

# Idebenon – die erste zugelassene und effektive Behandlungsmöglichkeit der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (LHON)

Volker Bartsch und André Müller-York

Mit Kommentar von Prof. Dr. med. W. A. Lagrèze

Universitätsaugenklinik Freiburg

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine seltene, durch Mutationen der mitochondrialen DNA bedingte Erkrankung, die sich meist in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter mit einer plötzlich auftretenden initial einseitigen, später beidseitigen erheblichen Visusminderung manifestiert. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Degeneration der retinalen Ganglienzellen und einer Atrophie des Sehnerven, die zumeist zur irreversiblen, massiven Sehbehinderung oder sogar fast vollständigen Erblindung führt. Mit Idebenon, einem kurzketigen Analogon von Ubichinon, steht nun erstmals eine wirksame, zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Idebenon wirkt als Elektronenüberträger in der Atmungskette sowie als Antioxidans und kann auf diese Weise die gestörte Energiebereitstellung in den Sehnervenzellen verbessern.

In der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie RHODOS wurden 85 LHON-Patienten über 24 Wochen im Verhältnis 2:1 entweder mit Idebenon 900 mg/Tag oder Placebo behandelt. Idebenon erwies sich als gut verträglich. Der primäre Endpunkt, die Visusänderung des Auges mit der besten Visuserholung bzw. der geringsten Visusverschlechterung, zeigte einen klaren Trend zugunsten von Idebenon, allerdings konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Wenn aber, wie in einem sekundären Endpunkt untersucht, die Visusänderung beider Augen berücksichtigt wurde, war die Differenz zu Placebo signifikant ( $p=0,026$ ). Besonders groß war der visuserhaltende bzw. -verbessernde Effekt von Idebenon bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Mutationen sowie Patienten mit diskordantem Ausgangsvisus beider Augen. Einen positiven Effekt zeigte Idebenon auch auf das Farbsehen und die Farbkontrasterkennung. Eine Kontrolluntersuchung 30 Monate später bei einem Teil der Patienten ergab, dass die unter Idebenon erreichte Visusbesserung auch nach Ende der Therapie stabil blieb. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Behandlung mit Idebenon möglichst früh im Krankheitsverlauf begonnen werden sollte, um die irreversible Schädigung und Degeneration der retinalen Ganglien- und Sehnervenzellen zu verhindern.

Im Anschluss an die RHODOS-Studie wurden vor der Zulassung von Idebenon als Raxone® weitere Studien mit Idebenon bei LHON durchgeführt. Insbesondere ist hier das multizentrische „Expanded Access Programm“ (EAP) zu nennen, bei dem bis zu einer ersten Zwischenauswertung im März 2015 [HASHAM et al., 2016] 69 LHON-Patienten eingeschlossen und evaluiert wurden. Diese Auswertung bezog sich in erster Linie auf den Parameter „Clinical Relevant Response“ (CRR), der nach 6 Monaten Therapie in beiden Studien ähnliche Werte zeigte (ca. 30%) und im EAP auf bis zu 40,6% nach 16 Monaten Therapie anstieg. Die Zusammenschau dieser beiden Studien bietet sowohl hinsichtlich der CRR als auch der Therapiedauer eine gute Orientierungsmöglichkeit für das Potenzial von Idebenon im klinischen Einsatz bei LHON.

**Schlüsselwörter:** Idebenon · Atmungskette · Komplex I · Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie · LHON · mitochondriale DNA, mtDNA · mitochondriale Erkrankung · Erblindung · Sehschwäche · Sehstärke · Sehkraft · Visus · RHODOS · RHODOS-OFU

## 1. Einleitung

Die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine seltene, mütterlich vererbte Erkrankung, die in ihrem Verlauf mit einer selektiven Degeneration der retinalen Ganglienzellen (RGZ) und einer Atrophie des Sehnerven einhergeht und zumeist zur irreversiblen Sehminderung führt [CARELLI et al., 2004]. Die Erkrankung ist nach dem deutschen Augenarzt Theodor Leber benannt, der im Jahr 1871 über 15 Patienten aus vier Familien berichtete [LEBER, 1871]. In epidemiologischen Studien lag die Prävalenz von LHON in verschiedenen europäischen Ländern zwischen 1:31 000 und 1:50 000 [MAN et al., 2003; SPRUIJT et al., 2006; PUOMILA et al., 2007]. Die Ursache von LHON liegt in verschiedenen Punktmutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) [WALLACE et al., 1988; JOHNS et al., 1992; HOWELL et al., 1992; MACKEY et al., 1996]. Bei über 90 % aller LHON-Patienten liegt eine der drei Mutationen mt.3460G>A, mt.11778G>A oder mt.14484T>C vor. Sie alle beeinträchtigen die Funktion essentieller Untereinheiten des mitochondrialen Atmungskettenkomplexes I (NADH-Chinon-Oxidoreduktase); sie behindern damit den mitochondrialen Elektronentransport und damit die ausreichende Bereitstellung von Energie durch Bildung von ATP. Außerdem begünstigen die Mutationen die Entstehung zelltoxischer freier Radikale und reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) [BARACCA et al., 2005; ZANNA et al., 2005]. Weitaus häufigste Mutation ist m.11778G>A, die weltweit für mehr als 70 % aller Fälle von LHON verantwortlich ist [YU-WAI-MAN et al., 2011; FRASER et al., 2010]. Der hohe Energiebedarf der RGZ und ihre spezielle neuronale Struktur werden als mögliche Gründe diskutiert, weshalb sich die genetische Veränderung, die in allen Körperzellen vorliegt, selektiv an bestimmten retinalen Ganglienzellen manifestiert [GUEVEN, 2014]. Charakteristisch für die Krankheit ist die Bevorzugung des männlichen Geschlechts und die unvollständige Penetranz des genetischen Defekts, d. h. bei weitem nicht alle Mutationsträger erleiden einen Sehverlust. Die Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt, aber es scheinen komplexe genetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen. Von genetischer Seite werden der Haplotyp, der Anteil mutierter mtDNA-Kopien

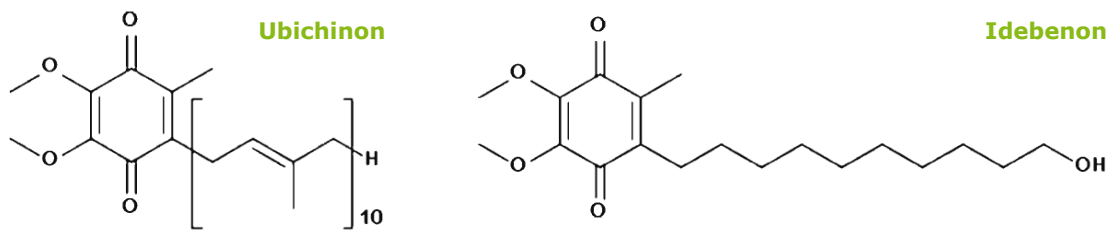
an der Gesamtzahl aller Kopien (Heteroplasmie) und die Existenz eines rezessiven X-chromosomalen Suszeptibilitätsgens diskutiert, von der Umweltseite z. B. Alkoholkonsum und Rauchen, aber auch industrielle Toxine und Medikamente mit mitochondrientoxischer Wirkung sowie Schädel-Hirn-Traumen [MEYERSON et al., 2015].

LHON manifestiert sich typischerweise im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, kann jedoch grundsätzlich in jedem Alter auftreten [GALLENMÜLLER U. KLOPSTOCK, 2014]. In der Regel ist zunächst nur ein Auge betroffen, bei dem es zu einer akut einsetzenden schmerzlosen Visusminderung mit zentralem oder zentrozökalem Gesichtsfeldausfall kommt. Zumeist wird innerhalb von 6–8 Wochen – längstens aber innerhalb eines Jahres – auch das zweite Auge involviert [MEYERSON et al., 2015], sodass im chronischen Stadium der symmetrische Augenbefall krankheitstypisch ist. Neben der Sehkraftverschlechterung tritt oft bereits in der Frühphase der Erkrankung eine Farbsinnstörung auf, die vor allem den Rot-Grün-Bereich betrifft und sich im weiteren Verlauf akzentuiert [RUDOLPH et al., 2013]. Fundoskopisch zeigt sich in der akuten Phase oft eine peripapilläre Mikroangiopathie mit Schlingelung der Gefäße und Kapillarektasien, manchmal auch eine unscharf begrenzte oder prominente Papille. Der Pupillenreflex ist zumeist erhalten und das zerebrale und orbitale MRT unauffällig, während die visuell evozierten Potentiale (VEP) und Elektoretinogramme oft abgeschwächt sind [MEYERSON et al., 2015].

Die Visusminderung schreitet im Laufe des akuten Stadiums weiter fort; nach etwa 2–4 Monaten erreicht die Sehkraft schließlich ihr Minimum [GALLENMÜLLER U. KLOPSTOCK, 2014]. Die meisten Patienten bleiben dauerhaft sehbehindert, wengleich auch eine spontane partielle Besserung des Sehvermögens durchaus vorkommt. Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung ist bei der Mutation mt.14484 am größten (bis zu 37–58 %) und bei der Mutation mt.11778 am geringsten (4 %), für die Mutation mt.3460 liegt die Wahrscheinlichkeit in der Mitte bei ca. 20 % [MEYERSON et al., 2015]. Prognostisch günstige Faktoren sind ein jüngeres Erkrankungsalter (unter 20 Jahre), ein subakuter initialer Verlauf und eine größere Papille [BARBONI et al., 2005, 2006; RAMOS et al., 2009].

