

[ Dieses Dokument ist ausschließlich  
medizinischem Fachpersonal vorbehalten. ]



## Eine seltene Krankheit ist nun behandelbar – Lebersche hereditäre Optikus- neuropathie (LHON)

**Zusammenfassung des Expertenmeetings vom 8. April 2016**

**Moderator:** Univ.-Doz. Dr. Philip Eisenburger, Abteilung für Notfallmedizin, Wilhelminenspital Wien

**Teilnehmer:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Amon, Abteilung für Augenheilkunde, KH Barmherzige Brüder Wien; ao. Univ.-Prof. Dr. Reginald Bittner, Neuromuskuläre Forschungsabteilung, MedUni Wien; Priv.-Doz. Dr. Matthias Bolz, Klinik für Augenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz; OA Dr. Jörg Hildebrandt, Abteilung für Augenheilkunde und Orbitachirurgie, Universitätsklinikum St. Pölten; Prof. Dr. Thomas Klopstock, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik, Klinikum der Universität München; ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Universitätsklinik für Neurologie, MedUni Wien; Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Berthold Pemp, Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, MedUni Wien; Dr. Mona Schneider, Universitäts-Augenklinik, MedUni Graz; Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Landeskrankenhaus Salzburg; OÄ Dr. Pia Swoboda-Asböck, Abteilung für Augenheilkunde, Krankenhaus Barmherzige Schwestern Ried im Innkreis

**Schriftliche Mitarbeit:** OA Dr. Manuel Edelmayr, Abteilung für Augenheilkunde, Barmherzige Brüder, Konventhospital Linz; OA Dr. Gerhard Partik, Augenabteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; Assoc. Prof. Mag. Dr. Wolfgang M. Schmidt, Neuromuskuläre Forschungsabteilung, MedUni Wien

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) ist eine seltene und bis vor Kurzem unheilbare genetisch bedingte Augenerkrankung. Sie betrifft speziell die Ganglienzellen der Netzhaut und führt fast immer zu einem massiven Visusverlust, häufig sogar zur praktischen Erblindung der Patienten. Lediglich bei einem geringen Prozentsatz an Patienten kann es zu einer Spontanerholung der Sehkraft kommen, am ehesten bei Patienten mit der Mutation m.14484T>C (1). Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr. Seit Herbst 2015 steht EU-weit erstmals eine medikamentöse Therapie zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit LHON zur Verfügung. Idebenon (Raxone®) greift direkt in die mitochondriale Atmungskette ein und hat sich sowohl in

Studien als auch im klinischen Alltag als wirksam und gut verträglich erwiesen. In vielen Fällen kommt es dadurch zu einer teilweisen Erholung der Ganglienzellen oder zumindest zu einer Stabilisierung der Sehschärfe.

Während früher der Zeitpunkt der Diagnose dieser seltenen Erkrankung aufgrund fehlender Therapieoptionen kaum Konsequenzen hatte, ist heute eine entsprechende Aufmerksamkeit bei Ärzten maßgeblich wichtig. Das bedeutet, bei jedem zentralen Visusverlust auch an LHON zu denken. Denn je früher die Erkrankung behandelt wird, desto besser sind die Ergebnisse und desto höher sind wahrscheinlich die Chancen des Patienten auf eine Wiederherstellung seines Sehvermögens. Die Lebensqualität und die Alltagskompetenzen können damit weitgehend erhalten werden.

Im Rahmen eines interdisziplinären Expertenmeetings Anfang April 2016 in Wien diskutierten heimische Ophthalmologen, Pädiater, Neurologen und Humangenetiker u.a. über die vor dem Einsatz von Raxone® erforderliche Diagnostik, die optimale Therapiedauer sowie darüber, in welchem Setting Patienten mit LHON hierzulande betreut werden sollten.

### Ursachen

LHON stellt eine erblich bedingte Mitochondriopathie dar. Bei mehr als 95% der Betroffenen liegt eine von drei sogenannten primären LHON-Mutationen im mitochondrialen Genom (mtDNA) vor: m.11778G>A, m.3460G>A und m.14484T>C. In allen Fällen handelt es sich um eine Missense-Mutation (ND4:p.Arg340His, ND1:p.Ala52Thr und ND6:p.Met64Val), die den Austausch eines konservierten Aminosäurerestes jeweils in einer von der mtDNA-kodierten Untereinheit der NADH-Dehydrogenase (NADH: Coenzym Q Oxidoreduktase), dem Komplex I der mitochondrialen Atmungskette, verursacht und somit eine Reduktion der mitochondrialen ATP-Synthese bewirkt. Seltener können bei LHON-Patienten andere Mutationen in den drei genannten Genen oder aber auch in einem anderen Gen der mtDNA nachgewiesen werden. In allen Fällen führt die durch die Mutation verursachte Insuffizienz der Atmungskette zu einem ATP-Mangel sowie zum Anstieg freier Sauerstoffradikale. Viele Träger der genetischen Mutation erkranken zwar nicht an LHON, jedoch sind auch hier subklinische Auffälligkeiten der Reizweiterleitung zu finden (2,3). Warum und zu

welchem Zeitpunkt sich bei manchen Mutationsträgern die Erkrankung schließlich manifestiert, ist nicht bekannt. In diesen Fällen kommt es dann aber zu einem rapiden Funktionsverlust von retinalen Ganglienzellen (RGC) und im späteren Verlauf fast immer zum Absterben eines Großteils der betroffenen Nervenfasern durch Apoptose. (4,5)

Bestimmte Risikofaktoren können bei existenter mitochondrialer Mutation zu einem Ausbruch der Akutphase führen bzw. die Progression der Erkrankung forcieren (1,6). Bekannte Triggerfaktoren sind:

- übermäßiger Tabak- oder Alkoholkonsum
- Medikamente mit mitochondrialer Toxizität (z.B. Metformin, Paracetamol, Valproinsäure, Statine)
- Umweltgifte

Allerdings sind wohl nicht alle möglichen Auslöser der Erkrankung bekannt. Grundsätzlich wird Mutationsträgern mit und ohne LHON-Symptomatik die Vermeidung dieser bekannten Triggerfaktoren sowie eine gesunde, vitaminreiche Kost empfohlen (6).

