

# Idebenon – nowy lek dla pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera

*Idebenone – a new drug for patients with Leber's hereditary optic neuropathy*

**Dorota Szumny<sup>1,2</sup>, Karolina Czajor<sup>2,3</sup>, Małgorzata Mulak<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg

<sup>2</sup>Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



## NAJWAŻNIEJSZE

Idebenon to nowy lek w terapii dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera.

## HIGHLIGHTS

Idebenone is a new drug in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy.

## STRESZCZENIE

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką chorobą wywołaną mutacją w mitochondrialnym DNA. Najczęściej ujawnia się u młodych mężczyzn i w krótkim czasie prowadzi do głębokiej, trwałej utraty wzroku. Do tej pory brakuje specyficznego leczenia tego schorzenia.

Podawanie idebenonu pacjentom z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera powoduje poprawę lub zahamowanie pogorszenia widzenia. Zwiększenie liczby osób w trakcie terapii oraz czasu prowadzonego leczenia pozwoli w przyszłości odpowiedzieć na pytanie, czy lek ten jest skuteczny i bezpieczny dla większej grupy pacjentów.

**Słowa kluczowe:** idebenon, dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera, LHON

## ABSTRACT

Leber's Hereditary Optic Neuropathy is a rare disease caused by a mutation in the mitochondrial DNA. It appears most often in young men, leading to profound, permanent loss of vision in a short time. There is no specific treatment for this condition.

Idebenone is a medicine that administered to patients with Leber's hereditary optic neuropathy improves or stops the deterioration of vision. Increasing the number of people during therapy and the duration of treatment will allow in the future to answer the question, whether this drug is effective and safe in a larger group of patients.

**Key words:** idebenone, Leber hereditary optic neuropathy, LHON

## WSTĘP

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (LHON, *Leber's hereditary optic neuropathy*) jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1 : 10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1 : 31 000, a w Finlandii – 1 : 50 000 [1]. W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera ujawnia się głównie u mężczyzn w wieku 20–30 lat, chociaż może wystąpić też u młodszych i starszych, powyżej 70. r.ż., a także u kobiet w każdym wieku. Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2–6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie.

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest jedną z najczęstszych chorób mitochondrialnych. Wywołuje ją punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C [1–4].

Mitochondria z mDNA są dziedziczone niemal wyłącznie w linii żeńskiej, dlatego chora matka przekazuje zmutowany gen dzieciom niezależnie od płci. Zachorowania występują o wiele częściej u mężczyzn, a obraz kliniczny LHON może być bardzo zróżnicowany ze względu na stopień heteroplazmii, czyli jednoczesne występowanie w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mDNA bez mutacji [5]. Mitochondria zmutowane i prawidłowe są przekazywane potomstwu, a na ujawnienie się pełnoobjawowego zespołu Lebera i jego nasilenie wpływa znaczny poziom zmutowanego mDNA. Patologiczne zmiany w mitochondriach nie stanowią wystarczającego powodu rozwoju choroby, prawdopodobnie konieczne są także mutacje w jądrze komórkowym. Zmienność objawów u poszczególnych pacjentów sugeruje wpływ jeszcze innych, zewnętrznych czynników, takich jak: alkoholizm, nikotynizm, niedobór witamin z grupy B, znaczenie może mieć także morfologicznie mała tarcza nerwu II [5, 6]. Należy podkreślić, że do utraty wzroku dochodzi u 50% mężczyzn będących nosicielami wadliwego genu, a tylko u 10% kobiet, co tłumaczy się ochronnym działaniem żeńskich hormonów płciowych [4–6].

W początkowej fazie schorzenia badanie oftalmoskopowe może nie ujawniać patologii – w 20–40% przypadków dno oka jest wówczas prawidłowe. Na wczesnych etapach