### Fact Box LHON

- Die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine maternal vererbte mitochondriale Erkrankung, die sich fast ausschließlich in einer Seh- und Farbsinnstörungen beider Augen manifestiert.
- Ursache sind Mutationen der mitochondrialen DNA, die zu einer Störung der Atmungskette und damit zu einer mangelnden Synthese des Energiesubstrats ATP führen.
- Die Visusminderung beginnt meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt auf einem Auge, greift dann auch auf das andere Auge über und schreitet über Monate oft bis zu einer massiven Sehbehinderung voran.
- Spontanbesserungen kommen gelegentlich vor.



**Abbildung 1.** Chemische Struktur von Ubichinon (Coenzym Q) und Idebenon (aus JABER U. POLSTER, 2015)

Bis vor kurzem gab es keine evidenzbasierte und erfolgversprechende Therapieoption, mit der sich der Spontanverlauf von LHON hätte günstig beeinflussen lassen. Ein kürzlich durchgeführter systematischer Literaturreview ergab, dass in nur 35 von insgesamt 1.039 Publikationen zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen mehr als 5 Patienten behandelt wurden [PFEFFER et al., 2013]. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Kombinationen von Vitaminen (B2, B3, B12, C, E und Folsäure) und anderen Substanzen mit mutmaßlicher antioxidativer und bioenergetischer Wirkung an den Mitochondrien zur Behandlung von LHON und anderen mitochondrialen Erkrankungen untersucht, ohne dass sich überzeugende Wirkungsnachweise fanden [PFEFFER et al., 2012 ; PFEFFER et al., 2013; NEWMAN, 2012]. Erstmals steht nun mit Idebenon ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, das sich in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei LHON-Patienten als wirksam erwiesen hat.

## 2. Idebenon

Idebenon ist ein in den 1980er Jahren in Japan für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankung entwickeltes kurzkettiges Analogon des natürlichen Redoxmoleküls Ubichinon (Coenzym Q oder Q10) [SUNO U. NAGAOKA, 1984] (**Abbildung 1**). Ubichinon ist in die innere Mitochondrienmembran eingebettet und übernimmt in der Atmungskette neben Cytochrom c die Rolle eines Elektronenüberträgers zwischen den Enzymkomplexen (**Abbildung 2**). Eine der entscheidenden Wirkungsmechanismen von Idebenon bei LHON-Patienten besteht offenbar darin, dass es den mitochondrialen Elektronenfluss trotz eines bestehenden Funktionsdefizits von Komplex I zumindest teilweise aufrecht erhält, d. h. die mutationsbedingte Enzymücke

in der Atmungskette überbrückt [HAEFELI et al., 2011; ERB et al., 2012; GIORGIO et al., 2012; JABER U. POLSTER, 2015]. Idebenon wird durch das zytoplasmatische – induzierbare – Enzym NADH-Chinon-Oxidoreduktase 1 (NQO1) reduziert; durch diese chemische Reaktion gewinnt Idebenon zum einen seine Wirkung als Antioxidans und Radikalfänger, der oxidativen Stress abbaut [ERB et al., 2012; JABER U. POLSTER, 2015]. Idebenon kann in seiner reduzierten Form aber zum anderen auch leicht die äußere Mitochondrienmembran passieren und wird dann an der inneren Mitochondrienmembran durch Komplex III der Atmungskette reoxidiert; im „Pendelbetrieb“ zwischen Zytoplasma und innerer Mitochondrienmembran überträgt Idebenon somit laufend Reduktionsäquivalente von NQO1 auf Komplex III, sodass der Elektronenfluss von Komplex III auf Cytochrom c und die Energiebereitstellung durch die Atmungskette trotz Ausfalls von Komplex I wiederhergestellt wird [HAEFELI et al., 2011; ERB et al., 2012] (**Abbildung 3**). Eine besondere physikochemische Eigenschaft des Idebenonmoleküls ist neben seinem Redoxpotential für diese Wirkung entscheidend: Seine ausgewogene Lipophilie, die weniger ausgeprägt ist als die von Ubichinon [ERB et al., 2012]. Letzteres ist deshalb an der inneren Mitochondrienmembran fixiert, während Idebenon bei therapeutischer Gabe leicht in die Zellen eindringen und die Membranen in der einen und anderen Richtung passieren und daher „pendeln“ kann.

Der NQO1-abhängige Mechanismus des mitochondrialen Transfers von Reduktionsäquivalenten scheint allerdings nicht die einzige Erklärung für die neuroprotektive Wirksamkeit zu sein, die Idebenon in vitro und in vivo gezeigt hat [HEITZ et al., 2012]. So stimuliert Idebenon auch andere komplexe Stoffwech-

### Fact Box IDEBENON

- Idebenon ist ein kurzkettiges Analogon von Ubichinon.
- Aufgrund seiner ausgewogenen Lipophilie kann es in seiner reduzierten Form (Idebenol) leicht die äußere Mitochondrienmembran passieren.
- Idebenon hat eine antioxidative Wirkung und kann durch seine Fähigkeit als Elektronen-Carrier der mutationsbedingten Insuffizienz (Defekt des Komplex I) der mitochondrialen Atmungskette entgegenwirken.

selwege wie den Glycerophosphat-„Shuttle“, über den ebenfalls NAD(P)H-Äquivalente in die Mitochondrien transportiert werden [RAUCHOVÁ et al., 2008]. Insgesamt ließen die vorliegenden experimentellen und vorläufige klinische Daten bei LHON [MASHIMA et al., 1992] Idebenon als ideal geeignetes Therapeutikum erscheinen, um den molekularpathologischen Veränderungen bei LHON entgegenzuwirken [GUEVEN, 2014]. Aus diesem Grund wurde Idebenon in einer prospektiven klinischen Studie geprüft, um den therapeutischen Nutzen für LHON-Patienten zu verifizieren.

### 3. Die RHODOS Studie

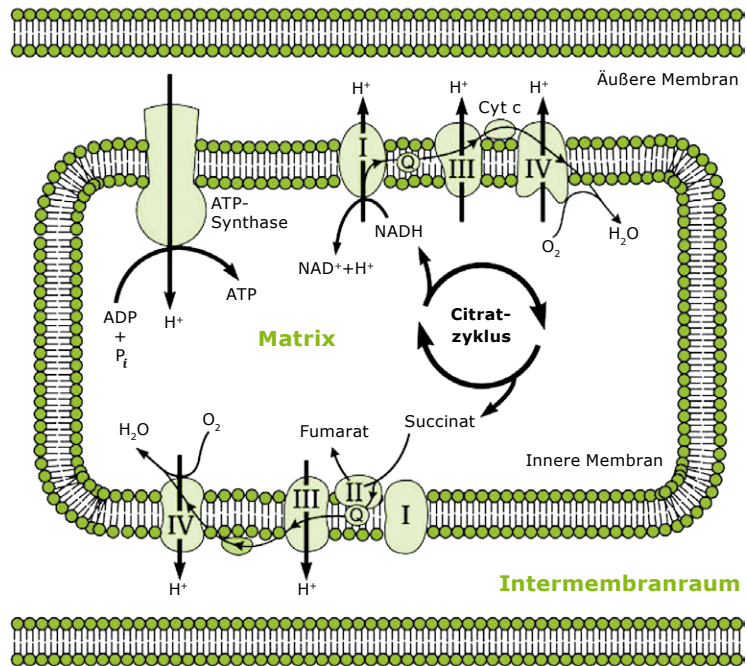
#### 3.1 Studiendesign und Patienten

Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon wurden in der placebokontrollierten Studie RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) erstmals prospektiv und unter randomisierten und doppelblinden Bedingungen an Patienten mit LHON geprüft [KLOPSTOCK et al., 2011]. In die Studie wurden insgesamt 85 Patienten eingebracht (44 aus München, 30 aus Newcastle/England und 11 aus Montreal/Kanada). Einschlussvoraussetzungen waren:

- Alter zwischen 14 und 64 Jahren
- Nachweis einer der drei typischen mitochondrialen Mutationen (m.3460G>A, m.11778G>A oder m.14484T>C)
- LHON-bedingte Visusabnahme seit nicht mehr als 5 Jahren manifest

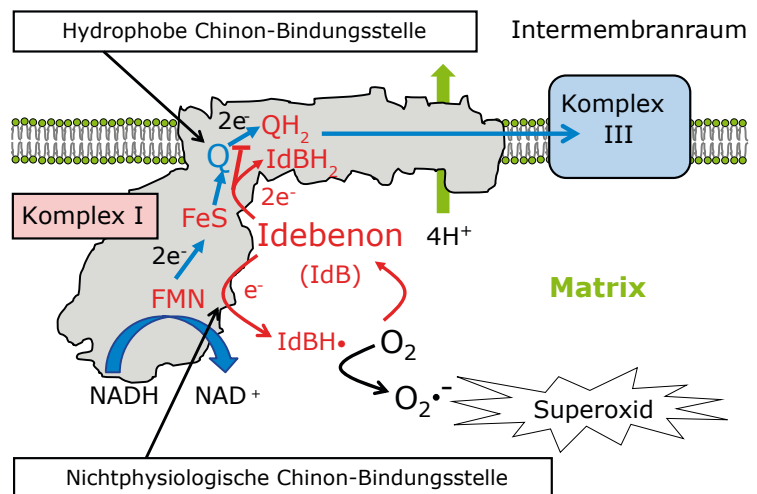
Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit bekanntem Substanzmissbrauch (z.B. Alkohol oder Nikotin) sowie schwangere und stillende Frauen. Die Patienten erhielten in randomisierter Zuordnung und im Zahlenverhältnis 2:1 für die Dauer von 24 Wochen entweder Idebenon (300 mg dreimal täglich) oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsdauer und mitochondrialem Mutationstyp.