### Prävalenz

Weibliche Mutationsträger vererben die Mutation an alle ihre Kinder, männliche Mutationsträger vererben sie hingegen nicht. Die Prävalenz liegt bei etwa 2/100.000 bis 3,7/100.000 (7-11). Die Krankheit kann bei beiden Geschlechtern vorkommen, Männer erkranken jedoch mit einer vierfach höheren Wahrscheinlichkeit als Frauen (12). Das Erkrankungsalter bei Männern liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr (13). Bei 95% der Patienten ma-

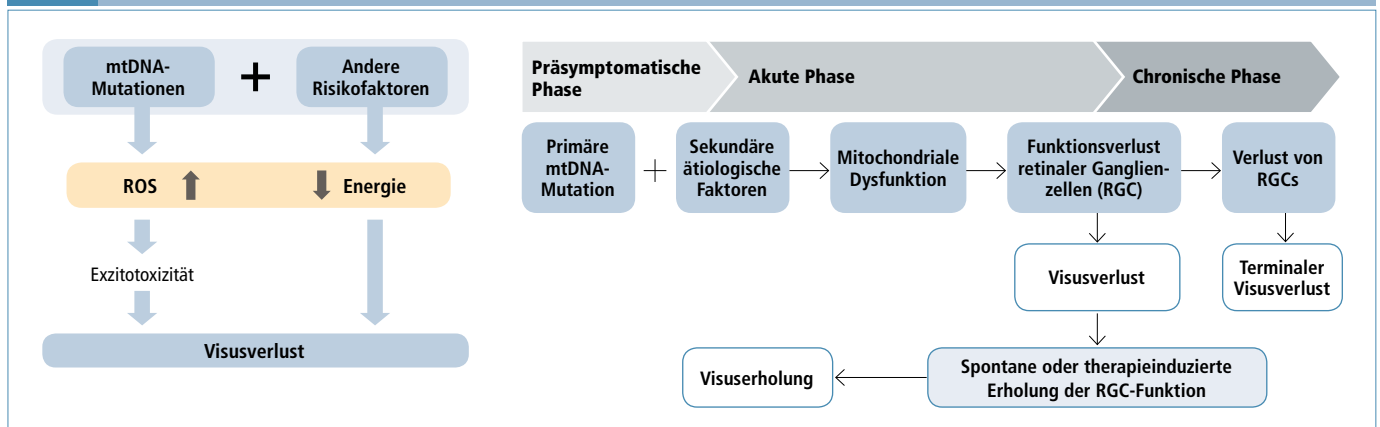
nifestiert sich LHON vor dem 50. Lebensjahr (14). Durch die relativ niedrige Penetranz ergibt sich zum Teil ein (pseudo-)sporadisches Auftreten von LHON, häufig finden sich aber weitere Erkrankte in der mütterlichen Linie (6).

### Symptomatik

Die charakteristische Symptomatik bei LHON besteht aus einer oft zunächst unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten dann bilateralen, vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung (6). Auch verschlechtertes Farbsehen kann damit verbunden sein (Abb.1). In der Mehrzahl der Fälle resultiert die Erkrankung in einer permanenten ausgeprägten Visusminderung. Die Erkrankung kann zu einer progredienten Degeneration (Atrophie) des Sehnervs mit temporal betonter Papillenblässe und dauerhafter praktischer Erblindung fortschreiten. Der Übergang von der akuten (potenziell reversiblen bzw. therapierbaren) in die chronische (irreversible) Phase kann einige Jahre dauern.

In einigen Fällen (4–40%) kommt es – abhängig von der vorliegenden Mutation – im späteren Krankheitsverlauf zu einer Remission. Einen relativ günstigen klinischen Verlauf zeigt diesbezüglich die Punktmutation m.14484T>C. Selten finden sich bei LHON-Patienten weitere neurologische Auffälligkeiten, insbesondere Bewegungsstörungen wie Tremor, Ataxie und Dystonie (sogenannte „LHON-plus“-Symptomatik). Auch zerebrale „white matter lesions“ und oligoklonale Banden im Liquor können in Einzelfällen nachweisbar sein – hier ist die Abgrenzung zur Multiplen Sklerose nicht immer einfach.

Abb.1 Pathophysiologie und Krankheitsverlauf



Nach: Howell N, Vision Res 1998; 38:1495-1504. Modifiziert nach: Gueven N, Biology and Medicine 2014; 1:1-6

## Krankheitsverlauf

Unterschieden werden drei Stadien der Erkrankung (4,5):

- **Präsymptomatische Phase:** Es sind noch keine klinischen Beschwerden erkennbar.
- **Akute Phase:** Es kommt zu Papillenschwellung, Teleangiectasien, beginnender Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht temporal im Vergleich zu nasal. Solange nur ein Teil der retinalen Ganglienzellen ihre Funktion verloren hat, ist eine (eher seltene) Spontanheilung oder die durch eine medikamentöse Therapie mit Idebenon induzierte vollständige Wiederherstellung der Ganglienzellfunktion der Retina sowie eine Verbesserung des Sehvermögens bis hin zu einem normalen Visus möglich.
- **Chronische Phase:** Es kommt zum zunehmenden, irreversiblen Verlust retinaler Ganglienzellen und im schlimmsten Fall zur fast völligen Erblindung. Die meisten Patienten weisen an beiden Augen innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn einen deutlichen Verlust von Ganglienzellen und retinalen Nervenfasern temporal auf (7,15,16).