choroby można obserwować poszerzenie lub krętość naczyń okołotarczowych, przekrwienie i obrzęk tarczy z następowym zblednięciem zaczynającym się od części skroniowej, do czego dochodzi zwykle po ok. 6 tygodniach. Początkowo prawidłowy obraz dna oka może utrudniać i opóźniać diagnozę, dlatego w razie wątpliwości warto się posiłkować dodatkowymi testami, takimi jak badanie kompleksu komórek zwojowych (GCC, *ganglion cell complex*) i/lub włókien okołotarczowych (RNFL, *retinal nerve fiber layer*), które potwierdzają zaburzenia nawet u bezobjawowych nosicieli. Redukcja kompleksu GCC oraz ścięczenie włókien okołotarczowych może wyprzedzać zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. W niejasnych przypadkach pomocne mogą się okazać badania elektrofizjologiczne: elektrotretinogram wywołany wzorcem (PERG, *pattern electroretinogram*), wieloogniskowy elektrotretinogram (mfERG, *multifocal electroretinography*), oraz wzrokowe potencjały wywołane (VEP, *visual evoked potential*). Badaniem rozstrzygającym są testy genetyczne [5–7].

Niekiedy objawom okulistycznym towarzyszą patologie kostno-stawowe, kardiologiczne (arytmia) lub neurologiczne, takie jak: neuropatia, dystonia, dyzartria bądź miopatia. Współistnienie zmian pozaokulistycznych określa się jako chorobę Leber-plus [1, 5].

Brak leczenia specyficznego powoduje, że rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne. Podejmuje się próby stosowania terapii wspomagającej kwasem foliowym lub kombinacją witamin B. Rekomendacja francuskiej organizacji Haute Autorité de santé (HAS) z 2016 r. zaleca w terapii LHON dodatkowe działania wpływające na zmianę stylu życia polegające na rzuceniu palenia, picia alkoholu; stosowanie antyoksydantów (glutationu, witaminy E i koenzymu Q10). Nie wykazano pozytywnego wpływu steroidoterapii, także pod kątem ochrony drugiego oka. Skłania to do poszukiwania nowych metod terapeutycznych [8].

## IDEBENON

Nową opcją leczenia wydaje się być idebenon. We wrześniu 2015 r. lek ten uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii upośledzenia widzenia u dzieci powyżej 12. r.ż. i dorosłych chorujących na LHON. Refundacja terapii zapewniona jest w Niemczech, Szwecji, Norwegii, Luksemburgu oraz w ramach specjalnego programu we Francji.

Idebenon to krótkołańcuchowy benzochinon, syntetyczny analog koenzymu Q10. Dzięki hydrofobowej budowie przechodzi przez błony mitochondrialne. Ma działanie przeciwutleniające i chroniące komórki przed uszkodzeniami oksydacyjnymi.

Mechanizm działania idebenonu obejmuje pobudzenie biosyntezy ATP, podwyższanie potencjału antyoksydacyjnego komórek i usuwanie wolnych rodników. Jednocześnie pre-

parat zabezpiecza błonę komórkową przed peroksydacją lipidów, omijając kompleks I mitochondrialnego łańcucha oddechowego [9]. W ten sposób może poprawić produkcję związków wysokoenergetycznych przez łańcuch oddechowy w sytuacji uszkodzenia kompleksu mitochondrialnego I. Podejmuje się próby wykorzystania idebenonu w leczeniu choroby Alzheimera i dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Lek ten był też stosowany w terapii choroby Huntingtona, mitochondrialnych encefalomiopatii oraz ataksji Friedreicha, lecz wyniki badań na ten temat pozostają niejednoznaczne. Idebenon podawano również miejscowo w celu zmniejszenia zmarszczek i poprawienia jakości skóry u kobiet w średnim wieku. To działanie także nie znalazło dostatecznego potwierdzenia naukowego [10].

Idebenon stosowany w terapii LHON według obecnych badań zapobiega dalszej utracie wzroku i sprzyja poprawie widzenia w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby. Skuteczność leczenia idebenonem oceniano m.in. w randomizowanym, kontrolowanym 24-tygodniowym badaniu klinicznym RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study). Lek podawano w dawce 900 mg/24 h w 3 dawkach podzielonych. Uczestnikami badania byli pacjenci w wieku 14–64 lat, nosiciele mutacji mDNA (*G11778A*, *G3460A*, *T14484C*): 53 osoby otrzymywały lek i 29 – placebo. Wyniki pokazały poprawę w ostrości wzroku w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, lecz poprawa ta nie była istotna statystycznie. Obserwowano powrót do zdrowia o znaczeniu klinicznym (czytanie dwóch linii więcej na tablicy do badania ostrości wzroku niż przed podaniem leku lub czytanie jednej linii w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie odczytywali żadnej litery z tablicy). W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, że idebenon przeciwdziała dalszej utracie wzroku. Większa poprawa widzenia jest obserwowana, gdy terapia rozpoczyna się na początku choroby (przed upływem roku od wystąpienia pierwszych objawów). Idebenon może także chronić przed utratą widzenia kolorów, stanowiącą jeden z pierwszych objawów LHON. Zauważono też zróżnicowanie wyników leczenia zależne od typu mutacji. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałej terapii idebenonem osób z LHON zostaną udostępnione po zakończeniu rozpoczętego w 2016 r. badania klinicznego IV fazy LEROS (External Natural History Controlled, Open-Label Intervention Study to Assess the Efficacy and Safety of Long-Term Treatment With Raxone in Leber's Hereditary Optic Neuropathy).

