia Mecocci, Stefano A. Santini, Carlo Masullo and Alberto Pilotto, 2011

Σκοπός αυτής της εργασίας [6] είναι η εξέταση 16 πολυμορφισμών του CYP2D6 και τι αποτελέσματα έχουν αυτοί οι πολυμορφισμοί όσο αφορά την αποτελεσματικότητα της donepezil. Στην έρευνα συμμετείχαν 65 ασθενείς που βρισκόταν στα αρχικά στάδια του Alzheimer.²⁶

Baseline	Men (n=27)	Women (n=38)	P	All (n=65)
Age (years)	72.0 (52.0–71.7)	78.0 (68.0–78.0)	0.019	75.46 ± 8.39
ADL	5.0 (1.0–6.0)	5.0 (1.0–6.0)	0.412	5.0 (5.0–6.0)
IADL	4.0 (0.0–6.0)	5.0 (0.0–7.0)	0.246	4.0 (2.0–6.0)
ADAS-Cog	21.0 (7.0–24.5)	24.0 (11.0–30.0)	0.127	22.0 (19.0–27.0)
MMSE	20.65 ± 3.52	18.71 ± 4.00	0.058	19.49 ± 3.90
Follow-up	Responders (n=37)	Nonresponders (n=20)	P	All (n=57)
Age (years)	75.05 ± 7.03	75.95 ± 10.86	0.747	75.36 ± 8.44
ADL	5.0 (4.0–6.0)	4.0 (3.0–5.0)	0.032	4.5 (3.0–5.0)
IADL	4.0 (0.0–5.0)	2.5 (0.0–5.0)	0.525	4.0 (1.0–5.0)
ADAS-Cog	23.0 (9.0–28.0)	28.0 (16.0–34.5)	0.021	25.0 (21.50–30.0)
MMSE	19.64 ± 3.48	15.22 ± 6.66	0.015	22.0 (15.0–26.0)

Πίνακας 31 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η έρευνα είχε διάρκεια 6 μήνες και οι ασθενείς εξετάστηκαν στην αρχή και μετά το πέρας των 6 μηνών. Οι ασθενείς χορηγούνταν 10mg donepezil την ημέρα. Από την έρευνα αποσύρθηκαν 8 άτομα (2 άντρες 6 γυναίκες) λόγω σοβαρών παρενεργειών. Εκτός από τις συνηθισμένες εξετάσεις MMSE, ADAS-Cog, ADL, IADL οι ασθενείς εξετάστηκαν και για το τι είδους πολυμορφισμό του CYP2D6 έχουν. Η ανάλυση έβγαλε σαν αποτέλεσμα ότι οι ασθενείς είχαν 16 πολυμορφισμούς σχετικούς με την έρευνα. Μετά το πέρας των 6 μηνών από τους 56 συνολικά ασθενείς που ολοκλήρωσαν την έρευνα, οι 38 έδειξαν θετική ανταπόκριση στην αγωγή ενώ οι 19 όχι. Από αυτούς τους 38, στην μελέτη που τους έγινε, οι 7 (18.42%) είχαν πολυμορφισμό του CYP2D6 ο οποίος δεν επηρεάζει την δραστηριότητα του ενζύμου, οι 28 (73.68%) είχαν πολυμορφισμό ο οποίος μειώνει ή εξαφανίζει την κινητικότητα του ενζύμου, 2 (5.26%) είχαν πολυμορφισμό που αυξάνει την κινητικότητα, ενώ σε ένα ασθενή δεν ανατέθηκε κινητικότητα ενζύμου. Όσο αφορά τους ασθενείς που δεν έδειξαν θετική ανταπόκριση στην αγωγή, 11 (52.63%) είχαν πολυμορφισμό που δεν επηρέαζαν την κινητικότητα, 7 (36.84%) είχαν πολυμορφισμό που μείωνε ή εξαφάνιζε την κινητικότητα, ενώ ένας ασθενής (5.26%) είχε πολυμορφισμό οποίος αύξανε την κινητικότητα του ενζύμου.

²⁶ MMSE- Mini Mental State Examination, ADL - Activities of Daily Living, IADL – Instrumental Activities of Daily Living, ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Section

Assigned enzyme activity	Responders (n=38)		Nonresponders (n=19)		P	OR	95% CI	Effect size (h)	Power of the analysis
	n	(%)	(n)	(%)					
↔	7	(18.42%)	11	(57.89%)			Reference		
Unassigned	1	(2.63%)	–	–	–	–	–	–	–
↑	2	(5.26%)	1	(5.26%)	0.553	3.143	0.330–28.177	0.05	5%
↓	28	(73.68%)	7	(36.84%)	0.005	6.286	1.828–21.667	0.759	77%

Πίνακας 32 Κατανομή πολυμορφισμών CYP2D6

Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στην αγωγή (65%) της donepezil στην εξέταση που τους έγινε 6 μήνες μετά την έναρξη της έρευνας έδειξαν βελτίωση σε όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά. Επίσης το 74% των ασθενών με θετική ανταπόκριση στην αγωγή είχαν πολυμορφισμό του CYP2D6 ο οποίος μείωνε την κινητικότητα του ενζύμου.

[7] Replication Study to Confirm the Role of CYP2D6 Polymorphism rs1080985 on

Donepezil Efficacy in Alzheimer's Disease Patients, Diego Albania, Filippo Martinelli Boneschi, Gloria Biella, Giacomo Giacalone, Sara Lupoli, Francesca Clerici, Luisa Benussi, Roberta Ghidoni, Daniela Galimberti, Rosanna Squitti, Stefania Mariani, Annamaria Confaloni, Giuseppe Bruno, Claudio Mariani, Elio Scarpini, Giuliano Binetti, Giuseppe Magnani, Massimo Franceschi and Gianluigi Forloni, 2011

Σκοπός της εργασίας [7] είναι η αντιγραφή των αποτελεσμάτων της έρευνας του Pilotto et al. [4] δηλαδή κατά πόσο ο πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου rs1080985 του CYP2D6 επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της donepezil σε ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια του Alzheimer. Στην έρευνα συμμετείχαν 415 άτομα οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με ελαφρύ ή μέτριο Alzheimer. Η έρευνα είχε διάρκεια 6 μηνών και οι ασθενείς εξετάστηκαν στην αρχή και στο πέρας της έρευνας. Επίσης οι ασθενείς εξετάστηκαν για τον τύπο γονοτύπου rs1080985 έχουν.