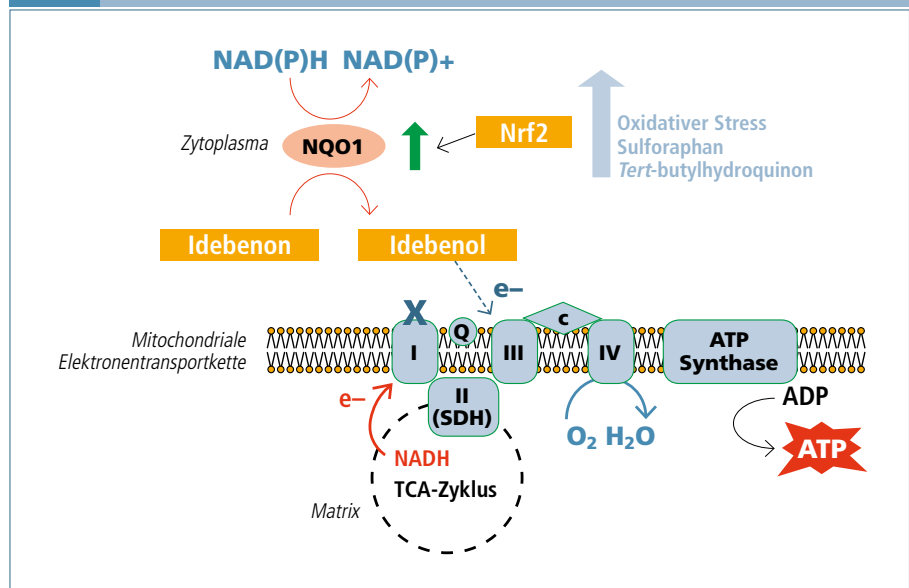
## Diagnose

Ein Verdacht auf LHON ergibt sich zunächst aus der raschen, einseitigen und schmerzlosen Visusverschlechterung. Initial erfolgt eine ophthalmologische Untersuchung mit Fundoskopie (gegebenenfalls mit Perimetrie, Farbkontrastsehen, optischer Kohärenztomografie und Fluoreszenzangiografie). Die Diagnose wird in einer molekulargenetischen Untersuchung (Sequenzierung der mtDNA aus dem Blut) gesichert.

Als spezielle Zusatzdiagnostik können unter anderem folgende Verfahren – insbesondere auch zur Abklärung von Differenzialdiagnosen – zum Einsatz kommen (6):

- Lumbalpunktion mit Liquordruckmessung (Ausschluss von Neuritis der Nervi optici, benigner intrakranieller Hypertension, Meningeosis neoplastica)
- Schädel-MRT mit besonderer Darstellung der Orbita (Ausschluss von entzündlicher ZNS-Erkrankung, zerebraler Raumforderung oder einem orbitalen Prozess)
- Visuell evozierte Potenziale
- Labor mit Schilddrüsen- und Vaskulitisparametern, BSG/C-reaktives Protein

Abb.2 Vermutete Wirkungsweise von Idebenon



Nach: Jaber S, Polster BM, J Bioenerg Biomembr 2015 Apr; 111-118

- Farbduplexsonografie der Karotiden und der A. temporalis superficialis

Differenzialdiagnostisch ist auch eine autosomal-dominant vererbte Optikusatrophie (z.B. Mutationen im OPA1-Gen) in Erwägung zu ziehen. Diese ist allerdings in der Regel durch einen beidseitig parallelen, langsamen Verlauf charakterisiert.

Der Nachweis einer Mutation durch molekulargenetische Testung erlaubt keine Voraussage, ob die Krankheit tatsächlich auftreten wird (unvollständige Penetranz). Ein beträchtlicher Trägeranteil erkrankt nicht. So blieb in einer retrospektiven Untersuchung bei 402 Mutations-trägern etwa die Hälfte asymptomatisch. Die besten Chancen auf anhaltende Symptombefreiheit hatten Nichtraucher (17). Daraus lässt sich ableiten, dass von einem Neugeborenen-Screening kein praktischer Nutzen im Sinne einer zuverlässigen Frühdiagnose zu erwarten wäre. Darüber hinaus gibt es bisher keine Evidenz für den möglichen Nutzen einer prophylaktischen Behandlung.

## Therapie

Therapieziele sind grundsätzlich die Stabilisierung der Erkrankung (im frühen Stadium), idealerweise die Herbeiführung klinisch relevanter Verbesserungen (15,18) und die Nutzung des Therapiefensters, solange retinale Ganglienzel-

len noch lebensfähig sind (4,19). Dieses „window of opportunity“ für eine Visusstabilisierung und/oder Erholung besteht vermutlich mehrere Jahre lang (4,19).

Seit Kurzem steht erstmals eine von der EMA zugelassene medikamentöse Behandlungsoption für LHON-Patienten zur Verfügung, welche die Realisierung der genannten Therapieziele ermöglicht. Idebenon, ein kurzkettiges Benzochinon, besitzt einen dualen Wirkmechanismus als Antioxidans und Elektronen-Shuttle. Vermutlich kann es Elektronen direkt an den Komplex III der mitochondrialen Elektronentransportkette (Atmungskette) übertragen, dadurch den defekten Komplex I umgehen und die Gewinnung von zellulärer Energie (ATP) wiederherstellen (Abb.2). (20)

Möglicherweise kann Idebenon gemäß diesem biochemischen Wirkmechanismus lebensfähige, jedoch inaktive retinale Ganglienzellen bei Patienten mit LHON reaktivieren. Wahrscheinlich in Abhängigkeit von der seit Einsetzen der Symptome verstrichenen Zeit und dem Anteil der bereits betroffenen RGCs kann Idebenon zur Verbesserung der Sehkraft beitragen.

