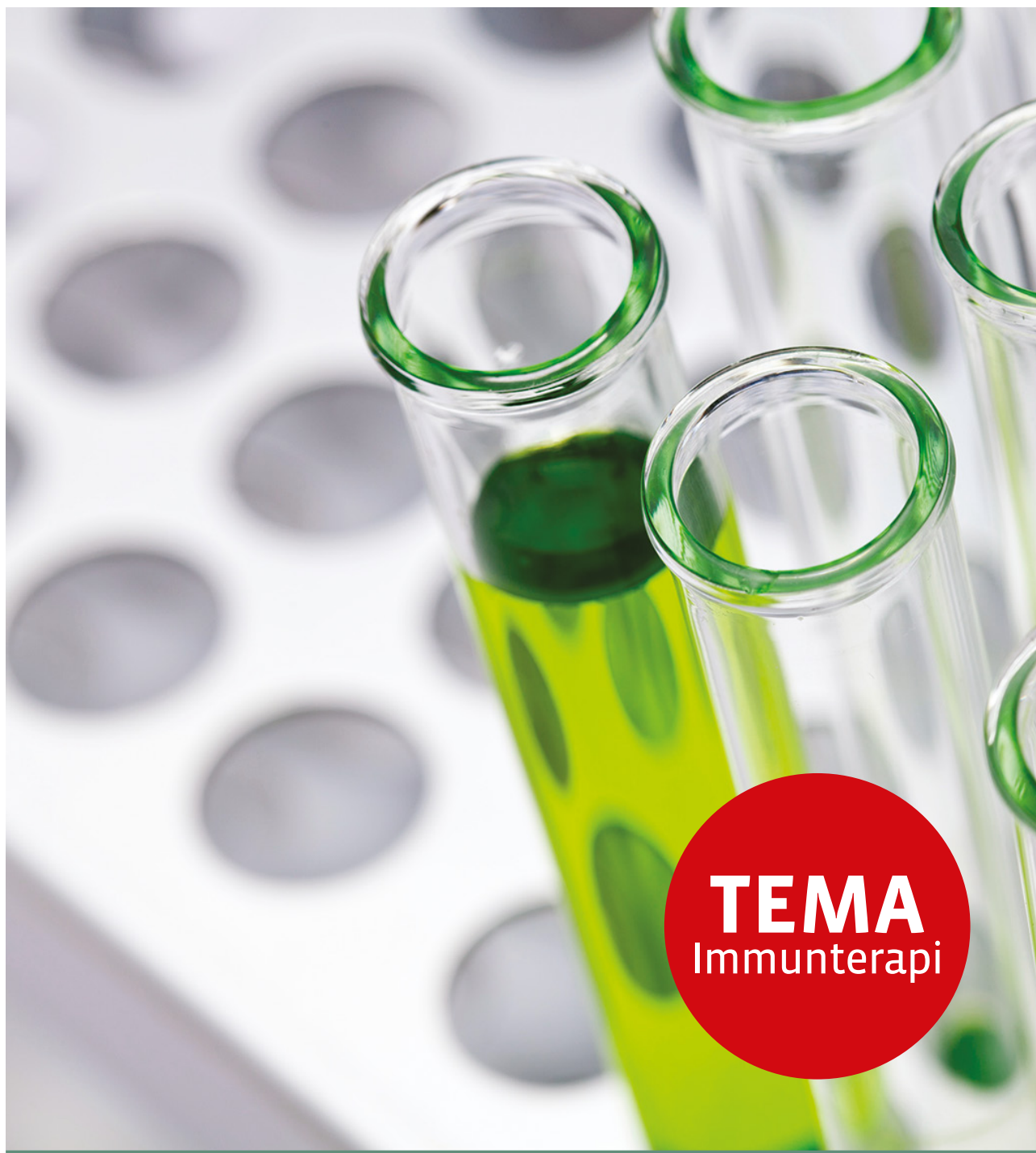




# Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis

nr. 2 · august 2020



**TEMA**  
Immunterapi

Redaktion:  
Karen Østergaard  
Astrid Blom

 **Parkinsonforeningen**



|                                                                      |          |
|----------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Forord</b>                                                        | <b>3</b> |
| <b>Nyt om Parkinsonforskning - Immunterapi</b>                       | <b>4</b> |
| Helbredende behandling af Parkinsons sygdom<br>- er det muligt ?     | 4        |
| Sygdomsårsager og opbremsning<br>af sygdomsudviklingen               | 4        |
| Principper for helbredende behandling<br>af Parkinsons sygdom        | 6        |
| <b>Korte nyheder fra forskningens verden</b>                         | <b>9</b> |
| Apomorfin under tungen til behandling af<br>parkinson "off" perioder | 9        |
| Fløjlsbønner med hurtig effekt                                       | 10       |



## Nyt om **PARKINSON**forskning

Udgives af Parkinsonforeningen  
Blekinge Boulevard 2  
2630 Taastrup  
info@parkinson.dk  
E-avisen udgives 2-3 gange årligt

E-avis nr. 2, august 2020  
Tema: Immunterapi  
Redaktion: Karen Østergaard og Astrid Blom (ansvarshavende)  
Grafisk design: hartzdesign.dk



Parkinsonforeningen udgiver andet nummer af den elektroniske avis om forskning i Parkinsons sygdom. Temaet i dette nummer er immunterapi som en mulig behandling af parkinson. Det skal ske i en tidlig fase, hvor der stadig er mange dopaminproducerende nerveceller tilbage. Meget tyder på positive perspektiver for denne type behandling.