Die Messung der Sehschärfe erfolgte anhand der Sehschärfetafel der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)“ und wurde entsprechend in „logMAR“-Werten ausgedrückt [VANDEN BOSCH UND WALL, 1997]. Primärer Studienendpunkt war die „beste Er-



Abkürzungen: Cyt c = Cytochrom c, Q = Ubichinon (Coenzym Q)

**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der mitochondrialen Elektronentransportkette zur Energiegewinnung (Atmungskette) [nach flexikon.doccheck.com/de/Atmungskette].



Abkürzungen: FeS = Eisen-Schwefel-Cluster, FMN = Flavinmononukleotid, IdB = Idebenon, IdBH<sub>2</sub> = Idebenol, Q = Ubichinon (Coenzym Q)

**Abbildung 3.** Modell der Idebenonwirkung auf den Elektronentransport in der mitochondrialen Atmungskette (nach JABER U. POLSTER, 2015)

holung der Sehschärfe“ zwischen Woche 0 und 24, definiert als Sehschärfedifferenz jenes Auges eines Patienten-Augenpaares, bei dem bei Studienende die Besserung am größten bzw. die Verschlechterung am geringsten war. Denjenigen Patienten, die lediglich Finger zählen, eine Handbewegung erkennen oder eine Lichtempfindung wahrnehmen konnten, wurden logMAR-Werte von 2,0 bzw. 2,3 bzw. 2,6 zugeordnet [LANGE et al., 2009].

Sekundärer Hauptendpunkt war die „Veränderung der besten Sehschärfe“ zwischen Woche 0 und 24, d.h. die Sehschärfedifferenz zwischen dem besseren Auge eines Patienten zu Beginn und seinem besseren Auge am Ende der Studie (wobei es sich dann um das gleiche oder das andere Auge handeln konnte). Weitere sekundäre Endpunkte waren die Sehschärfedifferenz des zu Studienbeginn besseren Auges eines Patienten sowie die Sehschärfeänderung seiner beiden Augen.

Valide Sehschärfeangaben konnten von 82 Patienten der Intent-to-treat-(ITT-)Population erhoben werden. In einer Responderanalyse wurde ausgewertet, wie viele Patienten bzw. wie viele Augen sich um einen logMAR-Wert von mindestens 0,2 veränderten (entsprechend  $\geq 10$  Buchstaben auf der eDRS-Tafel). Neben der Sehschärfe wurde bei 41 Patienten mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und bei den 39 Münchner Patienten auch die Farbkontrast-Sensitivität mittels Computergraphik-gesteuerter Farbttests gemessen. Die klinische Befundänderung der Patienten wurde auf der 7-stufigen CGIC-Skala (Clinical Global Impression of Change) bewertet.

Bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten sowie der Art der mitochondrialen Mutation waren die Idebenon- und Placebogruppe ganz ähnlich zusammengesetzt und entsprachen dem Durchschnitt einer europäischen LHON-Population. Das Durchschnittsalter lag knapp unter 34 Jahren, zu 86 % handelte es sich um Männer, und bei zwei Drittel der Patienten lag die Mutation m.11778G>A vor. Seit Einsetzen der Visusverschlechterung waren im Durchschnitt ca. 23 (Spanne 2–62) Monate vergangen. Zu Studienbeginn betrug der Visus des besseren Auges (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) logMAR  $1,59 \pm 0,62$  und des schlechteren Auges logMAR  $1,86 \pm 0,47$ .

### 3.2 Sicherheit und Verträglichkeit

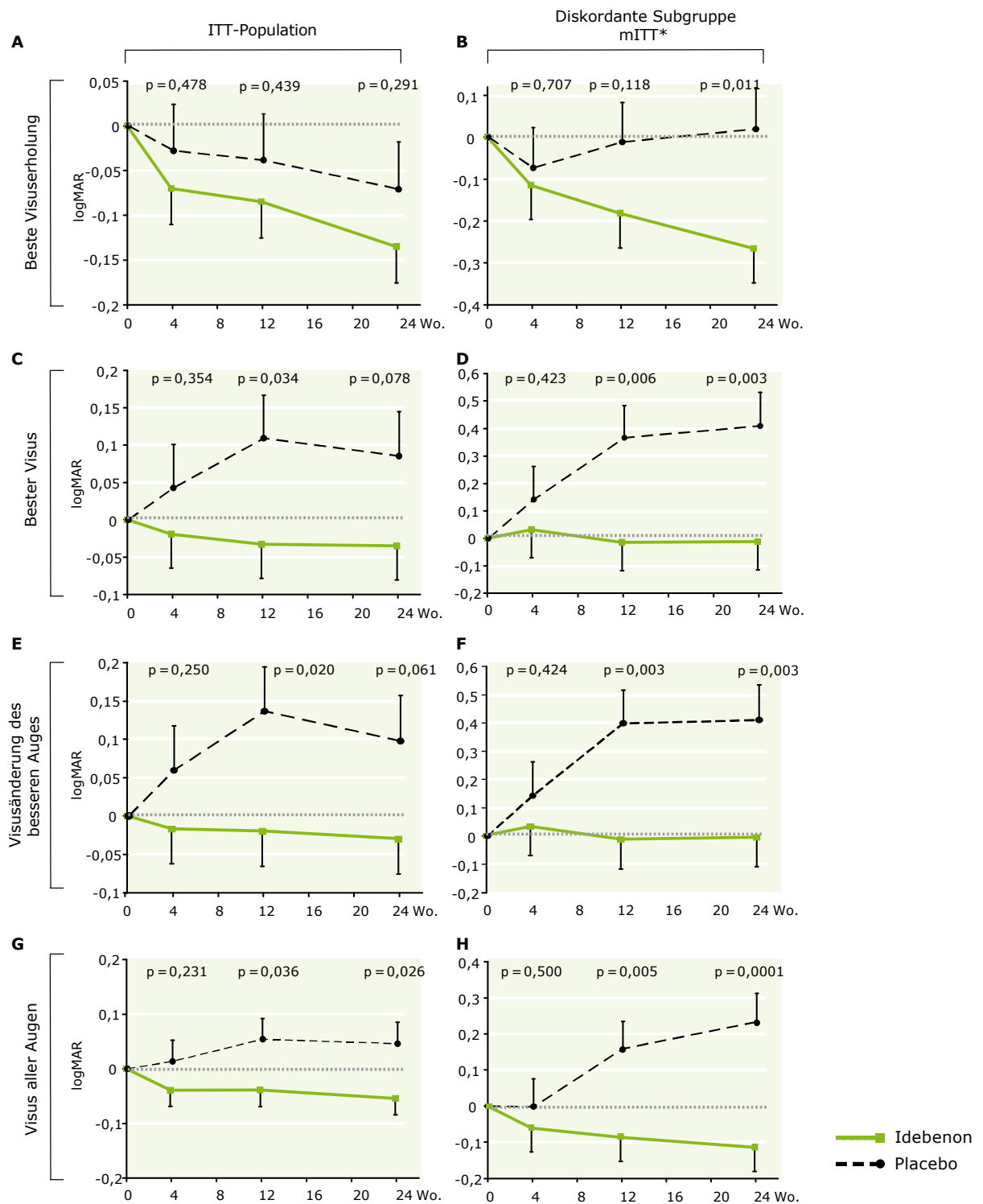
Die Behandlung mit Idebenon wurde von den Patienten gut vertragen, lediglich 3 der 55 Patienten in dieser Gruppe (vs. 4 von 30 Placebopatienten) brachen die Behandlung vorzeitig ab, in jeweils einem Fall pro Gruppe wegen eines unerwünschten Ereignisses. Art, Schweregrad und Häufigkeit der Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

### 3.3 Wirksamkeit – Sehschärfe

Die Ergebnisse der verschiedenen Sehschärfe-Endpunkte sind für die ITT-Population und die Subgruppe der Patienten mit diskordantem Visus beider Augen zu Studienbeginn (siehe

nächster Absatz) in **Abbildung 4** dargestellt. Die „beste Erholung der Sehschärfe“ – primärer Endpunkt der Studie – betrug in der Placebogruppe logMAR  $-0,071$  (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]  $-0,176; 0,034$ ) und in der Idebenon-Gruppe logMAR  $-0,135$  (95 %-KI  $-0,216; -0,054$ ); der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,291$ ). Bei den sekundären Endpunkten war allerdings ein klarer Trend zugunsten von Idebenon erkennbar; das galt für die „Veränderung der besten Sehschärfe“ (Idebenon logMAR  $-0,035$  [95 %-KI  $-0,126; 0,055$ ] vs. Placebo logMAR  $+0,085$  [95 %-KI  $-0,032; 0,203$ ];  $p=0,078$ ) ebenso wie für die „Veränderung der Sehschärfe des besseren Auges“ (Idebenon logMAR  $-0,030$  [95 %-KI  $-0,120; 0,060$ ] vs. Placebo logMAR  $+0,098$  [95 %-KI  $-0,020; 0,215$ ];  $p=0,061$ ). Wurde die Sehschärfeänderung beider Augen in Woche 24 berücksichtigt – ein weiterer sekundärer Endpunkt –, so war der Unterschied zugunsten von Idebenon auch statistisch signifikant (Idebenon logMAR  $-0,054$  [95 %-KI  $-0,114; 0,005$ ] vs. Placebo logMAR  $+0,046$  [95 %-KI  $-0,020; 0,215$ ];  $p=0,026$ ). Wurden die 20 % Patienten mit der Mutation m.14484T>C unberücksichtigt gelassen, da es bei ihnen häufig zu einer spontanen Besserung des Visus kommt, nahm der Unterschied in der Visusänderung zwischen der Idebenon- und der Placebogruppe ebenfalls zu; die p-Werte für den primären Endpunkt erreichten dann  $p=0,187$  und für den sekundären Hauptendpunkt  $p=0,037$ . Alle gemessenen Visusänderungen in der ITT-Population korrelierten signifikant mit den Selbstbewertungen der Patienten auf der CGIC-Skala zum klinischen Gesamteindruck der Veränderung.