	% Female	Concomitant therapies	Age (mean ± SD)	MMSE baseline (mean ± SD)	MMSE 6 months (mean ± SD)	
R (n = 172)	68%	4.0 ± 2.6	73.7 ± 7.4	19.8 ± 4.3	20.4 ± 3.9	
NR (n = 243)	77.7%	3.7 ± 2.3	73.1 ± 6.8	20.6 ± 4.0	17.8 ± 4.4*	
Genotype count (%)			Allele count (%)			
rs1080985	C/C	C/G	G/G	C	G	
R (n = 169)	107 (63.3)	52 (30.8)	10 (5.9)	266 (78.7)	72 (21.3)	
NR (n = 232)	128 (55.1)	91 (39.0)	13 (5.9)	347 (74.8)	117 (25.2)*	
Genotype count (%)			Allele count (%)			
APOE	ε2ε2	ε2ε3	ε2ε4	ε3ε3	ε3ε4	ε4
R (n = 169)	0 (0)	6 (3.5)	4 (2.4)	89 (52.7)	55 (32.5)	15 (8.9)
NR (n = 240)	0 (0)	7 (2.9)	2 (0.8)	112 (46.7)	102 (42.5)	17 (7.1)
				ε2	ε3	ε4
				10 (2.9)	239 (70.7)	9 (26.4)
				9 (1.9)	333 (69.4)	38 (28.7)

Πίνακας 33 Ανταπόκριση donepezil 6 μήνες μετά, γονότυποι rs1080985 και APOE

Responders (n = 169)			
APOE-ε4 (–)	APOE-ε4 (–)	APOE-ε4 (+)	APOE-ε4 (+)
rs1080905 G-allele (–)	rs1080905 G-allele (+)	rs1080905 G-allele (–)	rs1080905 G-allele (+)
58 (34.3%)	37 (21.9%)	48 (28.4%)	26 (15.4%)
Non responders (n = 232)			
APOE-ε4 (–)	APOE-ε4 (–)	APOE-ε4 (+)	APOE-ε4 (+)
rs1080905 G-allele (–)	rs1080905 G-allele (+)	rs1080905 G-allele (–)	rs1080905 G-allele (+)
63 (27.1%)	53 (22.8%)	65 (28.1%)	51 (22.0%)
OR [95% (CI)]			
Reference	1.31 [0.76–2.28] p = 0.32	1.24 [0.74–2.01] p = 0.40	1.80 [1.0–3.2] p = 0.05

Πίνακας 34 Διαχωρισμός ασθενών ανάλογα το γονότυπο rs108095 και το APOE ε-4

Παρά το γεγονός πως αυτή η έρευνα ακολούθησε την ίδια μεθοδολογία με την έρευνα του Pilotto et al. [4] δεν μπόρεσαν να αποδείξουν ότι ασθενείς με το G αλληλόμορφο γονίδιο είχαν μεγάλο ρίσκο να μην έχουν θετικά αποτελέσματα σε μια αγωγή με donepezil, καθώς σε αυτή την έρευνα το G αλληλόμορφο γονίδιο ήταν σε 3.9% περισσότερους ασθενείς με κακή ανταπόκριση, ενώ στην έρευνα του Pilotto [4] ήταν σε 19% περισσότερους ασθενείς. Από την στιγμή που σε αυτή την έρευνα υπάρχουν περίπου τριπλάσιοι ασθενείς μπορεί να θεωρηθεί ότι στην προηγούμενη έρευνα το ποσοστό υπερεκτιμήθηκε.

[8] Clinical Effectiveness of Rivastigmine Monotherapy and Combination Therapy in Alzheimer's Patients, Nirmal Sonali, Manjari Tripathi, Rajesh Sagar, Thirumurthy Velpandian & Vivekanandhan Subbiah, 2012

Σκοπός της έρευνας [8] είναι η εξερεύνηση συσχέτισης μεταξύ της rivastigmine, ενός αναστολέα χολινεστεράσης, με τους πολυμορφισμούς των CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9/19, UGT και τι επίδραση έχει αυτό στην αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας καθώς και της συνδυαστικής θεραπείας με memantine. Για την μονοθεραπεία επιλέχθηκαν 18 ασθενείς (8 άνδρες 10 γυναίκες), για την συνδυαστική θεραπεία επίσης 18 ασθενείς επιλέχθηκαν (13 άνδρες 8 γυναίκες) όλοι εκ των οποίων είχαν διαγνωστεί με ελαφρύ Alzheimer, ενώ επιλέχθηκαν και 40 υγιείς άνθρωποι σαν control group.

Demographic characteristics	Rivastigmine	Rivastigmine and memantine
Age (years)		
n	18	18
Mean $\pm$ SD	68.4 $\pm$ 6.10	65.7 $\pm$ 7.79
Male/female	8/10	13/5
MMSE baseline (4 weeks)		
n	18	18
Mean $\pm$ SD	18.3 $\pm$ 6.5	18.8 $\pm$ 5.02
MMSE (16 weeks)		
n	17	16
Mean $\pm$ SD	17.8 $\pm$ 6.64	18.2 $\pm$ 6.34
Weight (Kg)		
n	18	18
Mean $\pm$ SD	78.8 $\pm$ 6.40	72.4 $\pm$ 5.79
Systolic pressure		
n	18	18
Mean $\pm$ SD	128 $\pm$ 13.2	126 $\pm$ 10.5
Diastolic pressure		
n	18	18
Mean $\pm$ SD	83.6 $\pm$ 9.24	80.3 $\pm$ 2.58

27

Πίνακας 35 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Μετά την δεύτερη εξέταση των MMSE score 16 βδομάδες μετά την έναρξη της έρευνας, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 γκρουπ ανάλογα με τον αριθμό των αλληλόμορφων γονιδίων που είχαν (0-homozygous EM, 1-heterozygous EM, 2- PM).

