

GBA1-induzierte Parkinsonkrankheit

Venglustat kann den Verlauf nicht bremsen

Fragestellung: Venglustat ist ein Glukosylceramid-Synthetase-Hemmer, der ZNS-gängig ist und der in Phase-II-Vorstudien bei GBA1-assoziiierter Parkinsonerkrankung eine Reduktion von Glykosylceramid gezeigt hat. In der vorliegenden Studie wurde daher die Frage gestellt, ob Venglustat die Parkinsonprogression verlangsamen kann.

Hintergrund: Mutationen im GBA1-Gen gehören – regional unterschiedlich – zu den häufigen Risikofaktoren für die Parkinsonkrankheit. Bei GBA1-assoziiertem Parkinson ist Glykosylceramid je nach Studie

Giladi N, Alcalay RN, Cutter G et al. Safety and efficacy of venglustat in GBA1-associated Parkinson's disease: an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2023; 22: 661–71

inkonstant erhöht. Trotz Restzweifeln über die pathogenetische Rolle von Glykosylceramid könnte eine Hemmung seiner Produktion daher bei Mutationsträgern eine effektive krankheitsverlangsamende Therapie sein.

Patienten und Methodik: Insgesamt 222 Mutationsträger mit manifester Parkinsonkrankheit wurden in 52 Zentren in 16 Ländern 1:1 zu einer 52-wöchigen täglichen Therapie mit Venglustat (15 mg) oder Placebo randomisiert. Primäres Outcome-Kriterium war die Veränderung der Krankheitsprogression zwischen beiden Gruppen, gemessen mit einem kombinierten Endpunkt aus den Activities of Daily Living (Part II) und dem Motor Score (Part III) der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS).

Ergebnisse: Der Unterschied im primären Outcome zwischen beiden Gruppen betrug nur 2,6 Punkte auf der kombinierten Skala (0–184 Punkte) und war nicht signifikant. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Verstopfung und Übelkeit mit 23 % unter Venglustat versus 7 % mit Placebo.

Schlussfolgerung: Bei Patientinnen und Patienten mit GBA1-assoziiierter Parkinsonkrankheit ist Venglustat zwar relativ verträglich, aber unwirksam.

– **Kommentar** von Günther Deuschl, Kiel

Trotz Misserfolg der Beginn einer neuen Ära

Dies ist die erste Parkinsonstudie, welche die Folge einer genetischen Aberration mit einem wirksamen Medikament behandelt hat. Auch bei negativem Ergebnis ist das ein Meilenstein der Parkinsontherapie. Was oben in dürren Worten als smartes Untersuchungsdesign mit entsprechendem Ergebnis geschildert wurde, ist das Resultat der seit vielen Jahren laufenden MOVES-PD-Studie, die mit vorbereitenden Schritten zum Ziel hatte, genau diese klinische Studie zu liefern.

Tatsächlich ist der Mechanismus, wie GBA1-Mutationen das Risiko für eine Parkinsonkrankheit erhöhen, nicht genau bekannt. Im Verdacht steht vor allem ein Funktionsverlust der Glucocerebrosidase-Aktivität. Dies würde dann zu einer Akkumulation von Glykosylceramid-Substraten führen, die die lysosomale Funktion beeinträchtigt und damit zur α -Synuclein-Akkumulation führt. Venglustat als Glykosylceramid-Synthetase-Hemmer würde die Ansammlung von Glykosylceramid hemmen. Es musste also auch gezeigt werden, dass Venglustat bei den Patienten Glucosylceramid im Liquor tatsächlich reduziert. Es wurde in einer Vorstudie gezeigt, dass dies der Fall ist. Ähnliche Vorstudien wurde auch für Morbus Gaucher und Morbus Fabry erbracht.

Die einzuschließende Patientenpopulation ist ein studienentscheidendes Problem. Es sollten Personen sein, die an einem GBA1-induzierten Parkinson leiden (GBA1 ist das Gen, das für die lysosomale saure Glucocerebrosidase kodiert). Sie dürfen aber weder die Fabry-Krankheit noch einen Morbus Gaucher (Typ I–III) haben (die ja ebenfalls mit Parkinsonsymptomen einhergehen können). Abgesehen vom klinischen Abschluss der Erkrankungen mussten dazu alle bekannten gene-

tischen Varianten, die diesen beiden Krankheiten zugrunde liegen können, ausgeschlossen werden. Nur so können diejenigen eingegrenzt werden, die tatsächlich ‚nur‘ den GBA1-induzierten Parkinson haben. Zusätzlich wurde ausgeschlossen, dass die Patientinnen und Patienten noch andere genetische Varianten haben, die die individuelle Erkrankung auch erklären könnten. Demgegenüber ist der apparative Beweis der Parkinsonkrankheit des nigralen Zellunterganges über den striatalen DAT-Scan fast schon ein Standardprozedere, das aber dennoch nur in sehr wenigen Parkinson-Trials angewendet wird.

Dies zeigt wie ungeheuer komplex die Planung und Durchführung solcher Studien ist. Man kann ahnen, welche Anstrengungen und welche Kosten für solche aussagekräftigen Studien notwendig sind. Diese Studie ist nur der Auftakt einer ganzen Reihe von mechanismenbasierten Therapien, die derzeit unterwegs sind. Sie markiert deshalb eine neue Ära der Parkinsontherapie – unabhängig von dem jetzigen Studienergebnis.



Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl, Kiel

Senior-Professor, Neurologische Klinik UKSH, Christian-Albrechts Universität, Kiel
g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de