Idebenon powinien być przyjmowany z jedzeniem, gdyż znacząco zwiększa się wtedy jego biodostępność. Działania niepożądane występują rzadko, mogą obejmować nudności, wymioty, bóle brzucha, luźne stolce, szybkie bicie serca i zwiększone ryzyko infekcji. Interakcje idebenonu nie są znane. Dawkowanie tego leku może się różnić w zależności od wskazania.

W 2016 r. międzynarodowa grupa ekspertów ustaliła rekomendacje dotyczące zastosowania idebenonu w terapii LHON. Pacjenci z tą chorobą powinni być leczeni w ciągu pierwszego roku od pojawienia się objawów w drugim oku idebenonem w dawce  $3 \times 300$  mg/24 h przez przynajmniej rok. U chorych, u których pojawiła się odpowiedź na terapię, leczenie powinno być kontynuowane do momentu osiągnięcia utrzymującego się przez rok *plateau* [11]. Wprowadzenie nowego leku daje szansę na poprawę jakości życia pacjentów. Pozostaje jednak kilka pytań, na które pozwolą odpowiedzieć dalsze badania kliniczne.

### Jaki jest optymalny czas leczenia?

Dłuższy okres leczenia idebenonem może dawać dodatkowe korzyści terapeutyczne i prowadzić do znacznego poprawienia widzenia, nawet jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę i poważną utratę wzroku w momencie rozpoczęcia leczenia [12]. W dużym badaniu retrospektywnym wyznacznikiem lepszego rokowania w zakresie poprawy widzenia było wczesne rozpoczęcie terapii i dłuższe jej trwanie [13]. Średni czas leczenia wynosił ok. 17 miesięcy [14].

### Jakie jest maksymalne okno czasowe od pojawienia się objawów do rozpoczęcia leczenia idebenonem?

Terapia idebenonem prawdopodobnie ma największą skuteczność, gdy zostanie rozpoczęta wcześnie, ponieważ utrata komórek zwojowych siatkówki jest minimalna we wczesnej fazie choroby [12]. Obecnie nie ma solidnych dowodów na poparcie stosowania idebenonu u chorych z długotrwałą utratą wzroku, ale wymaga to dalszych badań.

### Czy terapia jest bezpieczna dla dzieci i osób stosujących leki na inne choroby?

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera może się ujawnić u dzieci poniżej 10. r.ż. [15], a także u starszych pacjentów z późną utratą wzroku [16], u których występują liczne choroby współistniejące i problem polipragmazji. W obu grupach chorych brakuje wiarygodnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idebenonu. Opublikowane dane dotyczące leczenia dzieci lub osób starszych z LHON opierają się głównie na pojedynczych przypadkach [14].

### Czy możliwe jest monitorowanie terapii?

Na wzrost bezpieczeństwa terapii mogłaby wpłynąć obecność biomarkera służącego do przewidywania odpowiedzi na leczenie, jednak obecnie żaden taki biomarker nie jest znany. Dotychczasowe badania dotyczą zastosowania idebenonu u objawowych pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku. Nie dysponujemy danymi na temat podawania leku jako profilaktyki u bezobjawowych nosicieli mutacji LHON.

## Czy lek jest skuteczny u pacjentów z dodatkowymi objawami pozaokulistycznymi?

Opublikowano niepotwierdzone dane dotyczące stosowania idebenonu u chorych na LHON-plus [17–19], ale są one niewystarczające do oceny możliwego wpływu leku na pozagałkowe objawy choroby. To samo dotyczy oddziaływania idebenonu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (LHON + stwardnienie rozsiane, LHON-MS, choroba Hardinga) [20, 21].