Vi har i dette nummer to korte nyheder fra forskningsverdenen. Den første handler om apomorfin til at lægge under tungen, som er blevet godkendt til salg i USA. Den anden nyhed handler om fløjsbønner. Fløjsbønner er en tropisk bælgplante, der dyrkes i Afrika og i tropiske egne i Asien. De indeholder levodopa i naturlig form.



Forfatter er Karen Østergaard, tidligere overlæge og klinisk professor på neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Karen er ansat af Parkinsonforeningen som forskningsformidler primært med henblik på at skrive i E-avisen.

Redaktionen modtager gerne respons på indlæggene og forslag til E-avisen.  
God læselyst!

Med venlig hilsen

*Karen Østergaard*, neurolog dr.med., speciallægekonsulent, forskningsformidler  
kao@parkinson.dk

*Astrid Blom*, direktør ab@parkinson.dk



## NYT OM PARKINSONFORSKNING - Immunterapi

### HELBREDENDE BEHANDLING AF PARKINSONS SYGDOM - ER DET MULIGT ?

#### Resume

Øget kendskab til sygdomsprocessen ved Parkinsons sygdom har givet håb om, at lægevidenskaben vil blive i stand til udvikle en behandling, som kan bremse sygdommen. Parkinsons sygdom forværres med tiden. Det er derfor vigtigt, at en helbredende behandling sættes ind så tidligt som muligt i forløbet, hvor der stadig er nerveceller, som kan reddes.

Inde i de dopaminproducerende nerveceller, som går til grunde ved Parkinsons sygdom, ligger de såkaldte Lewy bodies. Disse Lewy bodies indeholder bl.a. klumper af

proteinet alfa-synuklein, som cellen ikke er i stand til at blive af med. Klumperne af alfa-synuklein er giftige og starter sygdomsprocessen, som lidt efter lidt fører til tab af dopaminproducerende nerveceller.

Der er på forsøgsbasis udviklet flere forskellige behandlingsmetoder herunder antistoffer til neutralisering og tilintetgørelse af denne giftige form af alfa-synuklein. Håbet er, at disse behandlinger kan sættes ind så tidligt, at sygdommen bremses eller stoppes, før tabet af dopaminproducerende nerveceller bliver for stort.

