

Idebenonebehandeling bij Friedreich-ataxie

T R E F W O O R D E N

FRIEDREICH-ATAXIE, CARDIOMYOPATHIE, ANTIOXIDANTEN, IDEBENONE.

door M.M. Bos, J. Timmermans en H.P.H. Kremer

Samenvatting

De waarschijnlijke oorzaak van Friedreich-ataxie is een mitochondrieel defect met als gevolg een verlaagde energieproductie. Door deze verlaagde energieproductie ontstaan zowel neurologische als niet-neurologische verschijnselen zoals een hypertrofische cardiomyopathie. Dit is de meest ernstige complicatie van Friedreich-ataxie.

De laatste jaren is er een aantal onderzoeken gepubliceerd naar de werking van idebenone, een antioxidant, in relatie met Friedreich-ataxie. Uit deze studies blijkt dat er geen effect aantoonbaar is van idebenone op de neurologische verschijnselen, maar wel een significant effect op de dikte van de cardiale ventrikelwand. Bij patiënten met een cardiomyopathie en Friedreich-ataxie lijkt het dan ook aan te raden om te behandelen met idebenone. Er dienen wel nog studies met een langere follow-up verricht te worden om het effect op neurologische verschijnselen beter te kunnen beoordelen.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(4):183-187)

Inleiding

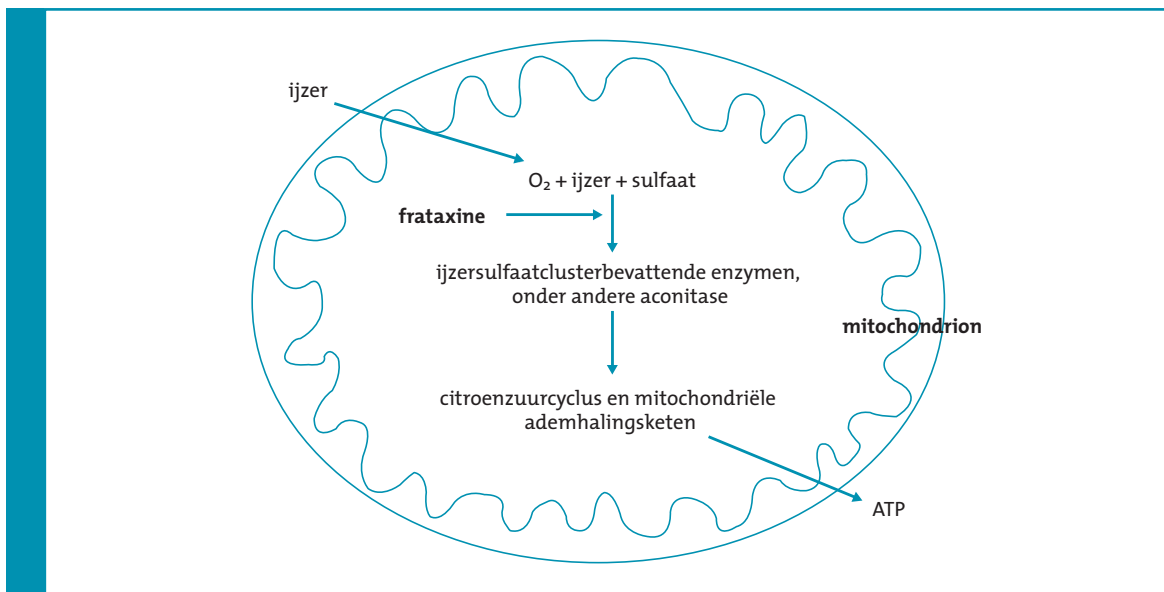
Friedreich-ataxie (FA) is waarschijnlijk de meest voorkomende vorm van recessieve ataxie. De geschatte prevalentie is 2:100.000, wat voor Nederland betekent dat er ongeveer 300 patiënten zijn. Voor de komst van DNA-diagnostiek werd de diagnose gesteld op basis van strikte klinische criteria die in eerste instantie nodig waren voor wetenschappelijk onderzoek.¹ Zo moest er sprake zijn van een langzaam progressieve ataxie, dysartrie, gnostische sensibiliteitsstoornissen, areflexie en krachtsverlies van de onderste ledematen. De verschijnselen moesten voor de puberteit debuten. Naast deze afwijkingen

werden afwijkende voetzoolreflexen, pes cavus, scoliose, opticusatrofie, nystagmus, paresthesieën, tremor, vertigo en een verlaagd IQ toegestaan. Harding heeft in 1981 deze criteria iets versoepeld maar niet veel.² Een belangrijke en potentieel dodelijke complicatie werd van het begin af aan herkend: de hypertrofische cardiomyopathie.

