

Stand der klinischen FA-Forschung mit Idebenone

Referat von Priv. Doz. Dr. Thomas Meier

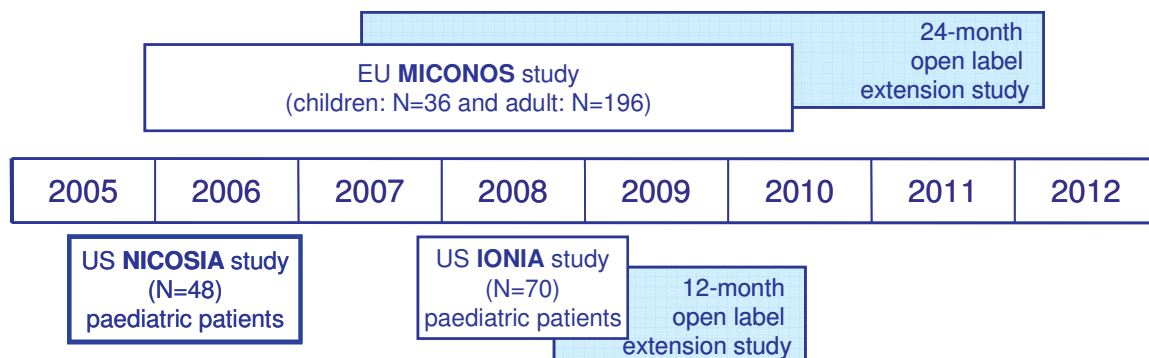
Zusammengefasst von Urs Wolfer

Vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Informationen zur Wirksamkeit von Idebenone für die Behandlung der FA, hat die FA-Kontaktgruppe Herrn Dr. Meier eingeladen, uns über die Fakten und die aktuelle Situation der klinischen FA-Forschung mit Idebenone zu berichten. Die nachfolgende Kurzfassung soll auch den Daheimgebliebenen ermöglichen, etwas mitzubekommen.

Idebenone erleichtert den Elektronentransport in die Mitochondrien und erhöht damit die zelluläre Energieproduktion, die bei FA-Patienten aufgrund der Mutation im *frataxin*-Gen gestört ist. Dieser positive Effekt auf die Energieproduktion ist besonders wichtig für Gewebe mit erhöhtem Energiebedarf, wie das Herz, die Muskulatur und das Nervensystem. Das Medikament kann damit wohl in erster Linie das Fortschreiten der Zell-Schädigung verlangsamen oder bestenfalls stoppen.

Mittels einer langen Reihe von Studien wurde versucht, die therapeutische Wirkung von Idebenone klinisch nachzuweisen. Erste Erfolge

verzeichnete Rustin im Jahr 1999 an einigen wenigen Patienten. Im Laufe der letzten Jahre hat Santhera insgesamt 3 Doppelblindstudien mit Plazebo-Kontrolle durchgeführt (NICOSIA, IONIA, MICONOS-Studien) sowie 2 offene Studien, in denen alle Patienten Idebenone erhielten (IONIA-E und MICONOS-E-Studien), die in Figur 1 zusammengefasst sind. Santhera begann 2005/6 in Zusammenarbeit mit den Forschungsinstituten der US-Regierung (National Institutes of Health - NIH) mit einer Studie an jugendlichen Patienten (NICOSIA-Studie). Diese zeigte eine mit steigender Dosierung zunehmende Wirkung auf die neurologischen Symptome, gemessen mit der 100 Punkte ICARS-Skala. In der NICOSIA-Studie verbesserten sich Patienten nach 6-monatiger Behandlungsdauer mit Idebenone im Schnitt um ca. 4 Punkte; Patienten auf Plazebo verschlechterten sich im Schnitt um 2 Punkte. Aufgrund dieser Ergebnisse aus der NICOSIA-Studie erhielt Santhera für das Medikament CATENA® (150 mg Tabletten) im Jahr 2008 die Zulassung in Kanada.



Figur 1: Übersicht über die von Santhera durchgeführten klinischen Studien mit Idebenone für FA

Spätere Studien ergaben dann widersprüchliche Resultate. Die IONIA-Studie an Kindern und Jugendlichen wurde in den USA durchgeführt. Wie schon vorher bei der NICOSIA-Studie verbesserten sich nach 6-monatiger Behandlung die Patienten, welche Idebenone erhalten hatten, um mehrere ICARS-Punkte. Jedoch verbesserten sich unerwarteter Weise auch die Patienten, welche Plazebo erhalten hatten, so dass der Unterschied zwischen der Idebenone- und Plazebo-Gruppe nicht mehr statistisch signifikant war.