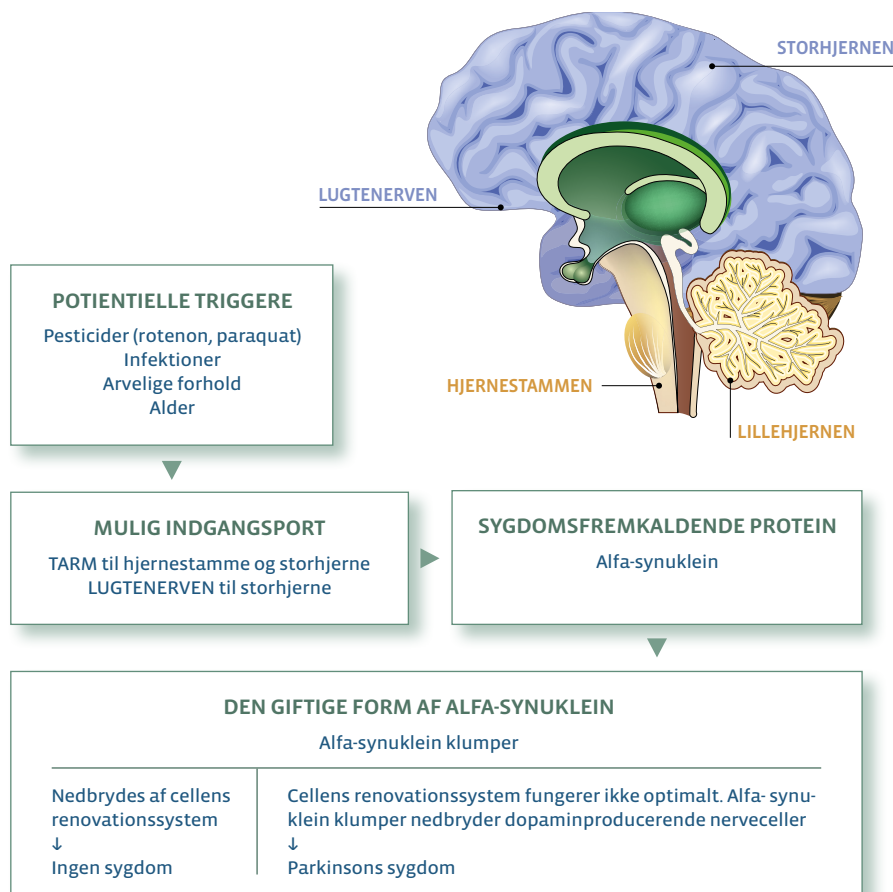
### SYGDOMSÅRSAGER OG OPBREMSNING AF SYGDOMSUDVIKLINGEN

#### Sygdomsårsager og sygdomsprocessen

*Proteinet alfa-synukleins betydning for Parkinsons sygdom*

Vi kender ikke årsagen(rne) til tabet af dopaminproducerende nerveceller ved Parkinsons sygdom. Flere studier har peget på, at brug af pesticider (sprøjtegifte), især rotenon og paraquat er forbundet med øget risiko for at udvikle Parkinsons sygdom. Det er dog ikke hele forklaringen, historisk er Parkinsons sygdom beskrevet længe før brugen af pesticider. Arvelige forhold spiller også ind, ca. 2-3 % af alle med Parkinsons sygdom har en af de mange arvelige former for Parkinsons sygdom (se figur 1).

● **Figur 1: Udvikling af Parkinsons sygdom**



## NYT OM PARKINSONFORSKNING - immunterapi

En forståelse af sygdomsprocessen tog et stort skridt fremad, da forskerne påviste, at proteinet alfa-synuklein klumper sig sammen i en giftig form i de dopaminproducerende nerveceller, hvorved disse nerveceller går til grunde allerede år før de motoriske symptomer viser sig (se figur 2). Dette har ført til en meget spændende udvikling af den nedenfor beskrevne immunterapi mod Parkinsons sygdom, dog foreløbig på forskningsbasis (se figur 3).