Bij de hypertrofische cardiomyopathie treedt een progressieve verdikking van de linker ventrikelwand op waardoor de inhoud van de linkerventrikel afneemt. Hierdoor ontstaat er een uitstroomelemmering met als gevolg onder andere syncope, hart-ritmestoornissen of plotselinge hartdood. Cardiomyopathie is in klinische series bij ongeveer 40% van de FA-patiënten beschreven.³ Bij gericht echografisch onderzoek van het hart blijkt echter dat bij vrijwel alle patiënten in de loop van de ziekte een hypertrofische cardiomyopathie voorkomt.^{4,5} Deze hartafwijking is de belangrijkste doodsoorzaak.

Sinds de ontdekking van het gen en de daarin voorkomende mutatie, die verantwoordelijk is voor de ziekte, blijkt dat het fenotype van FA veel gevarieerder is dan aanvankelijk werd aangenomen.^{6,7} Ook patiënten met een debuut op oudere leeftijd of met aanwezige reflexen van de benen bleken de pathognomonische mutatie te hebben.

Het Friedreich-gen is gelegen op chromosoom 9 en codeert voor het eiwit frataxine. De verantwoordelijke mutatie is een verlengde GAA-trinucleotiderepeat in het eerste intron. Deze mutatie leidt tot een verminderde transcriptie van het gen. Een klassieke 'loss of function' mutatie. Het genproduct, frataxine, is een mitochondrieel eiwit dat gelokaliseerd is in het mitochondriële cytoplasma en in de binnenmembranen van mitochondriën.⁸ De precieze werking is niet bekend maar het eiwit speelt waarschijnlijk een grote rol in de regulatie van het mitochondriële ijzertransport. Bij deficiëntie van het genproduct wordt ijzer in het mitochondrion gestapeld. Door deze ijzerstapeling ontstaat er waarschijnlijk een overproductie van toxische vrije radicalen, oxidatieve celbeschadiging en secundair aan dit alles een deficiëntie van mitochondriële ijzersulfaatclusterbevattende enzymen, die zeer gevoelig zijn voor vrije zuurstofradicalen. Deze enzymen zijn bouwstenen van onder andere aconitase, een enzym dat



Figuur 1. Schematische werking van frataxine in het mitochondrion.

nauw betrokken is bij de citroenzuurcyclus en de mitochondriële ademhalingsketen. Door de beschadiging van de ijzersulfaatclusterbevattende enzymen ontstaat er een tekort aan het aconitase (zie *Figuur 1, en 2* op pagina 185). Dit resulteert in een inadequate ATP-productie en versnelde vermoeidheid en afbraak van met name spierweefsel.⁹ Bij FA-patiënten is in endomyocardspiercellen en skeletspieren een verlaagde concentratie aconitase aangetoond.¹⁰ Hoewel de exacte details van de pathofysiologie van frataxinedeficiëntie niet onomstreden zijn, is het concept van een verlaagde energieproductie door mitochondriële dysfunctie wel algemeen aanvaard.¹¹

Ook de progressieve hypertrofische cardiomyopathie wordt veroorzaakt door de mitochondriële dysfunctie. De vraag rijst nu of er een therapie mogelijk is tegen de hartkwaal en of deze dan ook werkzaam is tegen de neurologische verschijnselen van FA.

Idebenone

Aangezien FA-patiënten waarschijnlijk een verhoogde gevoeligheid hebben voor oxidatieve stress door een insufficiënte ATP-productie in skelet- en hartspieren, is het idee ontstaan dat antioxidanten beschermend kunnen werken.¹² Bekende voorbeelden van antioxidanten zijn vitamine E, co-enzym Q10 en zijn synthetische korteketenanaloog idebenone. De laatste jaren zijn er veel onderzoeken verricht naar de werking van idebenone. In dit artikel worden

