

## Zukunft der Parkinsontherapie

# Wie steht es um die krankheitsmodifizierenden Therapien bei Parkinson?

Primarius Walter Pirker beschäftigt sich seit über 20 Jahren mit Morbus Parkinson und leitet seit zehn Jahren die neurologische Abteilung der Klinik Ottakring, Wien. Wir haben Prof. Pirker an einem Frühlingstag im Chefbüro seines historischen Pavillons besucht.

## Was hat sich in der Behandlung der Parkinsonkrankheit verändert, seitdem Sie an der Klinik Ottakring sind?

**W. Pirker:** Es gibt neue Therapien bei motorischen Fluktuationen. Hier ist Opicapone hervorzuheben, das wie Entacapone oder Tolcapone die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) hemmt, aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zeigt und stärker wirksam ist. Für Amantadin ist mittlerweile erwiesen, dass es nicht nur gegen Dyskinesien, sondern auch gegen Fluktuationen wirkt. In der Frühphase der Erkrankung hat es möglicherweise sogar einen protektiven Effekt gegen Dyskinesien.

Für Patient:innen mit stärker fortgeschrittenen Erkrankungen und motorischen Komplikationen, die schlecht mit oraler Medikation kontrollierbar waren, gab es vor zehn Jahren nur die Tiefenhirnstimulation sowie zwei Pumpensysteme: die intestinale Levodopa-Carbidopa-Gel-Pumpe, ein relativ großes, schweres Pumpensystem, das eine PEG-Sonde voraussetzt, und die subkutane Apomorphin-Pumpe. Letztere war im Handling nicht ganz leicht und die Verträglichkeit nicht immer optimal.

In den letzten Jahren sind zwei Systeme dazugekommen: die Dopa-Entacapone-Gel-Pumpe und die subkutane Foslevodopa-Pumpe. Patient:innen brachte das erhebliche Vorteile. Die kontinuierliche Dopatherapie mit der Pumpe ist schließlich effektiver zur Kontrolle von Wirkungsschwankungen im Tagesverlauf als die orale Gabe von Abbauehemmern wie den COMT- oder MAO-B-Inhibitoren. Die subkutane Anwendung ist ein Riesengewinn für die Patient:innen. Schließlich war der

Schritt zur intrajejunalen Therapie mit PEG-Sonde stets eine schwere und mit Stigma behaftete Barriere.

Für Patient:innen mit schlechter Hautverträglichkeit von Apomorphin oder Dopa-Präparationen wird die intrajejunale Pumpentherapie aber eine ganz wichtige Option bleiben.

## Das sind einige Fortschritte in der Therapie der motorischen Fluktuationen. Welche Fortschritte gab es abseits dessen bei Morbus Parkinson?

**W. Pirker:** Im Gegensatz zu vor zehn, zwanzig Jahren sieht man heute das Wirkungsprofil von Dopamin-Agonisten wesentlich kritischer. Hier ist ein großes Problem das Aufkommen von Impulskontrollstörungen. Ein Drittel der Patient:innen leidet darunter, was sich mitunter in Hypersexualität, Spielsucht und pathologischem Einkaufen äußern kann. Heute setzt man die Dopamin-Agonisten nur noch bei Patient:innen ein, die kognitiv intakt sind und kein Risiko für Impulskontrollstörungen zeigen. Außerdem beginnen wir heute mit der Parkinsontherapie wesentlich früher, direkt nach der Diagnose, während man früher die Therapie Monate bis Jahre hinauszögerte.

## Welche Herausforderungen gibt es bei der derzeitigen Therapie von Parkinson?

**W. Pirker:** Vor allem im späteren Krankheitsstadium sehen wir entscheidende Herausforderungen.

Der Dopaminersatz ist das Rückgrat der Therapie. Parkinsontherapie ist heute Dopaminersatz plus Bewegung. Das sind die zwei Säulen. Das wirkt in den ersten Jahren bei der Mehrheit sehr gut.