²⁷ MMSE- Mini Mental State Examination

Mutant allele	n = 18	Frequency (%)	C/D donepezil Median (range)	P value	MMSE change Median (range)	P value
CYP2D6 (*2, *3, *4, *10, *17)						
Homozygous EM	1	5.6	0.05	0.14	2	0.73
Heterozygous EM	4	22.2	0.23 (0.19–0.27)		1 (–5 to 5)	
PM	13	72.2	0.16 (0.05–0.66)		–1 (–4 to 5)	
CYP3A4 (*4, *5,*18)						
Homozygous EM	3	16.7	0.19 (0.15–0.31)	0.90	4 (0–6)	0.15
Heterozygous EM	3	16.7	0.18 (0.05–0.66)		0 (0–2)	
PM	12	44.4	0.17 (0.05–0.35)		–2 (–5 to 5)	
CYP2C9 (*2, *3)						
Homozygous EM	4	22.2	0.18 (0.13–0.21)	0.94	–0.5 (–4 to 4)	0.90
Heterozygous EM	9	50.0	0.15 (0.05–0.66)		0 (–5 to 5)	
PM	5	27.8	0.18 (0.08–0.37)		0 (–2 to 6)	
CYP2C19 (*2, *3)						
Homozygous EM	3	16.7	0.21 (0.16–0.66)	0.49	–2 (–4 to 0)	0.05
Heterozygous EM	8	44.4	0.20 (0.05–0.35)		–1 (–5 to 5)	
PM	7	38.9	0.17 (0.35–0.01)		2 (0 to 6)	

Πίνακας 36 Συχνότητα εμφάνισης αλληλόμορφων γονιδίων CYP2D6 CYP3A4 CYP2C9 CYP2C19, concentration to dose, αλλαγές MMSE score για μονοθεραπεία

Mutant allele	n = 18	Frequency (%)	C/D rivastigmine Median (range)	P value	MMSE change Median (range)	P value
CYP2D6 (*2, *3, *4, *10, *17)						
Homozygous EM	1	5.6	0.09	0.30	−6	0.09
Heterozygous EM	6	33.3	0.46 (0.20–2.6)		0 (−4 to 2)	
PM	11	61.1	0.35 (0.05–0.36)		0 (−4 to 6)	
CYP3A4 (*4, *5,*18)						
Homozygous EM	1	5.6	0.29	0.51	0	0.13
Heterozygous EM	6	33.3	0.29 (0.09–2.6)		−1.5 (−6 to −2)	
PM	11	50.0	0.42 (0.05–1.05)		0 (−2 to 6)	
UGT1A6 (T181A & R184S)						
Homozygous EM	2	11.1	0.14 (0.05–0.23)	0.18	−2.5 (−3 to 2)	0.10
Heterozygous EM	9	50.0	0.42 (0.08–2.6)		0 (−6 to 3)	
PM	7	38.9	0.34 (0.80–0.16)		0 (−2 to 6)	
UGT2B7						
Homozygous EM	14	77.8	0.32 (0.05–1.05)	0.04*	0 (−6 to 6)	0.52
Heterozygous EM	2	11.1	1.7 (0.86–2.6)		1 (0–2)	
PM	2	11.1	0.58 (0.49–0.67)		2 (0–4)	
UGT1A9*5						
Homozygous EM	5	27.8	0.53 (0.31–0.86)	0.28	0 (−2 to 4)	0.89
Heterozygous EM	5	27.8	0.35 (0.23–1.05)		0 (−3 to 1)	
PM	8	44.4	0.27 (0.05–2.6)		1 (−6 to 6)	
CYP2C9 (*2, *3)						
Homozygous EM	4	22.2	0.58 (0.31–0.86)	0.15	0 (0–4)	0.88
Heterozygous EM	8	44.4	0.35 (0.23–1.05)		0 (−6 to 6)	
PM	6	33.3	0.27 (0.05–2.6)		0 (−4 to 4)	
CYP2C19 (*2, *3)						
Homozygous EM	3	16.7	0.20 (0.09–0.42)	0.33	−4 (−6 to 3)	0.30
Heterozygous EM	8	44.4	0.39 (0.05–2.60)		−0 (−3 to 6)	
PM	7	38.9	0.35 (0.31–0.86)		0 (−2 to 4)	

Πίνακας 37 Συχνότητα εμφάνισης αλληλόμορφων γονιδίων CYP2D6 CYP3A4 UGT1A6 UGT2B7 UGT1A9 CYP2C9 CYP2C19, concentration to dose, αλλαγές MMSE score για συνδυαστική θεραπεία.

Υψηλότερα επίπεδα ποσοστού φαρμάκου στον οργανισμό παρουσίασαν οι ασθενείς χωρίς αλληλόμορφα γονίδια στο CYP2C19 για την μονοθεραπεία, ενώ για την συνδυαστική θεραπεία οι ασθενείς με 1 αλληλόμορφο γονίδιο στο UGT2B7. Ενώ επίσης υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου στον οργανισμό βρέθηκαν στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή και στις δύο θεραπείες.