**Post-hoc-Subgruppenanalyse.** Aufgrund der tendenziell günstigen Ergebnisse in der ITT-Population wurde eine weitere, ursprünglich nicht geplante Auswertung vorgenommen, die sich auf die Subgruppe von 30 Patienten beschränkte, bei denen zu Studienbeginn die Sehschärfe der beiden Augen um mehr als logMAR 0,2 voneinander abwich (siehe **Abbildung 4**). Diese „diskordante“ Patientengruppe (mITT), so war zu erwarten, schloss die Patienten mit dem höchsten Risiko einer weiteren Visusverschlechterung ein; in dieser Subgruppe sollte daher der Behandlungseffekt von Idebenon am deutlichsten zu Tage treten. Tatsächlich war die mittlere Idebenon-Placebo-Differenz für den primären Endpunkt „beste Erholung der Sehschärfe“ mit logMAR  $-0,285$  (95 %-KI  $-0,502; -0,068$ ) hochsignifikant ( $p=0,011$ ). Ähnlich waren die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Veränderung der besten Sehschärfe“ (Gruppendifferenz logMAR  $-0,421$ ; 95 %-KI  $-0,692; -0,150$ ;  $p=0,003$ ), die „Veränderung der Sehschärfe des besseren Auges“ (Gruppendifferenz logMAR  $-0,415$ ; 95 %-KI  $-0,686; -0,144$ ;  $p=0,003$ ) sowie die „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ (Gruppendifferenz logMAR  $-0,348$ ; 95 %-KI  $-0,519; -0,176$ ;  $p=0,0001$ ). Dagegen war die Idebenon-Placebo-Differenz in der Patienten-Subgruppe mit übereinstimmender (konkordanter) Sehschärfe beider Augen für keinen der Studienendpunkte signifikant.



Abkürzung: ITT = Intent-to-treat \*Subgruppe der Patienten mit einem um logMAR >0,2 abweichenden Ausgangsvisus beider Augen.

**Abbildung 4.** Studienendpunkte zur Veränderung des Visus (logMAR) gegenüber dem jeweiligem Ausgangswert (= Nulllinie) in der Idebenon- und Placebogruppe in der ITT-Population (Graphiken links) und in der Subgruppe mit diskordanten Ausgangswerten des Visus beider Augen (Graphiken rechts) in der RHODOS Studie [nach KLOPSTOCK et al., 2011]. Die Datenpunkte sind geschätzte Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts) gemäß einem Mischmodell für Messwiederholungen. Negative logMAR-Werte entsprechen einer Besserung des Visus, positive Werte einer Verschlechterung.

**Tabelle 1.** Auswertung der Therapieresponse bezüglich des Visus mit Idebenon und Placebo in der RHODOS Studie [KLOPSTOCK et al., 2011].

Population	Endpunkt	Idebenon, n (%)	Placebo, n (%)	p <sup>1</sup>
ITT-Population (n=82): Patienten mit einer logMAR- Änderung $\geq 2$ in Woche 24 <sup>2</sup>	Besserung: beste Visuserholung	20/53 (37,7)	7/29 (24,1)	0,231
	Besserung: bester Visus	14/53 (26,4)	5/29 (17,2)	0,420
	Visusbesserung beider Augen <sup>3</sup>	30/106 (28,3)	10/58 (17,2)	0,131
	Visusverschlechterung beider Augen <sup>3</sup>	18/106 (17,0)	17/58 (29,3)	0,075
Patienten-Subgruppe mITT mit diskordantem Ausgangsvisus (n=30): Patienten mit einer logMAR- Änderung $\geq 2$ in Woche 24 <sup>2</sup>	Besserung: beste Visuserholung	11/20 (55,0)	1/10 (10,0)	0,024
	Besserung: bester Visus	6/20 (30,0)	0/10 (0)	0,074
	Visusbesserung beider Augen <sup>3</sup>	15/40 (37,5)	1/20 (5,0)	0,011
	Visusverschlechterung beider Augen <sup>3</sup>	8/40 (20,0)	9/20 (45,0)	0,067
ITT-Population: Patienten mit einem logMAR-Ausgangswert $\leq 0,5$ von mindestens einem Auge	Verschlechterung auf logMAR $\geq 1,0$	0/6 (0)	2/2 (100)	0,036
Patienten-Subgruppe mit einem Ausgangsvisus beider Augen außerhalb der Testtafel	In Woche 24 wurden mit mindestens einem Auge mindestens 5 Buch- staben auf der Testtafel erkannt	7/25 (28,0)	0/13 (0)	0,072
Augen mit einem Ausgangsvisus außerhalb der Testtafel	In Woche 24 wurden mindestens 5 Buchstaben auf der Testtafel erkannt	12/61 (19,7)	0/29 (0)	0,008

Abkürzung: ITT = Intent-to-treat

<sup>1</sup>Berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

<sup>2</sup>Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wurden als Nonresponder gewertet.

<sup>3</sup>Die Augen wurden als voneinander unabhängig betrachtet.

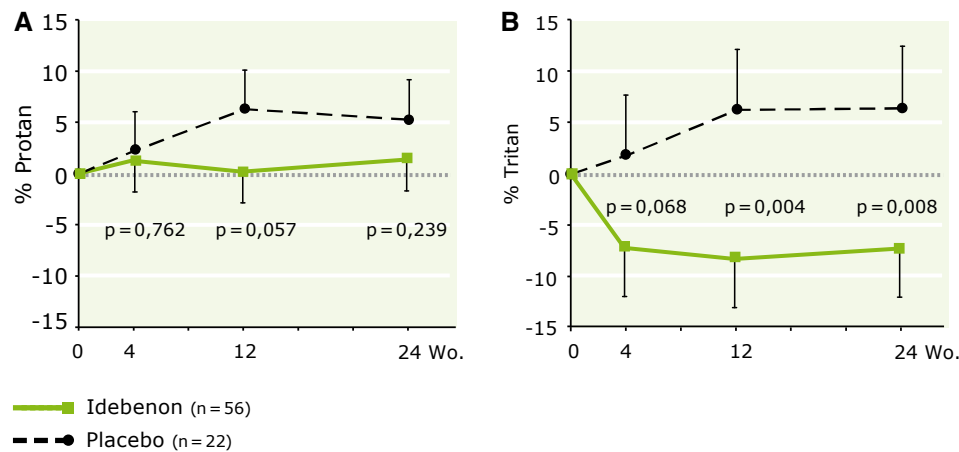
**Responderanalyse** (siehe Tabelle 1). Auch in dieser Auswertung zeigte sich in der ITT-Population mit Idebenon ein tendenziell besseres Ergebnis als mit Placebo. In der diskordanten Subgruppe war die Responderate mit Idebenon für den primären Endpunkt mit 55 % am höchsten und der Unterschied zu Placebo (Responderate 10 %) mit  $p=0,024$  signifikant. Gleichermaßen signifikant war auch der Unterschied in der Responderate für den sekundären Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe aller Augen“ um  $\log\text{MAR} \geq 2$  (37,5 % mit Idebenon vs. 5,0 % mit Placebo;  $p=0,011$ ). Besonders eindrucksvoll war der Therapieeffekt von Idebenon bei jenen Patienten, die zu Studienbeginn mit einem oder sogar beiden Augen kein einziges Zeichen auf der Sehtafel erkennen konnten. In diesen Fällen besserte sich die Sehschärfe in der Idebenon-Gruppe bis Woche 24 bei 7 von 25 beidseitig betroffenen Patienten (28,0 %) bzw. bei 12 von 61 betroffenen Augen (19,7 %) so weit, dass mindestens 5 Zeichen auf der Testtafel erkannt werden konnten; in der Placebogruppe wurde eine solche Besserung bei keinem von 13 Patienten bzw. keinem von 29 betroffenen Augen erreicht ( $p=0,072$  bzw.  $p=0,008$ ).

### 3.4 Wirksamkeit – Farbsehen und Farbkontrasterkennung

Farbsinnstörungen sind ein LHON-Frühzeichen, sie gehen oft der Visusverschlechterung voraus und sind oft sogar bei asymptomatischen Krankheitsträgern nachweisbar [VENTURA et al., 2007; QUIROS et al., 2006]. Das Farbsehen wurde deshalb in der RHODOS Studie bei den 39 Münchner LHON-Patienten (28 in der Idebenon- und 11 in der Placebogruppe)

explizit untersucht und die Ergebnisse in den Publikationen von KLOPSTOCK et al. (2011) und RUDOLPH et al. (2013) vorgestellt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten-Subgruppe betrug zu Studienbeginn 28 Jahre, zu 87,2 % handelte es sich um Männer und zu 76,9 % lag die Mutation m.11778G>A vor. Der Visusverlust war im Durchschnitt  $23,5 \pm 17,2$  Monate vor Eintritt in die Studie manifest geworden. Bei den meisten dieser Patienten war die Farbkontrastempfindlichkeit zu Studienbeginn sowohl auf der Protan- als auch auf der Tritanachse gestört. Selbst innerhalb des ersten Krankheitsjahres bestand bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Augen eine Farbverwechslungshäufigkeit von über 90 %, insbesondere im Rot-Grün-Bereich – ein Indiz für die rasche Progredienz dieser Anomalie. Dagegen schien das Blau-Grün-Farbempfinden etwas langsamer abzunehmen.

