

LEBERSCHE HEREDITÄRE OPTIKUS-NEUROPATHIE LHON Die Erkrankung und neue Therapieansätze



Mitochondriale Erkrankung

Rolle der mitochondrialen Dysfunktion
bei Optikus-Neuropathien



Mitochondriale Erkrankungen in der Neurologie/Ophthalmologie

- **Ophthalmologisch (betrifft vorrangig das Auge)**
 - Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON)
 - Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)
- **Neurologisch (betrifft mehr als eine anatomische Struktur)**
 - Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)
 - Pearson-Syndrom
 - Friedreich-Ataxie
 - Leigh-Syndrom (LS)
 - Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und Schlaganfall-ähnliche Episoden (MELAS)
 - Myoklonische Epilepsie mit Ragged-red-Fasern (MERRF)
 - Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)
 - Neurogene Schwäche mit Ataxie und Retinopathia pigmentosa (NARP)

Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON)

- LHON ist eine mitochondriale Erkrankung, die zu progressivem und schwerem zentralen Sehverlust und Blindheit führen kann^{1,2}
- Seltene Krankheit¹
- Bei Männern häufiger als bei Frauen¹⁻⁵
- Tritt in der Regel im Alter von 15–35 Jahren auf⁶
- Innerhalb 1 Jahres erleiden > 90 % der Patienten Sehbehinderung in beiden Augen⁷
- Prävalenz beträgt ~ 1,9–3,2/100.000 in EU^{1*}
 - 10K–16K Menschen mit LHON in der EU



Normales Sehen



Sehvermögen mit LHON

* Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten insgesamt mit der Krankheit kann es schwierig sein, die Epidemiologie abzuschätzen.

LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie.

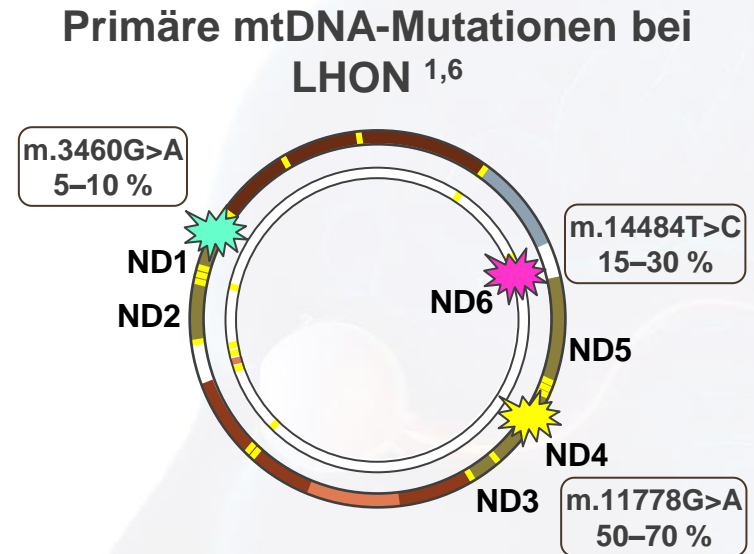
1. Mascialino B, et al. Eur J Ophthalmol. 2012; 22:461–5; 2. Sadun AA, et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9;

3. Raxone® EPAR, September 2015; 4. Sadun AA, et al. Curr Treat Options Neurol. 2011; 13:109–117; 5. Yu-Wai-Man P et al. J Med Genet. 2009; 46:145–8; 6. Fraser JA et al. Surv Ophthalmol. 2010; 55:199-334; 7. Meyerson C et al. Clin Ophthalmol. 2015; 9:1165–76;

Bild: <http://www.santhera.com/patients/lhon>.

Mutationen der mitochondrialen DNA bei LHON führen zu ausgeprägtem Sehverlust

- Etwa 90 % der von LHON betroffenen Patienten haben **1 von 3 primären mtDNA-Mutationen**^{1,2}
- Diese Mutationen verursachen mitochondriale Defekte, die zu einer **Dysfunktion der retinalen Ganglienzelle (RGZ)** führen, wodurch ein **ausgeprägter Visusverlust** verursacht wird²⁻⁵
- Zusätzliche Mutationen treten bei ~10 % der LHON-Patienten auf⁶



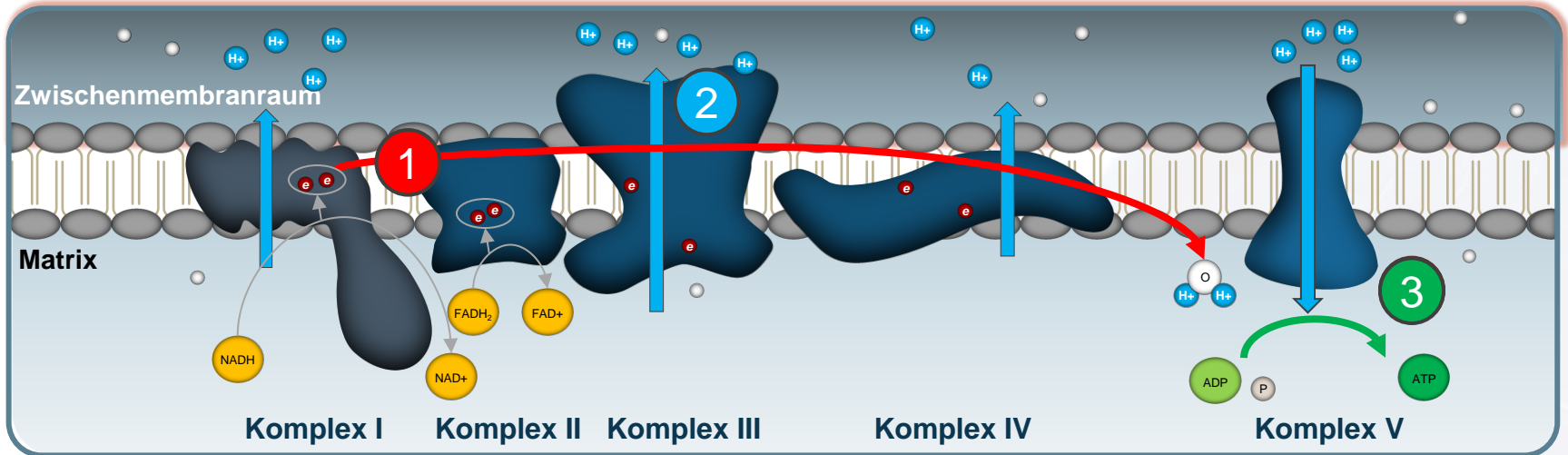
DNA: Desoxyribonukleinsäure; LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie; mtDNA: Mitochondriale Desoxyribonukleinsäure.