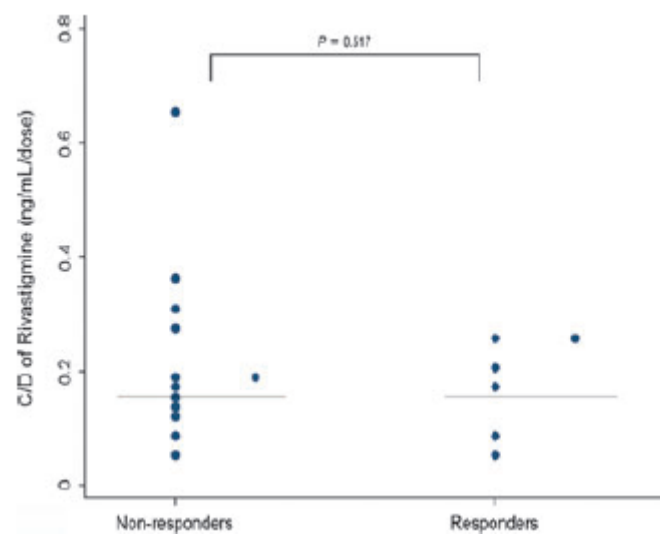


Figure 11 Απορρόφηση rivastigmine στον οργανισμό για μονοθεραπεία

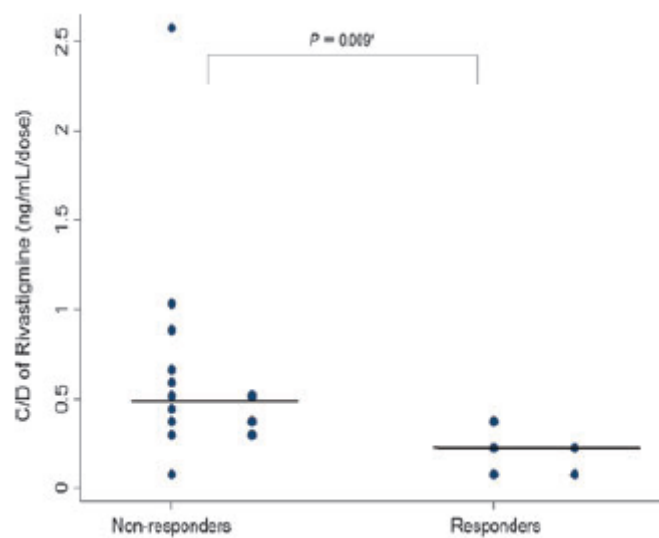


Figure 12 Απορρόφηση rivastigmine στον οργανισμό για συνδυαστική θεραπεία

[9] Effect of CYP2D6*10 and APOE Polymorphisms on the Efficacy of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease, Yuan Zhong, Xueli Zheng, Ya Miao, Lili Wan, Hong Yan, and Beiyun Wang, 2013

Σκοπός αυτής της έρευνας [9] είναι η αξιολόγηση της σχέσης του CYP2D6*10 και των πολυμορφισμών του APOE με το ποσοστό απορρόφησης και την κλινική ανταπόκριση ασθενών με Alzheimer στη donepezil. Στην έρευνα συμμετείχαν 110 Κινέζοι ασθενείς (72 άνδρες 38 γυναίκες) ηλικίας 65 ετών και άνω. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν με 5mg την ημέρα donepezil για ένα μήνα και όσοι δεν δείχνανε κάποια σοβαρή παρενέργεια ανέβηκαν στα 10mg για τους υπόλοιπους 5 μήνες της έρευνας. Οι ασθενείς εξετάστηκαν στην αρχή της έρευνας και 6 μήνες μετά.

	Responders (n = 56)	Nonresponders (n = 40)	P
Age (yr)	81.2 ± 4.4 (72–90)	80.9 ± 4.5 (70–90)	0.737
Body weight (kg)	52.8 ± 4.8 (40.5–65.4)	52.2 ± 5.2 (38.7–66.2)	0.514
Sex (male/female)	43/13	23/17	0.044 ^a
Education (yr)	13.6 ± 3.3 (6–19)	12.5 ± 4.3 (0–19)	0.176
MMSE score	23.4 ± 2.8 (15.0–29.0)	21.2 ± 3.5 (14.0–28.0)	0.001 ^b
ADAS-Cog score	12.7 ± 3.3 (5.6–20.0)	13.8 ± 4.1 (6.7–26.0)	0.165
ΔMMSE score	2.2 ± 2.5 (–4.0–7.0)	0.6 ± 2.8 (–6.0–7.0)	0.004 ^b
ΔADAS-Cog score	–2.5 ± 2.9 (–14.6–2.6)	–1.0 ± 3.1 (–8.7–7.7)	0.019 ^a
Donepezil concentration (ng/mL)	52.4 ± 14.4 (20.2–77.9)	49.7 ± 16.7 (19.2–76.7)	0.395
Cp/body weight (ng/mL/kg)	1.0 ± 0.3 (0.4–1.6)	0.9 ± 0.4 (0.3–1.8)	0.723

²⁸ Πίνακας 38 Αποτελέσματα εξετάσεων 6 μήνες μετά την έναρξη της έρευνας

Οι ασθενείς μετά το πέρας των 6 μηνών εξετάστηκαν για τον τύπο γονότυπου CYP2D6*10 και APOE που είχαν. Κάτοχοι τουλάχιστον ενός ε4 αλληλόμορφου γονιδίου θεωρήθηκαν ε4 carriers ενώ όσοι είχαν ε1,ε2,ε3 noncarriers.

Genotype	Responders (n = 56), n (%)	Nonresponders (n = 40), n (%)	P	Odds ratio	95% CI
NL (CYP2D6 *1/*1)	10 (17.9)	17 (42.5)	Reference		
HETERO (CYP2D6 *1/*10)	17 (30.4)	8 (20.0)	0.026 ^a	3.613	1.147–11.378
HOMO (CYP2D6 *10/*10)	29 (51.8)	15 (37.5)	0.018 ^a	3.287	1.210–8.928
APOE ε4 (+)	11 (19.6)	15 (37.5)	Reference		
APOE ε4 (–)	45 (80.4)	25 (62.5)	0.052	2.455	0.979–6.152

Πίνακας 39 Κατανομή CYP2D6*10 και APOE γονοτύπων σε ανταποκριτές και μη ανταποκριτές

Αναφορικά με το CYP2D6*10 τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ετερεζυγοτικό *1/*10 είχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους ανταποκριτές. Το ίδιο ισχύει και για το ομοζυγοτικό *10/*10 το οποίο και αυτό είχε πολύ υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους ανταποκριτές. Επίσης το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 είχε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους μη ανταποκριτές αλλά η διαφορά δεν θεωρείται σημαντική.