In der Idebenon-Gruppe besserte sich die Tritan-Farbkontrasterkennung gegenüber Placebo deutlich; der Gruppenunterschied war signifikant in Woche 12 (Differenz -14,51 %, 95 %-KI -24,19; -4,83;  $p=0,004$ ) und Woche 24 (Differenz -13,63 %, 95 %-KI -23,61; -3,66;  $p=0,008$ ). Ein nicht signifikanter Trend in die gleiche Richtung war entlang der Protanachse zu verzeichnen (Abbildung 5) [KLOPSTOCK et al., 2011]. Subgruppenanalysen ergaben, dass bei Patienten mit diskordanter Sehschärfe beider Augen ( $\log\text{MAR}$ -Differenz  $\geq 0,2$  entsprechend 2 Zeilen auf der eDRS-Tafel) die Verschlechterung des Farbsinns in der Placebogruppe sowohl beim Rot-Grün- als auch beim Blau-Gelb-Sehen besonders ausgeprägt war, während die Farberkennung in der Idebenon-Gruppe weitgehend konstant blieb bzw. sich die Tritanstörung bis zum Ende der



**Abbildung 5.** Veränderung der Farbkontrastempfindlichkeit für Rot-Grün (Protan, **A**) und Gelb-Blau (Tritan, **B**) in der RHODOS Studie [nach KLOPSTOCK et al., 2011]. Die Datenpunkte sind geschätzte Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts) gemäß einem Mischmodell für Messwiederholungen. Negative Werte entsprechen einer Besserung, positive Werte einer Verschlechterung.

Studie sogar verbesserte [RUDOLPH et al., 2013]. Des Weiteren fiel in dieser Subgruppenanalyse auf, dass sich der Farbsinn bei jüngeren Patienten ( $\leq 30$  Jahre) und solchen mit einer Krankheitsdauer von höchstens 1 Jahr langsamer verschlechterte und die Wirksamkeit von Idebenton höher war als bei älteren Patienten ( $> 30$  Jahre) und denen mit einer Krankheitsdauer von über einem Jahr.

### 3.5 Wirksamkeit – Dicke der retinalen Nervenfaserschicht

Zu Studienbeginn war das mittels OCT (Optic Coherence Tomography) gemessene Dickenverteilungsmuster der retinalen Nervenfaserschicht in beiden Studiengruppen nicht unterscheidbar; das galt für alle Subgruppen der Krankheitsdauer ( $\leq 6$ , 6–12 und  $> 12$  Monate). In Analogie zu den Sehschärfedaten bestand in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer von  $\leq 6$  Monaten unter Behandlung mit Idebenton eine Erhaltungstendenz für die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht in den verschiedenen Quadranten [KLOPSTOCK et al., 2011].

### 3.6. Langzeit-Follow-up (RHODOS OFU)

Angesichts der relativ kurzen Studien- bzw. Behandlungsdauer von nur 24 Wochen waren die Autoren von RHODOS natürlich an der Frage interessiert, ob der festgestellte Therapieeffekt von Idebenton auch über das Ende der Behandlung hinaus bestehen blieb. Hierfür wurden die Studienteilnehmer eingeladen, an der anschließenden Beobachtungsstudie RHODOS-OFU (OFU = Observational Follow-Up) teilzunehmen und sich einer weiteren Kontrolluntersuchung unterziehen zu lassen [KLOPSTOCK et al., 2013]. Primärer Endpunkt war auch hier die „Veränderung der besten Sehschärfe“ (logMAR) gegenüber dem Ausgangs-

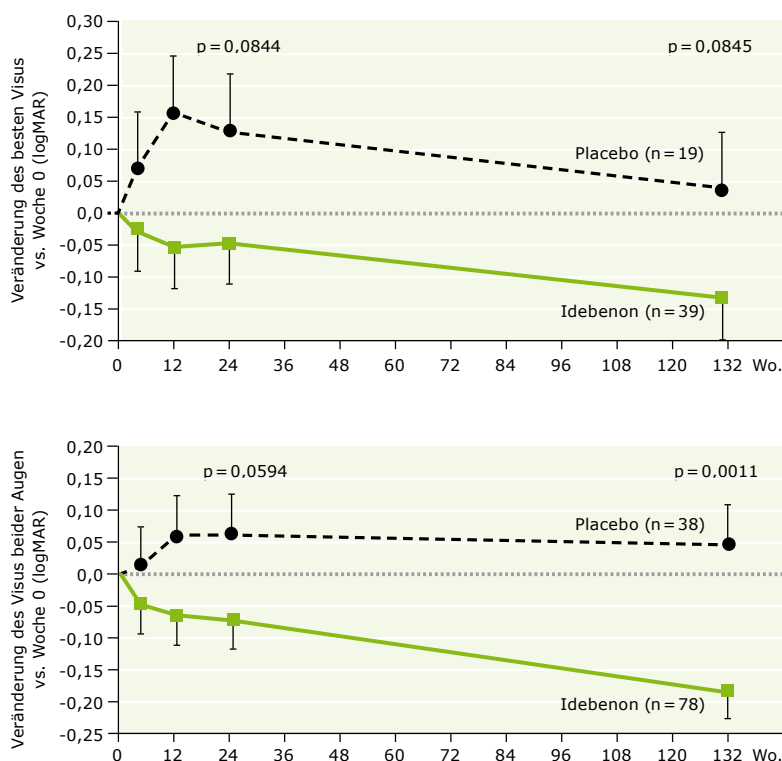
zeitpunkt und gegenüber Woche 24 der Studie. 60 Patienten (70,6 % der ursprünglichen Studienpopulation) willigten in die Teilnahme an RHODOS-OFU ein. Von 58 Patienten (39 aus der früheren Idebenton- und 19 aus der Placebogruppe) konnte schließlich ein vollständiger Datensatz erhoben werden; diese Patienten bildeten die Basis für die neuerliche Auswertung. Die demographischen und molkulargenetischen Merkmale dieser Patienten stimmten weitgehend mit denen der RHODOS Studie überein, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass es sich um eine repräsentative Stichprobe der ursprünglichen Studienpopulation handelte. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Rahmen von RHODOS-OFU waren seit Beendigung von RHODOS im Mittel  $30,5 \pm 4,9$  Monate (median 30,1 Monate = 131 Wochen) vergangen. Da sich die „Veränderung der besten Sehschärfe“ in der Kontrolluntersuchung als unabhängig davon erwies, wie weit diese vom Studienende entfernt war (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho = 0,045$  mit  $p = 0,73$ ), wurde statistisch und graphisch dem Follow-up der feste Zeitpunkt 30 Monate (entsprechend dem Medianwert) zugeordnet. Die „Veränderung der besten Sehschärfe“ in Woche 24 von RHODOS gegenüber dem Ausgangswert war in der ITT-Gesamtpopulation ( $n = 82$ ) sehr ähnlich der in der OFU-Subpopulation (Differenz zu Placebo logMAR  $-0,120$  [ $p = 0,078$ ] und  $-0,175$  [ $p = 0,084$ ]); auch dies bestätigt die Repräsentativität der Follow-up-Population.

Zwischen Woche 24 von RHODOS und der Kontrolluntersuchung 30 Monate später verlief die Verlaufskurve der „Veränderung der besten Sehschärfe“ bei den ehemaligen Placebo- und Idebenton-Patienten nahezu parallel, entsprechend einem leichten, nicht signifikanten Besserungstrend von jeweils logMAR  $-0,08$  (**Abbildung 6, obere Graphik**). Interessanterweise war



## Fact Box RHODOS / RHODOS-OFU

- RHODOS war eine randomisierte, placebokontrollierte, 24-wöchige Doppelblindstudie mit Idebenon 900 mg/Tag vs. Placebo bei 85 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter LHON (Nachweis einer der drei typischen mitochondrialen LHON-Mutationen).
- In seiner Verträglichkeit unterschied sich Idebenon nicht von Placebo.
- Für den primären Endpunkt, die Sehschärfedifferenz des Auges mit der größeren Sehschärfeerholung, erreichte die Idebenonwirkung keine statistische Signifikanz vs. Placebo.
- Bei den verschiedenen sekundären Sehschärfe-Endpunkten schnitt Idebenon tendenziell, bei Berücksichtigung der Visusdifferenz beider Augen sogar signifikant besser ab als Placebo.
- Besonders ausgeprägt war die Wirkungsüberlegenheit von Idebenon bei Patienten mit den prognostisch ungünstigsten Mutationen m.3460G>A und m.11778G>A sowie bei Patienten mit diskordantem Visus beider Augen zu Studienbeginn.
- Idebenon besserte bei einigen Patienten neben der Sehschärfe auch die Achromatopsie und die Farbkontrasterkennung.
- Die therapeutisch erreichte Sehschärfebesserung mit Idebenon blieb auch ohne weitere Behandlung über einen median 30-monatigen Nachbeobachtungszeitraum stabil.



**Abbildung 6.** Veränderung der Sehschärfe im Laufe der RHODOS Studie (Idebenon vs. Placebo bis Woche 24) und der offenen (behandlungsfreien) Beobachtungsstudie RHODOS-OFU (bis Woche 132) [nach KLOPSTOCK et al., 2013]. Die Datenpunkte sind geschätzte Mittelwerte ( $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts) gemäß einem Mischmodell für Messwiederholungen. Negative Werte entsprechen einer Besserung, positive Werte einer Verschlechterung. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Differenz zwischen den Studiengruppen.

diese Besserung unabhängig von der Studiengruppe weitgehend auf Patienten mit kurzer Krankheitsanamnese beschränkt. Die Autoren spekulieren daher, dass die anhaltende Besserung nach Ende von RHODOS zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Patienten lernten, vermehrt ihr peripheres (extrafoveales) Sehvermögen einzusetzen.

