

Neue Hinweise auf Langzeitwirkung von Prasinezumab bei Parkinson – weitere placebokontrollierte Studien erwartet

Bei Morbus Parkinson kommt es zu Aggregationen und Ablagerungen von alpha-Synuclein im Gehirn – deren Reduktion ist ein wichtiger Ansatzpunkt für mögliche Therapien. Anfang 2024 hat eine Subgruppenanalyse der PASADENA-Studie angedeutet, dass Patientinnen und Patienten mit einem schnelleren Krankheitsverlauf in der Frühphase der Erkrankung innerhalb eines Jahres von einer Therapie mit dem Alpha-Synuclein-Antikörper Prasinezumab profitieren könnten [1]. Nun wurde in Nature Medicine eine weitere Post-hoc-Analyse [2] veröffentlicht, die auf Daten der PASADENA-Studie [3] basiert.

Sie deutet darauf hin, dass eine längere Gabe von Prasinezumab das Fortschreiten der Erkrankung bei allen behandelten Patienten verlangsamen könnte. „Dies muss allerdings noch in künftigen placebokontrollierten Langzeitstudien bestätigt werden“, erklärt Prof. Dr. med. Kathrin Brockmann, 3. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen und Mitautorin der Arbeit. Mit bisherigen Therapien lässt sich Parkinson nur symptomatisch behandeln. Sollten weitere Studien die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Prasinezumab bestätigen, wäre dies ein Durchbruch für die Parkinson-Therapie und die Lebensqualität der Betroffenen.

An der vor zwei Jahren publizierten PASADENA-Studie nahmen ursprünglich 316 Personen mit Morbus Parkinson im Frühstadium teil. Sie erhielten randomisiert entweder intravenös Prasinezumab (1.500 oder 4.500 mg) alle 4 Wochen für 104 Wochen in Teil 1 und 2 der Studie (Frühstartgruppe) oder Placebo für 52 Wochen in Teil 1, gefolgt von Prasinezumab (1.500 oder 4.500 mg) für 52 Wochen in Teil 2 (Spätstartgruppe). In der kurzen Auswertungsphase nach einem Jahr zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt. Die Studie verfehlte den primären Endpunkt, der Veränderungen im Summen-Score des Movement-Disorder-Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) misst [3]. Eine anschließende explorative Subgruppenanalyse lieferte Hinweise, dass eine Verlangsamung der Progression motorischer Symptome für Untergruppen mit schnellerer Krankheitsprogression in der 52-Wochen-Analyse klinisch möglich sein könnte [1]. Nach einer mindestens 3-monatigen Auswaschphase konnten die Teilnehmenden der PASADENA-Studie an einer 5-Jahres-OLE-Studie (Open Label Extension) teilnehmen, in der sie alle 4 Wochen 1.500 mg Prasinezumab erhielten (Teil 3).

Neue Hinweise auf Langzeitwirkung von Prasinezumab

In die jetzt publizierte Analyse [2] wurden 271 Teilnehmende der PASADENA-Studie eingeschlossen. Untersucht wurde, ob die Wirkung von Prasinezumab auf die motorische Progression, gemessen als Veränderung des MDS-UPDRS Part III-Scores und des MDS-UPDRS Part II-Scores, über einen Zeitraum von vier Jahren nach Studienbeginn nachweisbar war und anhielt. Die Forschenden verglichen dazu die Teilnehmenden der Teile 1 und 2 sowie der offenen PASADENA-Verlängerungsstudie mit einer gematchten Kohorte aus der Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) [4]. Sowohl in der PASADENA-Gruppe mit direktem (n = 177) als auch mit verzögertem Behandlungsbeginn mit Prasinezumab (n = 94) zeigte sich ein langsames Fortschreiten der motorischen Einschränkungen (ein geringerer Anstieg der Punktzahl) des MDS-UPDRS Part III-Score als in der externen PPMI-Vergleichsgruppe (n = 303).

Placebokontrollierte Langzeitstudien erforderlich

Die neue Analyse liefert weitere Hinweise darauf, dass Prasinezumab eine Wirkung auf die motorische Progression bei Morbus Parkinson haben könnte, die möglicherweise längerfristig anhält. Sie ergänzt damit die Ergebnisse der ersten Subgruppenanalyse [1]. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bleiben die Forschenden zurückhaltend: „Die Hauptlimitation der aktuellen Analyse ist das Fehlen einer echten Placebo-Kontrollgruppe. Der Vergleich mit der PPMI-Kohorte, so sorgfältig er auch durchgeführt wurde, kann eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie nicht ersetzen“, betont Prof. Brockmann. „Zur Validierung von Effekten, die möglicherweise eher schwach sind oder nur für eine bestimmte Subpopulation zutreffen, müssen wir die Ergebnisse placebokontrollierter Langzeitstudien mit größerer Studienpopulation abwarten.“. Bis dahin bleibe Prasinezumab und die Reduktion von Alpha-Synuclein-Aggregation und -Ablagerungen ein spannender Ansatz zur Therapie der Parkinson-Krankheit.

„Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Hypothese, alpha-Synuclein als ein molekulares Ziel therapeutisch anzugehen, aus den Ergebnissen einer Vielzahl von genetischen, post-mortem sowie Tier- und Zellmodell Studien abgeleitet wurde“, betont Prof. Brockmann. „Sie ist nicht abhängig von den Ergebnissen einer einzelnen Arbeitsgruppe, die kürzlich am National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA, wegen möglicher Fälschungen in die Kritik geraten ist“, so die Expertin.

Referenzen:

- 1 Pagano G, Taylor KI, Anzures Cabrera J et al. Prasinezumab slows motor progression in rapidly progressing early-stage Parkinson's disease. Nat Med 30, 1096-1103 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02886-y>
- 2 Pagano, G., Monnet, A., Reyes, A. et al. Sustained effect of prasinezumab on Parkinson's disease motor progression in the open-label extension of the PASADENA trial. Nat Med (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03270-6>
- 3 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://doi.org/10.1056/NEJMoa2202867> (PASADENA)
- 4 Marek, K. et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) – establishing a PD biomarker cohort. Ann. Clin. Transl. Neurol. 5, 1460-1477 (2018). <https://doi.org/10.1002/acn3.644>