

Neue Studie: Der Antikörper Prasinezumab könnte die Parkinson-Krankheit bremsen

Prasinezumab, ein monoklonaler Antikörper, der aggregiertes alpha-Synuclein bindet, könnte eine potenziell krankheitsmodifizierende Therapie für bestimmte Untergruppen bei der Parkinson-Krankheit im Frühstadium sein, so das Ergebnis einer aktuell in „Nature Medicine“ publizierten Post-hoc-Analyse [1]. „Das Paper könnte einen weiteren Meilenstein darstellen, weil es Hinweise auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung bei der Parkinson-Krankheit liefert“, betont Prof. Dr. med. Kathrin Brockmann, 3. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen und eine der Autor:innen der Arbeit.

Eine vorangegangene Gesamtauswertung über alle eingeschlossenen Subgruppen aus der Phase-2-Studie PASADENA [2] hatte bereits ergeben, dass die monatliche Gabe von Prasinezumab im Vergleich zu Placebo eine weitere Verschlechterung des motorischen Teils des MDS-UPDRS (Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale) dämpfte, jedoch nicht in der eigentlichen Zielgröße der Studie, die auch andere Maßzahlen einschloss. „In der aktuellen Auswertung ließen sich bei Subgruppen mit schnellerer Verschlechterung nun Vorteile in Bezug auf die Entwicklung der Einschränkung der Motorik nachweisen, trotz des recht kurz bemessenen Zeitraums“, berichtet Prof. Brockmann, Mitglied der PASADENA-Forschungsgruppe und Leiterin der Parkinson-Ambulanz am Universitätsklinikum Tübingen, anlässlich des Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG) 2024 in Rostock. Die Post-hoc-Analyse [1] könnte somit den Anstoß dafür liefern, das krankheitsmodifizierende Potenzial von Prasinezumab bei Menschen mit Parkinson noch einmal in Kohorten mit schnellerem Krankheitsprogress und/oder in einem längerem Beobachtungszeitraum intensiver zu erforschen.

Prasinezumab galt als vielversprechender Wirkstoffkandidat über verschiedene Subgruppen hinweg, als dessen Effekte in der Phase-2-Studie PASADENA (NCT03100149) untersucht wurden. In dieser Studie erhielten 316 Patient:innen im Frühstadium der Erkrankung zu gleichen Anteilen randomisiert entweder intravenöse Infusionen eines Placebos oder verschiedene Dosen von Prasinezumab (1.500 mg oder 4.500 mg) alle 4 Wochen über 52 Wochen hinweg. Als primärer Endpunkt wurden Veränderungen im Summen-Score des MDS-UPDRS (Bereich: 0 bis 236, wobei höhere Werte auf eine größere Beeinträchtigung hinweisen) im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen.

Effekte nach der 52-Wochen-Analyse über alle Subgruppen zu schwach ausgeprägt

Zu Baseline betrugen die mittleren MDS-UPDRS-Werte 32,0 in der Placebo-Gruppe, 31,5 in der 1.500-mg-Gruppe und 30,8 in der 4.500-mg-Gruppe. Die mittleren Veränderungen vom Ausgangswert bis zur 52. Woche waren in der Placebo-Gruppe am größten ($9,4 \pm 1,2$), gefolgt von der 4.500-mg-Gruppe ($8,8 \pm 1,2$; $p = 0,72$) und der 1.500-mg-Gruppe ($7,4 \pm 1,2$; $p = 0,24$). Das weniger stark ausgeprägte Fortschreiten der motorischen Defizite unter Prasinezumab war im Vergleich zu Placebo jedoch nicht ausreichend, um insgesamt einen relevanten Unterschied ausmachen zu können. „Der Antikörper-Ansatz mit Prasinezumab zeigte in der Gesamtkohorte im Vergleich zu Placebo in dieser kurzen Auswertphase keine signifikanten Effekte auf den MDS-UPDRS-Summen-Score und verfehlte dadurch den primären Endpunkt der Studie“, kommentiert

Brockmann [2].

Fokus auf Untergruppen mit schnellerer motorischer Progression

Allerdings könnten die Vorteile zur Dämpfung der Progression motorischer Symptome höchstwahrscheinlich für Untergruppen klinisch klarer sein, worauf nun die aktuelle explorative Analyse hindeutet [1]. „In dieser Arbeit wurde der Fokus auf Untergruppen mit schnellerer motorischer Progression gelegt, da diese die Wahrscheinlichkeit, einen potenziellen Behandlungseffekt über einen kurzen Zeitraum von einem Jahr zu detektieren, erhöht“, erläutert Brockmann. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse aus den beiden Dosis-Gruppen gepoolt und dann nach einzelnen Subgruppen mit erwartbar schnellerer Krankheitsprogression, wie zum Beispiel Patient:innen mit MAO-B-Inhibitor-Medikation zu Baseline (n = 115), Erkrankte im Stadium 2 nach Hoehn und Yahr (n = 238) und Menschen mit einem diffus-malignen Subphänotyp der Parkinson-Erkrankung (n = 59) separat ausgewertet [1].

Relevante Vorteile für Subgruppen detektierbar

Die Daten wurden anhand der Ergebnisse des MDS-UPDRS Teil III, bei dem Behandelnde die motorischen Symptome der Betroffenen bewerten, evaluiert. Die Subgruppenanalysen ergaben den größten Vorteil einer Antikörper-Gabe hinsichtlich des geringsten Anstiegs des MDS-UPDRS Teil III im Vergleich zu Placebo über 1 Jahr hinweg für den diffus-malignen Subphänotyp der Parkinson-Erkrankung mit einer relativen Differenz von -64 %. Außerdem profitierten die Subgruppen mit MAO-B-Inhibitor-Medikation (relative Differenz -39 %) und Patient:innen im Stadium 2 nach Hoehn und Yahr (relative Differenz -40,2 %) ebenfalls stärker. „In dieser explorativen Analyse wurden klinisch relevante Vorteile zur Reduktion der Progression motorischer Symptome für vordefinierte Untergruppen mit schnellerem Krankheitsprogress in der 52-Wochen-Analyse unter Prasinezumab dokumentiert“, schlussfolgert Brockmann.

Weitere Analysen zur Validierung der Ergebnisse

„Aufgrund der geringen Fallzahlen wären größere Studienpopulationen und weitere Analysen zur Validierung der Ergebnisse notwendig, um konkrete Rückschlüsse ziehen zu können“, gibt Brockmann zu bedenken. „Diese Arbeit liefert aber einen ersten Hinweis darauf, dass Prasinezumab die motorische Verschlechterung signifikant verlangsamen könnte“, betont sie. Prasinezumab bleibe somit bei Parkinson ein spannender Ansatz, der insbesondere bei Untergruppen mit schnellerer Progression oder aber zur Evaluation möglicher kleinerer Effektstärken in nicht so schnell progredienten Subgruppen über einen längeren Zeitraum weiter erforscht werden sollte, empfiehlt die Expertin.

Referenzen:

[1] Pagano G, Taylor KI, Anzures Cabrera J et al. Prasinezumab slows motor progression in rapidly progress-ing early-stage Parkinson’s disease. Nat Med 30, 1096-1103 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02886-y>

[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://doi.org/10.1056/NEJMoa2202867>