

Presseinformation

Heilung in Sicht?

Fortschritte auf dem Weg zur kausalen Therapie

13. März 2023 – Etablierte Therapieoptionen können Parkinson-Symptome zwar deutlich verbessern, aber den Krankheitsverlauf nicht aufhalten. Ob die Parkinson-Erkrankung in Zukunft heilbar sein wird, ist daher eine zentrale Fragestellung aktueller Forschungsaktivitäten: „Im Jahr 2022 wurden drei randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale multizentrische Phase-2-Studien veröffentlicht, die kausale Therapieansätze bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) untersucht haben“, schildert Prof. Dr. Uwe Walter, stellv. Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie an der Universitätsmedizin Rostock. Anlässlich des virtuellen Kongresses „Highlights Digital 2023“ der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG) 2023 stellte er die aktuellen Erkenntnisse vor: „Der erhoffte Durchbruch war noch nicht dabei, aber die gewonnenen Einblicke liefern nützliche Informationen zu den Krankheitsmechanismen des IPS, die zu weiteren Pilotstudien mit modifizierten Ansätzen anregen“, schlussfolgert Walter.

Antikörper-Ansätze mit Cinpanemab und Prasinezumab

In allen drei Studien lag der Fokus auf Patient:innen im frühen Stadium des IPS. Zwei internationale Konsortien mit Beteiligung mehrerer Zentren aus Deutschland verfolgten dabei einen Ansatz zur Infusionstherapie mit Antikörpern. „Beide Antikörper-Ansätze richteten sich gegen das aggregierte Protein Alpha-Synuclein, welches an der Krankheitsentstehung wesentlich beteiligt ist. Alpha-Synuclein wird bei der Parkinson-Krankheit im Übermaß produziert und lagert sich bei Parkinson-Patienten in Form von sogenannten Lewy-Körperchen in den Nervenzellen ab“, erläutert Walter.

In der einen multizentrischen Phase-2-Studie wurde die Wirkung des Antikörpers Cinpanemab in drei verschiedenen Dosierungen (250 mg, 1250 mg oder 3500 mg) zur intravenösen Injektion alle 4 Wochen im Vergleich zur Placebogabe bei 357 Patient:innen untersucht. Mit diesem Ansatz wurden über einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen keine Verbesserungen der relevanten klinischen Parameter zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs im Vergleich zu Placebo festgestellt [1].

In der anderen Phase-2-Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit einer niedrig und einer hoch dosierten Antikörpergabe mit Prasinezumab im Vergleich zu Placebo untersucht (1500 mg oder 4500 mg i.v. alle 4 Wochen für 52 Wochen, n = 316). „Auch hier wurden keine klinisch relevanten Verbesserungen unter beiden Dosierungen im Vergleich zur Scheinbehandlung beobachtet“, berichtet Walter [2].

Die Gründe, warum diese beiden Studien nicht zum gewünschten Erfolg führten, seien vielfältig, erläutert Walter: „Es könnte sein, dass die untersuchten Dosierungen und die Dauer der Behandlung zu gering bzw. zu kurz angesetzt waren, um messbare Effekte im zentralen Nervensystem (ZNS) zu erzielen. Vielleicht ist aggregiertes Alpha-Synuclein als Angriffspunkt weniger geeignet, da die Antikörper zu spät in die Krankheitskaskade eingriffen und deshalb

keine Effekte sichtbar waren. Daher wäre ein Vorschlag, neue Ansätze zu untersuchen, die Vorläuferstufen des Alpha-Synucleins binden können“ [3].

Alpha-Synuclein- und Eisenablagerungen

Neben aggregiertem Alpha-Synuclein lagert sich bei IPS auch Eisen im Gehirn ab. Bisher ist bekannt, dass ein übermäßiger Eisengehalt im Gehirn den Verlust von Dopamin-produzierenden Nervenzellen begünstigt. Dopamin ist ein Signalmolekül, das für die Steuerung normaler Bewegungen unerlässlich ist. Bisherige medikamentöse Behandlungen bei IPS ersetzen häufig das fehlende Dopamin (z. B. Levodopa), um Parkinson-Symptome deutlich zu verbessern. „Diese Ansätze können den Verlust von Nervenzellen aber nicht verlangsamen oder aufhalten“, gibt Walter zu bedenken. In präklinischen Studien haben experimentelle Modelle der Parkinson-Krankheit gezeigt, dass der Abbau von überschüssigem Eisen mit sogenannten Eisenchelatoren die toxische Wirkung von Eisen verhindern und das Absterben von Neuronen begrenzen kann. Eine Herausforderung dieses Ansatzes ist jedoch, dass Eisen an vielen biologischen Prozessen beteiligt ist. Hierzu zählt unter anderem die Produktion von Dopamin selbst, sodass Eisen sowohl positive als auch negative Auswirkungen bei IPS aufweist. Inwiefern die Reduktion des Eisengehalts im Gehirn mit Deferipron zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression bei IPS-Patient:innen beitragen kann, hat ein europäisch-israelisches Konsortium mit Beteiligung auch deutscher Zentren untersucht [4].