Der Unterschied in der „besten Visusveränderung“ zwischen den Behandlungsgruppen war besonders groß, wenn die Auswertung auf Patienten mit den Mutationen m.11778G>A und m.3460G>A beschränkt wurde, d.h. wenn Patienten mit der prognostisch günstigeren Mutation m.14484T>C ausgeschlossen wurden; die Differenz zu Placebo für die Visusveränderung ab RHODOS-Ausgangswert bis zur OFU-Kontrolluntersuchung betrug hier logMAR -0,216 ( $p = 0,0499$ ).

Beim primären Endpunkt von RHODOS, der „besten Veränderung der Sehschärfe“, betrug die Besserung zwischen Woche 24 und der OFU-Kontrolluntersuchung in der Idebenon-Gruppe logMAR -0,147 ( $p = 0,004$ ) und in der Placebogruppe -0,054 ( $p = 0,459$ ). Die mittlere Idebenon-Placebo-Differenz bei diesem Endpunkt erreichte über den Gesamtverlauf der beiden Studien (24 + 131 Wochen) logMAR -0,158 ( $p = 0,086$ ). Bei unabhängiger Berücksichtigung der Visusveränderung beider Augen („Veränderung der Sehschärfe aller

Augen“) kam es zwischen Woche 24 und dem OFU-Follow-up nur in der Idebenon-Gruppe zu einer weiteren und signifikanten Besserung (logMAR -0,110;  $p=0,005$ ), während in der Placebogruppe nahezu keine Veränderung stattfand (**Abbildung 6, untere Graphik**). Dies könnte nach Ansicht der Autoren darauf hindeuten, dass in der Placebogruppe die Visuszunahme des besseren Auges durch eine weitere Verschlechterung des ohnehin stärker betroffenen Auges kompensiert wurde. So war von Woche 0 bis zum OFU-Follow-up die resultierende Differenz zwischen den Gruppen bei diesem Endpunkt zugunsten von Idebenon hochsignifikant (logMAR -0,228;  $p=0,0011$ ). Wurden nur Patienten mit den Mutationen m.11778G>A oder m.3460G>A berücksichtigt, war der Unterschied sogar noch größer (logMAR -0,283;  $p=0,0002$ ).

Von den 7 Idebenon-Patienten mit besonders stark eingeschränkter Sehkraft, bei denen sich der Visus in RHODOS wenigstens so weit gebessert hatte, dass sie auf der Sehtafel zumindest eine Zeile lesen konnten [KLOPSTOCK et al., 2011], nahmen 5 Patienten auch an RHODOS-OFU teil. Bei allen diesen Patienten blieb die erreichte Sehkraft auch weiterhin bestehen. Dies ist als weiteres Indiz für die lange Persistenz der sehkraftstabilisierenden Wirkung von Idebenon zu werten.

## 4. Weitere Behandlungsergebnisse mit Idebenon

### 4.1 Retrospektive Studie

Eine italienische Arbeitsgruppe wertete retrospektiv und unverblindet alle LHON-Patienten aus, die in den beteiligten Zentren – mit oder ohne Behandlung mit Idebenon – betreut wurden und den definierten Einschlusskriterien entsprachen [CARELLI et al., 2011]. Bei den mit Idebenon behandelten Patienten musste die Therapie innerhalb von 1 Jahr nach Einsetzen des Visusverlustes im zweiten Auge begonnen worden sein. Alle Patienten mussten bei Krankheitsbeginn mindestens 10 Jahre alt gewesen und für mindestens 5 Jahre nachbeobachtet worden sein. Das Zeitfenster für den Beginn der Therapie wurde auf 1 Jahr nach LHON-Erkrankung auch des zweiten Auges begrenzt, weil der Visus in dieser Zeitspanne gewöhnlich seinen Tiefstwert erreicht, während in den nachfolgenden 5 Jahren die Wahrscheinlichkeit einer Spontanrückbildung der Sehkraft am höchsten ist [NIKOSKELAINEN et al., 1983; BARBONI et al., 2005, 2010; SPRUIJT et al., 2006]. Kinder unter 10 Jahren wurden wegen ihrer guten Prognose ausgeschlossen [CARELLI et al., 2004; BARBONI et al., 2006; YU-WAI-MAN et al., 2011]. Die nicht mit Idebenon behandelten Patienten dienten als Kontrollgruppe, sie verloren ihre Sehkraft und blieben unter ärztlicher Beobachtung, bevor Idebenon zur Verfügung stand.

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Sehschärfe des besseren und des schlechteren Auges zum letzten erfassten Zeitpunkt. Eine Besserung wurde konstatiert, wenn der Patient auf mindestens einem Auge mindestens 2 Zeilen auf der Snel-

len-Skala mehr erkennen konnte oder sich die Sehschärfe von 0 Zeilen (Visus außerhalb der Sehtafel) auf mindestens 1 Zeile erhöhte. Insgesamt wurden 103 Patienten (zu 75 % Männer) mit LHON und nachgewiesener mitochondrialer DNA-Mutation (zu 71 % m.11778G>A) in die Auswertung einbezogen. 44 dieser Patienten wurden mit Idebenon behandelt (38 nach bzw. 6 vor Einsetzen der Visusverschlechterung des zweiten Auges), 59 unbehandelte Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen waren bezüglich der wichtigsten demographischen, klinischen und molekulargenetischen Merkmale vergleichbar. Die Idebenondosis war in dieser Patientenpopulation mit 270 bis 675 mg/Tag deutlich geringer als in der RHODOS Studie mit 900 mg/Tag [KLOPSTOCK et al., 2011].

Der prozentuale Anteil von Patienten mit gebessertem Visus (45,5 % vs. 32,2%) bzw. von gebesserten Augen (39,8 % vs. 31,4%) war in der Idebenon-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Innerhalb der Idebenon-Gruppe war die Behandlungsdauer bei den gebesserten Patienten länger als bei den ungebesserten ( $50,2 \pm 29,9$  vs.  $32,4 \pm 20,4$  Monate). Die unbehandelten Patienten, bei denen sich die Sehschärfe besserte, waren bei Erstmanifestation jünger als jene ohne Besserung ( $20,4 \pm 8,0$  vs.  $27,0 \pm 10,3$  Jahre). In der Teilpopulation der 73 Patienten mit der Mutation m.11778G>A war der Behandlungserfolg mit Idebenon – in Analogie zur RHODOS Studie [KLOPSTOCK et al., 2011] – noch größer als in der Gesamtpopulation und statistisch signifikant (gebesserte Patienten 47 % vs. 23 % und gebesserte Augen 41,7 % vs. 22,1 %); entsprechend erwies sich diese Mutation neben einem frühzeitigen Therapiebeginn als signifikanter unabhängiger Prädiktor einer Visusbesserung. Bei den frühzeitig (noch im Stadium der einseitigen Sehbehinderung) mit Idebenon behandelten Patienten wurde die Visusverschlechterung des zweiten Auges zwar signifikant verzögert, konnte aber nicht gänzlich verhindert werden.

80 % der mit Idebenon behandelten Patienten befolgten die Therapie für eine Dauer von mindestens 18 Monaten, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten; nur ein Patient brach die Behandlung wegen Schlafproblemen ab, für die er Idebenon verantwortlich machte.

Die Autoren sehen eindeutige Parallelen zwischen den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie und denen der placebokontrollierten, randomisierten RHODOS Studie: dass nämlich eine frühzeitige und langfristig angelegte Behandlung mit Idebenon den Verlauf einer LHON-Erkrankung positiv beeinflusst und die Wahrscheinlichkeit einer Visusbesserung erhöht. Bei Patienten mit der prognostisch ungünstigen Mutation m.11778G>A ist Idebenon offenbar besonders wirksam.

### 4.2 Kasuistik

ECKENWEILER et al. (2015) beschreiben den Fall eines jungen Mannes, bei dem erstmals im Alter von 16½ Jahren Sehstörungen beider Augen auftraten. Nach einigen Wochen, in denen sich

die Sehkraft langsam verschlechterte, wurde er augenärztlich untersucht und mit Verdacht auf bilaterale Optikusneuritis zur weiteren Abklärung stationär eingewiesen. Die Familienanamnese des Patienten war unauffällig, die zerebrale Kernspintomographie zeigte links periventrikulär ausschließlich in der T2-Wichtung Signalveränderungen der weißen Substanz. Ein 3-tägiger Kortisonpuls führte zu keiner Besserung. 9 Wochen nach der Erstmanifestation der Symptome wurde der Patient erneut stationär eingewiesen. Der Visus betrug zu diesem Zeitpunkt logMAR 0,6 rechts und 0,9 links. Die kinetische Perimetrie ergab ein bilaterales Zentralskotom, Fundoskopie und optische Kohärenztomographie zeigten im linken Auge eine leichte Papillenschwellung mit temporalen Abblässung und Atrophie. Eine erneute zerebrale MRT mit Spektroskopie bestätigte die unspezifische Veränderung der weißen Substanz und eine diskrete Signalverstärkung des linken N. opticus. Die Verdachtsdiagnose LHON ließ sich bei der genetischen Untersuchung durch Nachweis der Mutation m.14487T>C im ND6-Gen sichern; die Heteroplasmie betrug 80-90 % im Blut. Die asymptomatische Mutter war Trägerin derselben Mutation, bei ihr betrug die Heteroplasmie 30 % im Blut und 50 % im Urin.

Der Patient wurde in ein Named-Patient-Programm für Idebenon aufgenommen, und ca. 3½ Monate nach Krankheitsbeginn konnte die Behandlung in einer Dosierung von 3 x 300 mg/Tag begonnen werden. Zwischenzeitlich hatte sich der Visus auf logMAR 0,9 rechts und 1,36 links verschlechtert. Im Verlauf der Therapie besserte sich die Sehstärke kontinuierlich; Nebenwirkungen traten bei dem Patienten nicht auf. 12 Monate nach Therapiebeginn hatte sich der Visus vollständig normalisiert (logMAR 0,1 rechts und 0,16 links). Die automatische Perimetrie zeigte eine Besserung der zentralen Netzhautsensibilität, während sich fundoskopisch und kohärenztomographisch eine temporale Optikusatrophie darstellte.