1. Mascialino B et al. Eur J Ophthalmol. 2012; 22:461–5; 2. Yu-Wai-Man P et al. Prog Retin Eye Res. 2011; 30:81–4.; 3. Yu-Wai-Man P et al. J Med Genet. 2009; 46:145–8; 4. Yu-Wai-Man P et al. Eye. 2014; 28:521–7; 5. Sadun AA et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9; 6.

Bild angepasst von Smeitink J et al. Nature Reviews Genetics. 2001; 2:342–52; 6. Maresca A et al. Mol Cell Neurosci. 2013; 55:62–76.

Rolle der Mitochondrien in der zellulären Energieproduktion

Die mitochondriale Elektronentransportkette und oxidative Phosphorylierung



- 1** **Hochenergie-Elektronen** aus dem Zitronensäure-Zyklus werden **an Komplex I und II** im Inneren der Mitochondrien **abgegeben** und bewegen sich dann entlang der Atmungskette
- 2** Die Energie, die während dieses Prozesses freigesetzt wird, wird verwendet, um Protonen von der Matrix aktiv zum Intermembranraum zu pumpen
- 3** Der resultierende Protonengradient in der inneren mitochondrialen Membran wird dann von der ATP-Synthase (Komplex V) verwendet, um **ATP aus ADP** und anorganischem Phosphat **zu synthetisieren**

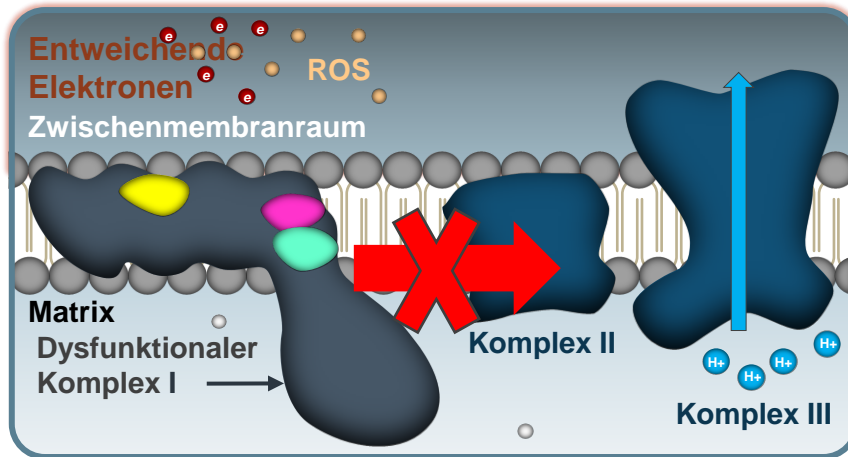
ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; e: Elektron; FAD+: Flavin-Adenin-Dinukleotid; FADH₂: Flavin-Adenin-Dinukleotid (Hydrochinonform); H⁺: Proton; NAD+: Nicotinamid-Adenindinucleotid (oxidiert); NADH: Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (reduziert); O: Sauerstoff; P: Phosphat.

Lodish H et al. Molecular Cell Biology. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000; Bild: Santhera Pharmaceuticals Ltd.

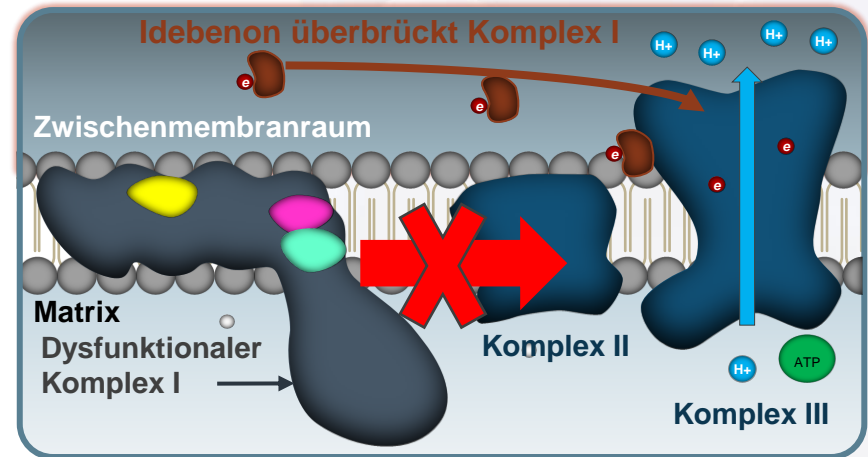
Idebenon stellt die mitochondriale Funktion in retinalen Ganglienzellen wieder her