Ungünstige klinische Effekte mit Eisenchelatoren

In dieser Phase-2-Studie wurden insgesamt 372 Teilnehmer:innen mit neu diagnostizierter Parkinson-Erkrankung eingeschlossen, die noch nie Levodopa erhalten hatten. Die IPS-Patient:innen erhielten über 36 Wochen hinweg entweder Deferipron-Tabletten (15 mg pro Kilogramm Körpergewicht, zweimal täglich) oder ein entsprechendes Placebo. „Diese Studie bei Parkinson-Patient:innen ohne eine begleitende Therapie mit Dopaminergika hat leider gezeigt, dass durch die 9-monatige alleinige Behandlung mit Deferipron eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome bewirkt wird“, schildert Walter. Mit bildgebenden Verfahren konnte zumindest nachgewiesen werden, dass der Eisengehalt im Gehirn tatsächlich reduziert wurde, ergänzt der Experte.

Als mögliche Erklärung für den ungünstigen klinischen Effekt führt Walter an, dass Eisen in frühen Stadien der Parkinson-Krankheit besonders nötig für die Aufrechterhaltung der residualen Dopaminsynthese ist [4]. Eisen ist ein wichtiger Kofaktor für das Schlüsselenzym Tyrosinhydroxylase, das den ersten Schritt der Dopaminsynthese katalysiert, erläutert Walter. Es könnte auch sein, dass die schädlichen Auswirkungen des Eisenüberschusses erst in späteren Stadien des IPS deutlich werden. „Eine wichtige Erkenntnis der Studie ist, dass künftige Therapiestrategien mit Deferipron die simultane Gabe von Dopaminergika und evtl. auch eine längere Beobachtungszeit beinhalten sollten“, so das Fazit von Walter.

Die vorgestellten Studien erfüllten zwar nicht die gehegten Erwartungen, haben aber wichtige Erkenntnisse für künftige Studien geliefert: „Die Forschung profitiert auch von Enttäuschungen. Unser großes Anliegen ist, einen kausalen Therapieansatz bei IPS ausfindig zu machen, weil der Bedarf sehr hoch ist“, betont Walter.

Referenzen:

- [1] Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, et al. Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022;387(5):408-420. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2203395>
- [2] Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022;387(5):421-432. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2202867>
- [3] Brundin P, Svoboda H, Bonni A, Pagano G. This is NOT the End for Immunotherapy in Parkinson's Disease – A Perspective from Early Drug Development Scientists. J Parkinsons Dis. 2022;12(8):2293-2296. <https://www.doi.org/10.3233/JPD-229008>
- [4] Devos D, Labreuche J, Rascol O, et al. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022;387(22):2045-2055. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2209254>

Informationen für die Medien

Online-Pressekonferenz der DPG am Montag, 13. März, von 10–11 Uhr

Informationen zu **Programm, Referent:innen und Akkreditierung** unter <https://parkinson-gesellschaft.de/die-dpg/presseservice>. Gerne nehmen wir Sie auch in unseren **Presseverteiler** auf. Über die Kongresswebsite www.dpg-akbont-kongress.de können Sie sich **zusätzlich kostenlos für den virtuellen Kongress 2023 registrieren**. Gerne vermitteln wir Interviews und stellen druckfähiges Bildmaterial zur Verfügung. Wir freuen uns über einen Hinweis auf Ihre Veröffentlichung oder die Zusendung eines Belegs.

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V. (DPG)

c/o albertZWEI media GmbH

Dipl.-Biol. Sandra Wilcken

Tel.: +49 (0) 89 46148611; E-Mail: presse@parkinson-gesellschaft.de

Die Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG) fördert die Erforschung der Parkinson-Krankheit und verbessert die Versorgung der Patientinnen und Patienten. Organisiert sind in der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft Parkinson-Ärztinnen und -Ärzte sowie Grundlagenforscher:innen. Die Zusammenarbeit dieser beiden Zweige ist entscheidend für die Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Die DPG finanziert ihre Arbeit ausschließlich über Spenden. Sie kooperiert eng mit der von ihr im Jahr 2019 gegründeten Parkinson Stiftung. Jeder finanzielle Beitrag bringt die Erforschung der Parkinson-Krankheit weiter voran. **www.parkinson-gesellschaft.de**

1. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Joseph Claßen, Leipzig
 2. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Alexander Storch, Rostock
 3. Vorsitzende: PD Dr. med. Kathrin Brockmann, Tübingen
- Schriftführer: Prof. Dr. med. Carsten Eggers, Duisburg-Essen
Schatzmeister: Prof. Dr. med. Lars Tönges, Bochum

Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V. (DPG)

Hauptstadtbüro, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, E-Mail: info@parkinson-gesellschaft.de