²⁸ MMSE- Mini Mental State Examination, ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Section

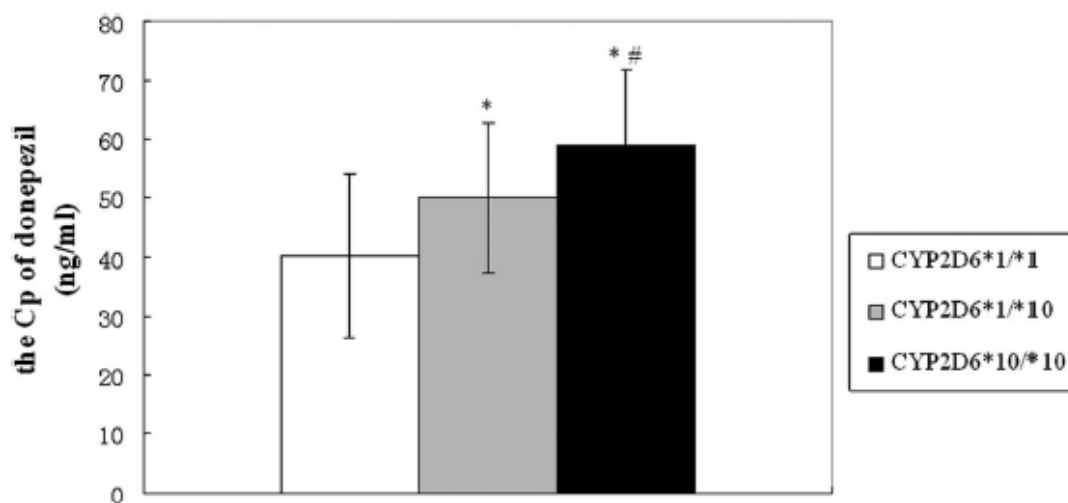


Figure 13 Απορρόφηση donepezil από τον οργανισμό για τα διάφορα γονότυπα

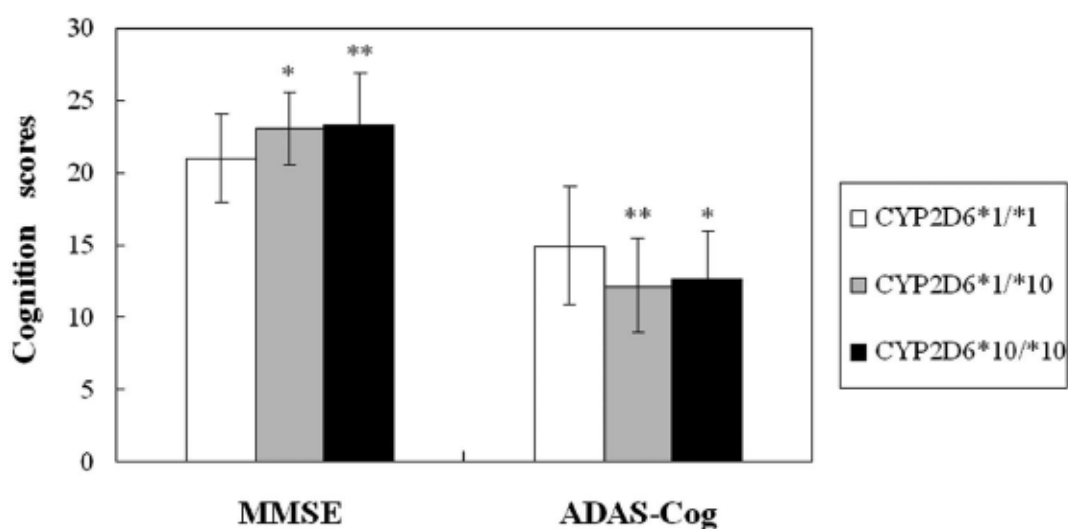


Figure 14 Νοητικά σκορ για τα διάφορα γονότυπα

Υψηλότερα επίπεδα απορρόφησης του φαρμάκου έχουν τα δύο μη επικρατές γονότυπα με τα καλύτερα αποτελέσματα να έχουν ομοζυgotικά γονότυπα. Ενώ επίσης και στα νοητικά σκορ τα μη επικρατές γονότυπα φέρνουν καλύτερα αποτελέσματα τόσο σε MMSE όσο και στο ADAS-Cog. Επομένως τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι κάτοχοι του αλληλόμορφου γονιδίου *10 στο CYP2D6 μπορεί να δείξουν καλύτερη ανταπόκριση στη donepezil.

[10] Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with Alzheimer's disease,

Aleksandra Klimkiewicz Mrowiec, Pawel Wolkow, Malgorzata Sado, Anna Dziubek, Joanna Pera. Tomasz Dziedzic Andrzej Szczudlik, Agnieszka Slowik, 2013

Η έρευνα [10] αυτή έγινε με σκοπό να μελετηθεί η σχέση μεταξύ του νουκλεοτιδίου rs1080985 του CYP2D6 και πιο συγκεκριμένα του αλληλόμορφου γονίδιου G και της donepezil. Στην έρευνα συμμετείχαν 116 Πολωνοί ασθενείς από ηλικία 65 και άνω οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με Alzheimer. Οι ασθενείς ξεκίνησαν μια αγωγή με 5mg donepezil την ημέρα ενώ η δόση αυτή αυξήθηκε σε 10mg τον πρώτο μήνα. Οι ασθενείς εξετάστηκαν στους 7 και 10 μήνες μετά την έναρξη της έρευνας. Από τους 116 ασθενείς οι 28 ασθενείς εξαιρέθηκαν καθώς δεν παραβρέθηκαν σε μία εκ των δύο εξετάσεων. Οι ασθενείς στο τέλος της έρευνας εξετάστηκαν και στον τύπο πολυμορφισμού του νουκλεοτιδίου rs1080985 και APOE. Από τους 88 ασθενείς που εξετάστηκαν οι 67 είχαν το επικρατές γονότυπο CC, 31 είχαν τον ετεροζυγωτικό γονότυπο, και 8 είχαν το ομοζυγωτικό GG.