Die in Europa durchgeführte MICONOS-Studie, die auch erwachsene Patienten mit völlig unterschiedlichem Betroffenheitsgrad umfasste, ergab ebenfalls keine statistisch nachweisbare Wirkung. Weitere Analysen zeigten dann, dass nicht alle Symptome gleichen Veränderungen unterworfen sind. Feinmotorische Fähigkeiten und die Sprechfunktion werden eher verbessert als die Gehfähigkeit, welche offensichtlich nicht verbessert wird.

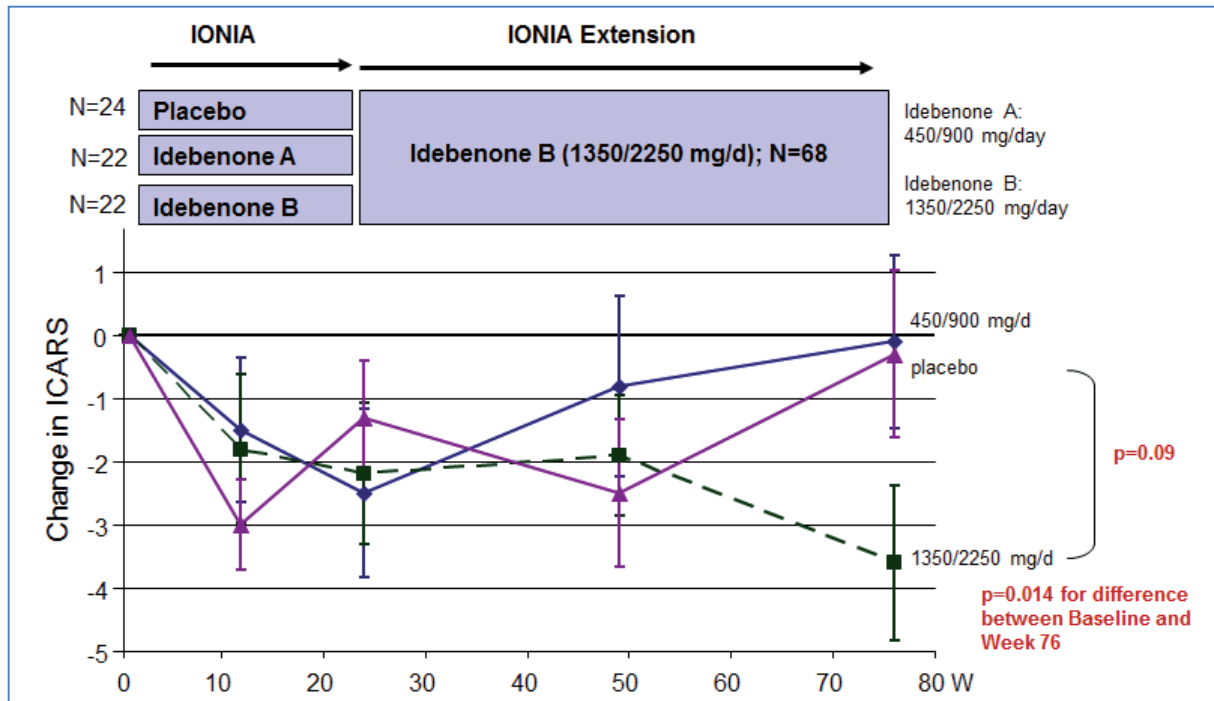
Eine kombinierte Analyse der IONIA-Studie zusammen mit der offenen Verlängerungsstudie zu IONIA (IONIA-E) zeigte eine deutliche Verbesserung im ICARS für Patienten, welche während der gesamten 18-monatigen Behandlungsperiode hoch dosiertes Idebenone erhielten (Figur 2). Patienten, die anfänglich Plazebo oder eine niedrige Dosis Idebenone erhielten und die hohe Dosis Idebenone nur während der 12-monatigen Erweiterungsstudie einnahmen, zeigten gegenüber der Erstuntersuchung keine Verschlechterung im ICARS. Jedoch waren die ICARS-Werte dieser Patienten schlechter als Patienten, die während der ganzen Zeit das hoch dosierte Idebenone einnahmen. Dazu muss natürlich gesagt werden, dass bei FA-Patienten schon keine Verschlechterung ein gutes Resultat ist. Figur 2 zeigt den