### IMMUNTERAPI

Under udvikling og klinisk afprøvning  
Passiv immunisering: antistoffer mod alfa-synuklein  
neutraliserer det giftige alfa-synuklein  
Celledød forhindres  
Parkinsons sygdom bremses

### TEKNOLOGISKE UDFORDRINGER

Alfa-synuklein antistoffer er for store til at passere  
blod-hjernebarrieren  
At kun den giftige form af alfa-synuklein angribes  
Biomarkør for sygdomsudvikling og behandlingseffekt savnes

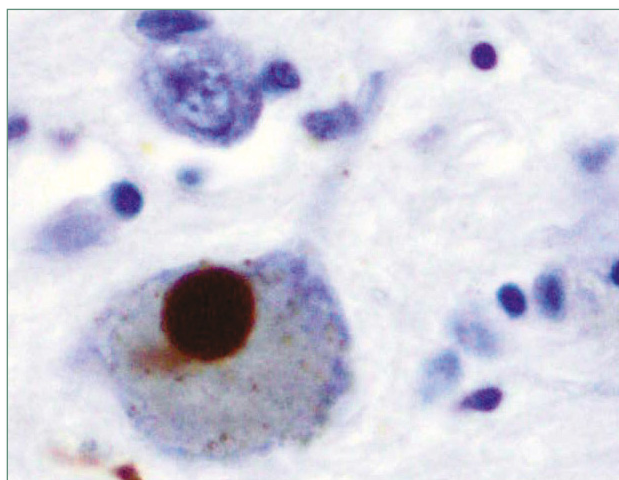
● **Figur 3: Neuroprotektiv behandling**

### Opbremsning af sygdomsudviklingen

*Hvornår i sygdomsforløbet skal en helbredende behandling sættes ind?*

En neuroprotektiv behandling, herunder immunterapi, som beskytter nervecellerne mod at gå til grunde, skal sættes ind tidligt i sygdomsforløbet, før tabet af dopaminproducerende nerveceller er for stort. Diagnosen bør derfor også stilles på et tidligere tidspunkt end i dag, dvs. før de motoriske symptomer med langsomhed, stivhed og rysten opstår, hvor celledabet typisk er 50-70 %.

Fasen før de motoriske symptomer viser sig, kaldes prodromalfasen. Prodromalfasen er karakteriseret ved en række til dels uspecifikke symptomer, som gør parkinsondiagnosen svær at stille på dette tidspunkt. Karakteristiske symptomer i denne fase er forstoppelse, depression, tab af lugtesans, søvnforstyrrelser, især forstyrrelser i drømmesøvnen, også kaldet Rem Sleep



● **Figur 2: Farvning af alfa-synuklein (brunt), som ligger i en Lewy body inde i den dopaminproducerende nervecelle, fra en patient med Parkinsons sygdom.**

Behavior Disorder (RBD). Skanner man patienten i prodromalfasen med en såkaldt DAT-SPECT eller DAT-PET-skanning (DAT = Dopamin Transporter, et proteinstof, som sidder på de dopaminerge nerveender), vil man ofte allerede på dette tidspunkt være i stand til at konstatere et betydeligt tab af dopaminproducerende nerveceller.

Kommer der en neuroprotektiv behandling, bliver det som nævnt vigtigt at stille diagnosen på et tidligere tidspunkt, dvs. i prodromalfasen. Af samme grund har forskere og klinikere på internationalt niveau diskuteret, at det kan blive nødvendigt at ændre de diagnostiske kriterier fra de motoriske symptomer til de symptomer, vi ser i prodromalfasen, kombineret med en DAT-SPECT- eller DAT-PET-skanning.

### Sygdomsprocessen, alfa-synuklein proteinet

*Alfa-synuklein sammenklumpning og transport fra celle-til-celle*

Alfa-synuklein er et naturligt protein i den menneskelige organisme, som forekommer mest i hjernen, men også i andre organer. I hjernen er alfa-synuklein lokaliseret i nerveender. Dets normale funktion er ikke fuldstændig klarlagt, men det har bl.a. betydning for overlevering af signaler fra celle til celle, herunder frigivelse af dopamin.



## NYT OM PARKINSONFORSKNING - immunterapi

Cellerne skaffer sig normalt af med giftige former af alfa-synuklein via cellens fordøjelsesenzymer og via cellens renovationssystem. Men systemerne fungerer ikke optimalt ved Parkinsons sygdom, og cellerne er ikke i stand til at skaffe sig af med den sammenklumpede form af alfa-synuklein. Den sammenklumpede form af alfa-synuklein opnår desuden evnen til at danne en skabelon for sammenklumpning af det normale alfa-synuklein protein, og på denne måde kan den giftige form formere sig.