- Idebenon spricht die eingeschränkte mitochondriale Funktion auf zwei Arten an:
 - Es umgeht den **dysfunktionalen Komplex I** der mitochondrialen Atmungskette, wodurch die zelluläre ATP-Bildung wiederhergestellt wird^{1,2}
 - Idebenon ist ein starkes Antioxidans und reduziert die ROS-Aktivität¹⁻³
- Daher kann Idebenon lebensfähige, aber inaktive RGZ reaktivieren, wodurch eine **Wiederherstellung der Sehkraft** bei Patienten mit Sehverminderung gefördert wird²

Durch eine Störung der Elektronentransportkette wird die Anzahl der in den Zwischenraum gepumpten Protonen verringert



Idebenon fungiert als Elektronen-Shuttle und reaktiviert Protonenpumpen und die ATP-Produktion



● m.3460G > A ND1
 ● m.11778G > A ND4
 ● m.14484T > C ND6

ATP: Adenosintriphosphat; DNA: Desoxyribonukleinsäure; e: Elektron; H+: Proton;

RGZ : Retinale Ganglienzelle; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies.

1. Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2016; 76:805–13; 2. Haefeli RH et al. PLoS One. 2011; 6:e17963;

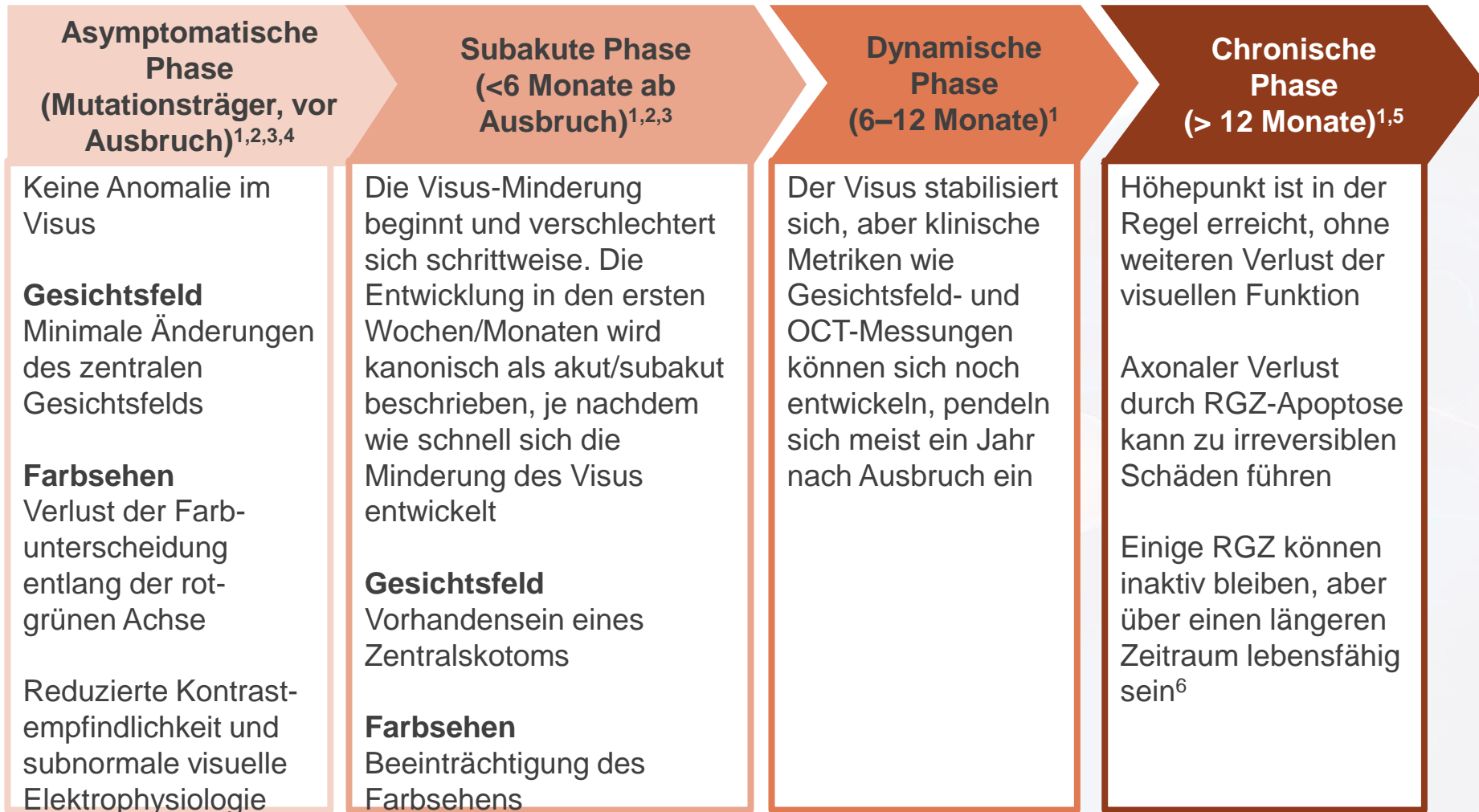
3. Gueven N and Faldu D. Expert Opin Orphan Drugs. 2013; 1:331–9; Image: Santhera Pharmaceuticals Ltd.

