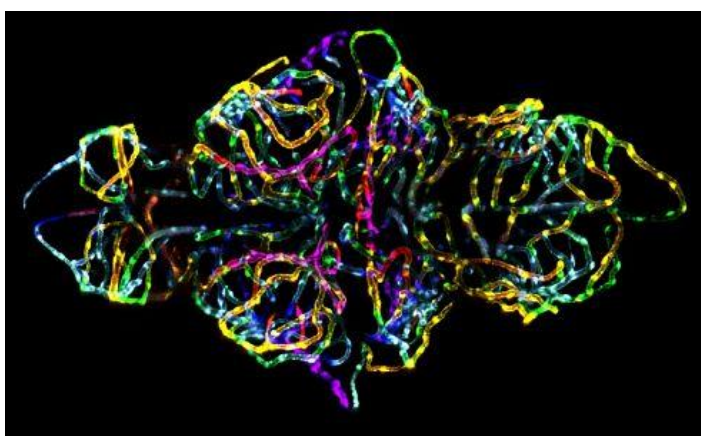


Therapieverbetering van zenuwgasvergiftiging door tariquidar



De huidige farmacologische behandeling tegen zenuwgasvergiftiging is doorgaans levensreddend. Een tekortkoming is echter dat de therapie de hersenen vaak niet goed bereiken. Dit is met name het geval voor de oximmen. In dit project werd een nieuwe strategie onderzocht om oximmen beter te laten werken in de hersenen.

In dit project werd onderzocht of modulatie van de bloed hersenbarrière met de stof tariquidar® ervoor kon zorgen of HI-6, een van de actieve bestanddelen van de toekomstige autoinjectorpen, beter in de hersenen zou komen. De veiligheid van tariquidar is reeds aangetoond in klinische fase I en II studies.

De belangrijkste werking van tariquidar is het blokkeren van P-glycoproteïne (P-gp) efflux transporters, die zich bevinden in de bloed hersenbarrière. De fysiologische rol van deze transporters is het voorkomen dat schadelijke stoffen in te hoge gehalten het brein bereiken. Een grote diversiteit aan drugs is substraat voor deze efflux transporters, en in eerder onderzoek werden aanwijzingen gevonden dat het oxim HI-6 ook een substraat is. In dat onderzoek werd aangetoond dat voorbehandeling met tariquidar zeer effectief was in het verbeteren van de effectiviteit van de huidige behandeling van soman vergiftiging met atropine en het oxim HI-6.

In de huidige studie (deliverable 4.1.2) werd dit concept bevestigd, maar nu werden alle farmaca pas 1 minuut na soman blootstelling toegediend.

Opnieuw werd bijna alle epileptische activiteit voorkomen, en was er een hogere cholinesterase activiteit te meten in de hersenen van tariquidar behandelde dieren dan in de controle dieren.

Samengevat kan gesteld worden dat de Pgp remmer tariquidar de therapeutische effectiviteit van HI-6 and atropine in soman blootgestelde ratten significant verbeterde.. Interferentie met de functie van Pgp efflux pompen lijkt een veelbelovend concept te zijn voor het verbeteren van de huidige behandeling tegen zenuwgasvergiftiging. Het onderliggende mechanisme voor deze positieve effecten dient verder onderzocht te worden om de potentie voor toevoeging aan de autoinjector te kunnen beoordelen. Het verdient daarnaast aanbeveling om het potentierende effect te onderzoeken bij gebruik van lagere oxim en atropine

doseringen, en tegen een breder scala aan zenuwgassen en blootstellingsroutes om mogelijke breed-spectrum effectiviteit aan te tonen. Met name breed spectrum effectiviteit zou een

reden kunnen zijn om een Pgp remmer zoals bijvoorbeeld tariquidar te overwegen als additioneel therapeuticum in een toekomstige generatie autoinjectoren..