Klumperne af alfa-synuklein ligger inde i de dopaminproducerende nerveceller i de såkaldte Lewy bodies (se figur 2). Lewy bodies er opkaldt efter den tysk-amerikanske forsker Fritz Heinrich Lewy. Forskerne har i mange år været klar over, at Lewy bodies ligger i de dopaminproducerende nerveceller ved Parkinsons sygdom, men først nu forstår de deres betydning for udviklingen af Parkinsons sygdom ved indholdet af det giftige alfa-synuklein.

Sygdommen breder sig fra celle til celle ved, at alfa-synuklein frigives fra de syge celler og optages af raske

celler. Det antages, at alfa-synuklein bl.a. kan brede sig fra det perifere nervesystem fx i tarmvæggen via vagusnerven til det centrale nervesystem i nederste del af hjernestammen. Yderligere spredning sker herfra til den øverste del af hjernestammen, hvor de dopaminproducerende nerveceller ligger, og videre til storhjernen (se Figur 1).

Flere forskergrupper har ved undersøgelse af transplantater til parkinsonpatienter, som er døde af anden årsag, konstateret, at også de transplanterede dopaminproducerende nerveceller kan angribes af sygdommen. Dette blev vist i 11 og 16 år gamle transplantater bestående af dopaminproducerende nerveceller fra humane fostre. Imidlertid så det ikke ud til, at transplantatets funktion blev reduceret i dette tidsinterval på 11-16 år. Formentlig sker spredningen af det syge alfa-synuklein til de transplanterede celler meget langsomt over en længere årrække på mere end 10 år. Denne viden er af betydning, idet man må formode det samme kan ske for patienter behandlet med stamceller.

## PRINCIPPER FOR HELBREDENDE BEHANDLING AF PARKINSONS SYGDOM

### Måltrettet angreb på alfa-synuklein, immunterapi

Der er flere principielt forskellige måder at angribe alfa-synuklein på, som aktuelt testes i dyreforsøg og kliniske studier med parkinsonpatienter. Behandling med immunterapi er længst fremme mod det kliniske mål at bremse for sygdomsudviklingen. Adskillige forskningsgrupper har rapporteret om neuroprotektion i dyreforsøg efter aktiv og passiv immunisering. Ved passiv immunisering behandles med antistoffer rettet mod

alfa-synuklein, ved aktiv immunisering behandles med hele eller dele af alfa-synuklein proteinet, som så sekundært provokerer individet til antistofdannelse.

Der eksperimenteres også med andre behandlingsmetoder som hæmning af produktion, sammenklumpning og spredning af alfa-synuklein og stimulering af alfa-synuklein nedbrydning.

### Kliniske data

Når der laves kliniske forsøg med et givent præparat, taler man om fase I, fase II og fase III forsøg:

- |                  |                                                                                                       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase I forsøg:   | Præparatet afprøves på raske frivillige med henblik på sikkerhed, bivirkninger og dosis               |
| Fase II forsøg:  | Præparatet afprøves på patienter med henblik på behandlingseffekt og bivirkninger                     |
| Fase III forsøg: | Præparatet afprøves på patienter med henblik på behandlingseffekt i store studier med kontrolgrupper. |

### Antistoffer

Passiv immunisering med antistoffer mod det giftige og sammenklumpede alfa-synuklein har potentiale til at bremse op for sygdomsudviklingen, og er et fokusområde for flere medicinalfirmaer (se Figur 3).

Det studium, som er længst fremme, er Pasadena-studiet (igangsat af firmaerne Prothena og Roche), et fase II klinisk forsøg med antistoffet prasinezumab, som angriber det sammenklumpede alfa-synuklein med henblik på at fjerne det fra hjernen.

Forudgående fase I-forsøg har vist, at antistoffet tåles godt af parkinsonpatienter og har været uden væsentlige bivirkninger. Man påviste desuden et markant fald i alfa-synuklein i blodbanen og tilstedeværelse af antistoffet i rygmarsvæsken (cerebro-spinal væsken), hvor det forventes at kunne neutralisere den giftige form af alfa-synuklein, som er til stede i hjernen. Desværre blev der ikke påvist nedsat mængde af alfa-synuklein i rygmarsvæsken.