Lebersche **H**ereditäre **O**ptikus- **N**europathie

Klinik und Diagnose



Der klinische Verlauf von LHON erstreckt sich über vier Stadien

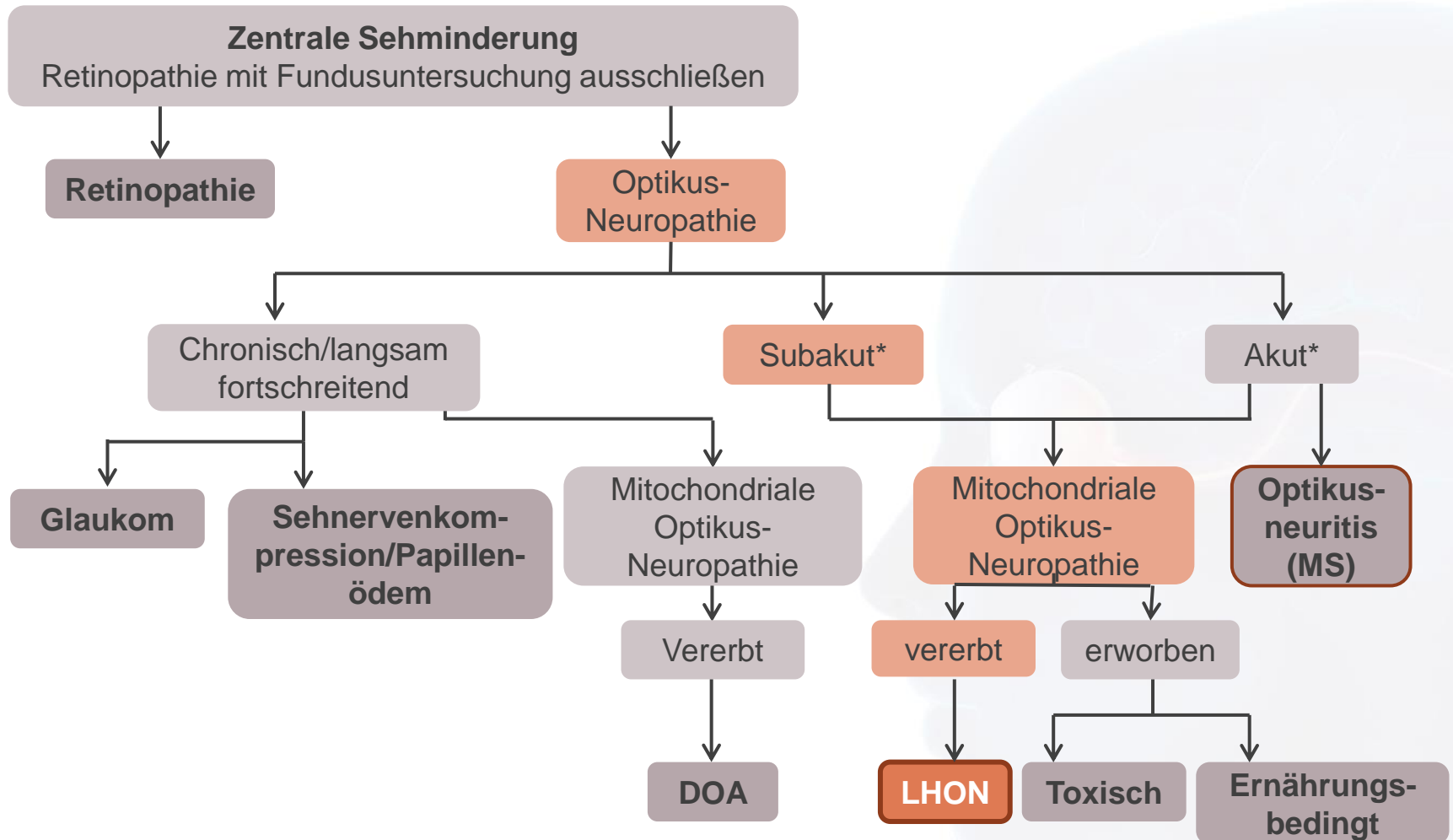


LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie; OCT: Optische Kohärenztomographie; RGZ: Retinale Ganglienzelle; RNFL: Retinale Nervenfaserschicht; VA: Sehschärfe.

1. Carelli V et al. Acta Ophthalmologica. 2016; 94:S256; 2. Yu-Wai-Man P et al. Prog Retin Eye Res. 2011; 30:81–114;
3. Yu-Wai-Man P et al. J Med Genet. 2009; 46: 145–8; 4. Newman NJ et al. Am J Ophthalmol. 2006; 141:1061-7;
5. Gueven N. Biol Med. 2014; 1:1–6; 6. Howell N. Vision Res. 1998; 38:1495-1504.

Die Differentialdiagnosen zu LHON

Nach Ausschluss retinaler Ursachen für die Sehminderung ist die häufigste vermutete Fehldiagnose MS



*Die Entwicklung von LHON in den ersten Wochen/Monaten wird kanonisch als akut/subakute beschrieben, je nachdem, wie schnell sich der Verlust der Visusminderung entwickelt. 2 DOA: Dominante optische Atrophie; LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie; MS: Multiple Sklerose.

1. Sadun AA et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9; 2. Carelli V et al. Acta Ophthalmologica. 2016; 94:S256.

Verzögerung der Diagnose

- **Verzögerungen bei der Diagnose** von LHON¹
 - Bei 20–40 % der Patienten weist die Netzhaut keine typischen LHON-Merkmale auf^{2*}
 - Patienten werden evtl. an eine Vielzahl von Spezialisten überwiesen, bevor LHON vermutet wird¹

Keine visuelle Besserung, vor allem nach Steroid-Therapie, sowie die Beteiligung des zweiten Auges erfordern weitere Untersuchungen¹

Ophthalmologen erkennen möglicherweise keine Anomalien bei der Augenuntersuchung mit Ausnahme von Hinweisen auf eine schlechte Sehnervenfunktion^{1†}

Überweisung an Spezialisten für Neuro-Ophthalmologie und Neurologie¹

Klinisch Verdacht auf LHON¹

Diagnose per genetischer Analyse bestätigen³

* Wie Mikroangiopathie und Pseudoödem

† Anzeichen einer Sehnervdysfunktion können eine Verschlechterung von Farbwahrnehmung und Kontrast/Empfindlichkeit einschließen.

LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie.

1. Sadun AA et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9; 2. Yu-Wai-Man P et al. Eye. 2014; 28:521–37;

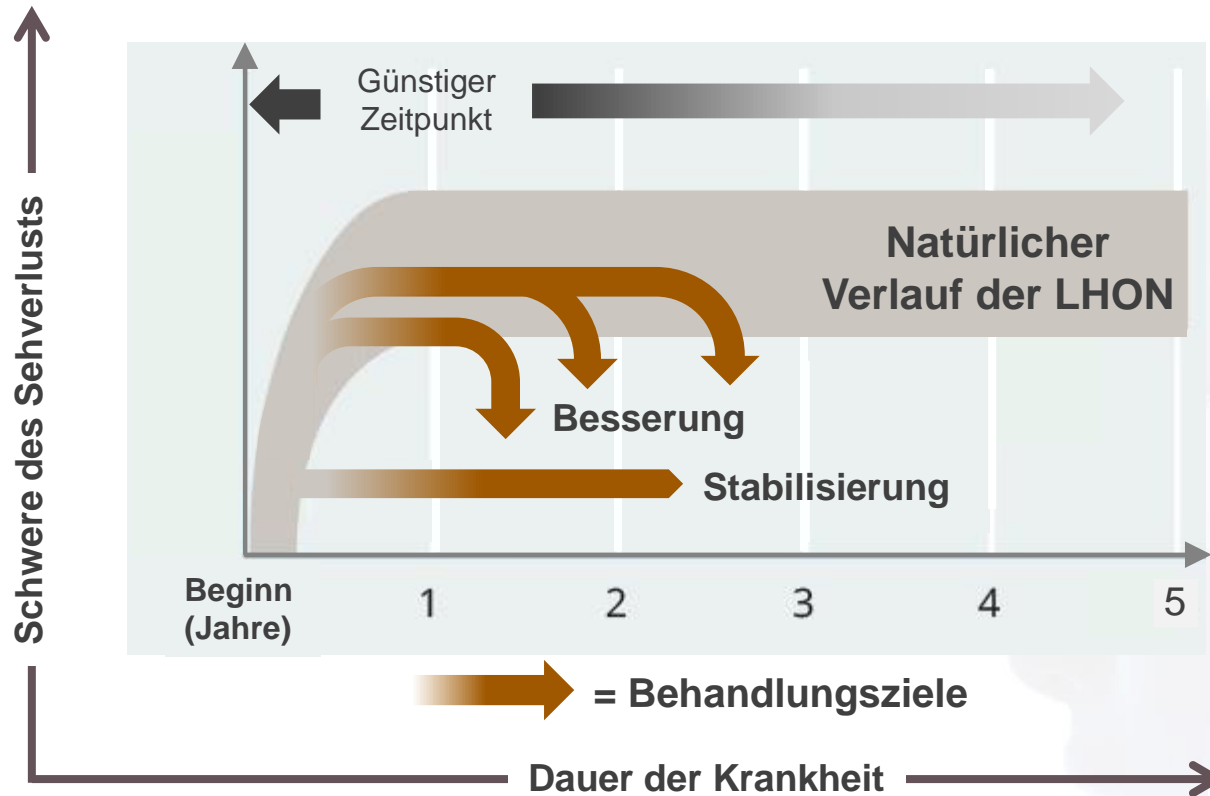
3. Yu-Wai-Man P & Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy in GeneReviews®. 2016.

Lebersche **H**ereditäre **O**ptikus- **N**europathie

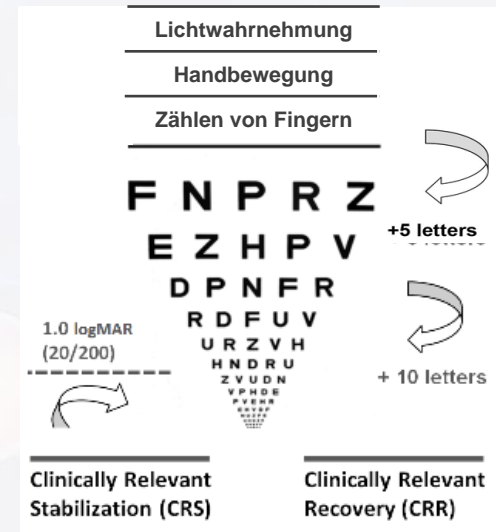
Natürlicher Verlauf und
therapeutische Ziele



Therapeutische Ziele bei LHON: Prävention und Besserung von Sehverlust



ETDRS-Diagramm



Die Erreichung dieser Behandlungsziele wurde in der RHODOS-Studie nachgewiesen

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studie zur frühzeitigen Behandlung diabetischer Retinopathie); LHON: Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels.