Idebenon (Raxone®) wurde im September 2015 von der Europäischen Kommission als erstes „orphan drug“ zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zugelassen. Diese Entscheidung beruht auf der Datenlage von insge-

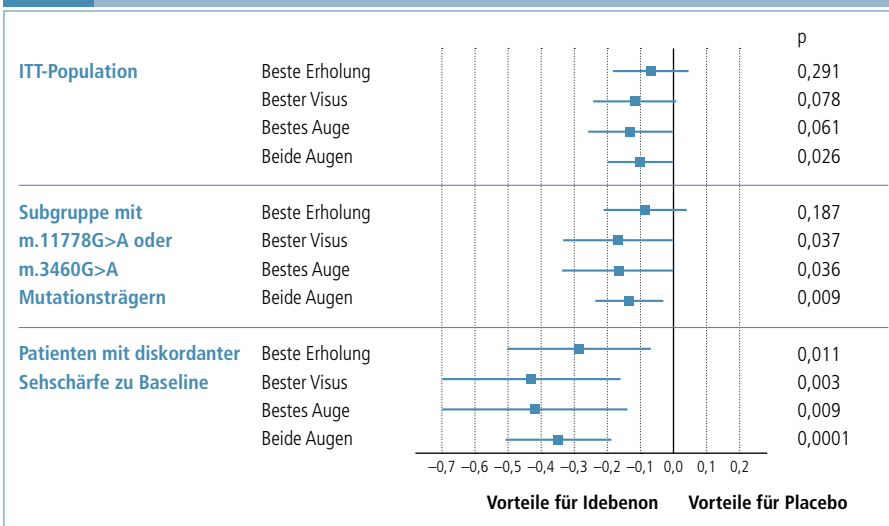
Tab. 1 Ergebnisse der RHODOS-Studie

Population	Endpunkt		
n Total	Beste Erholung (primär)	Beste Sehschärfe (sekundär)	Sehschärfe beider Augen (sekundär)
Intent to treat (ITT) n=82, (53/29)	Differenz= 3 Buchstaben p=0,291	Differenz= 5 Buchstaben p=0,078	Differenz= 4 Buchstaben p=0,026
ITT unter Ausschluss von Patienten ohne praktische Erblindung* n=77, (50/27)	Differenz= 5 Buchstaben p=0,075	Differenz= 7 Buchstaben p=0,018	Differenz= 6 Buchstaben p=0,002
ITT, ausschl. Patienten mit Höchststrisiko** n=30, (20/10)	Differenz= 13 Buchstaben p=0,011	Differenz= 20 Buchstaben p=0,003	Differenz= 16 Buchstaben p=0,0001

\* Subpopulation von Patienten mit <1,0 logMAR an beiden Augen  
 \*\* Subpopulation von Patienten in einem progressiven Krankheitsstadium, definiert als Differenz von >2,0 logMAR an beiden Augen  
 Anmerkung: Eine Differenz von fünf Buchstaben entspricht einer Linie auf einem standardisierten Augen-Chart oder 0,1 logMAR.

Modifiziert nach: Klopstock T et al., Brain 2011; 134:2677-2686

Abb.3 Idebenon zeigte in allen Endpunkten Vorteile



Nach: Klopstock T et al., Brain 2011; 134:2677-2686

samt rund 150 Patienten mit LHON aus der klinischen RHODOS-Studie, der anschließenden retrospektiven Beobachtungsstudie RHODOS-OFU und einem „Early Access Programme“ (EAP).

### Idebenon in Studien

#### RHODOS-Studie und Subanalysen sowie retrospektive Studie

Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurden in der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten RHODOS-Studie multizentrisch (in München, Newcastle und Montreal) untersucht (15). Da-

bei handelte es sich um die bisher größte Studie an einer mtDNA-assoziierten Erkrankung. Eingeschlossen wurden insgesamt 85 LHON-Patienten zwischen 14 und 66 Jahren mit einer der drei primären mtDNA-Mutationen und einer Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren. Beurteilt wurden die Veränderungen zwischen Beginn und Woche 24.

Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe“ („Visual Acuity“, VA) war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe, bestimmt anhand von ETDRS-Tafeln. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die „Veränderung der besten Sehschärfe“ (an einem Auge) und die Veränderung der Sehschärfe an beiden Augen (Tab.1).

Vorab wurde der Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe von  $\leq 0,5$  logMAR an einem Auge zu Studienbeginn bestimmt (n=8), bei denen sich die Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR reduzierte: bei keinem von sechs Patienten unter Idebenon (0/6), jedoch bei beiden Patienten unter Placebo (2/2) (p=0,036).

In der wichtigsten Intent-to-treat (ITT)-Population (n=82) zeigte sich ein Trend zugunsten von Idebenon. Die durchschnittliche Visusveränderung an beiden Augen war unter Therapie statistisch signifikant besser. Bei post hoc definierten Kriterien war ein positiver Trend oder Signifikanz festzustellen. Insgesamt manifestierten sich unter Idebenon vorteilhafte Effekte in allen Endpunkten (Abb.3) und erhöhte Chancen auf Erholung.

