

# Therapie mitochondrialer Erkrankungen

Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels stellen eine Hauptursache neurometabolischer Erkrankungen des Kindes- und Erwachsenenalters dar. Die folgende Übersicht befasst sich ausschließlich mit aktuellen therapeutischen Aspekten primär mitochondrialer Erkrankungen mit einer Störung der oxidativen Phosphorylierung. Sekundäre mito-

chondriale Erkrankungen, bei denen mitochondriale Funktionsstörungen als Folge verschiedener genetischer Defekte auftreten oder Mitochondrien eine fundamentale Rolle in der Pathophysiologie einnehmen, werden nicht berücksichtigt.

## Struktur der vorliegenden Übersicht

Die Arbeit gliedert sich in allgemeine Behandlungsempfehlungen, symptomatische Therapien, pharmakologische Therapieoptionen und Modifikationen der Ernährung (Vitamine und Kofaktoren, Elektronenakzeptoren, antioxidative Substanzen, Substanzen zur Eliminierung toxischer Metabolite, Präparate zur Supplementation eines biochemischen Mangels), krankheitsspezifische Therapien, einen kurzen Überblick über Substanzen in experimenteller Untersuchung und genterapeutische Ansätze sowie abschließend eine Übersicht über potenziell ungünstige Medikamente mit möglicher mitochondrientoxischer oder klinisch unerwünschter Wirkung.

Das Kapitel über pharmakologische Therapien und Ernährungsmodifikationen ist unterteilt in Substanzen/Substanzkombinationen, die gemäß einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen in ausgewählten, randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind und für die eine methodisch hochwertige Datenlage vorliegt [9], sowie in die Substanz Idebenon, die aufgrund einer erst kürzlich erfolgten Datenveröffentlichung in der genannten Übersichtsarbeit nicht erfasst worden ist [6]. In einem weiteren

Abschnitt wird die Datenlage zu Substanzen oder Nahrungsergänzungspräparaten vorgestellt, die bislang überwiegend in Einzelfallberichten, kleinen Fallserien, offenen Studien oder in Studien mit einem aufgrund des Studiendesigns hohen Biasrisiko untersucht wurden.

## Allgemeine Empfehlungen

In der Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen sollten eine sozialmedizinische und eine humangenetische Beratung der betroffenen Familien erfolgen. Bei ausgewählten Patienten gewinnt in Abhängigkeit von dem zugrunde liegenden genetischen Defekt und dem klinischen Syndrom eine Pränataldiagnostik zunehmende Bedeutung, hierauf wird in einem gesonderten Beitrag eingegangen. Jedem Patienten sollte ein Notfallpass für Muskelkranke ausgestellt sowie Informationsmaterial der Selbsthilfegruppen (beides zu beziehen über die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.) ausgehändigt werden.

Behandlungsschwerpunkte mitochondrialer Erkrankungen liegen derzeit auf der Prävention von Komplikationen und auf symptomatischen Maßnahmen. Regelmäßiges körperliches Training ist bei mitochondrialen Erkrankungen mit Muskelbeteiligung sicher und verbessert die muskuläre Leistungsfähigkeit, hierauf wird gesondert eingegangen.

Die symptomatische Behandlung erfolgt nach den Grundsätzen der „good medical practice“ [2]. Die Patienten sollten eine allgemeine Beratung im Hinblick auf Ernährung, Sport- und Freizeitverhalten sowie Vermeidung von Komplikationen erhalten (Medikamente, Narko-

Abkürzungsverzeichnis	
AICAR	5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleosid
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
APTX	Aprataxin
COX	Zytochrom-c-Oxidase
CPEO	Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie
DCA	Dichloracetat
ETFDH	Electron-Transferring-Flavoprotein-Dehydrogenase
KSS	Kearns-Sayre-Syndrom
LHON	Hereditäre Leber-Optikusneuropathie
MELAS	Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden
MNGIE	Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie
Mt	Mitochondrial
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Reduzierte Form von NAD
PDHC	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
PGC-1 $\alpha$	PPAR- $\gamma$ -Koaktivator 1 $\alpha$
POLG	Mitochondriale DNA-Polymerase $\gamma$
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
ZNS	Zentralnervensystem

sen, Infekte). In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorisch ausgewogene Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleinen Mahlzeiten pro Tag. Auf Fasten sollte möglichst verzichtet werden. Starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen können sich ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen ungünstig auswirken. Medikamente, die zu einer Beeinträchtigung des mitochondrialen Stoffwechsels führen können, sollten soweit möglich vermieden werden.