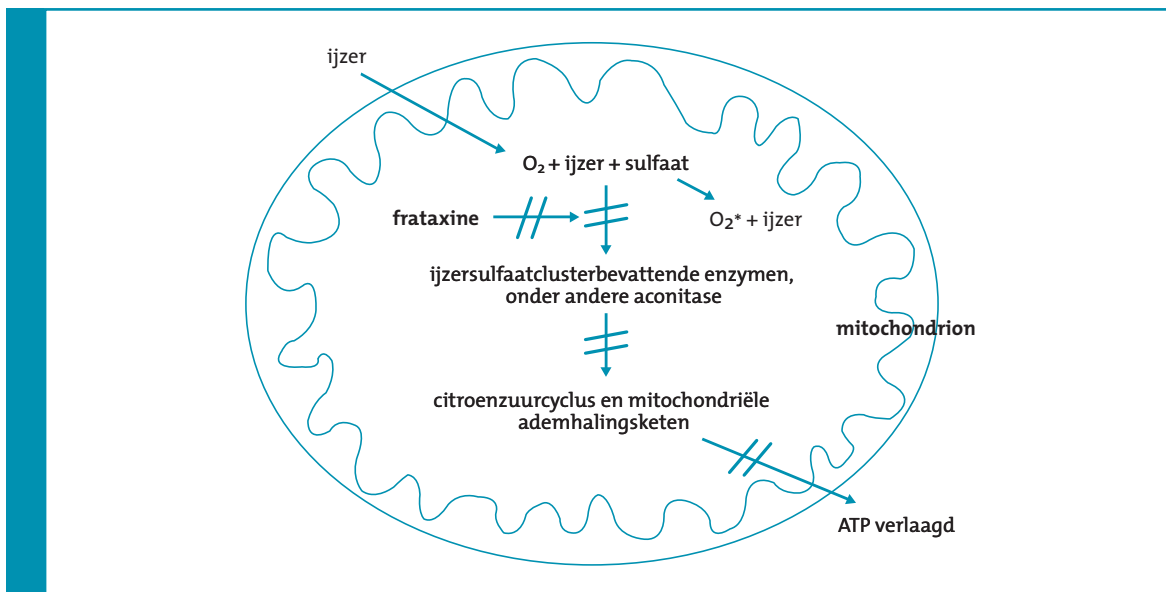
deze resultaten besproken. Goed opgezette onderzoeken naar de resultaten van behandeling met co-enzym Q10 of vitamine E ontbreken. Daarom worden deze in de bespreking buiten beschouwing gelaten.

Idebenone is een korteketenbenzoquinone.¹³ In zowel *in vivo* als *in vitro* modellen verbetert idebenone de complex-II-activiteit in de ademhalingsketen met als gevolg een verhoogde ATP-productie. Er zijn geen bijwerkingen beschreven van idebenone.¹⁴

Onderzoeksresultaten

In 1999 is er voor het eerst onderzoek verricht naar het effect van idebenone op de cardiomyopathie bij FA-patiënten. Rustin *et al.* onderzochten 3 patiënten met genetisch bewezen FA. De patiënten werden 4 tot 9 maanden behandeld met idebenone (5mg/kg/dag in 3 doses). Echografisch werd de hartspierdikte en -functie gemeten. Daarnaast werden er biopten uit de hartspier genomen voor biochemisch onderzoek naar de mitochondriële functie en enzymfunctie van de hartspiercellen. Na 4-9 maanden bleek er een significante afname te zijn in septumdikte (30% afname), linker ventrikelwanddikte (13% afname) en in linker ventrikelmassa-index (26%). Neurologisch was er echter geen verbetering opgetreden.¹⁵

Vervolgens werd een grotere, prospectieve, openlabelstudie verricht waarbij 38 patiënten gedurende een



Figuur 2. Schematische weergave van de gevolgen van frataxinedeficiëntie.

half jaar werden behandeld met idebenone (5 mg/kg/dag) en vervolgd. In deze patiëntengroep werden 4 patiënten naast de idebenone ook behandeld met een ACE-remmer en 2 patiënten kregen een bètablokker. Tijdens de duur van het onderzoek werd deze medicatie niet aangepast. Er bleek een 20% vermindering van de linker ventrikelwanddikte te zijn bij de helft van de onderzoekspopulatie. Bij de overige patiënten trad een stabilisatie van de cardiale hypertrofie op. De reductie in wanddikte trad reeds na 6 maanden op.¹⁶

Recent werd een tweede onderzoek gepubliceerd naar de effecten van idebenone op de verschijnselen van FA. Buyse *et al.* onderzochten 8 patiënten met een genetisch aangetoonde FA en een bewezen cardiomyopathie. Alle patiënten werden oraal behandeld met idebenone (5 mg/kg/dag, in 3 doses) gedurende 1 jaar. Na dit jaar bleek er een afname in linker ventrikelmassa-index te zijn van 20% bij 6 van de 8 patiënten. Het is niet bekend of de patiënten cardiale medicatie, zoals ACE-remmers of bètablokkers, gebruikten tijdens de studie. Er kon geen effect op de ernst van de ataxie worden vastgesteld. Dit is mogelijk gerelateerd aan het feit dat idebenone minder goed de bloed-hersenbarrière passeert dan dat het doordringt in de hartspier.¹⁷