Bei einer Subgruppe, die initial „off chart“ an beiden Augen und somit klinisch in einer besonders ungünstigen Ausgangslage war, wurde untersucht, wie viele Patienten zu Woche 24 auf der ETDRS-Tafel zumindest fünf Buchstaben mit mindestens einem Auge wieder lesen konnten. Dies war im Idebenon-Arm bei 28,0% der Fall (7/25) (vs. 0/13 unter Placebo; p=0,072).

19,7% (12/61) der Patienten, die initial „off chart“ an einem Auge waren, konnten zu Woche 24 zumindest fünf Buchstaben auf der ETDRS-Tafel lesen (vs. 0/29 unter Placebo; p=0,008).

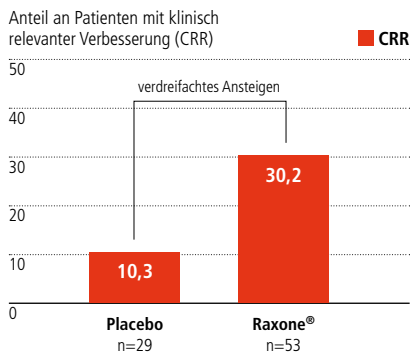
58 Patienten wurden in der Nachbeobachtungsstudie RHODOS-OFU durchschnittlich 131 Wochen nach Therapieende in der RHODOS-Studie einmalig untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Wirkung von Idebenon möglicherweise auch nach Therapieende über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann (21). Der vorteilhafte Effekt einer sechsmonatigen Therapie mit Idebenon blieb trotz einer Unterbrechung von median 30 Monaten bestehen. Diese Beobachtung wird mit dem Verlauf und der Pathophysiologie der LHON zumindest teilweise erklärt. Demnach könnte Idebenon die retinale Ganglienzellfunktion in der Akutphase erhalten oder sogar wiederherstellen und damit vor einem irreversiblen Verlust retinaler Ganglienzellen schützen.

Bei relativ frühzeitigem Behandlungsbeginn – entweder idealerweise vor Beteiligung oder bereits bei beginnendem Sehschärfeverlust des zweiten Auges – trat unter Idebenon bei 45,5 Patienten im Rahmen einer retrospektiven Studie eine Visuserholung ein (vs. 32,2% in der unbehandelten Gruppe). Daraus lässt sich u.a. ableiten,

**Abb.4** Klinisch relevante Visusverbesserung unter Idebenon

**RHODOS-Studie Responderanalyse (ITT)\***

Nach sechs Monaten hatten 30% der Patienten unter Idebenon eine CRR der Sehschärfe (vs. 10% unter Placebo)



\* Post-hoc-Analyse RHODOS (ITT) Raxone® SmPC, September 2015

Nach: Klopstock T et al., Brain 2011; 134:2677-2686  
Carelli V et al., Brain 2011; 134:3188

dass der größtmögliche Nutzen wahrscheinlich durch eine möglichst früh nach Krankheitsbeginn initiierte Therapie zu erreichen ist. (18)

In der RHODOS-Studie wurde im Rahmen einer Post-hoc-Responderanalyse (n=82) ermittelt, bei wie vielen Patienten an mindestens einem Auge eine sogenannte „klinisch relevante Verbesserung“ (CRR) der Sehschärfe auf der ETDRS-Tafel erreicht wurde (15,18). Diese war folgendermaßen definiert (22):

- Verbesserung der Sehschärfe von „off chart“ (völligem Leseunvermögen) zur Fähigkeit, mindestens fünf Buchstaben (= eine Zeile) auf der ETDRS-Tafel zu lesen, oder
- Verbesserung der Sehschärfe um mindestens zehn Buchstaben (= 2 Zeilen) auf der ETDRS-Tafel.

In der Intent-to-treat-Population der RHODOS-Studie zeigten sich nach 24 Wochen bei 30,2% eine CRR (vs. 10,3% unter Placebo) (Abb.4). Patienten, die binnen sechs Monaten auf die Therapie ansprachen, zeigten sogar noch weitere Verbesserungen.

**„Early Access Programme“ / einarmige Open-Label-Studie**

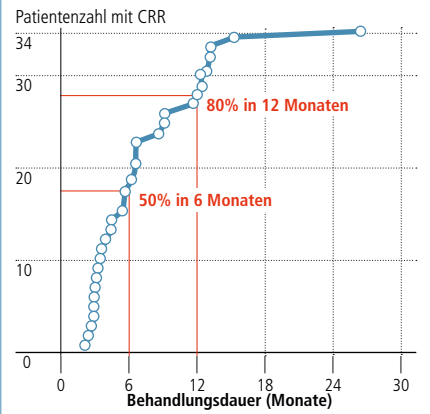
Des Weiteren wurde Idebenon im Rahmen eines Programms für erweiterten Zugang („Early Access Programme“, EAP – einarmige Open-Label-Studie) bei 62 Patienten evaluiert (23). Die Ergebnisse wurden mit einer Fallstudienhebung („Case Record Survey“, CRS) (24) bei 94 unbehandelten Patienten verglichen. Auch hier erzielten deutlich mehr Patienten unter Idebenon eine CRR (49,3 vs. 31,1%) und eine Stabilisierung eines guten Residual-Visus (Erhaltung von VA <1,0 logMAR) (57,1 vs. 14,9%) (Tab.2). Die besten Ergebnisse wurden jeweils bei Patienten mit der m.14484T>C-Mutation erreicht.