### Symptomatische Therapien und supportive Maßnahmen

Bei fieberhaften Infekten droht die Gefahr einer krisenhaften Verschlechterung und metabolischen Entgleisung, insbesondere bei Kindern kann eine metabolische Azidose ausgelöst werden. Daher ist eine rasche Fiebersenkung und ggf. schnelle antibiotische Behandlung einzuleiten. Auf eine adäquate Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr sollte geachtet werden. Laktat-, Kreatinkinase- sowie Leberwerte sollten zusammen mit weiteren Laborparametern überwacht werden. Das bevorzugte Antipyretikum ist Ibuprofen. Zumindest theoretisch kann Acetylsalicylsäure oxidativen Stress und eine Störung der Atmungskettenfunktion auslösen. Paracetamol kann sich ebenfalls potenziell schädlich auf die oxidative Phosphorylierung auswirken, die Hepatotoxizität wurde mit mitochondrialer Dysfunktion und Laktatazidose in Verbindung gebracht. Die Datenlage zu Acetylsalicylsäure und Paracetamol ist jedoch widersprüchlich, auch über experimentelle protektive Effekte wurde berichtet, und Daten zu mitochondrialen Erkrankungen liegen nicht vor [8].

Bei Narkosen sollten die allgemeinen Richtlinien für Muskelkranke beachtet werden (Vermeiden von Trigger-substanzen einer malignen Hyperthermie, keine Inhalationsnarkotika). Propofol kann eine mitochondriale Funktionsstörung auslösen. Insbesondere bei längeren und hochdosierten Propofolinfusionen besteht die Gefahr des sog. Propofolinfusionssyndroms, für dessen Auftreten Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen möglicherweise ein höheres Risiko tragen. Auf Normoglykämie und Normothermie sollte geachtet und metaboli-

scher Stress möglichst vermieden werden. Kardiale Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen können bei Narkosen auftreten, auch diesbezüglich ist ein strenges Monitoring angezeigt.

Eine kardiale Beteiligung erfordert häufig eine frühzeitige Herzschrittmacherimplantation. Im Übrigen gelten die konventionellen Therapiegrundsätze kardialer Arrhythmien und Kardiomyopathien. Selten werden Herztransplantationen bei monosymptomatischen Erkrankungen v. a. im Kindesalter durchgeführt [7].

Bei Malnutrition und Dysphagie durch ösophageale oder gastrointestinale Motilitätsstörungen kann eine PEG oder PEJ notwendig werden. Unter Umständen ist bei Kachexie und Mangelernährung eine langfristige parenterale Ernährung über Portkathetersysteme erforderlich (z. B. Broviac- oder Hickmann-Katheter). Bei krikopharyngealer Achalasie ist ggf. eine krikopharyngeale Myotomie indiziert [7].

Endokrinologische Probleme werden konventionell behandelt. Bei einem Diabetes mellitus sollten Biguanide wie Metformin aufgrund der Gefahr einer Laktatazidose möglichst vermieden werden [8].

Ophthalmologische Komplikationen wie Doppelbilder oder eine Oberlidptosis können mit Prismenbrillen oder -folien bzw. mit Oberlidfadensuspensions-Operationen durch spezialisierte Ophthalmologen behandelt werden. Falls notwendig, sollte eine Kataraktoperation erfolgen. Von besonderer Bedeutung für Patienten mit mitochondrialer Optikusneuropathie und hochgradiger Visusminderung sind die Verordnung spezieller Sehhilfen sowie Low-vision-Rehabilitationsprogramme.

Bei Innenohrschwerhörigkeit haben sich die Verordnung von Hörgeräten und insbesondere Cochleaimplantate bei hochgradiger Hörstörung/Taubheit sehr bewährt.

Epileptische Anfälle müssen mit einer antikonvulsiven Langzeitmedikation behandelt werden. Konventionelle Therapien erfolgen möglichst unter Vermeidung von Valproat, v. a. bei Patienten mit Mutationen der POLG. Falls Valproat unumgänglich sein sollte, empfiehlt sich wegen sekundärer Defizienz eine gleichzeitige orale Substitution mit L-Carnitin.

