



Univ.-Prof. Dr.
Achim Schneberger
Affris

PHASE I STUDIE: Parkinson Impfung

Im Februar 2012 hat für PD01A, den ersten von AFFiRiS entwickelten Parkinson Impfstoffkandidaten, die Phase der klinischen Prüfung begonnen. Ziel des alpha-Synuklein Impfstoffes ist es kausal in die Entstehung/Progression der Erkrankung einzugreifen, um dadurch deren Verlauf zu modifizieren.

Die Rolle von alpha-Synuklein

Bis dato gibt es kein Medikament, das ursächlich in die Entstehung der Parkinson Krankheit eingreifen und somit den klinischen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen könnte. Das liegt nicht zuletzt an unserem bisher begrenzten Verständnis der Krankheitsentstehung. In den letzten Jahren häuften sich die Hinweise für eine ursächliche und tragende Rolle von alpha-Synuklein (aSyn) Aggregaten in der Parkinson Krankheit:

- 1) aSyn ist neben dem Ubiquitin der Hauptbestandteil der sogenannten Lewy Körperchen und Lewy Neuriten, den typischen neuropathologischen Zeichen der Erkrankung (idiopathische und vererbte Formen).
- 2) Die Lokalisation der Lewy Pathologie spiegelt sich in den Krankheitssymptomen wider. Beispielsweise ist die aSyn Pathologie im Riechkolben mit der typischen Geruchsstörung assoziiert, die im autonomen Nervensystem mit Symptomen wie Verstopfung oder Blutdruckdysregulation.
- 3) Ihre Ausbreitung folgt einem Muster, das mit dem bekannten klinischen Verlauf übereinstimmt.
- 4) Mutationen im aSyn Gen führen zu familiären Parkinson Formen.
- 5) Genomweite Assoziationsstudien identifizierten aSyn Polymorphismen (bestimmte Veränderungen im aSyn Gen) als wichtigsten Risikofaktor für die idiopathische Parkinson Krankheit.

Diese und andere Befunde untermauern die zentrale Rolle des aSyn für die Entstehung der Parkinson Krankheit. Darüberhinaus gelang es im Tiermodell mit einer aSyn Impfung modifizierend in den Krankheitsverlauf einzugreifen, was die Hoffnung nährt, dass dies auch im Menschen möglich sein könnte.

Die einzelnen Entwicklungsphasen

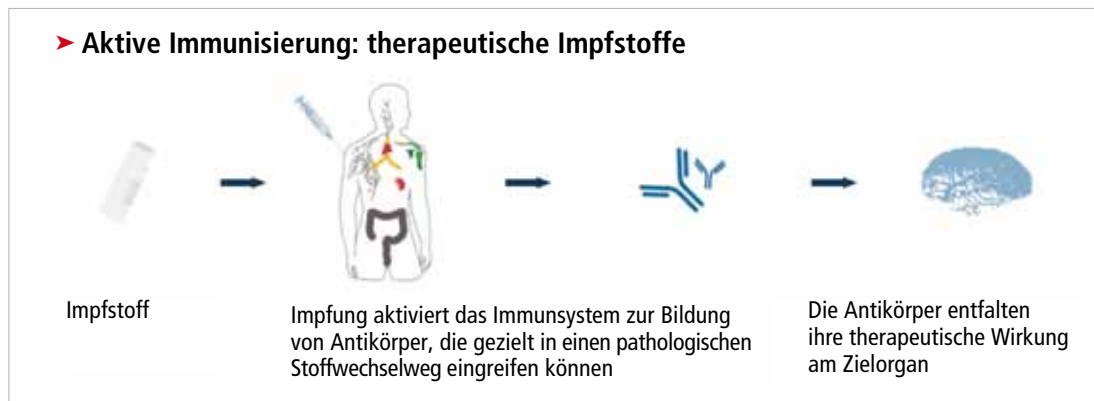
Grundsätzlich können neue Medikamente nur dann am Menschen erforscht werden, wenn präklinische Untersuchungen ihre Wirksamkeit belegen und gleichzeitig in den vorgeschriebenen Systemen keine Hinweise auf eine Toxizität der Substanz gefunden wurde.

Die präklinischen Untersuchungen zu PD01A zeigten:

- 1) PD01A führt zur Ausbildung von Antikörpern, die ausschließlich aSyn, nicht aber das neuroprotektive bSyn erkennen.
- 2) Die Impfung mit PD01A reduziert die zerebralen aSyn Spiegel.
- 3) Die Impfung mit PD01A verringert die durch aSyn Aggregate ausgelöste Neurodegeneration.
- 4) Die PD01A Impfung führt zur Reduktion der Funktionseinschränkungen von „Parkinson Mäusen“.
- 5) Die behördlich vorgeschriebenen Toxizitätsprüfungen ergaben ein exzellentes Sicherheitsprofil für PD01A.

Wirkprinzip therapeutischer Impfstoffe

► Aktive Immunisierung: therapeutische Impfstoffe



PD01A ist ein therapeutischer Impfstoff. Therapeutische Impfstoffe werden bei Patienten mit einer bestimmten Erkrankung eingesetzt, um diese zu behandeln; z.B. Parkinson. Sie sind von Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten zu unterscheiden, die vorbeugend eingesetzt werden. Die Entwicklung von therapeutischen Impfstoffen setzt die Kenntnis der Krankheitstreiber voraus; das können mutierte oder falsch gefaltete Proteine sein. Gegen diese richten sich die von der Impfung ausgelösten Antikörper in einer selektiven Weise. Durch ihre Neutralisierung kann der Krankheitsprozess gestoppt werden.