Das mittlere Krankheitsstadium ist



© Klinik Ottakring, Bernhard Noll

Unser Gesprächspartner:

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Walter Pirker**

Neurologische Abteilung

Klinik Ottakring (vormals Wilhelminenspital), Wien

E-Mail: [walter.pirker@gesundheitsverbund.at](mailto:walter.pirker@gesundheitsverbund.at)

stark durch motorische Komplikationen determiniert, also Wirkungsschwankungen und Überbewegungen. Hier gab es entscheidende Fortschritte durch die Entwicklung neuer oraler Medikamente, aber auch durch die Pumpentherapie und die Tiefenhirnstimulation.

Irgendwann kommen aber die Patient:innen in ein fortgeschrittenes Stadium, in dem sie nicht mehr responsiv auf Dopamin sind und das mit kognitivem Abbau einhergeht. Diese Patient:innen sind sehr krank: mit Demenz, Halluzinationen, schweren Haltungs- und Gangstörungen, Sturzneigung, orthostatischer Intoleranz, starken Obstipationen, Harninkontinenz. Da können wir medizinisch nur wenig anbieten. Die Patient:innen erreichen irgendwann ein Endstadium, wo man nur noch palliativ helfen kann. Das ist ein sehr starkes Argument für die Entwicklung krankheitsmodifizierender Medikamente. Damit Betroffene dieses Stadium später oder möglichst gar nicht erreichen.

## Welche Veränderungen sehen Sie bei Studien zu krankheitsmodifizierenden Ansätzen?

**W. Pirker:** Da hat sich viel geändert. Vor 20 Jahren gab es zwar bereits Neuroprotektionsstudien. Seither hat sich das Verständnis der Pathogenese aber maß-

geblich verändert. Wir wissen heute, dass  $\alpha$ -Synuclein eine wesentliche Rolle spielt: als Eiweiß, das in die Flexibilität von Zellmembranen involviert ist und wahrscheinlich zur Neurotransmitterfreisetzung beiträgt.

Daneben gibt es starke Hinweise, dass zelluläre Stoffwechselprozesse zur Entstehung beitragen. Dazu zählen die Lysosomen, die Zellorganellen, die alte und fehlgefaltete Proteine abbauen. Dazu hat auch die Erkenntnis beigetragen, dass 10% der Parkinsonpatient:innen die Variante des GBA-1-Gens für Morbus Gaucher tragen. Morbus Gaucher ist ja eine der häufigeren lysosymalen Speicherkrankheiten. Umgekehrt haben heterozygote Träger:innen des Gens für Morbus Gaucher auch ein erhöhtes Parkinsonrisiko.

Zudem gibt es einen weiteren Stoffwechselweg, der im Augenblick von großem Interesse ist, und das ist die Aktivität der LRRK2-Kinase. Das ist ein Protein, das wahrscheinlich im Immunsystem eine größere Rolle spielt als im Gehirn. Diese Kinase phosphoryliert eine Proteinfamilie, die sogenannten Rab-Proteine. Der Phosphorylierungsgrad der Rab-Proteine steuert den zellulären Transport. Er entscheidet darüber, ob ein Vesikel beispielsweise in die Lysosomen transportiert wird oder exozytiert wird. Wahrscheinlich ist daher die LRRK2-Kinase auch in den Abbau fehlgefalteter Proteine in der Zelle involviert. Hier ist also auch ein Link zwischen der LRRK2-Kinase und der Lysosomenaktivität. Dafür spricht auch, dass wir bei der genetisch dominanten Parkinsonvariante mit VPS35-Mutation ebenfalls eine Veränderung der LRRK2-Kinase-Aktivität sehen.

### **Spannend. Was heißt das für die medizinische Praxis?**

**W. Pirker:** Hier spielen mehrere Gene eine Rolle. Unsere Abteilung macht in Kooperation mit der neurologischen Klinik des AKH Wien und der Universität Dundee eine Studie, bei der wir die Aktivität der LRRK2-Kinase durch Bestimmung des Rab-Phosphorylierungsgrads messen und wir sehen, dass 10–20 Prozent der Parkinsonpatient:innen eine verstärkte Phosphorylierung zeigen.