Barbiturate sollten wegen einer möglichen Komplex-I-Inhibition insbesondere bei Komplex-I-Defizienz und LHON eher vermieden werden [7, 8]. Unter Topiramaten und Zonisamid wurden metabolische Azidosen beobachtet [8], auch aufgrund möglicher kognitiver Nebenwirkungen und einer potenziellen Gewichtsreduktion der ohnehin oft untergewichtigen Patienten erscheint Topiramaten zudem nicht günstig. Dagegen liegen für Topiramaten, aber auch für Lamotrigin und Levetiracetam, experimentelle Daten vor, die einen neuroprotektiven Effekt und Schutz vor mitochondrialer Dysfunktion (mitochondrienprotektiver Effekt) nahelegen. Am häufigsten kommen in der Praxis nach unserer Erfahrung Carbamazepin, Lamotrigin und v. a. Levetiracetam zur Anwendung. Eine ketogene Diät führt zu einem partiellen Bypass des Komplex I/II, hat in Zellkultur-experimenten einen genetischen Shift zugunsten nichtmutierter mitochondrialer (mt)DNA gezeigt (Selektion gegen Zellen/Mitochondrien mit mtDNA-Deletionen) und bewirkt eine Stimulation der mitochondrialen Biogenese. Bei Kindern mit Atmungskettenenzymdefekten und therapierefraktärer Epilepsie wurde die ketogene Diät in kleinen Fallserien als relativ sicher und effektiv beschrieben. Kontrollierte Studien zu Antikonvulsiva oder dem Einsatz der ketogenen Diät bei Epilepsien im Rahmen mitochondrialer Erkrankungen liegen nicht vor.

### Pharmakologische Therapieansätze und diätetische Modifikationen

#### Mit Untersuchung in randomisierten kontrollierten Studien

Zunächst werden Substanzen oder Substanzkombinationen dargestellt, die gemäß einer aktuellen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen aufgrund der Datenlage ausgewählt worden sind [9]. Details zu der Studienselktion und den Ergebnissen können dem Cochrane-Review entnommen werden, das sich mit der Wirksamkeit und Eignung pharmakologischer und nichtphar-

makologischer Behandlungen (wie Vitamin- und Nahrungsergänzungsmittelanwendung, physikalische Therapien) primär mitochondrialer Erkrankungen in Bezug auf eine Verbesserung klinischer Symptome und der Lebensqualität befasst [9]. Für die Übersichtsarbeit wurden 1335 Abstracts ausgewählt, von denen letztlich nur 12 randomisierte kontrollierte klinische Studien (einschließlich Cross-over-Studien) die Einschlusskriterien erfüllten und deren methodische Qualität als hoch bewertet wurde. Zudem wird die aktuelle Datenlage zu Idebenon dargestellt, das in der genannten Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt werden konnte [6].

### Koenzym Q10

Koenzym Q10 (Ubiquinon) wirkt als mobiler Elektronencarrier (Komplex I/II zu Komplex III) und hat antioxidative Eigenschaften. Die Substanz ist wahrscheinlich kaum ZNS-gängig und hat aufgrund der Lipophilie eine schlechte Bioverfügbarkeit [4]. Zu Koenzym Q10 existiert nur eine methodisch hochwertige, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Cross-over-Design, in der eine Hochdosis von 600 mg Koenzym Q10 pro Tag, verteilt auf 2-mal tägliche Gabe, über 60 Tage an 30 adulten Patienten mit verschiedenen mitochondrialen Erkrankungen untersucht wurde. In zahlreichen primären Endpunkten zeigte sich keine klinisch relevante Verbesserung. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

### Kreatinmonohydrat

Kreatinmonohydrat hat theoretisch die Eigenschaften, das muskuläre Phosphokreatin zu erhöhen, zelluläre Energiemangelzustände zu puffern, die Atmungskettenaktivität zu stimulieren, die muskuläre Proteinsynthese zu steigern und vor Apoptose, Zellnekrose und oxidativem Stress zu schützen. Zu Kreatinmonohydrat liegen 3 methodisch hochwertige, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit Cross-over-Design vor, die überwiegend bei Patienten mit CPEO und wenigen Patienten mit MELAS sowie einem Patienten mit isolierter Myopathie durchgeführt wurden. Es wurden verschiedene Dosierungen und Behandlungsregimes mit unterschiedlichen pri-