An die präklinischen Untersuchungen schließt sich das 3-phasige klinische Entwicklungsprogramm an:

- In der Phase I wird primär die Sicherheit/Verträglichkeit an einer kleinen Anzahl von Individuen (meist Gesunden) untersucht
- In der Phase II erfolgt eine erste Untersuchung der Wirksamkeit nun schon an einer größeren Gruppe von Patienten, zusätzliche Erhebung von weiteren Sicherheitsdaten.
- In der Phase III wird dann an einer ausreichend großen Patientengruppe die Wirksamkeit gegen den therapeutischen Goldstandard verglichen.

Die PD01A Phase I Parkinson Impfstudie im Überblick

Nach positiver Prüfung der Studie durch die zuständige Ethikkommission und die österreichische Behörde begann das Studienzentrum von Prim. Dr. Dieter Volc im Februar 2012 mit der Arbeit.

Wie läuft die Studie ab?

Teilnehmen können Patienten mit früher Parkinson Krankheit (Hoehn&Yahr I/II), im Alter zwischen 45 und 65 Jahren. Zwingend erforderlich ist

auch eine Begleitperson. Die meisten klassischen Parkinsonmedikamente sind erlaubt. Weitere Einschlusskriterien sind unter clinicaltrials.gov abrufbar. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen werden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Patienten der ersten Gruppe erhalten eine niedrige Impfstoffdosis (15 µg), die der zweiten einer höhere (75 µg). Insgesamt bekommt jeder Teilnehmer der Behandlungsgruppen vom Studienarzt 4 Impfungen im Abstand von jeweils 4 Wochen ins Unterhautfettgewebe verabreicht. Neben der Sicherheit und Verträglichkeit werden in regelmäßigen Abständen (bis 12 Monate nach der 1. Impfung) Blutproben zur Analyse der Stärke/Qualität der Immunantwort gewonnen sowie der Verlauf der Erkrankung anhand klinischer und apparativer Untersuchungen bestimmt. Patienten, die nicht alle Kriterien für einen Einschluss in die Behandlungsgruppen erfüllen oder in dieser frühen Phase den Impfstoff noch nicht erhalten wollen, können durch eine Teilnahme in der unbehandelten Kontrollgruppe zum Erfolg des Projektes mit beitragen.

Risiken der Impfung

Trotz aller Sorgfalt ist der erste Einsatz eines neuen Medikamentenkandidaten immer mit einem Restrisiko behaftet. Bei PD01A setzt sich dies aus den folgenden Komponenten zusammen:

- Risiken, die durch die Methodik der „Impfung“ bedingt sind. Diese sind gering nachdem in PD01A die Erkenntnisse von vergleichbaren Impfstoffen gegen andere Krankheiten, wie bspw. Alzheimer, eingeflossen sind.
- Risiko aus der Beeinflussung des aSyn Stoffwechselweges, was weltweit das erste Mal geschieht. Die AFFITOM® Technologie minimiert dieses Risiko.

Strategien zur Risikominimierung

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten wurden verschiedene Sicherheitsebenen in das Projekt integriert. Zunächst ist hier der Aufbau des Impfstoffes (Ausschluss einer zellulären Autoimmunreaktion gegen aSyn durch kurzes Antigen; sichere Einzelkomponenten) zu nennen. Dann studienspezifische Maßnahmen wie der schrittweise Patienteneinschluss, häufige Kontakte zum erfahrenen Studienteam und die Notwendigkeit einer Begleitperson. Schließlich gibt es mit dem Datensicherheitskomitee ein unabhängiges Kontrollorgan.

Die entscheidenden Punkte im Überblick:

- PD01A ist ein gegen das aSyn gerichteter, therapeutischer Parkinson Impfstoff. Als solcher hat er das Potenzial den Krankheitsverlauf zu modifizieren. Das käme einer neuen therapeutischen Qualität gleich, kein bisheriges Parkinson Medikament vermag das.
- In präklinischen Studien gelang der Nachweis einer Krankheitsverlaufs-modifizierenden Wirkung von PD01A. Gleichzeitig zeigte sich ein exzellentes Sicherheitsprofil.
- PD01A wird nun erstmals im Rahmen einer klinischen Phase I Studie am Menschen angewendet. Studienteilnehmer tragen aktiv zur Entwicklung neuer Parkinsonmedikamente bei, die ihnen und anderen Patienten zu Gute kommen können.
- Die Phase I Studie wurde konzipiert um das Sicherheitsprofil von PD01A zu erheben. Dennoch haben die Studienteilnehmer die Chance auf einen „Benefit“, da der Impfstoff derart (Dosis, Intervall) verabreicht wird, dass es zur Ausbildung einer therapeutisch wirksamen Immunantwort kommen kann.
- Einem solchen, potentiellen Nutzen stehen Risiken gegenüber. Einerseits, im Hinblick auf Nebenwirkungen, das Restrisiko des ersten Mals. Andererseits die Möglichkeit der Unwirksamkeit.
- Jeder Studienteilnehmer hat das Recht auf eine individuelle Aufklärung hinsichtlich eines möglichen Nutzens und Risikos einer Teilnahme. Weiterhin hat ein Studienteilnehmer das Recht die Teilnahme vorzeitig, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für seine weitere Behandlung zu beenden.