Der Therapieverlauf bei diesem Patienten steht im Einklang mit der guten Wirksamkeit von Idebenon bei LHON – insbesondere auch bei der Mutation m.14487T>C – im prospektiven und retrospektiven Studiensetting, wenngleich natürlich im Einzelfall ein günstiger Spontanverlauf nicht ausgeschlossen werden kann. Zum anderen ist anzumerken, dass diese Kasuistik den klassischen Fall eines Patienten mit LHON beschreibt. Einige Patienten weisen eine wesentlich untypischere Klinik auf, sodass im klinischen Alltag nicht nur auf diese eindeutigen Fälle geachtet werden sollte.

## 5. Diskussion

Mit der RHODOS Studie wurde erstmals bei LHON eine randomisierte placebokontrollierte Therapiestudie mit ausreichender statistischer Power durchgeführt. Zwar wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt nicht erreicht, doch alle sekundären Endpunkte der Sehschärfe sowie die Subgruppen- und Responderanalysen unterstreichen den positiven

Effekt von Idebenon bei LHON. Besonders hervorzuheben ist der signifikante visuserhaltende Effekt von Idebenon in der Patientengruppe mit noch diskordanter Sehschärfe beider Augen zu Studienbeginn. Ein solcher asymmetrischer Visusverlust ist im Spätstadium der Erkrankung selten [NEWMAN et al., 1991; RIORDAN-EVA et al., 1995], sodass seine Existenz als Hinweis auf einen noch nicht allzu lange zurückliegenden Krankheitsbeginn, eine möglicherweise weniger tiefgreifende Schädigung des Sehnerven und eine entsprechend bessere therapeutische Beeinflussbarkeit gelten kann. In diese Richtung weist auch der Befund, dass der visuserhaltende Therapieeffekt von Idebenon bei Patienten mit den mitochondrialen Mutationen m.11778G>A und m.3460G>A besonders ausgeprägt war, denn bei diesen genetischen Defekten, die in Europa und Nordamerika für ca. 80 % aller LHON-Fälle verantwortlich sind, ist die spontane Rückbildungsrate des Visus viel geringer als beim prognostisch relativ gutartigen Genotyp m.14484T>C.

In die gleiche Richtung wie die Visusmessungen weisen in RHODOS die Messungen der Farbkontrastempfindlichkeit. Zu Studienbeginn bestand bereits bei den meisten Patienten, auch den jüngeren ( $\leq 20$  Jahre) und denen mit einer kurzen Krankheitsanamnese ( $\leq 1$  Jahr), eine Farbenfehlsichtigkeit im Rot-Grün- und Blau-Gelb-Bereich. Dass unter Behandlung mit Idebenon nur die Blau-Gelb-Empfindung gebessert wurde – im Rot-Grün-Bereich konnte lediglich die Verschlechterung der Farbunterscheidung aufgehalten werden –, könnte sich damit erklären lassen, dass die für das Blau-Gelb-Sehen verantwortlichen größerkalibrigen Nervenfasern im Verlauf der Krankheit weniger bzw. erst später geschädigt werden als die dünnen Nervenfasern des Protan-Farbsehens [GRIGSBY et al., 1991; VENTURA et al., 2007]. Bezeichnend ist dennoch, dass die Wirkung von Idebenon auf das Farbsehen bei den jüngeren Patienten ( $< 30$  Jahre) und jenen mit einer weniger als 1 Jahr zurückliegenden Diagnosestellung besonders ausgeprägt war. Dies weist nachdrücklich auf die Notwendigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns mit Idebenon hin.

Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) zeigt bei LHON ein recht komplexes Verhalten [BARBONI et al., 2005]. Einer anfänglichen Dickenzunahme infolge Schwellung in der akuten Krankheitsphase folgt eine allmähliche Dickenabnahme im chronischen Krankheitszustand, zunächst bedingt durch einen Rückgang der Schwellung, später infolge eines zunehmenden Axonverlustes. Die Subgruppenbildung nach Krankheitsdauer, um dieser Entwicklungstendenz Rechnung zu tragen, trug allerdings wegen der geringeren Patientenzahlen auch dazu bei, die statistische Power des Idebenon-Placebo-Vergleichs zu verringern. Dies erklärt wahrscheinlich, weshalb der zu verzeichnende positive Trend in der Idebenon-Subgruppe von Patienten mit einer bis zu 6-monatigen Krankheitsdauer keine statistische Signifikanz erreichte. Die Stabilisierung der RNFL-Dicke unter Behandlung mit

## Expertenkommentar

von Prof. Dr. med. W. A. Lagrèze, Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg

Die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine mitochondrial vererbte Sehnervenkrankung mit einer Prävalenz von ca. 1:40.000, welche meist Männer in jungem Lebensalter betrifft und zu schwerem beidseitigen Sehverlust mit zentralem Gesichtsfeldausfall führt. In ca. 25 % erkranken beide Augen simultan, meist liegen zwischen dem Sehverlust des ersten und zweiten Auges aber ungefähr 3 Monate. 90 % der Fälle sind auf eine Mutation der mitochondrialen DNA an einer der drei Positionen 11.778, 3.460 oder 14.484 zurückzuführen. Diese Mutationen mindern die Funktion der NADH-Dehydrogenase. Die 14484-Mutation hat eine relevante Spontanerholungsrate von ca. 50 %. In einem Land wie z. B. Deutschland wird mit ca. 50 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet.

Die einzige bisher etablierte pharmakologische Therapie basiert auf der oralen Gabe von Ubichinonanaloga zur Verbesserung der mitochondrialen Funktion. Im Fokus dabei ist Idebenon als kurzketziges, liquorgängiges Ubichinonderivat, welches im Jahr 2015 von der EMA zugelassen wurde und von der Firma Santhera unter dem Namen Raxone® vermarktet wird. Der Nutzen der Substanz basiert neben Fallberichten vor allem auf zwei klinischen Studien: In einer retrospektiven Studie wurden Patienten innerhalb eines Jahres nach Visusverlust eingeschlossen. 59 erhielten keine Therapie, 44 erhielten 270–675 mg/d Idebenon. In einem 5-Jahresintervall zeigten mit Idebenon behandelte Patienten eine höhere Erholungsrate [CARELLI et al. 2011]. In einer prospektiv randomisierten, trizentrischen klinischen Studie (RHODOS, Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) wurden 85 Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn eingeschlossen. 30 erhielten Placebo, 55 erhielten 900 mg/d Idebenon. Die Studie verfehlte ihren primären Endpunkt „beste Erholung der Sehschärfe“ nach 24 Wochen. In den sekundären Endpunkten zeigte sich ein Trend zur Verbesserung in der Idebenon-Gruppe. Signifikante Effekte zugunsten von Idebenon zeigten sich in einer post-hoc Subgruppenanalyse: Patienten mit diskordanter Sehschärfe (ein Auge visusreduziert, ein Auge noch nicht visusreduziert) behielten einen besseren Visus [KLOPSTOCK et al., 2011]. Der Effekt war auch nach im Mittel 30 Monaten noch nachweisbar [KLOPSTOCK et al., 2013]. Ein nach dieser Studie aufgelegtes Open label und Open access Programm generierte weitere Daten, die in einer zusammen mit den RHODOS-Daten durchgeführten statistischen Analyse signifikante Effekte ergab hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung [HASHAM et al., 2016]. Diese war definiert als Verbesserung der Sehschärfe von „off chart“ zu „on chart“ bzw. >2 Zeilen Visusgewinn auf der Visustafel. Hierzu muss angemerkt werden, dass es sich dabei um ein klinisch nicht übliches Kriterium handelt.

Zusammenfassend ist Idebenon das bisher einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der LHON. Praktisch kann aufgrund der bisherigen Datenlage geschlossen werden, dass bei beidseitig erkrankten Patienten ein Visusgewinn von ca. 1 Visuszeile erwartet werden darf, bei einseitig erkrankten Patienten, also im frühen Erkrankungsstadium, ca. 4 Zeilen Visusgewinn [NEWMAN, 2012]. Die Substanz kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, kann aber nicht immer zuverlässig vor Sehverlust schützen. Ein kürzlich zusammengekommenes Expertengremium hat begonnen, erste Richtlinien zu formulieren, welcher LHON-Patient wie lange mit dem Medikament behandelt werden sollte. Die Publikation dieser Empfehlung erfolgt voraussichtlich Ende 2016. Bei der Therapie handelt es sich nicht um eine Dauerbehandlung. Aktuelle Schätzungen zur Kosten-Nutzen-Relation lassen vermuten, dass die direkten und indirekten Krankheitskosten einer LHON unter Therapie mit Raxone® geringer sind als ohne Therapie. Ferner wird aktuell an alternativen, gentherapeutischen Verfahren (z. B. NCT02161380) geforscht. Mit Spannung dürfen die Ergebnisse in den kommenden Jahren erwartet werden. Wichtig ist zum jetzigen Zeitpunkt, dass betroffene LHON-Patienten ihre Diagnose und deren molekulargenetische Sicherung so schnell wie möglich erhalten und diese klinischen Daten unter Therapie mit Raxone® weiterhin, z. B. im Rahmen von Phase-IV-Studien, erfasst werden, damit die noch etwas unsichere Datenlage dieses „Orphan drugs“ weiter verfestigt werden kann.