Bei einem Großteil (80%) der Patienten mit einer CRR (34 von 69 Patienten) trat die erste Visuserholung innerhalb der ersten zwölf Monate der Therapie mit Idebenon ein (23) (Abb.5). 15 dieser Therapieresponder zeigten auf dem Auge mit dem jeweils besten Verlauf bereits nach sechs Monaten eine CRR. Für diese 15 Patienten ließ sich auch nach zwölf Monaten eine weitere Visusverbesserung nachweisen. Bei der letzten Untersuchung, die im Durchschnitt nach 21 Monaten erfolgte, betrug die Visusverbesserung dieser 15 Patienten auf dem Auge mit der jeweils besten Verbesserung im Mittel 46 Buchstaben (9 Zeilen) (23). Die Anzahl der Responder stieg mit der Behandlungsdauer, und zwar von 30,6% (19/62) nach sechs Monaten auf

**Abb.5** Raxone® EAP: Wirkung im Behandlungsverlauf

Kumulative Patientenzahl mit CRR vom Nadir in Abhängigkeit von der Therapiedauer beim ersten CRR

Bei einem Großteil der Patienten trat die CRR in den ersten 15 Monaten auf.



Nach: Metz G et al., EUNOS 2015

36,2% (1/47) nach zwölf Monaten. Nach 16 Monaten erreichten annähernd 50% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung gemessen vom Nadir. Bei Respondern mit CRR bei der letzten Untersuchung (34/69) verbesserte sich der Visus im Mittel um sechs Zeilen (Abb.6). Die Gesamtheit aller Daten spricht dafür, Responder bis zum Erreichen eines Plateaus und auch darüber hinaus noch für eine gewisse Zeit mit Idebenon zu behandeln.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

Idebenon erwies sich in der RHODOS-Studie als sicher und gut verträglich (15,25). Die EAP-Daten belegen eine anhaltend gute Verträglichkeit auch über eine Behandlungsdauer von sechs Monaten hinaus (22).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Idebenon sind leichte bis mittelschwere Diarrhoe, Nasopharyngitis, Husten und Rückenschmerzen. Ein Absetzen der Behandlung wird dadurch in der Regel nicht erforderlich (21).

**Tab.2** Unter Idebenon erreichten mehr Patienten eine gute Visusstabilisierung

Unter Idebenon erreichten mehr Patienten eine Stabilisierung eines guten Residual-Visus (Erhaltung von VA <1,0 logMAR) als ohne Behandlung (57,1 vs. 14,9%) (a,b)

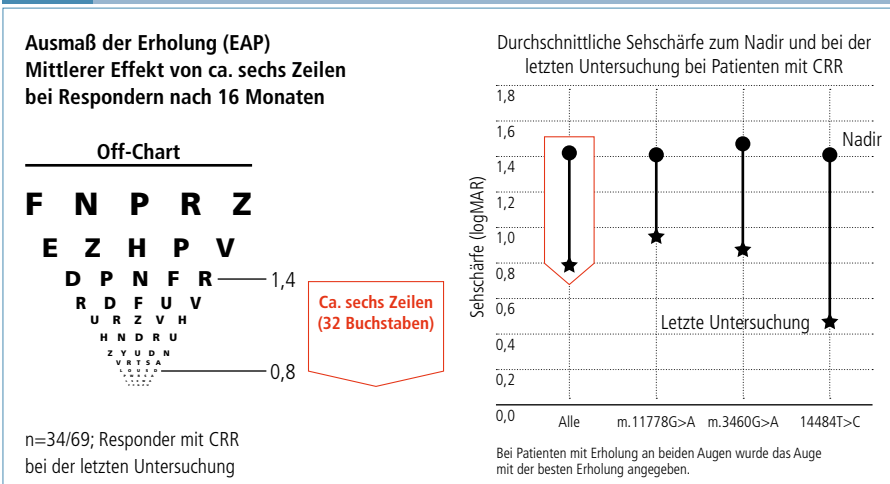
	Visusstabilisierung <1,0 logMAR			
	Programm für erweiterten Zugang (EAP) (a)		Fallstudienhebung (CRS) (b)	
	Baseline VA <1,0 logMAR, n	letzte Untersuchung VA <1,0 logMAR, n (%)	Baseline VA <1,0 logMAR, n	letzte Untersuchung VA <1,0 logMAR, n (%)
<b>Alle Patienten</b>	21	12 (57,1)	47	7 (14,9)
<b>Mutation</b>				
m.11778G>A	14	8 (57,1)	36	4 (11,1)
m.3460G>A	3	1 (33,3)	6	1 (16,7)
m.14484T>C	4	3 (75,0)	5	2 (40,0)

Nach: (a) Metz G et al., EUNOS 2015; http://www.santhera.com/downloads/15-06-24\_EUNOS.pdf (b) EMA, Assessment Report; Raxone® 2015

**Zulassung**

Aufgrund der vorliegenden positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurde Idebenon (Raxone®) im September 2015 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikus-

**Abb.6** Deutliche Visuserholung bei Respondern im EAP



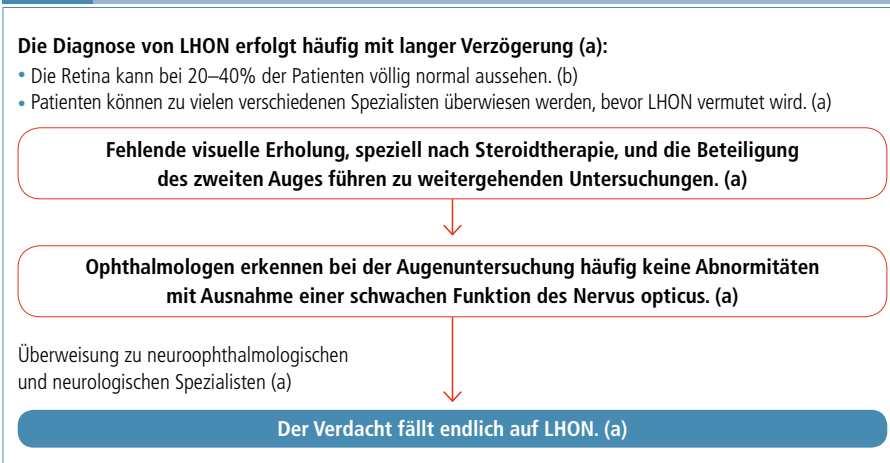
jeweiligen Land vorhandenen Strukturen, Zuständigkeiten und Kostenerstattungen bestmöglich berücksichtigen. Langfristiges Bestreben sollte es jedoch sein, diese nationalen Empfehlungen unter Einbeziehung praktischer Erfahrungen länderübergreifend zu harmonisieren.