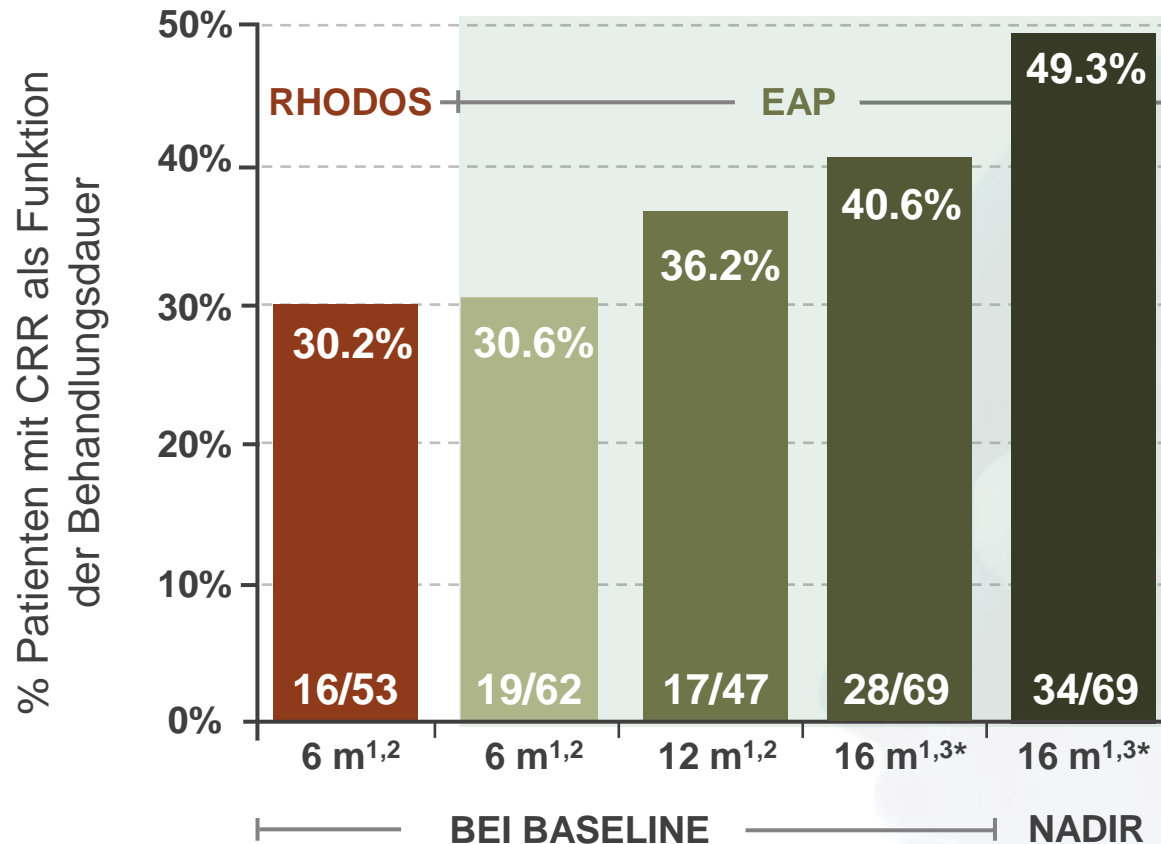
1. Hasham S et al. Poster presentation, ARVO. 2016. Seattle, USA; 2. Klopstock T et al. Brain. 2011; 134:2677–86.

Therapeutischer Nutzen von Idebenon bei LHON



Bis zu 50 % der mit Idebenon behandelten Patienten zeigten eine CRR bei längerer Behandlung

EAP



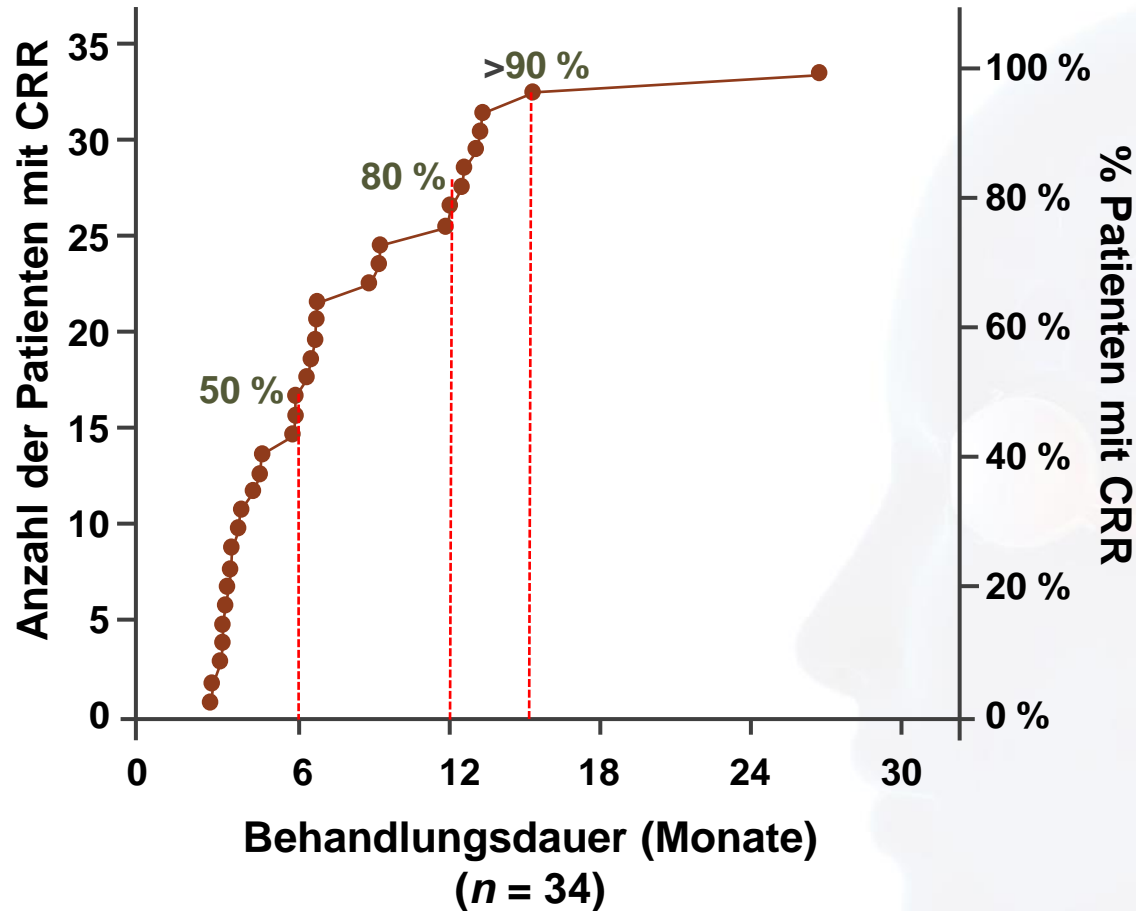
* Die mittlere Behandlungsdauer bei der letzten verfügbaren Beurteilung.