ICARS: Int. Cooperative Ataxia Rating Scale

Die 100 Punkte umfassende ICARS Skala bewertet 19 verschiedene Fähigkeiten, vom Gehvermögen über die Sprechfähigkeit zu sonstigen feinmotorischen Fähigkeiten. Diese Methode wurde gewählt, weil es keine Messmethoden gibt, welche für alle FA-Patienten mit unterschiedlichem Betroffenheitsgrad anwendbar sind. Bei FA-Patienten mit Herzwandverdickung kann deren Entwicklung messtechnisch relativ genau ermittelt werden. Die Messung ist jedoch aufwändig und es fehlt derzeit noch an eindeutigen Kriterien zur frühen Erfassung und Einteilung der Herzbeteiligung. Zudem haben bei weitem nicht alle FA-Patienten eine Herzwandverdickung.

Wie allen Betroffenen und Angehörigen bestens bekannt ist, variiert die Stärke der neurologischen Symptome je nach Stimmung, Stress und Müdigkeit. Das verfälscht die Messresultate mittels ICARS-Skala stark. Nach anfänglichem Stress bei den ersten Testterminen verfliegt dieser später. Hingegen nimmt die Ermüdung durch die Anreise mit der Zeit zu. Die Resultate der Tests sind also starken Störfaktoren ausgesetzt, welche die Erfassung einer „objektiven“ Veränderung stark erschweren und auch bei Studien berücksichtigt werden müssen.

Sprechfunktion und Feinmotorik verbesserten. Die Untersuchungen von Santhera belegen mittlerweile auch, dass die ICARS-Methode durch zu viele Störfaktoren beeinflusst ist. Mit der geringen Patientenzahl, welche alle eine unterschiedliche Vorgeschichte und Schweregrade der Betroffenheit haben, sind kaum aussagekräftige Resultate zu erzielen. Andere Messmethoden müssen gefunden werden, die vor allem die Aspekte der Feinmotorik und Sprechfunktion stärker gewichten. Ein derzeit von Santhera im Rahmen der MICONOS-



Figur 2: Veränderung in den ICARS Punkten für die drei Behandlungsgruppen der IONIA-Studie

Es bleibt also noch viel zu tun. Santhera teilt die Meinung vieler Patienten und Ärzte betreffend der positiven Wirkung von Idebenone bei FA und das Unternehmen wird weiterhin klinische Studien mit Idebenone bei FA Patienten durchführen, um die klinische Datenlage zu verbessern und im Erfolgsfall doch noch eine Zulassung zu erreichen.

Aufgrund der diffusen Resultate hat Swissmedic jedoch derzeit die provisorische Zulassung für Mnesis®, das Idebenone-Medikament von Takeda in der Schweiz, nicht mehr weiter verlängert, so dass die Kostenübernahme für neue Patienten nicht mehr automatisch sichergestellt ist (ab 01.07.2011). Bisherige Bezieherer sollten davon nicht betroffen sein und der behandelnde Arzt kann das Medikament auch weiterhin verschreiben.

Idebenone, Mnesis, Catena.....

Der Wirkstoff Idebenone wird in Medikamenten der Firmen Takeda und Santhera verwendet. Die Markennamen von Santhera sind Catena® und in Zukunft ggf. Sovrima®, derjenige von Takeda ist u.a. Mnesis®.

Beide Firmen verwenden denselben Wirkstoff, jedoch in unterschiedlichen Dosen pro Tablette (Catena®: 150 mg/Tablette; Mnesis®: 45 mg/Tablette). Die Kosten sind (bei gleicher Dosis) etwa gleich.

Nicht zu vergleichen und auch nicht zu empfehlen sind unbekannte Produkte (z.B. aus dem Internet), welche Idebenone enthalten. Deren Zusammensetzung und allfällige Zusatzstoffe sind nicht bekannt und werden auch nicht von offizieller Stelle geprüft. Das Risiko, etwas Schädigendes zu erhalten ist nicht unerheblich.