Characteristics	Responders (n = 60)	Nonresponders (n = 28)	P-value
Age at onset of AD ^a (years)	72.23 ± 7.40	72.86 ± 6.10	0.27
Age at baseline ^a (years)	74.36 ± 7.44	75.14 ± 5.8	0.16
Women, n (%)	39 (65)	21 (75)	0.35
IADL score ^b	12 (9–12)	14 (11.5–17.5)	0.06
MMSE score ^b	23 (14–29)	22 (17–25)	0.20
CDT score ^b	8 (5–10)	5.5 (3–9)	0.06
APOE polymorphism			
2/3, n (%)	4 (6.66)	3 (10.71)	^c OR 0.83, 95% CI 0.33–2.01, P = 0.66
3/3, n (%)	29 (48.34)	11 (39.28)	^c OR 0.69, 95% CI 0.28–1.72, P = 0.43
2/4, n (%)	1 (7.67)		^c OR 0.73, 95% CI 0.28–1.89, P = 0.52
3/4, n (%)	21 (35)	13 (4.6)	^c OR 0.63, 95% CI 0.13–3.10, P = 0.42
4/4, n (%)	5 (8.34)	1 (3.57)	
rs1080985 SNP			
GG, n (%)	6 (10%)	2 (7.14%)	OR 1.44, 95% CI 0.26–7.65, P = 0.67 (dominant G allele)
CG, n (%)	22 (36.7%)	9 (32.14%)	OR 0.61, 95% CI 0.23–1.57, P = 0.51 (dominant C allele)
CC, n (%)	32 (53.3%)	17 (60.7%)	OR 0.76, 95% CI 0.38–1.60, P = 0.50 (additive model)

²⁹ Πίνακας 40 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, πολυμορφισμοί rs1080985 και APOE

Μετά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε πως καμία διαφορά δεν βρέθηκε για το ποσοστό εμφάνισης του rs1080985 μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή και σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν. Επομένως τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας ότι ο πολυμορφισμός του rs1080985 του CYP2D6 δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της donepezil.

²⁹ CDT - Clock Drawing Test, IADL - instrumental activities of daily living, MMSE - Mini Mental State Examination

Εργασία	Πρόβλημα	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
[1]	Επίπεδα αποτελεσματικότητας donepezil σε ασθενείς με αλληλόμορφα γονίδια CYP2D6, CYP3A4	38 Ινδοί 40 Ινδοί control	Υψηλότερα επίπεδα αποτελεσματικότητας εμφάνισαν οι ασθενείς με 1 αλληλόμορφο γονίδιο CYP3A4 για μονοθεραπεία, και 2 αλληλόμορφα γονίδια στο CYP3A4 για donepezil και memantine.
[2]	Σχέση μεταξύ Donepezil και CYP2D6, CYP3A4	54 Ιταλοί	Άτομα που λαμβάνουν αναστολείς CYP2D6, P-gp έχουν 49.2% καλύτερη απορρόφηση donepezil. Καλύτερη απορρόφηση donepezil επιφέρει καλύτερα MMSE score.
[3]	Σχέση μεταξύ γονοτύπων CYP2D6,CYP3A4,CYP2C9 με την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες των 2	179 Κινέζοι	Ασθενείς που έχουν το αλληλόμορφο γονίδιο CYP2D6*10 κατά μεγάλο βαθμό έχουν θετικά αποτελέσματα στην αγωγή, καθώς παρουσίασαν βελτίωση τόσο στο ADAS-Cog όσο και στο MMSE, ενώ επίσης οι ίδιοι ασθενείς είχαν λιγότερες σοβαρές παρενέργειες.
[4]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμό νουκλεοτιδίου rs1080985 και αποτελεσματικότητα donepezil	127 Λευκοί	Η ύπαρξη του αλληλόμορφου γονίδιο G του νουκλεοτιδίου rs1080985 συνδέεται με χειρότερη απόκριση στην αγωγή με donepezil. Δεν υπάρχει κάποια σύνδεση μεταξύ του αλληλόμορφου γονιδίου ε4 του APOE με θετική ανταπόκριση στην donepezil.
[5]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμό νουκλεοτιδίου rs1080985 και αποτελεσματικότητα donepezil	65 Λευκοί	Ασθενείς με το αλληλόμορφο γονίδιο G του νουκλεοτιδίου rs1080985 φάνηκε να βελτιώνει την ανταπόκριση των ασθενών στους αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (donepezil) καθυστερώντας έτσι την μείωση των νοητικών και λειτουργικών ικανοτήτων των ασθενών.
[6]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμών CYP2D6 και αποτελεσματικότητα donepezil	65 Λευκοί	Ασθενείς με πολυμορφισμούς του CYP2D6 οι οποίοι μειώνουν ή εξαφανίζουν την κινητικότητα του ενζύμου έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν θετική ανταπόκριση σε μια αγωγή με donepezil.

[7]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμό νουκλεοτιδίου rs1080985 και αποτελεσματικότητα donepezil	415 Λευκοί	Δεν μπόρεσε να αποδειχτεί ότι η ύπαρξη του G αλληλόμορφου γονιδίου συνδέεται με την χειρότερη απόκριση στην αγωγή με donepezil.
[8]	Σχέση μεταξύ της rivastigmine με τους πολυμορφισμούς των CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9/19, UGT	36 Ινδοί 40 Ινδοί control	Υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου στον οργανισμό βρέθηκαν στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή και στις δύο θεραπείες.
[9]	Σχέση του CYP2D6*10 με το ποσοστό απορρόφησης και την κλινική ανταπόκριση ασθενών με Alzheimer στη donepezil	110 Κινέζοι	Οι κάτοχοι του αλληλόμορφου γονιδίου CYP2D6*10 μπορεί να δείξουν καλύτερη ανταπόκριση στη donepezil.
[10]	Σχέση μεταξύ πολυμορφισμό νουκλεοτιδίου rs1080985 και αποτελεσματικότητα donepezil	116 Λευκοί	Ο πολυμορφισμός του rs1080985 του CYP2D6 δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της donepezil.