Alligevel støttede disse fund igangsættelse af et fase II-forsøg, som nu er refereret på MJ Fox' hjemmeside. Studiet opfyldte desværre ikke det primære endemål at reducere kliniske parkinsonsymptomer, herunder motoriske symptomer og evnen til at udføre dagligdagsfunktioner som påklædning og personlig hygiejne vurderet med MDS PDRS II, III (Movement Disorder Society Parkinson Disease Rating Scale II og III). Derimod var der succes på en række andre sekundære endemål og ingen væsentlige komplikationer eller bivirkninger. Den videnskabelige publikation må afventes for at få oplyst mere detaljerede oplysninger om effekt og bivirkninger.

Adskillige andre medicinalfirmaer forsker også i behandling af Parkinsons sygdom med monoklonale antistoffer, som på forskellig vis angriber og fjerner det giftige sammenklumpede alfa-synuklein, der starter sygdomsprocessen ved Parkinsons sygdom. Monoklonale anti-

stoffer produceres af en klon bestående af ens immunkompetente celler og dermed fremstilles identiske antistoffer mod et givet proteinstof, her alfa-synuklein.

Medicinalfirmaet BioArctic/AbbVie tester antistoffet ABBV-o805 mod alfa-synuklein og medicinalfirmaet AstraZeneca/Takeda tester MEDI-1341, begge i fase I-forsøg på raske frivillige. Medicinalfirmaet Biogen tester antistoffet BIIBo54 (SPARK-studiet), som er isoleret fra neurologisk raske individer og er meget selektivt for den giftige og sammenklumpede form af alfa-synuklein. Det tåles godt af raske frivillige, og effekten undersøges nu i et fase II multinationalt studie i USA, Canada og Europa på nydiagnosticerede parkinsonpatienter.

Brugen af antistoffer er uvurderlig i alfa-synuklein forskning, men antistoffernes høje molekylvægt reducerer deres brugbarhed i behandlingen, bl.a. fordi blod-hjerne-barrieren kun vanskeligt tillader passage af så store proteiner.

Fremstillingen af mindre og mere specifikke antistoffer mod alfa-synuklein giver håb om større passage over blod-hjerne-barrieren og dermed bedre mulighed for at hæmme spredningen af det giftige alfa-synuklein i hjernen. En anden udfordring er kun at tilintetgøre den giftige form af alfa-synuklein og undgå angreb på den normale fysiologiske alfa-synuklein. Det er nødvendigt at løse disse teknologiske udfordringer for at sikre mere passage over blod-hjerne-barrieren og for at opnå et tilstrækkeligt antistof-niveau i hjernen og udvikling af antistoffer, som specifikt rammer det giftige alfa-synuklein.

**Fremstillingen af mindre og mere specifikke antistoffer mod alfa-synuklein giver håb om større passage over blod-hjerne-barrieren og dermed bedre mulighed for at hæmme spredningen af det giftige alfa-synuklein i hjernen**

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - immunterapi

### Vaccination

Vaccination eller aktiv immunisering er en tilsvarende behandling, som har potentiale til at bremse sygdomsudviklingen. En fraktion af proteinet alfa-synuklein injiceres med det formål at stimulere parkinsonpatientens eget immunsystem til produktion af antistoffer, som neutraliserer og fjerner det giftige alfa-synuklein.

Medicinalfirmaet AFFiRIS har udviklet en vaccine kaldet AFFITOPE® PD01A, som stimulerer parkinsonpatientens eget immunsystem til produktion af antistoffer mod alfa-synuklein. Vaccinen er afprøvet på parkinsonpatienter og er fundet at være sikker og tåles godt. Metoden kan sammenlignes med den måde en influenzavaccine giver beskyttelse mod influenza. Firmaet planlægger nu et fase II-klinisk forsøg for at undersøge vaccinenes virkning.



### Andre behandlingsmetoder

Medicinalfirmaet Neuropore/UCB har udviklet NPT200-11/UCB0599, som binder sig til alfa-synuklein og blokerer for dets sammenklumpning. Et fase I-studie er planlagt i Europa.