Vanwege deze bemoedigende resultaten verrichtten Mariotti *et al.* een gerandomiseerde, placebocontroleerde dubbelblinde trial naar de effecten van idebenone bij 28 FA-patiënten met een cardio-

myopathie. De patiënten kregen ofwel idebenone (5mg/kg/dag) ofwel een placebo. Drie patiënten gebruikten bij inclusie cardiale medicatie, namelijk een bètablokker, amiodaron of isosorbidedinitraat. Bij herhaalde controles werden zowel een echo van het hart gemaakt als een neurologisch onderzoek verricht. Na 6 maanden werd een gemiddelde afname in septumdikte gevonden van 4,3% in de idebenonegroep tegen een toename van 3,2% van de septumdikte in de placebogroep ($p=0,05$). Na 12 maanden was de septumdikte nog meer afgenomen, tot 4,6% in de idebenonegroep, tegen een toename in septumdikte van 5,5% in de placebogroep ($p=0,004$). Na 12 maanden was de linker ventrikelmassa in de idebenonegroep afgenomen met 5,6% en in de placebogroep met 10,7% toegenomen ($p=0,01$). In totaal werden 14 patiënten behandeld met een placebo. In deze groep nam gedurende het onderzoek bij 11 patiënten de septumdikte toe en bij 3 personen werd een afname van de septumdikte gemeten. In de idebenonegroep nam van 4 patiënten de septumdikte toe en bij 10 patiënten nam de dikte af. Er werden geen verschillen gevonden in de ejectiefractie tussen beide groepen. Het is niet bekend of er wel kleine maar niet-significante verschillen gevonden werden tussen de ejectiefracties van beide groepen. Opnieuw werden er geen verbeteringen in neurologische verschijnselen waargenomen. Ook nu werden geen absolute getallen en uitkomsten in de studie genoemd zodat niet duidelijk is of er wel kleine, niet-significante verschillen gevonden werden.¹⁸

- 1 Bij alle patiënten met een Friedreich-ataxie dient regelmatig follow-up plaats te vinden met behulp van echocardiografie en een inspanningstest.
- 2 Bij FA-patiënten en een hypertrofische cardiomyopathie of een cardiale inspanningstolerantie starten met idebenone 5 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses.
- 3 Bij FA-patiënten zonder cardiale problemen is er geen reden tot het starten van idebenone.

Behandeladvies

Bovenstaande studies suggereren dat idebenone een positief effect op de dikte van de linker ventrikelwand heeft en dus op de hypertrofische cardiomyopathie. Klinisch lijkt er echter geen duidelijk verschil in hartfunctie. Met name de ejectiefractie lijkt niet te veranderen. Er wordt geen melding gemaakt in de studies of er wel kleine, niet-significante verschillen gevonden werden. Uiteraard zijn deze studies niet voldoende om uitspraken op te baseren aangaande de effecten van de behandeling op lange termijn, bijvoorbeeld modificatie van mortaliteit. Daarnaast was er geen effect zichtbaar op de neurologische verschijnselen. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd.

Moeten FA-patiënten nu behandeld worden met idebenone? Tot nu toe is er in ieder geval geen argument gevonden om FA-patiënten zonder cardiomyopathie het middel te gaan voorschrijven. Neurologisch is er immers nooit een klinisch waarneembare verbetering gevonden. Maar omdat FA een zeer langzaam progressieve ziekte is, is het mogelijk dat de follow-up in de studies, die maximaal 1 jaar geweest is, te kort is geweest om een effect te onderscheiden. Voor de cardiomyopathie ligt een en ander iets complexer. Na een periode van 1 jaar is er weliswaar significante afname in linker ventrikelwanddikte gemeten maar geen verandering in ejectiefractie. Onduidelijk is of deze afname van ventrikelwanddikte tot klinische consequenties leidt. Langetermijnfollow-up alsmede het uiteindelijke effect van idebenone op mortaliteit en belastbaarheid zijn niet onderzocht. Een vergelijking van de effecten van idebenone versus die van bètablokkers en ACE-remmers is nooit gemaakt. Omdat de aandoening zo zeldzaam en langzaam progressief is, zal het zeer moeilijk zijn om een studie op te zetten die langdurig genoeg is, waarbij voldoende mensen geïncludeerd kunnen worden en die voldoende power heeft om aan te tonen of uit