Wir werden das weiter beobachten und hoffen, damit weitere Gene zu entdecken, die in diesem Pathway aktiv sind.

### **Inwiefern sind Entzündungsprozesse bei Morbus Parkinson beteiligt?**

**W. Pirker:** Wir sehen, dass Entzündungsmechanismen bei der Entstehung der Parkinsonkrankheit involviert sind. Ob das ein primärer Effekt ist oder ein sekundärer Effekt der Neurodegeneration, ist nicht entschieden. Aber das gibt uns Ansatzpunkte, was in der Pathogenese passiert. Aus diesen Studien der letzten zehn Jahre wurden auch immer mehr Targets für krankheitsmodifizierende Therapien ausgewählt.

### **Welche Targets wären das und wie bewerten Sie deren Aussichten?**

**W. Pirker:** Das erste ist natürlich das  $\alpha$ -Synuclein. Dabei war der erste Ansatz die aktive Immunisierung. Da sind die Studien leider in der Phase I stecken geblieben. Die ersten Pionierstudien wurden in Wien von der Firma AFFiRis unter der Führung von Dr. Volc durchgeführt. Mittlerweile gibt es andere Unternehmen, die Impfstoffe für die Immunisierung gegen  $\alpha$ -Synuclein entwickeln. Eine weitere Strategie, die mehrere Unternehmen aufgegriffen haben, ist die passive Immunisierung gegen  $\alpha$ -Synuclein. Damit gab es in den letzten drei Jahren auch negative Studien. Eine Ausnahme stellt der Antikörper Prasinezumab dar.

### **Prasinezumab gilt als einer der aussichtsreichsten Kandidaten. Könnten Sie das einordnen?**

**W. Pirker:** Prasinezumab hatte in einer Phase-IIa-Studie, der PASADENA-Studie, leider ein negatives Ergebnis. Allerdings zeigte sich, obwohl das primäre Outcome negativ war, dass sich die Progression motorischer Behinderungen verlangsamte. Bereits vor Ablauf der PASADENA-Studie wurde eine zweite Studie, die PADOVA-Studie, gestartet.

Die Ergebnisse von PADOVA sind noch nicht publiziert, die Daten wurden aber im Rahmen einer Pressekonferenz vorgestellt. Hier lag das Hauptaugenmerk auf der Veränderung der Motorik über die Zeit. Der primäre Endpunkt war auch in dieser Studie negativ. Allerdings zeigte die Subgruppe der Patient:innen, die Dopa erhielt, eine langsamere Progression der motorischen Behinderung. Das ist ein Signal, dass die passive Immunisierung gegen  $\alpha$ -Synuclein wirksam sein könnte.

Das Buch ist daher noch nicht zugeschlagen. Es finden noch weitere Studien zur aktiven Immunisierung gegen  $\alpha$ -Synuclein statt. Vielleicht werden wir auch eine weitere Studie zur Anwendung von Prasinezumab sehen. Meine Abteilung hat an der Studie teilgenommen und wir würden uns freuen, wenn diese Hypothese weiterverfolgt wird.

### **Welche Targets werden neben $\alpha$ -Synuclein verfolgt?**

**W. Pirker:** Ein ganz anderer Ansatz, der aber nur bei Patient:innen mit einer Variante des GBA-1-Gens verfolgt wird, ist eine Modifikation der lysosomalen Aktivität über die  $\beta$ -Glucocerebrosidase. Da gibt es verschiedene Möglichkeiten, um die Aktivität des Enzyms zu verbessern. Das wäre z. B. ein Enzymersatz oder eine Gentherapie. Eine ganz einfache Strategie ist der Einsatz von Ambroxol. Das ist eine niedermolekulare Substanz, die als Hustenmedikament schon lange im Handel ist und eine stabilisierende Wirkung auf die Glucocerebrosidase hat. Derzeit laufen mehrere Studien, die diesen Ansatz untersuchen.