Idebenon signalisiert dennoch eine relevante Hemmwirkung auf die krankheitsbedingte Atrophie der Sehnervenzellen.

Ein ganz wichtiges Ergebnis der RHODOS Studie war auch das minimale Nebenwirkungspotential von Idebenon, das sich nicht von dem Placebo unterschied. Dies dürfte wesentlich zu der guten Therapiecompliance im Laufe der Studie beigetragen haben und ist neben der zu erwartenden positiven Wirkung auf den Visusverlust und die Farbempfindung ein weiteres gutes Argument für den Einsatz von Idebenon in der Behandlung von LHON-Patienten.

Ermutigend sind auch die Ergebnisse der Follow-up-Studie RHODOS-OFU [KLOPSTOCK et al., 2013]. Weisen diese doch darauf hin, dass selbst bei einer relativ kurzen Behandlungsdauer von 6 Monaten die erreichte Besserung langfristig erhalten bleibt. Grund hierfür könnte sein, dass sich auch im natürlichen Verlauf der Krankheit die Sehschärfe nach Durchlaufen des Nadirs – mehrere Monate nach Krankheitsbeginn – nicht mehr wesentlich verändert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Idebenon erscheint es vorstellbar, dass die Behandlung während der akuten Krankheitsphase die Funktion der retinalen Ganglienzellen zumindest erhält,

wenn nicht sogar wiederherstellt, und auf diese Weise den irreversiblen Ganglienverlust verhindert. Auch diese Daten unterstreichen, dass Idebenon möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollte, wenn, wie von CARELLI et al. (2011) postuliert wurde, der größte Teil der retinalen Ganglienzellen durch die unzureichende Energiebereitstellung zwar in seiner Funktion schon eingeschränkt, aber noch lebensfähig ist. Dies impliziert, dass die Diagnose einer LHON möglichst umgehend nach Auftreten der ersten Sehstärkeminderung gestellt wird und verlangt von den Ophthalmologen eine besondere Sensibilität für diese seltene genetische Erkrankung. Auch von einer längeren Behandlung mit Idebenon können Patienten nachweislich profitieren.

Weitere klinische Erfahrungen mit Idebenon bei LHON konnte im Rahmen der EAP-Studie gesammelt werden. Hier konnte festgestellt werden, dass mehr als 40 % der teilnehmenden LHON-Patienten bei einer Therapiedauer von > 16 Monaten einen „clinical relevant benefit“ erfuhren. Zusätzlich wurde die Möglichkeit der Stabilisierung des Visus von LHON-Patienten im frühen Stadium der Erkrankung untersucht. Die Publikation dieser Daten ist derzeit in Vorbereitung.

### Fazit für die Praxis

- LHON ist eine sehr seltene mitochondriale Erkrankung, die sich zumeist in der Adoleszenz bzw. bei jungen (mehrheitlich männlichen) Erwachsenen als plötzlich einsetzender Visusverlust manifestiert.
- Besteht klinisch und/oder anamnestisch der Verdacht auf LHON (Zentralskotom, peripapilläre Mikroangiopathie, weitere Krankheitsfälle in der Familie), sollte eine molekulargenetische Abklärung erfolgen.
- Eine frühzeitige Diagnosestellung ist entscheidend, da in diesem Stadium die retinalen Ganglienzellen und Sehnervenzellen zwar vorgeschädigt, aber zum größten Teil noch vital sind.
- Entsprechend wichtig ist es, eine Behandlung mit Idebenon (3 x 300 mg/Tag) baldmöglichst nach Diagnosestellung einzuleiten, da dann die Chancen für eine Besserung bzw. sogar einen Erhalt der Sehstärke wahrscheinlich am größten sind.

## Literatur

- BARACCA A, SOLAINI G, SGARBI G, et al. (2005) Severe impairment of complex I-driven adenosine triphosphate synthesis in Leber hereditary optic neuropathy cybrids. *Arch Neurol* 62:730-6
- BARBONI P, SAVINI G, VALENTINO ML, et al. (2005) Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 112:120-6
- BARBONI P, SAVINI G, VALENTINO ML, et al. (2006) Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:5303-9
- BARBONI P, CARBONELLI M, SAVINI G, et al. (2010) Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 117: 623-7
- CARELLI V, LA MORGIA C, VALENTINO ML, et al. (2011) Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134 (Pt 9):e188
- CARELLI V, ROSS-CISNEROS FN, SADUN AA. (2004) Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Ret Eye Res* 23: 58-89
- ECKENWEILER M, CATARINO CB, GALLENMUELLER C, et al. (2015) Mitochondrial DNA mutation 14487T>C manifesting as Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol* 262:2776-9
- ERB M, HOFFMANN-ENGER B, DEPPE H, et al. (2012) Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial Complex I. *PLoS One* 7:e36153
- FRASER JA, BIOUSSE V, NEWMAN NJ (2010) The neuro- ophthalmology of mitochondrial disease. *Survey Ophthalmol* 55: 299-334
- GALLENMÜLLER C, KLOPSTOCK T (2014) Lebersche hereditäre Optikusneuropathie – Klinik, Genetik, therapeutische Optionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 231:216-21
- GIORGIO V, PETRONILLI V, GHELLI A, et al. (2012) The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 1817:363-9
- GRIGSBY SS, VINGRYS AJ, BENES SC, KING-SMITH PE (1991) Correlation of chromatic, spatial, and temporal sensitivity in optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:3252-62
- GUEVEN N (2014) Optic neurodegeneration: Time to Act. *Biol Med* 1:101
- HAEFELI RH, ERB M, GEMPERLI AC, et al. (2011) NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS One* 6: e17963
- HASHAM S, METZ G, CATARINO C, KLOPSTOCK T (2016) Treatment of visual impairment in patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) using idebenone (Raxone®). Poster presented at ARVO annual congress, 2016 May 1-5
- HEITZ FD, ERB M, ANKLIN C, et al. (2012) Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS One* 7:e45182
- HOWELL N, MCCULLOUGH D, BODIS-WOLLNER I (1992) Molecular genetic analysis of a sporadic case of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 50:443-6
- JABER S, POLSTER BM (2015) Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J Bioenerg Biomembr* 47:111-8
- JOHNS DR, NEUFELD MJ, PARK RD (1992) An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 187:1551-7
- KLOPSTOCK T, METZ G, YU-WAI-MAN P, et al. (2013) Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*;136(Pt 2):e230
- KLOPSTOCK T, YU-WAI-MAN P, DIMITRIADIS K, et al. (2011) A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134(Pt 9):2677-86
- LANGE C, FELTGEN N, JUNKER B, SCHULZE-BONSEL K, BACH M (2009) Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FRACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:137-42
- LEBER T (1871) Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 17:249-291
- MACKAY DA, OOSTRA RJ, ROSENBERG T et al. (1996) Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 59:481-5
- MAN P, GRIFFITHS P, BROWN D (2003) The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 72:333-9
- MASHIMA Y, HIIDA Y, OGUCHI Y (1992) Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340:368-9
- MEYERSON C, VAN STAVERN G, MCCLELLAND C (2015) Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 9:1165-76
- NEWMAN NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies (2012) *Nat Rev Neurol* 8:545-56
- NIKOSKELAINEN EK, HUOPONEN K, JUVONEN V, LAMMINEN T, NUMMELIN K, SAVONTAUS ML (1996) Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology* 103: 504-14
- PFEFFER G, HORVATH R, KLOPSTOCK T, et al. (2013) New treatments for mitochondrial disease – no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol* 9:474-81
- PFEFFER G, MAJAMAA K, TURNBULL DM, THORBURN D, CHINNERY PF (2012) Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004426
- PUOMILA A, HÄMÄLÄINEN P, KIVIOJA S, et al. (2007) Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet* 15:1079-89
- QUIROS PA, TORRES RJ, SALOMAO S, et al. (2006) Colour vision defects in asymptomatic carriers of the Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) mtDNA 11778 mutation from a large Brazilian LHON pedigree: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 90:150-153
- RAMOS CDO V, BELLUSCI C, SAVINI G, et al. (2009) Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:1666-74
- RAUCHOVÁ H, DRAHOTA Z, BERGAMINI C, FATO R, LENA Z G (2008) Modification of respiratory-chain enzyme activities in brown adipose tissue mitochondria by idebenone (hydroxydecyl-ubiquinone). *J Bioenerg Biomembr* 40: 85-93
- RUDOLPH G, DIMITRIADIS K, BÜCHNER B, et al. (2013) Effects of idebenone on color vision in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 33:30-6
- SPRUIJT L, KOLBACH DN, DE COO RF, et al. (2006) Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 141: 676-82
- SUNO M, NAGAOKA A (1984) Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound, idebenone (CV-2619). *Jpn J Pharmacol* 35:196-8

- VANDEN BOSCH ME, WALL M (1997) Visual acuity scored by the letter-by-letter or probit methods has lower retest variability than the line assignment method. *Eye* 11(Pt 3):411-7
- VENTURA DF, GUALTIERI M, OLIVEIRA AG, et al. (2007) Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2362-70
- WALLACE DC, SINGH G, LOTT MT, et al. (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242:1427-30
- YU-WAI-MAN P, GRIFFITHS PG, CHINNERY PF (2011) Mitochondrial optic neuropathies – disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 30: 81-114
- ZANNA C, GHELLI A, PORCELLI AM, MARTINUZZI A, CARELLI V, RUGOLO M (2005) Caspase-independent death of Leber's hereditary optic neuropathy cybrids is driven by energetic failure and mediated by AIF and Endonuclease G. *Apoptosis* 10:997-1007

### Die Autoren

Dr. med. Volker Bartsch  
Taläckerstr. 2  
65933 Frankfurt am Main

Dr. med. André Müller-York  
Santhera (Germany) GmbH  
Arnulfstrasse 199  
80634 München