CRR: Klinisch relevante Verbesserung (VA-Verbesserung von off-chart auf mindestens 5 Buchstaben on-chart oder On-Chart-Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben); EAP: Programm für erweiterten Zugang; RHODOS: Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study; VA: Sehschärfe.

1. Hasham S et al. Poster presentation, ARVO. 2016. Seattle, USA; 2. Raxone® SmPC, September 2015; 3. Raxone® EPAR, September 2015.

Im EAP trat bei > 90 % der Idebenon -Responder innerhalb von 15 Monaten eine CRR auf

EAP



CRR: Klinisch relevante Visus-Verbesserung von off-chart auf mindestens 5 Buchstaben on-chart oder on-Chart-Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben);

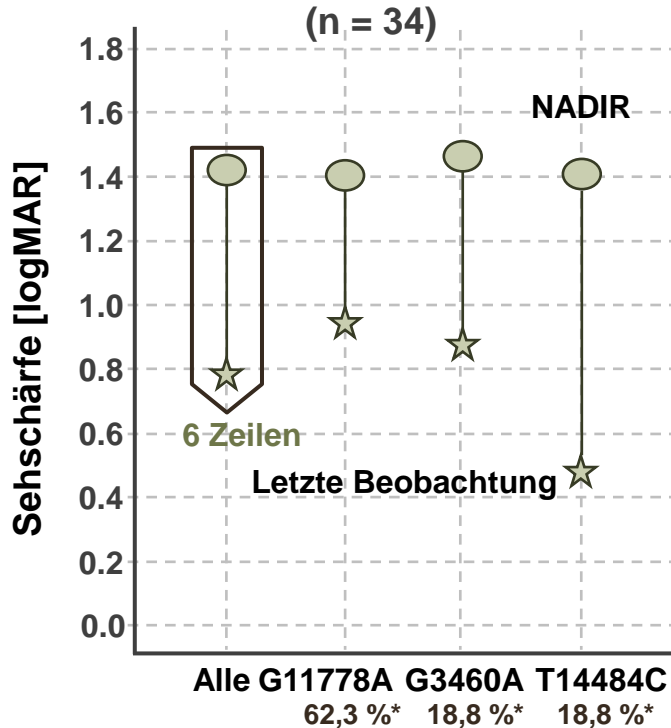
EAP: Programm für erweiterten Zugang.

Hinterlegte Daten 3, Santhera Pharmaceuticals Ltd, 2015.

Patienten, die mit Idebenon behandelt wurden, erzielten im EAP durchschnittlich sechs Zeilen

EAP

Durchschnittlicher Visus am Nadir und letzter Beobachtung bei Patienten mit CRR (n = 34)



~ 6 Zeilen
(32 Buchstaben)

ETDRS- Sehprobentafel aus reduzierter Distanz von 1 m (oberste Zeile = logMAR 1,6)

n = 34/69 Responder mit CRR bei der letzten Beurteilung.

Bei Patienten mit Verbesserung in beiden Augen wird das Auge mit der günstigsten Verbesserung erfasst.

* Prozentsatz der Patienten in der EAP-Wirksamkeitspopulation (n = 69), die diese Mutation tragen.

CRR: Klinisch relevante Verbesserung (Visus-Verbesserung von off-chart auf mindestens 5 Buchstaben on-chart oder on-Chart-Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben) EAP: Programm für erweiterten Zugang; logMAR : Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; VA: Sehschärfe

1. Hasham S et al. Poster presentation, ARVO. 2016. Seattle, USA.; 2. Hinterlegte Daten 2, Santhera Pharmaceuticals Ltd, 2015.

Das Ausmaß der CRR erhöhte sich mit der Behandlungsdauer im EAP

EAP

- Die durchschnittliche Verbesserung in allen Responder-Augen betrug ca. 6 Zeilen^{1,2}

Durchschnittliche Verbesserung (ab Tiefpunkt) für alle Augen mit CRR	N	Buchstaben	LogMAR
Bei letzter Beobachtung (durchschnittlich 16,6 M)	55	32	-0,64

- Die Verbesserung der CRR auf 9 Zeilen bei fortgesetzter Behandlung wird in einer Teilmenge der früh reagierenden Augen beobachtet³

Durchschnittliche Erholung (ab Tiefpunkt) für Augen mit CRR nach 6 Monaten	N	Buchstaben	LogMAR
Bei 6-Monats-Besuch	15	23	-0,7
Bei 12-Monats-Besuch	15	31	-0,62
Bei letzter Beobachtung (durchschnittlich 21 M)	15	46	-0,93

CRR: Klinisch relevante Verbesserung (VA-Verbesserung von off-chart auf mindestens 5 Buchstaben on-chart oder On-Chart-Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben); EAP: Programm für erweiterten Zugang; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; VA: Sehschärfe.