Ein weitere Strategie ist die Beeinflussung der LRRK2-Kinase-Aktivität. Es wird gerade in einer großen Phase-IIb-Studie untersucht, ob die Hemmung der LRRK2-Kinase Einfluss auf die motorische Progression der Parkinsonkrankheit hat. In diese Studie werden sowohl Patient:innen mit LRRK2-Mutation als auch Patient:innen mit sporadischer Parkinsonkrankheit eingeschlossen. Das ist eine interessante Strategie und wir erwarten die Ergebnisse in zwei, drei Jahren.

### **Der Einsatz von Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Analoge wird bei verschiedenen Krankheiten diskutiert.**

#### **Ist das auch ein Ansatz für Parkinson?**

**W. Pirker:** Die GLP-1-Rezeptoren sind nicht nur im Darm, sondern auch im Gehirn. Man hat hierdurch also nicht nur eine Beeinflussung des Diabetes mellitus, sondern über diese Rezeptoren auch im Gehirn neuroprotektive Effekte. Insulin ist ein Nervenwachstumsfaktor. Über GLP-1-Analoge kann man Second-messenger-Systeme beeinflussen, die auch über Insulin beeinflusst werden, und diese Substanzen werden jetzt bei zahlreichen Erkrankungen getestet, wie bei Suchterkrankungen, Demenz oder

Schlafapnoe. Hier bestand auch für Parkinson sehr viel Hoffnung. Leider gingen zwei große Studien mit Exenatid negativ aus.

**Der Hype um GLP-1 ist also vorbei. Sehen Sie dafür woanders Hoffnung?**

**W. Pirker:** Eine andere, eher unspezifische Strategie, die interessant sein könnte, ist die Beeinflussung von Entzündungsprozessen bei Morbus Parkinson. Da hat sich eine Kaskade in der Zelle als relevant für die Entstehung von Morbus Parkinson herausgestellt. Das NLRP3-Inflammasom ist bei Parkinson überaktiv. Wenn man das NLRP3-Inflammasom hemmt, kann man die Neurodegeneration einbremsen. Dafür gibt es niedermolekulare Substanzen, die derzeit in Phase-I- und Phase-II-Studien sind. Man wird sehen, wann das auf unsere Patient:innen zukommt, aber das ist sicher auch ein Hoffnungsschimmer.

**Derzeit ist aber keine krankheitsmodifizierende Therapie zugelassen. Was würden Sie Patient:innen raten?**

**W. Pirker:** Es gibt keine Heilung und kein zugelassenes Medikament, das das Voranschreiten der Parkinsonkrankheit bremsen würde. Im Augenblick kann man den Patient:innen nur raten, zwei Dinge zu machen: viel Bewegung und gesunde Ernährung.

Es stellt sich immer mehr heraus, dass Bewegung und Sport auch biologische Effekte bei Parkinson haben. Das ist kein rein psychologischer oder rein rehabilitativer Trainingseffekt, sondern Sport und Bewegung haben neuroprotektive Effekte. Es gibt immer mehr Hinweise, dass Sport in der Muskulatur neuroprotektive Substanzen freisetzt, die dann über den Blutstrom auch das Gehirn erreichen. Eine Zukunftsstrategie bei Parkinson könnte also sein, mehr Sport zu machen.

Das andere ist die Ernährung. Ob der Effekt genauso groß ist wie beim Sport, weiß ich nicht. Hier wird eine mediterrane Diät empfohlen. Viel Obst und Gemüse, pflanzliche Öle. Da geht es einfach um Nüsse, um Fisch. Alles Dinge, die einen starken Einfluss auf Nervenzellen haben können.

**Können Sie uns mehr zu den neuroprotektiven Effekten von Sport erzählen?**

**W. Pirker:** Bei körperlicher Aktivität wird im Muskel das neuroprotektive Hormon Irisin gebildet. Über den Blutstrom geht es ins Gehirn und wirkt dort antiinflammatorisch und neuroprotektiv. Neurogenese und Synaptogenese werden verstärkt. Ein interessantes Konzept, wie Sport tatsächlich neuroprotektiv wirken könnte. Jeff Kordower, ein amerikanischer Neurowissenschaftler, der sehr viel zur Pathologie der Parkinsonkrankheit geforscht hat, startete kürzlich mit Klinikern eine Studie, in der diese neuroprotektiven Effekte von Irisin, das als Medikament zugeführt wird, bei Patient:innen mit Parkinson untersucht werden.