medgen 2012 · 24:187–192 DOI 10.1007/s11825-012-0347-7  
© Springer-Verlag 2012

### C. Kornblum

## Therapie mitochondrialer Erkrankungen

### Zusammenfassung

Im Verständnis pathogenetischer Grundlagen mitochondrialer Erkrankungen sind bedeutende Fortschritte zu verzeichnen. Die Therapie ist dagegen noch überwiegend symptomatisch, kurative Behandlungen stehen nicht zur Verfügung. Allerdings befinden sich zahlreiche Substanzen, diätetische Modifikationen und Interventionen in Untersuchung, die verschiedene Ziele wie eine antioxidative Wirkung, Supplementation von Metaboliten oder Elimination toxischer Stoffwechselprodukte verfolgen. Aktuell gibt es keine klare Evidenz für eine gesicherte Wirksamkeit dieser vielfältigen Therapieansätze. Ausnahmen bilden möglicherweise der Ausgleich von metabolischen Mangelzuständen oder

die Elimination toxischer Metabolite, zudem liegen Hinweise auf einen Nutzen von Idebenon bei hereditärer Leber-Optikusneuropathie (LHON) vor. Die Datenlage hinsichtlich methodisch hochwertiger Studien ist aber noch limitiert, kontrollierte Studien an homogenen Patientenkollektiven sind zukünftig zu fordern. Erfolgversprechende gentherapeutische Ansätze werden verfolgt, sind aber noch nicht praxisrelevant.

### Schlüsselwörter

Mitochondriale Erkrankungen · Experimentelle Therapien · Koenzym Q10 · Klinische Studien · Pharmakologische Therapie

## Treatment for mitochondrial disorders

### Abstract

Although there have been major advances in understanding the pathogenesis of mitochondrial disorders, current treatment is largely supportive and there is still no cure. A variety of pharmacological agents, vitamins and cofactors, dietary modifications and interventions are under investigation, including attempts to bypass blocks in the respiratory chain, antioxidative effects, supplementation of deficiencies of specific compounds or the removal of noxious metabolites. There is currently no clear evidence supporting the use of any of these interventions. However, replacement of deficient metabolites or elimination of toxic molecules might be beneficial in specific disorders. Moreover, current

data suggest that idebenone might be useful in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). Only few randomized controlled trials had been conducted to date, and future controlled trials are strongly needed to establish the role of therapeutic approaches in homogeneous study populations. Gene therapy is a challenge, but promising experimental approaches are being pursued.

### Keywords

Mitochondrial diseases · Investigational therapies · Coenzyme Q10 · Clinical trials · Pharmacological treatment

mären Endpunkten angewendet. Bei den CPEO-Patienten zeigte sich kein positiver Effekt. Bei den übrigen Patienten ergaben sich Hinweise auf eine Verbesserung der Muskelkraft und des Laktatwerts nach Belastung. Kreatinmonohydrat kann zu leichter Gewichtszunahme und leichten gastrointestinalen Beschwerden führen, relevante Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

### Kombinationsbehandlung aus Koenzym Q10, Kreatinmonohydrat und $\alpha$ -Liponsäure

Zu der Kombinationsbehandlung liegt eine randomisierte, placebokontrollierte

Doppelblindstudie mit Cross-over-Design vor, die verschiedene biochemische und klinische Endpunkte bei 16 Patienten mit unterschiedlichen mitochondrialen Erkrankungen untersuchte. Es ergaben sich Hinweise auf eine Verbesserung biochemischer Parameter (u. a. Erniedrigung des Serumlaktatwerts) sowie der Kraft der Fußhebung, jedoch keine Verbesserung bei den übrigen klinischen Parametern.

### DCA

DCA wirkt durch Stimulation der PDHC-Aktivität gegen Laktatazidosen. Zu DCA liegen 5 methodisch hochwertige, randomisierte klinische Studien zu verschiede-

nen Erkrankungen des Kindes- und Erwachsenenalters vor. Es wurde überwiegend eine DCA-Dosis von 25 mg/kg/Tag verwendet, wobei die Applikationszeiträume sehr heterogen waren. DCA zeigte besonders bei Kindern signifikante Effekte auf sekundäre Endpunkte wie biochemische Parameter (v. a. Laktat im Serum), jedoch in keiner der Studien klinisch relevante positive Effekte. DCA hatte in einer Langzeitanwendung bei adulten MELAS-Patienten sogar zum Studienabbruch führende Nebenwirkungen in Form einer toxischen Neuropathie zur Folge, ohne dass eine klinisch positive Wirkung nachweisbar war [5].

### Dimethylglycin

Dimethylglycin zeigte anekdotisch positive Effekte bei kongenitaler Laktatazidose, unterstützt möglicherweise die Atmungskettenfunktion und hat antioxidative Eigenschaften. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Cross-over-Design wurden 5 Kinder mit Saguenay-Lac-Saint-Jean-COX-Defizienz ohne positiven Effekt behandelt.