**Erfahrungen der Münchner Gruppe**

Seit Anfang Oktober 2015 ist Raxone® in Deutschland auf dem Markt verfügbar. Prof. Dr. Thomas Klopstock, Neurologe am Klinikum der Universität München, die nicht zuletzt im Rahmen der RHODOS-Studie bereits besonders viel Erfahrung mit LHON-Patienten gesammelt hat, berichtete auf dem Treffen über die aktuellen Anwendungsprozedere der Münchner Gruppe, die aus den bisher verfügbaren Patientendaten resultieren:

- Raxone® wird LHON-Patienten über zwölf Jahren verordnet, meistens wenn die Symptome vor weniger als zwei (bis fünf) Jahren begonnen haben.
- Eine Off-Label-Verschreibung für Patienten unter zwölf Jahren wurde in allen sechs bisher vorgekommenen Fällen von der jeweils zuständigen Krankenversicherung genehmigt. Die zugelassene Tagesdosis von 900mg wird auch bei Kindern und Jugendlichen verabreicht.
- Wenn die Behandlung wirksam ist, wird sie bis zum Erreichen eines Plateaus und anschließend für weitere zwölf Monate weitergeführt. Für dieses Vorgehen spricht auch die Beobachtung, dass bisher kein Patient nach einer spontanen oder medikamentös induzierten Erholung eine erneute Verschlechterung gezeigt hat.
- Wenn bei Patienten nach zwei Jahren keine Verbesserung eintritt, wird die Behandlung abgebrochen.

**Abb.7** Lange Verzögerung der Diagnose



neuropathie (LHON) zugelassen. Die Zulassung erfolgte unter „außergewöhnlichen Umständen“. Dies impliziert u.a. detaillierte Auflagen zur langfristigen Weiterbeobachtung behandelter Patienten.

**Leitlinien zur Diagnose und Therapie von LHON**

Die aktuell im deutschsprachigen Raum gültigen Guidelines der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zu mitochondrialen Erkrankungen berücksichtigen Idebenon bereits als mögliche Therapieoption für LHON. Da diese Leitlinien allerdings mehrere Jahre vor der Zulassung von Raxone® entstanden, wurde damals nur auf die Ergebnisse der RHODOS-Studie

hingewiesen. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen, die 2009 unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Landeskrankenhaus Salzburg, erstellt wurden, befinden sich derzeit in einem Update-Prozess. Ähnliches gilt für die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2012. Darüber hinaus sind in der Zulassung von Raxone® weder Therapiebeschränkungen hinsichtlich der bisherigen Krankheitsdauer noch hinsichtlich der Therapiedauer angegeben (20).

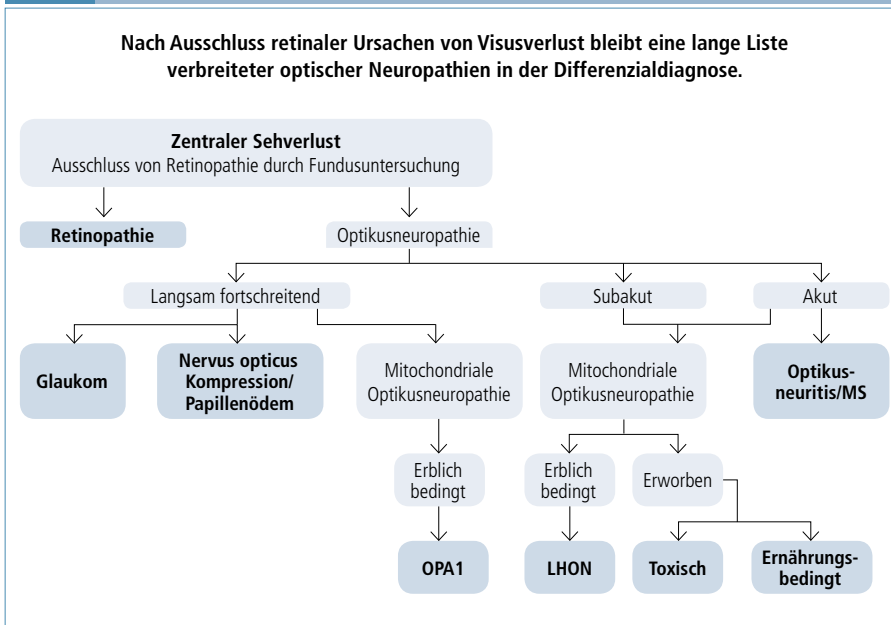
Daher bleibt es derzeit den in die Diagnose und Therapie von LHON involvierten nationalen Fachgruppen (in erster Linie Neurologen, Ophthalmologen und Pädiatern) vorbehalten, erste Empfehlungen zu erarbeiten, welche die im

**Empfehlungen für Österreich**

Aufbauend auf den Erfahrungen der Münchner Gruppe einigten sich die österreichischen Experten auf eine analoge Vorgangsweise, welche die heimischen Strukturen und Gegebenheiten berücksichtigt. Dieses Prozedere sollte in regelmäßigen Intervallen auf seine Praxistauglichkeit geprüft und gegebenenfalls modifiziert werden.