Medicinalfirmaet Prana Biotechnology begyndte et fase I studie på raske frivillige personer med PBT434 i Australien i 2019. Præparatet virker ved at hæmme sammenklumpningen af alfa-synuklein og et andet protein kaldet tau-protein ved regulering af jernniveauet. Behandlingen angriber flere proteiner, hvorfor effekten også undersøges som potentiel behandling af patienter med atypisk parkinson-sygdom MSA (Multipel System Atrofi) og PSP (Progressiv Supranukleær Parese).

### Konklusion

Som det fremgår, er rigtig mange medicinalfirmaer i gang med forskning og forsøg med behandlinger rettet mod den giftige og sammenklumpede alfa-synuklein i håb om at opnå en neuroprotektiv behandling, som kan bremse/stoppe sygdomsudviklingen. Det er meget positivt og lovende, at medicinalfirmaerne tror på og investerer i disse immunterapier.

Alle studierne er dog i en tidlig fase, hvorfor der ikke på nuværende tidspunkt er tilgængelige data vedr. behandlingseffekt. Der er også fortsat teknologiske udfordringer mht. antistoffers passage over blod-hjerne barrieren samt antistof specifik rettet mod den giftige form for alfa-synuklein. En tredje udfordring er mangel på en biomarkør, som kan godtgøre behandlingseffekt, og at målorganet dvs. den giftige alfa-synuklein rammes. Det bliver meget spændende at følge udviklingen i immunterapi de kommende år frem mod en effektiv neuroprotektiv behandling.





## KORTE NYHEDER FRA FORSKNINGENS VERDEN

### APOMORFIN UNDER TUNGEN TIL BEHANDLING AF PARKINSON "OFF" PERIODER

Apomorfin vil være velkendt af mange parkinson-patienter til behandling af "off" perioder, enten som flere daglige indsprøjtninger med en apomorfin-pen eller som kontinuerlig pumpebehandling fra morgen til aften.

**Apomorfin-behandling kan være en fordel i mange sociale og arbejdsmæssige situationer og kan bruges op til fem gange i løbet af en dag.**

Ved "off"-symptomer forstås forbigående, men betydelig forværring af rysten, langsomhed, stivhed eller gang- og balanceproblemer, dvs. betydelig nedsat bevægelighed varende fra minutter til timer. "Off"-symptomer kan også vise sig som psykiske symptomer med omtågethed eller angst.

Apomorfin er i maj 2020 i USA af U.S. Food and Drug Administration (FDA) godkendt til behandling af parkinson "off" symptomer i en form, som lægges under tungen og optages via mundslimhinden. Men indtil videre er denne form ikke tilgængelig i Danmark.

Apomorfin-pen kan bruges sammen med anden parkinson medicin fx imellem levodopa-doserne, hvis der kommer "off" perioder eller alene fra morgen til aften i pumpeform. Apomorfin-pen kan nu erstattes med den form, der lægges under tungen.

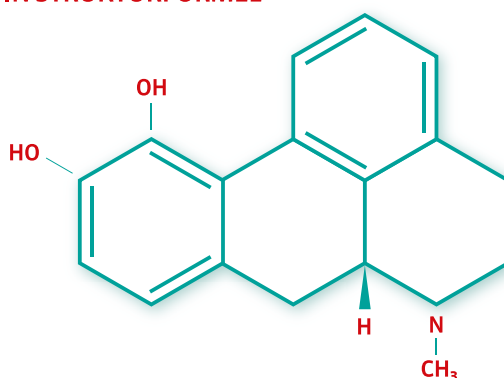
Apomorfin er en dopamin-agonist, som virker direkte stimulerende på de samme modtageceller i hjernen som dopamin.

Parkinson "off" symptomer kan komme gradvis før næste levodopa-dosis, eller symptomerne kan opstå pludseligt og uventet. "Off"-symptomer er også meget almindelige om morgenen.

Fordelen ved apomorfin-pen eller apomorfin under tungen er, at virkningen sætter ind hurtigt, mellem 15 og 30 minutter og holder sig ca. 1 time. Denne "rednings"-behandling kan være en fordel i mange sociale og arbejdsmæssige situationer og kan bruges op til fem gange i løbet af en dag.