4 Συζήτηση

Το Parkinson είναι η δεύτερη πιο συχνή ασθένεια που σχετίζεται με τα γηρατειά μετά το Alzheimer, με 41 ασθενείς στους 100.000 ανθρώπους στην τέταρτη δεκαετία της ζωής ενώ ο αριθμός αυτός εκτοξεύεται στους 1900 στους 100.000 στην όγδοη δεκαετία της ζωής. Όπως προείπαμε και παραπάνω θεραπεία για το Parkinson δεν έχει ανακαλυφθεί, όμως υπάρχουν αγωγές οι οποίες καθυστερούν την εξάπλωση της ασθένειας. Η πιο συνηθισμένη αγωγή βασίζεται στην Levodopa ή άλλους αγωνιστές ντοπαμίνης. Σε αυτή την πτυχιακή εργασία εστιάσαμε σε αγωγές στις οποίες η levodopa αποτελούσε συμπλήρωμα της αγωγής και όχι μονοθεραπεία. Εξετάσαμε κλινικές δοκιμές οι οποίες είχαν αναστολείς COMT (entacapone) και MAO-B (selegiline, rasagiline, safinamide).

Στις εργασίες που αναλύθηκαν στα πλαίσια αυτής της πτυχιακής εργασίας είδαμε συνδυαστικές αγωγές με levodopa και entacapone να αυξάνουν το ON time [1], ενώ είδαμε και μείωση του OFF time με παράλληλη αύξηση του ON time σε αγωγή με levodopa entacapone και carbidopa [6]. Θετικά αποτελέσματα παρουσίασαν και οι αγωγές με rasagiline σε λάπωνες ασθενείς με μείωση του OFF time [8,9]. Ασθενείς με συνδυαστικές αγωγές levodopa και safinamide παρουσίασαν και αυτοί μείωση στο OFF time και αύξηση σε ON time [3,10]. Επομένως παρατηρούμε ότι αρκετές συνδυαστικές αγωγές μπορούν να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα και να βελτιώσουν την καθημερινότητα των ασθενών. Παρά όμως τα θετικά αποτελέσματα που αναφέραμε, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι δεν παρουσίασαν όλοι οι ασθενείς βελτίωση των συμπτωμάτων τους παρά μόνο ασθενείς που είχαν κάποιους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς.

Το Alzheimer όπως αναφέρθηκε είναι η νούμερο ένα μορφής άνοια και η πιο συχνή ασθένεια που σχετίζεται με τα γηρατειά, καθώς επίσης και η έκτη συχνότερη αιτία θανάτου σύμφωνα με το ΠΟΥ. Όπως και το Parkinson έτσι και το Alzheimer δεν έχει κάποια θεραπεία, και οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν σε τρόπους με τους οποίους αγωγές με donepezil, ενός αναστολέα AChE, μπορεί να γίνει πιο αποτελεσματική ανάλογα το P450 γονίδιο.

Οι εργασίες για το Alzheimer που αναλύθηκαν εστίασαν σε αναστολείς AChE όμως τα αποτελέσματα σε κάποιες από αυτές ήταν αντικρουόμενα. Αποτέλεσμα μιας εργασίας [4] έδειξε ότι ο πολυμορφισμός rs1080985 και συγκεκριμένα το αλληλόμορφο γονίδιο G έχει ως αποτελέσματα χειρότερη απόκριση στη donepezil ενώ η εργασία [5] έδειξε καλύτερη απόκριση σε ασθενείς με το αλληλόμορφο γονίδιο αυτό. Αντίθετα δύο εργασίες [7,10] δεν μπόρεσαν να αποδείξουν σύνδεση μεταξύ του πολυμορφισμού και αποτελεσματικότητας της donepezil. Από την άλλη θετικά αποτελέσματα παρουσίασαν Κινέζοι ασθενείς με το αλληλόμορφο γονίδιο CYP2D6*10 [3,9]. Θετικά αποτελέσματα παρουσίασαν και ασθενείς με τα γονίδια CYP3A4 και CYP2D6 όσο αφορά την καλύτερη απορρόφηση της donepezil [1,6].

Συμπεραίνοντας είδαμε πως και για τις δύο ασθένειες παρά το γεγονός ότι δεν έχει ανακαλυφθεί κάποια θεραπεία συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί και αλληλόμορφα γονίδια που μπορεί να έχει κάποιος οργανισμός μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση της ασθένειας με αποτέλεσμα την βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών και των κοντινών τους οικογενειακών προσώπων. Τα θετικά αποτελέσματα που αναλύσαμε παραπάνω σίγουρα είναι μια καλή αρχή και δείχνουν ότι κάποια στιγμή ίσως φτάσουμε σε σημείο να μπορούμε να καθυστερήσουμε αρκετά ή ακόμη και να εξαφανίσουμε τις ασθένειες αυτές αλλά παρόλα αυτά όπως προ είπαμε δεν έχει ανακαλυφθεί κάποια γενική ή ακόμη και μερική θεραπεία για κάποια από τις δύο ασθένειες τονίζοντας έτσι την σημαντικότητα που έχει η συνέχεια και η εξέλιξη της έρευνας πάνω σε αυτές τις δύο νευροεκφυλιστικές ασθένειες με την χρήση της φαρμακογενετικής.

5 Βιβλιογραφία

https://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease

<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>

<https://www.alzheimers.net/resources/alzheimers-statistics>

<https://www.asceneuron.com/alzheimers-disease>

<https://alzheimerathens.gr/δελτιο-τυπου-2-9-2020-σεπτεμβριος-2020-παγκοσμιος-μην/>

Dementia in Europe Yearbook 2019 - Alzheimer Europe

<https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-diagnosed>

<https://www.mayo.edu/research/centers-programs/center-individualized-medicine/patient-care/pharmacogenomics/drug-gene-testing>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913212/>

<https://bio-scientist.webnode.gr/news/φαρμακογενετική-φαρμακογενομική/>

<https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/pharmacogenomics.aspx>

<https://www.nature.com/articles/tpj201634>

<https://emedicine.medscape.com>

<https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/What-is-Parkinsons/Stages-of-Parkinsons>

<https://www.roche.gr/el/health/neurology/parkinson.html>

<https://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>

<https://emedicine.medscape.com/article/1134817-medication>

<https://www.drphysio.gr/γενικές-παθήσεις/φυσικοθεραπεία-πάρκινσον/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Parkinson%27s_disease

<https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>

<https://omegaquant.com/3-ways-older-adults-can-train-their-brain-as-they-age/alzheimers-indicence-by-age/>

<https://www.tarnowcenter.com/integrative-psychiatry/29-tarnow-articles/integrative-psychiatry/433-pharmacogenomics-testing.html>

<https://emedicine.medscape.com/article/1831191-medication#showall>

Caraballo PJ, Sutton JA, Giri J, et al. Integrating pharmacogenomics into the electronic health record by implementing genomic indicators. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(1):154-158. doi:10.1093/jamia/ocz177

Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019 Jul;132(7):802-807. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890425.

Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S3-S8. doi: 10.3233/JPD-181474. PMID: 30584159; PMCID: PMC6311367.

Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2013 Sep;33(4):313-29. doi: 10.1055/s-0033-1359319. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24234352.

Parkinson's Disease:

[1] Corvol JC, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, Bonnet AM, Fiévet MH, Bellanger A, Roze E, Meliksetyan G, Ben Djebara M, Hartmann A, Lacomblez L, Vrignaud C, Zahr N, Agid Y, Costentin J, Hulot JS, Vidailhet M. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):111-8. doi: 10.1002/ana.22155. PMID: 21280081.

[2] Xu S, Liu J, Yang X, Qian Y, Xiao Q. Association of the DRD2 CA_n-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:433-438. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.005. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27817855.

[3] Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, Kulisevsky J, Pahwa R, Poewe W, Anand R. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1;74(2):216-224. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4467. PMID: 27942720.

[4] Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, Soares-da-Silva P; BIPARK-2 Study Investigators. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1;74(2):197-206. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4703. PMID: 28027332.

[5] Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Callegari-Jacques SM, Rieder CRM, Hutz MH. Association between DRD2 and DRD3 gene polymorphisms and gastrointestinal symptoms induced by levodopa therapy in Parkinson's disease.

Pharmacogenomics J. 2018 Jan;18(1):196-200. doi: 10.1038/tpj.2016.79. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27779245.

[6] Trenkwalder C, Kuoppamäki M, Vahteristo M, Müller T, Ellmén J. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves "off" time in a randomized trial. *Neurology*. 2019 Mar 26;92(13):e1487-e1496. doi: 10.1212/WNL.00000000000007173. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30824559; PMCID: PMC6453771.

[7] Hauser RA, Li R, Pérez A, Ren X, Weintraub D, Elm J, Goudreau JL, Morgan JC, Fang JY, Aminoff MJ, Christine CW, Dhall R, Umeh CC, Boyd JT, Stover N, Leehey M, Zweig RM, Nicholas AP, Bodis-Wollner I, Willis A, Kieburtz K, Tilley BC; NINDS NET-PD Investigators. Longer Duration of MAO-B Inhibitor Exposure is Associated with Less Clinical Decline in Parkinson's Disease: An Analysis of NET-PD LS1. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(1):117-127. doi: 10.3233/JPD-160965. PMID: 27911341.

[8] Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar;60:146-152. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.08.024. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30205936.

[9] Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:21-27. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.025. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29748109.

[10] Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M; ME2125-3 Study Group. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jun;75:17-23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.012. Epub 2020 May 4. PMID: 32446176.

Alzheimer's Disease:

[1] Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Impact of CYP2D6 and CYP3A4 genetic polymorphism on combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;37(1-2):58-70. doi: 10.1159/000350050. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24107805.

[2] Coin A, Pamio MV, Alexopoulos C, Granziera S, Groppa F, de Rosa G, Girardi A, Sergi G, Manzato E, Padriani R. Donepezil plasma concentrations, CYP2D6 and CYP3A4 phenotypes, and cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Eur J Clin*

Pharmacol. 2016 Jun;72(6):711-7. doi: 10.1007/s00228-016-2033-1. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26952092.

[3] Ma SL, Tang NLS, Wat KHY, Tang JHY, Lau KH, Law CB, Chiu J, Tam CCW, Poon TK, Lin KL, Kng CPL, Kong HL, Chan TY, Chan WC, Lam LCW. Effect of CYP2D6 and CYP3A4 Genotypes on the Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Southern Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2019 Aug;34(5):302-307. doi: 10.1177/1533317519848237. Epub 2019 May 7. PMID: 31064198.

[4] Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, Bizzarro A, Mangialasche F, Cascavilla L, Paris F, Matera MG, Pilotto A, Daniele A, Mecocci P, Masullo C, Dallapiccola B, Seripa D. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Sep 8;73(10):761-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bbe3. PMID: 19738170; PMCID: PMC2739607.

[5] Pamio MV, Trevisan C, Pigozzo S, De Rui M, Devita M, Girardi A, Manzato E, Sergi G, Coin A. Are cytochrome P4502D6 and apolipoprotein E genotypes associated with long-term cognitive and functional changes in patients treated with donepezil? *Psychogeriatrics*. 2020 Sep;20(5):578-584. doi: 10.1111/psyg.12547. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32237281.

[6] Seripa D, Bizzarro A, Pilotto A, D'onofrio G, Vecchione G, Gallo AP, Cascavilla L, Paris F, Grandone E, Mecocci P, Santini SA, Masullo C, Pilotto A. Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Apr;21(4):225-30. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833f984c. PMID: 20859244.

[7] Albani D, Martinelli Boneschi F, Biella G, Giacalone G, Lupoli S, Clerici F, Benussi L, Ghidoni R, Galimberti D, Squitti R, Mariani S, Confaloni A, Bruno G, Mariani C, Scarpini E, Binetti G, Magnani G, Franceschi M, Forloni G. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):745-9. doi: 10.3233/JAD-2012-112123. PMID: 22465999.

[8] Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Clinical effectiveness of rivastigmine monotherapy and combination therapy in Alzheimer's patients. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Feb;19(2):91-7. doi: 10.1111/cns.12036. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23206182; PMCID: PMC6493514.

[9] Zhong Y, Zheng X, Miao Y, Wan L, Yan H, Wang B. Effect of CYP2D6*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci*. 2013 Mar;345(3):222-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318255a8f9. PMID: 22986607.

[10] Klimkowicz-Mrowiec A, Wolkow P, Sado M, Dziubek A, Pera J, Dziedzic T, Szczudlik A, Slowik A. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of

the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1029-33. doi: 10.2147/NDT.S46689. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23950644; PMCID: PMC3742350.