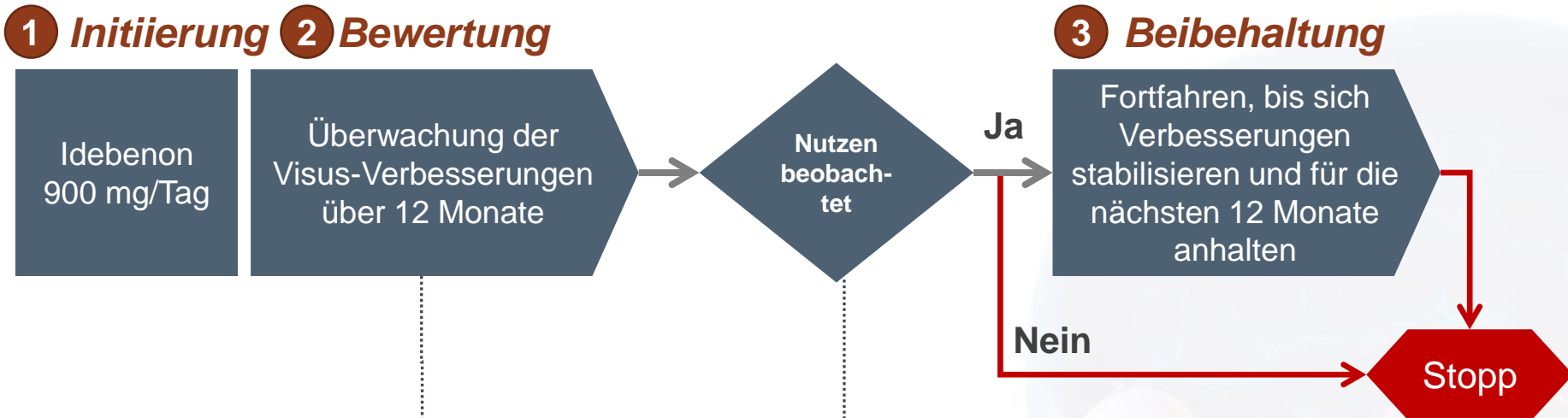
1. Hinterlegte Daten 2, Santhera Pharmaceuticals Ltd, 2015; 2. Hinterlegte Daten 3, Santhera Pharmaceuticals Ltd, 2015;

3. Hasham S et al. Poster presentation, ARVO. 2016. Seattle, USA.

Zusammenfassung der Idebenon -Wirksamkeit: Nachweis des Nutzens bei LHON

- RHODOS und EAP zeigten, dass mit Idebenon zwei wichtige Behandlungsziele erreicht werden können:
 - Förderung einer **klinisch relevanten Verbesserung (CRR)** des Visus
 - **1 von 3 Patienten**, die bis zu 5 Jahre nach Ausbruch der Symptome behandelt wurden, erreichten eine CRR gegenüber der Baseline
 - Mit fortgesetzter Behandlung im EAP erzielte ein höherer Anteil der Patienten eine CRR, dies betraf nahezu **1 von 2 Patienten (49,3 %)**, zum Zeitpunkt 16 Monate ab dem Nadir im Visus.
 - Darüber hinaus deuten Daten aus dem EAP darauf hin, dass sich der Umfang der Verbesserung mit längerer Behandlungsdauer erhöht
 - Ergebnisse in einer **klinisch relevanten Stabilisierung (CRS)** Visus bei Patienten mit gutem Rest-Visus zu Beginn der Behandlung
 - **1 von 2 Patienten** mit guter Restsicht auf mindestens einem Auge zeigte ein CRS, wodurch eine Blindheit im Sinne des Gesetzes verhindert wurde

Ein einfacher 3-stufiger Algorithmus



Bewertung nach klinischem Standardverfahren:

- Sehschärfe, Gesichtsfeld, OCT und Farbwahrnehmung sollten beurteilt werden^{1,2}
- Die Überwachung könnte in Intervallen von 3 bis 6 Monaten erfolgen¹
- Bei einigen Patienten kann sich die Sehschärfe zunächst auf den Nadir verschlechtern, bevor sie sich verbessert
- Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten³
- Daten aus dem Programm für erweiterten Zugang zeigen höhere Erholungsraten mit längerer Behandlungsdauer^{3,4}

Klinisch relevanter Nutzen bezieht sich auf jeden der folgenden Punkte:

- Klinisch relevante Verbesserung: Verbesserung ab dem Nadir um mindestens 10 Buchstaben ($\geq \log\text{MAR } 0,2$) auf dem ETDRS-Diagramm ODER Verbesserung von off-chart zu on-chart durch Lesen von mindestens 5 Buchstaben auf dem ETDRS-Diagramm^{1,4}
- Klinisch relevante Stabilisierung: Stabilisierung des guten Restvisus bei $< 1,0 \log\text{MAR}$ entsprechend 20/200⁴
- Verbesserungen bei anderen klinischen Parametern wie Gesichtsfeld¹
- Stabiler Zustand über 12 Monate bezieht sich auf klinisch unveränderte Sehschärfe innerhalb eines 10-Buchstaben-Bereichs auf der ETDRS-Sehprobentafel

logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels;
OCT: Optische Kohärenztomographie; VA: Sehschärfe.

1. Carelli V *et al. Acta Ophthalmologica*. 2016; 94:S256; 2. Ventura DF *et al. Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48:2362-70;

3. Raxone® SmPC, September 2015; 4. Hasham S *et al. Poster presentation, ARVO*. 2016. Seattle, USA.

Conclusio

- Idebenon ist das erste Arzneimittel, das zur Behandlung von LHON zugelassen ist
- Nachweise aus klinischen Studien und realen Daten zeigen, dass es die Verbesserung und/oder Stabilisierung der visuellen Funktion fördern kann
- Idebenon wird von Patienten mit LHON im Allgemeinen gut vertragen
- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Idebenon sind Erkältung, Nasopharyngitis, leichter bis mäßiger Durchfall (erfordert in der Regel keinen Abbruch der Behandlung), Rückenschmerzen



DANKE