Typiske bivirkninger er lavt blodtryk. Præparatet er derfor ikke velegnet, hvis man i forvejen har tendens til lavt blodtryk i stående stilling. Behandlingen er heller ikke velegnet ved tendens til hallucinationer, som kan forværres. Kvalme gør, at behandlingen i starten må kombineres med kvalmestillende medicin. Andre bivirkninger er svimmelhed ofte pga. nedsat blodtryk, søvnighed og ømhed af tungen.

#### APOMORFIN STRUKTURFORMEL



### FLØJLSBØNNER MED HURTIG EFFEKT

Fløjlsebønner virker måske hurtigere og længere end levodopa i pilleform. Studierne er dog for små og kortvarige til sikre konklusioner.

Fløjlsebønner (*Mucuna Pruriens*) er en tropisk bælgplante, der dyrkes i Afrika og i tropiske egne i Asien. Fløjlsebønner indeholder levodopa i naturlig form.



I et studie fra 2004 blev otte parkinsonpatienter med overbevægelser og kort virkningsvarighed af levodopa, ugentligt og i tilfældig rækkefølge behandlet med en enkelt dosis af enten levodopa/carbidopa 200/50 mg (sinemet®), MP (*Mucuna Pruriens*) 30 gram eller MP 15 gram (1). Studiet viste, at MP 30 gram havde hurtigere indsættende effekt (34,6 minutter mod 68,5 minutter) og længere virkningsvarighed (21,9% mere on-tid) end det konventionelle levodopa/carbidopa.

I et andet studie blev virkning og bivirkninger ved indtagelse af en enkelt dosis af enten MP-pulver eller Madopar quick® undersøgt hos 18 patienter med fremskreden Parkinsons sygdom (2). Høj-dosis MP havde lige så god effekt som Madopar på motoriske symptomer, men hurtigere indsættende virkning og længere virkningsvarighed samt færre overbevægelser og bivirkninger.

I et nyligt studie fra 2018 blev 14 parkinsonpatienter med svingninger i den motoriske tilstand og overbevægelser behandlet med enten MP i pulverform eller levodopa/carbidopa (sinemet®) i et cross-over studie, dvs. halvdelen af tiden med MP og den anden halvdel med levodopa/carbidopa (3). I den MP-behandlede gruppe ophør-

te syv patienter med behandlingen pga. bivirkninger fra mave-tarmkanal eller forværring af de motoriske symptomer. Ingen ophørte med behandling i levodopa/carbidopa gruppen. Hos dem, der gennemførte behandling med MP, var virkningen på de motoriske og non-motoriske symptomer som for de levodopa/carbidopa behandlede. Patienter, der under MP-behandlingen oplevede bivirkninger, blev efterfølgende behandlet med MP i flydende form i stedet for pulverform, og det blev tålt af alle uden bivirkninger.

I ovennævnte studier er der tale om sammenlignende studier med blot en enkelt dosis af levodopa og ekstrakt fra fløjlsebønner, ligesom behandlingen er foregået over kort tid. Der eksisterer ikke langtids-studier af effekt og bivirkninger ved behandling med fløjlsebønneekstrakt.

Indtil videre synes det derfor fornuftigt at være tilbageholdende med brugen af fløjlsebønner som en "naturlig" behandling af Parkinsons sygdom.

#### Konklusion:

Noget tyder på, at MP kan have hurtigere indsættende virkning og længere virkningsvarighed end de klassiske levodopapræparater i tabletform og måske også, at MP i mindre grad provokerer overbevægelser – virkninger, som er efterspurgt i parkinsonbehandlingen med levodopa.

Studierne er dog alt for små og kortvarige til, at man kan konkludere noget sikkert. Det ville være ønskeligt, hvis et medicinalfirma undersøgte virkning og bivirkning i et regelret udført randomiseret studie med en kontrolgruppe.

#### NÆSTE NUMMER

Temaet for næste nummer af *Nyt om parkinsonforskning* er fokuseret ultralyd eller MRgFUS til behandling af tremor-dominant parkinson.