### Nahrungsergänzungspräparation auf Molke-Zystein-Basis

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Cross-over-Design untersuchte die genannte Nahrungsergänzung bei 13 CPEO-Patienten. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der antioxidativen Kapazität, allerdings ohne klinischen Nutzen.

### Idebenon

Idebenon ist als Quinonderivat ein potentes Antioxidans und ein Inhibitor der Lipidperoxidation, interagiert mit der Elektronentransportkette und wirkt als Redox-Bypass von Komplex I. Im Gegensatz zu Koenzym Q10 kann die Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Vor Kurzem wurden die Ergebnisse der ersten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie von Idebenon bei Patienten mit LHON veröffentlicht. Darin wurden 85 Patienten eingeschlossen und mit 900 mg Idebenon/Tag oder Placebo (Verhältnis 2:1) über 24 Wochen behandelt. Die Studie hat den primären Endpunkt („best recovery/least worsening“) nicht erreicht. In sekundären Endpunk-

ten und Post-hoc-Analysen der Patienten-subgruppe mit zu Studienbeginn unterschiedlicher Sehschärfe auf beiden Augen zeigte sich jedoch ein Trend in Richtung einer Wirksamkeit, bzw. unterschieden sich die Patienten der Post-hoc-Analyse in der Idebenongruppe in allen sekundären Endpunkten („change in best visual acuity“, „change in visual acuity of best eye at baseline“, „change in visual acuity of all eyes“) signifikant von der Placebogruppe [6]. Somit scheinen Patienten mit vor Behandlung unterschiedlicher Sehschärfe am meisten von Idebenon zu profitieren, da einer weiteren Visusminderung entgegengewirkt wird. Eine größere retrospektive Analyse eines italienischen LHON-Kollektivs von 44 behandelten vs. 59 nicht behandelten Patienten ergab ebenfalls Hinweise auf einen positiven Effekt von Idebenon, insbesondere bei längerer und möglichst frühzeitiger Anwendung [1]. Ein Antrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Zulassung von Idebenon für die Indikation LHON wurde 2011 gestellt, das Ergebnis ist noch offen.

### Überwiegend ohne kontrollierte Untersuchung

Eine Vielzahl verschiedener Präparate, hierunter antioxidative Substanzen, Vitamine und Kofaktoren der Atmungskette sowie weitere Nahrungsergänzungspräparate wurden und werden in der Therapie mitochondrialer Erkrankungen angewendet. Die Substanzen wurden überwiegend in Einzelfallberichten, kleineren Fallserien, aber auch offenen Studien oder Studien mit hohem Biasrisiko untersucht. Es zeigten sich vielfach Hinweise auf mögliche positive Effekte, aber auch fehlende Wirksamkeitsnachweise. Die meisten der Substanzen sind gut verträglich ohne relevantes Nebenwirkungspotenzial [9]. Letztlich bleibt die Therapieentscheidung immer eine Einzelfallentscheidung, die von der individuellen Befundkonstellation abhängt [7]. Im Folgenden sind die am häufigsten untersuchten Substanzen aufgelistet.

Koenzym Q10, Idebenon, Kreatinmonohydrat und DCA wurden bereits besprochen, jedoch über die randomisierten kontrollierten Studien hinaus noch in

zahlreichen weiteren, nichtkontrollierten Studien und Fallserien untersucht.

*Koenzym Q10* wird bei nahezu allen mitochondrialen Erkrankungen angewendet (Dosis 30–260 mg/Tag) und zeigte v. a. subjektive Verbesserungen von muskulärer Belastbarkeit, Fatigue, Muskelkrämpfen, aber auch positive metabolische Effekte. Die Substanz hat sich bei Koenzym-Q10-Defizienz in Hochdosisgabe bewährt (s. „Krankheitsspezifische Therapien“) und ist nahezu nebenwirkungsfrei.

*Idebenon* (Dosis 90–270 mg/Tag) zeigte in nichtkontrollierten Studien günstige Effekte auf den Visus bei LHON und führte in Einzelfällen auch bei MELAS zu einem verbesserten Hirn- und Skelettmuskelmetabolismus.

*Kreatinmonohydrat* (Dosis bis 10 g/Tag bzw. 80–150 mg/kg/Tag; Therapiepausen sinnvoll) verbesserte in einer kleinen Fallserie Muskelkraft und aerobe Ausdauer und reduzierte die muskuläre Belastungsintoleranz.