**Wenn wir schon über Sport reden: Welchen Anteil haben Umweltfaktoren an der Entstehung von Morbus Parkinson?**

**W. Pirker:** Sicher einen ganz wesentlichen. Man schätzt die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung der Parkinsonkrankheit insgesamt auf etwa 40% ein. Daher muss es einen riesigen Anteil der Umwelt geben. Wir wissen, dass es protektive Effekte der Umwelt gibt – sei es Sport oder Bewegung, aber auch Nikotin. Und es gibt schädliche Effekte in der Umwelt. Das sind Luftschadstoffe, Stickoxide, organische Lösungsmittel wie Trichlorethylen und Pestizide wie Paraquat. Auch Infektionen könnten schädlich sein. Praktisch alles, was uns über die Schleimhäute oder den Darm erreicht, könnte möglicherweise lokal eine  $\alpha$ -Synucleinpathologie auslösen, die in irgendeiner Form über das Nervensystem (z. B. über den N. vagus), das Immunsystem oder über den Blutstrom das Gehirn erreicht. Dort kann es zu einer Progression der Pathologie führen. Das Schwierige ist, wirklich abzuschätzen, welcher Faktor zu welchem Grad zur Entstehung der Krankheit beiträgt. Das wissen wir einfach nicht.

**Wann werden wir mit krankheitsmodifizierenden Therapien rechnen können?**

**W. Pirker:** Das ist schwer vorherzusagen. Die Wahrscheinlichkeit, dass so eine Studie positiv ist, ist nicht hoch. Die Frage ist eher: Soll man das trotzdem machen? Ich glaube, dass es dieses Risikoinvestment unbedingt braucht. Forschung kann nur funktionieren, wenn man auch bereit ist, etwas zu investieren. Je mehr Ansätze es gibt, desto größer ist die Chance, dass

man einen Hit hat. Die Antwort kann nur sein, die Forschungsanstrengungen zu maximieren. Je mehr Studien es gibt, desto größer ist die Chance, dass wir es irgendwann schaffen.

Und parallel ist entscheidend, dass diese Studien über die Ursachen, die Ätiologie, die Neurogenetik, über die Epidemiologie, über die Umweltfaktoren in aller Intensität weitergeführt werden. Das ist entscheidend für das Verständnis der Krankheit, aber auch für die Entwicklung von Targets für krankheitsmodifizierende Therapien.

Ob wir einen Erfolg sehen, wird letztlich durch das Ausmaß der Forschungsanstrengungen bestimmt sein. Im Moment tut sich zum Glück viel. Derzeit blicken wir aber mit Sorge in die USA: wie es dort mit der Forschungslandschaft weitergeht. Die USA war in vielen Bereichen in der biomedizinischen Forschung führend. Wenn da nicht Unterstützung, sondern Gegenwind kommt, ist das für die Forschungslandschaft insgesamt negativ. Ich hoffe, dass das zurzeit nur ein vorübergehender Rückschlag ist.

**Eine abschließende Frage, die über Parkinson hinausgeht: Mit Lecanemab wird die Zulassung des ersten Antikörperpräparats gegen Alzheimerdemenz in Europa erwartet. Ist damit ein Push für Anti- $\alpha$ -Synuclein-Präparate zu erwarten?**

**W. Pirker:** Es wird von der Effektivität abhängen. Das ist bei Lecanemab auch eine Frage von Effektivität und Verträglichkeit. Das Verhältnis muss gut sein. Das ist bei Lecanemab und vergleichbaren Substanzen gut, aber nicht optimal. Je besser die Substanzen sind, um so weniger wird man daran vorbeikönnen. Deswegen ist es einfach wichtig, dass die Studien stattfinden.

**Vielen Dank für das Gespräch, Herr Prof. Pirker!**

Das Interview führte  
**Felix Schmidtnr**

■19