te sluiten dat idebenone een significant protectief effect heeft. Totdat een dergelijk onderzoek verricht is, kunnen we slechts op surrogaatmarkers (wanddikte; ejectiefractie) varen om te beslissen of idebenone voorgeschreven dient te worden. Daarbij kunnen de volgende overwegingen van belang zijn: er bestaat een belangrijke relatie tussen sterfte en cardiomyopathie, afname van myocarddikte in geval van een cardiomyopathie is consistent aangetoond, en als de linker ventrikelwanddikte niet toeneemt zal de ejectiefractie niet afnemen en is de kans op symptomen van een verminderde ejectiefractie, zoals plotselinge hartdood, dus lager. Idebenone lijkt een middel met zeer weinig bijwerkingen. Wij hebben dan ook voor onze eigen patiënten besloten om die mensen met een echografisch aangetoonde hartspierhypertrofie of die mensen die een verminderde cardiale inspanningstolerantie vertonen, idebenone voor te schrijven. Dit naast eventuele andere medicijnen zoals bètablokkers of ACE-remmers. De dosering die in de studies voorgeschreven werd, was 5 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses. De gemiddelde prijs van behandeling voor een patiënt per maand is ongeveer 180 euro.

Misschien dat de klinische effecten op de cardiomyopathie en op de neurologische verschijnselen na langdurig gebruik wel significant blijken. Een studie waarbij een langere follow-up van de patiënten gebruikt wordt kan meer zekerheid geven over het gebruik van idebenone bij FA-patiënten.

Conclusie

De belangrijkste complicatie van Friedreich-ataxie is plotselinge hartdood ten gevolge van een hypertrofische cardiomyopathie. In verschillende studies is aangetoond dat idebenone een gunstig effect heeft op de dikte van de linker ventrikelwand en het septum. Bij FA-patiënten met een cardiomyopathie

of een inspanningstolerantie wordt daarom een behandeling met idebenone 5 mg/kg/dag aangeraden. In de studies is geen effect gevonden van idebenone op de neurologische symptomen. Patiënten die geen cardiale verschijnselen hebben hoeven dus niet behandeld te worden met idebenone.

Referenties

1. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;3:279-86.
2. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intra-familial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589-620.
3. Harding AE, Hewer RL. The heart disease of Friedreich's ataxia: a clinical and electrocardiographic study of 115 patients with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 cases. *Q J Med* 1983;52:489-502.
4. Pentland B, Fox KA. The heart in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1138-42.
5. Isnard R, Kalotka H, Dürr A, Cossee M, Schmitt M, Pousset F, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997;95:2247-9.
6. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988;334:248-50.
7. Campuzano V, Montermini L, Molto MO, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
8. Pandolfo M. Molecular genetics and pathogenesis of Friedreich's ataxia. *Neuromusc Disorders* 1998;8:409-15.
9. Wilson RB, Roof DM. Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue. *Nat Genet* 1997;16:352-7.
10. Rötig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D, et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich's ataxia. *Nat Genet* 1997;17:215-7.
11. Karthikeyan G, Santos JH, Graziewicz MA, Copeland WC, Isaya G, van Houten B, et al. Reduction in frataxin causes progressive accumulation of mitochondrial damage. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3331-42.
12. Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, Mende H, Hardt C, Vorgerd M, et al. Oxidative stress in patients with Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000;55:1719-21.
13. Zs.Nagy I. Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone; a review. *Arch Geront Geriatr* 1990;11:177-86.

14. Gillis JC, Benefield P, McTavish D. Idebenone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in age-related cognitive disorders. *Drugs Aging* 1994;5:133-52.

15. Rustin P, Von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rötig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;354:477-9.

16. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rötig A, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002;87:346-9.

17. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B, et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: Neurological, cardiac and biochemical monitoring. *Neurology* 2003;60:1679-81.

18. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1676-9.

Ontvangen 12 mei 2004, geaccepteerd 2 juni 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Mw. drs. M.M. Bos, neuroloog in opleiding
Prof. dr. H.P.H. Kremer, neuroloog

Universitair Medisch Centrum
St. Radboud
Instituut voor Neurologie
Huispostnummer 326
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel: 024-3615202
E-mail: m.m.bos@neuro.umcn.nl

Mw. drs. J. Timmermans, cardioloog

Afdeling Cardiologie
Huispostnummer 540

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.