*DCA* (Dosis: 25 mg/kg/Tag oral) kann kurzfristig zur Besserung einer schweren Laktatazidose eingesetzt werden und zeigte in einer offenen Studie auch bei längerfristiger Anwendung positive Effekte in Einzelfällen, kann jedoch schwere neurotoxische Nebenwirkungen haben [5].

*Thiamin* (B1, Dosis 100–500, maximal 900 mg/Tag), ein Koenzym des PDHC, wurde bei verschiedenen mitochondrialen Erkrankungen v. a. des Kindesalters angewendet und zeigte heterogene Resultate.

*Riboflavin* (B2, Dosis 10–100 mg/Tag), ein Flavinvorläufer und Kofaktor des Komplex I/II, wurde bei Komplex-I- und Komplex-II-Defizienz eingesetzt, soll den Komplex I stabilisieren und zeigte insgesamt heterogene Resultate. Bei Mutationen im *ETFDH*-Gen wird eine Kombinationstherapie aus Riboflavin 50–100 mg/Tag und Koenzym Q10 aufgrund berichteter positiver Wirksamkeit empfohlen [3].

*Vitamin C* und *Menadion/K3* (Dosis 10 mg 4-mal/Tag), eingesetzt als Antioxidans und Bypass von Komplex III, wurde bei Komplex III-Defizienz und anderen mitochondrialen Erkrankungen untersucht mit symptomatischer und biochemischer Verbesserung in Einzelfällen. Andere Antioxidanzien wie Vitamin A, Vitamin E und  $\beta$ -Carotin müssen mit großer

Vorsicht betrachtet werden, da in Metaanalysen insgesamt eine erhöhte Mortalität nachgewiesen wurde.

*Nicotinamid* (B3, Dosis 50–75 mg/kg/Tag) erhöht den NAD- und NADH-Pool und wurde bei MELAS und Komplex-I-Defizienz untersucht. In Einzelfällen wurde teils in Kombinationstherapien über klinische und biochemische Verbesserungen berichtet.

*Succinat* (Dosis 6 g/Tag), das Elektronen direkt auf den Komplex II überträgt, wurde bei Komplex-I-Mangel, MELAS und dem KSS untersucht. In Einzelfällen wurden positive Ergebnisse beobachtet.

*L-Carnitin* (Dosis bis zu 2–4 g/Tag), das dem Transport langkettiger Fettsäuren durch die innere mitochondriale Membran, der Regulation der intrazellulären Acyl-CoA-Homöostase und Stabilisation der mitochondrialen Membran dient, kommt überwiegend zur Supplementierung bei Defizienz zum Einsatz und führte bei primärem und sekundärem Carnitinmangel (hier in Einzelfällen) zu Verbesserungen.

*α-Liponsäure* (Dosis 200–600 mg/Tag), das die Aktivität des PDHC erhöht, wurde bei CPEO-Patienten angewendet und zeigte in Einzelfällen klinische und biochemische Verbesserungen.

*Ketogene Diät*, die bei mitochondrialen Erkrankungen v. a. mit Komplex-I-Mangel, aber auch bei therapierefraktären Epilepsien des Kindesalters untersucht wurde, zeigte in kleinen Fallserien kurzzeitige positive Effekte, teils in Kombinationsbehandlungen mit Koenzym Q10/Vitaminen.

## Krankheitsspezifische Therapien

### KSS

Bei Folsäuremangel-/5-Methyltetrahydrofolat-Defizienz im Liquor empfiehlt sich eine Folsäuresupplementierung.

### MELAS

L-Arginin, ein Nitritoxidvorläufer und Vasodilatator, kann möglicherweise die Schwere der schlaganfallähnlichen Episoden verringern (Dosis 0,15–0,3 g/kg/Tag i.v.) und zwischen den Episoden oral ein-

genommen die Häufigkeit der Episoden reduzieren. Kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor. In Einzelfällen wurde Kortison erfolgreich gegen das vasogene Ödem eingesetzt. Sumatriptan zeigte sich in Einzelfällen gegen die Kopfschmerzen in den Episoden wirksam. Zur antikonvulsiven Behandlung sollte kein Valproat eingesetzt werden.

### LHON

Bekannt Manifestationsfaktoren sollten auch bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden, v. a. wird strenge Nikotinkarenz angeraten ebenso wie das Vermeiden von Drogen- und übermäßigem Alkoholkonsum. Medikamente, die in Einzelfällen als Auslöser für eine Visusminderung verantwortlich gemacht wurden (z. B. bestimmte Antibiotika, Barbiturate und andere Medikamente, die die mitochondriale Funktion beeinträchtigen), sollten möglichst nicht eingenommen werden. Es gibt Hinweise auf einen positiven Einfluss von Idebenon.