Laut Hochrechnung der Prävalenzdaten von etwa 2/100.000–3,7/100.000 müssten in Österreich zwischen 170 und 320 LHON-Patienten leben. Tatsächlich scheint die Erkrankung nur bei einem geringen Anteil der Betroffenen tatsächlich

Abb.8 Differenzialdiagnose von LHON



Nach: Sadun AA et al., Expert Rev Ophthalmol 2012; 7:251-259

diagnostiziert zu sein. Der erste und wichtigste Schritt ist daher die Förderung der Awareness insbesondere unter niedergelassenen Ärzten, v.a. Pädiatern, Augenärzten und Neurologen: Bei relativ rasch, meist unilateral einsetzendem und wenig später bilateral fortschreitendem zentralem Visusverlust ist in jedem Fall an die Möglichkeit des Vorliegens von LHON zu denken (Abb.7).

Die Diagnose von LHON ist per se in der Regel relativ einfach zu stellen und folgt keinen komplizierten Algorithmen (Abb.8). Vielmehr gilt es, einen bestehenden Verdacht auf LHON durch

entsprechende anamnestische und ophthalmologische Befunde abzuklären. Die Sicherung der Diagnose hat laut Ansicht der österreichischen Expertengruppe obligat mittels gezielter molekulargenetischer Testung der drei sogenannten primären LHON-Mutationen in der mtDNA zu erfolgen (Abb.9). Die Tests können in etablierten Labors innerhalb weniger Tage kostengünstig durchgeführt werden. Des Weiteren kann eine Sequenzanalyse des restlichen mitochondrialen Genoms bzw. die Überprüfung weiterer LHON-Mutationen, die bei etwa 5% der Patienten

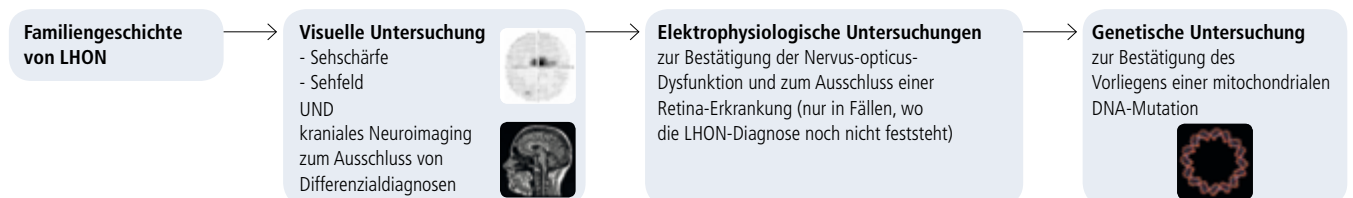
vorliegen können, zielführend sein. Einen Überblick über die Vielfalt beschriebener LHON-Mutationen finden Sie unter <http://www.mitomap.org/MITOMAP/MutationsLHON>. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der Hinweis darauf, dass beispielsweise durch „whole exome sequencing“ das mitochondriale Genom oft nicht ausreichend abgedeckt ist und dieses Verfahren daher nicht nur wesentlich teurer, sondern darüber hinaus zur LHON-Diagnose ungeeignet sein kann. Erst nach Vorliegen eines positiven humangenetischen Ergebnisses ist die Einleitung einer Idebenon-Therapie indiziert.

Analog zu den Richtlinien der Münchner Gruppe soll die Therapie möglichst früh, jedoch vorerst maximal fünf Jahre nach Symptombeginn initiiert werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass teilweise der Beginn der Visusverschlechterung nicht genau identifiziert werden kann, weil manche Patienten eine allmähliche Verminderung der Sehkraft auf einem Auge über längere Zeit kompensieren, ohne diese bewusst wahrzunehmen. Die Festlegung auf fünf Jahre ist in erster Linie mit den vordefinierten Einschlusskriterien der RHODOS-Studie begründet. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Idebenon besteht für den behandelnden Arzt daher auch die Möglichkeit, individuelle Kriterien nach eigenem Ermessen zu bewerten und gegebenenfalls auch mehr als fünf Jahre nach Einsetzen der LHON-Symptome eine Therapie einzuleiten.

Wenn die Behandlung wirksam ist, wird sie bis zum Erreichen eines Plateaus und anschließend für ein weiteres Jahr weitergeführt. Wenn

Abb.9 Bestätigung der LHON-Diagnose durch Gentest

- In die Untersuchung und Diagnose von LHON sind viele Ärzte involviert, u.a. Allgemeinmediziner, Ophthalmologen, Pädiater, Neurologen und LHON-Spezialisten.
- Die LHON-Diagnose beruht gewöhnlich auf (a):



Folgende genetische Tests kommen zum Einsatz (a):

- Gezielte Mutationsanalyse auf m.11778G>A-, m.3460G>A- und m.14484T>C-Mutationen
- Sequenzanalyse des restlichen mitochondrialen Genoms bzw. Überprüfung weiterer beschriebener LHON-Mutationen, die bei etwa 5% der Patienten vorliegen können.

**Die molekulargenetische Untersuchung zur möglichen Bestätigung der Verdachtsdiagnose LHON sollte rasch erfolgen, um eine möglichst frühe Diagnose stellen zu können und somit einen frühen Therapiebeginn zu unterstützen.**

Nach: (a) Yu-Wai-Man P et al., Leber Hereditary Optic Neuropathy in GeneReviews® 2013