### MNGIE

Als krankheitsmodifizierender Therapieansatz wird bei MNGIE-Patienten eine Reduzierung der erhöhten Konzentrationen der toxischen Metabolite Thymidin und Desoxyuridin in Blut und Geweben angestrebt. Damit handelt es sich bei MNGIE um eine potenziell kausal behandelbare Erkrankung. Hämodialyse und Thrombozytentransfusionen zeigten nur temporäre Effekte. Eine Enzymersatztherapie sowie die Transplantation autologer gentherapeutisch modifizierter hämatopoetischer Stammzellen gelten als zukünftige, derzeit noch experimentelle Therapieansätze. Dagegen wurde die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen bereits bei mehreren Patienten durchgeführt. Die Thymidinphosphorylaseaktivität und Thymidin-/Desoxyuridinspiegel im Blut normalisierten sich, zudem zeigten sich leichte klinische Verbesserungen [4]. Eine prospektive klinische Studie zur Stammzelltransplantation ist derzeit in Planung.

## Koenzym-Q10-Defizienz

Primäre Koenzym-Q10-Mangel-Erkrankungen sind autosomal-rezessiv vererbt und mit heterogenen klinischen Phänotypen assoziiert. Die genetischen Ursachen sind vielfältig. Ein sekundärer Koenzym-Q10-Mangel kommt u. a. bei Gendefekten mit Einfluss auf die Koenzym-Q10-Biosynthese oder -Homöostase vor (Gene *Aprataxin/APTX*, *ETFDH*). Eine hochdosierte Koenzym-Q10-Supplementierung wird mit 10–30 mg/kg/Tag bei Kindern und 1200–3000 mg/Tag bei Erwachsenen empfohlen [4, 8]. Bei *ETFDH*-Defekt ist eine Kombinationstherapie aus Riboflavin 50–100 mg/Tag und Koenzym Q10 anzuraten [3].

## Substanzen in experimenteller Untersuchung

Fibrate wie Bezafibrat, die PPAR-Panagonisten darstellen, haben theoretisch das Potenzial, eine mitochondriale Proliferation zu bewirken und die Atmungskette zu stimulieren. Experimentell liegen Daten zu einem positiven Effekt in verschiedenen Mausmodellen vor (mitochondriale Biogenese, Atmungskettenenzymaktivität, Anteil COX-negativer Fasern, Menge multipler mtDNA-Deletionen, Lebensspanne usw.). In weiteren Analysen ließen sich diese Daten nicht sicher bestätigen, unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet. Dagegen zeigten sich positive Effekte einer PGC-1α-Hochregulation auf den mitochondrialen Stoffwechsel. AMPK ist Schlüsselregulator von PGC-1α. Eine Behandlung mit dem AMPK-Agonisten AICAR zeigt aktuell experimentell vielversprechende Ergebnisse in Tiermodellen [8]. Das neu entwickelte Parabenzoquinonderivat EPI-743 zeigte positive Resultate bei einzelnen Patienten mit lebensbedrohlichen mitochondrialen Erkrankungen und LHON, allerdings liegen derzeit keinerlei präklinische Daten zu der Substanz vor (Sicherheits- und Wirkprofil usw., [8]).

## Gentherapeutische Ansätze

Vor dem Hintergrund fehlender effektiver Therapieoptionen gibt es zahlreiche experimentelle Ansätze für Genthera-

pien mitochondrialer Erkrankungen, die derzeit aber noch nicht klinisch relevant sind. Hierbei werden verschiedene Strategien verfolgt [2]:

- Expression mitochondrial kodierter Proteine oder mitochondrialer tRNA-Moleküle über den Zellkern und Import des Genprodukts in die Mitochondrien (allotope Expression);
- Manipulation des mitochondrialen Genoms zur Veränderung des Heteroplasmiegrades zugunsten von Wildtyp-mtDNA („gene shifting“), z. B. noninvasiv durch körperliches Training, durch Anwendung ketonkörperhaltiger Nährmedien in Zellkulturexperimenten (mtDNA-Deletionsmodelle) oder durch selektive Degradation mutierter mtDNA über mtDNA-mutationspezifische Restriktionsendonucleasen sowie
- Import von Wildtyp-mtDNA in die Mitochondrien (mitochondriale Transfektion).

Die Experimente zur mitochondrialen Transfektion sind durch Schwierigkeiten in der Überwindung der Zell- und mitochondrialen Doppelmembran gekennzeichnet, kürzlich wurde jedoch über experimentelle Erfolge in LHON-Modellen berichtet [10].

### Medikamente mit möglicher mitochondrialer toxischer oder klinisch unerwünschter Wirkung

Die folgende Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Bei zahlreichen Substanzen kann theoretisch eine Inhibition der Atmungskette oder anderweitige schädliche Wirkung auf den mitochondrialen Stoffwechsel ausgelöst werden. Klinische Studien mit dieser Fragestellung liegen nicht vor, meist handelt es sich um Empfehlungen auf der Grundlage experimenteller Daten oder von Einzelfallberichten unerwünschter Nebenwirkungen.

Vorsicht ist z. B. geboten mit Barbituraten, v. a. bei LHON oder Komplex-I-Mangel (mögliche Komplex-I-Inhibition); Antibiotika, die zu einer Hemmung der mitochondrialen Proteinbiosynthese führen, wie Linezolid (Gruppe

der Oxazolidinone), Aminoglykoside (Cave: Ototoxizität), Chloramphenicol, Tetracykline (hier wurde kürzlich auch über potenziell mitochondrienprotektive Effekte berichtet, [8]); Ringer-Laktat-Infusionen (Laktatazidose); Biguanide (Laktatazidose); Valproat (Lebertoxizität, Inhibition der  $\beta$ -Oxidation, sekundäre L-Carnitin-Defizienz); verschiedene antiretrovirale Medikamente wie nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; Propofol (Inhibition der  $\beta$ -Oxidation und Atmungskette); generell potenziell myotoxische Substanzen wie Statine.

### Aktuelle klinische Studien

Einen Überblick über derzeit laufende klinische Studien bei mitochondrialen Erkrankungen gibt die Webseite <http://clinicaltrials.gov>.

### Fazit für die Praxis

- **Trotz der Fortschritte im Verständnis pathogenetischer Grundlagen mitochondrialer Erkrankungen sind die Therapiemöglichkeiten derzeit überwiegend auf eine symptomatische Behandlung begrenzt und kurative Therapien stehen noch nicht zur Verfügung.**
- **Aktuell gibt es keine klare Evidenz für eine gesicherte Wirksamkeit der vielfältigen pharmakologischen Therapieansätze und diätetischen Modifikationen [9].**
- **Ausnahmen bilden möglicherweise die Supplementation metabolischer Defizienzen, zudem liegen Hinweise auf eine Wirksamkeit von Idebenon bei LHON vor.**
- **Die Datenlage hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien ist stark limitiert, was in der Heterogenität und Seltenheit einzelner Krankheitsbilder begründet liegt.**
- **Ideal wäre es, wenn sich zukünftige Studien auf homogene Patientenkollektive und wenige klinisch relevante Endpunkte konzentrierten [8, 9].**
- **Die Patientenregister haben sowohl für die Untersuchung des natürlichen Verlaufs der Erkrankungen als**

**auch für zukünftige Studien eine besondere Bedeutung.**

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. C. Kornblum**

Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn  
[cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de](mailto:cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de)

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML et al (2011) Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134(Pt 9):e188
2. DiMauro S, Mancuso M (2007) Mitochondrial diseases: therapeutic approaches. *Biosci Rep* 27(1–3):125–137
3. Gempel K, Topaloglu H, Talim B et al (2007) The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 130(Pt 8):2037–2044
4. Hirano M, Garone C, Quinzii CM (2012) CoQ(10) deficiencies and MNGIE: Two treatable mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta* 1820(5):625–631
5. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y et al (2006) Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 66(3):324–330
6. 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):2677–2686
7. Kornblum C, Bösch S, Deschauer M et al (2008) „Mitochondriale Erkrankungen“. In: Diener HC, Putzki N für die „Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarb. Aufl.; 5. überarb. Auflage 2012 in press. Thieme, Stuttgart, S 1–18 (DGN-Leitlinien online)
8. Mancuso M, Orsucci D, Filosto M et al (2012) Drugs and mitochondrial diseases: 40 queries and answers. *Expert Opin Pharmacother* 13(4):527–543
9. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM et al (2012) Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004426
10. Yu H, Koilkonda RD, Chou TH et al (2012) Gene delivery to mitochondria by targeting modified adeno-associated virus suppresses Leber's hereditary optic neuropathy in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(20):E1238–1247