## Jakie są potencjalne kierunki rozwoju terapii?

Liczba kopii mDNA może być czynnikiem warunkującym konwersję do choroby u nosicieli mutacji LHON, zatem potencjalną strategię terapeutyczną stanowi wpływanie na biogenezę mitochondriów [22]. Wykazano, że w szczególnych okolicznościach idebenon może oddziaływać na biogenezę mitochondriów [23], ale do wyjaśnienia tej obserwacji są potrzebne dalsze badania.

Testy kliniczne nad idebenonem w terapii LHON są trudne również ze względu na rzadkie występowanie choroby. Wyniki badań przeprowadzonych do tej pory sugerują poprawę lub stabilizację widzenia u leczonych osób w przeciwieństwie do badanych nieotrzymujących leku, u których dochodzi do gwałtownego pogorszenia widzenia prowadzącego do głębokiej utraty wzroku.

## PODSUMOWANIE

Od czasu wprowadzenia idebenonu na rynek są nim leczeni pacjenci w wielu ośrodkach na całym świecie. Znacząco zwiększa się populacja osób w trakcie terapii oraz czas prowadzonego leczenia, co prawdopodobnie w przyszłości pozwoli precyzyjnie odpowiedzieć na część powyższych pytań oraz ocenić skuteczność terapii w większej grupie pacjentów.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

**dr n. med. Dorota Szumny**

Katedra i Zakład Farmakologii,  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2  
e-mail: dorotaszumny@wpl

### ORCID

Dorota Szumny – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7814-3517>  
Karolina Czajor – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4230-6134>  
Małgorzata Mulak – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3598-6693>

## Piśmiennictwo

- Berardo A, Emmanuele V, Vargas W et al. Leber hereditary optic neuropathy plus dystonia, and transverse myelitis due to double mutations in MT-ND4 and MT-ND6. *J Neurol.* 2020; 267(3): 823-9.
- Majander A, Bowman R, Poulton J et al. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(11): 1505-9.
- Priglinger C, Klopstock T, Rudolph G et al. Leber'sche hereditäre Optikusatropie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019; 236(11): 1271-82.
- Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT et al. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye (Lond).* 2014; 28(5): 521-37.
- Roskal-Wałek J, Gierada M, Mackiewicz J. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera – opis przypadku. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica.* 2018; 120(4): 227-31.
- Piotrowska-Nowak A, Krawczyński MR, Kosior-Jarecka E et al. Mitochondrial genome variation in male LHON patients with the m.11778G>A mutation. *Metab Brain Dis.* 2020; 35(8): 1317-27.
- Wang M, Guo H, Li S et al. Electrophysiological and Structural Changes in Chinese Patients with LHON. *J Ophthalmol.* 2020; 2020: 4734276.
- Newman NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(10): 545-56.
- Suno M, Nagaoka A. Inhibition of lipid peroxidation by idebenone in brain mitochondria in the presence of succinate. *Arch Gerontol Geriatr.* 1989; 8(3): 291-7.
- Lyseng-Williamson KA. Idebenone: a review in Leber's hereditary optic neuropathy. *Drugs.* 2016; 76(7): 805-13.

11. Carelli V, Consensus Study Group. Consensus on guidelines for idebenone administration in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmologica*. 2016; 94.
12. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2013; 136(2): e230.
13. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011; 134(9): e188.
14. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet*. 1992; 340(8815): 368-9.
15. Barboni P, Savini G, Valentino ML et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(12): 5303-9.
16. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P et al. Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9(1): 158.
17. Carelli V, Valentino ML, Liguori R et al. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(6): 813-6.
18. Watanabe M, Mita S, Takita T et al. Leber's hereditary optic neuropathy with dystonia in a Japanese family. *J Neurol Sci*. 2006; 243(1-2): 31-4.
19. Nikoskelainen E, Marttila RJ, Huoponen K et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59(2): 160-4.
20. Harding A, Sweeney MG, Miller DH et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1992; 115(4): 979-89.
21. Cortelli P, Montagna P, Pierangeli G et al. Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study. *J Neurol Sci*. 1997; 148(1): 25-31.
22. Bianco A, Martínez-Romero I, Bisceglia L et al. Mitochondrial DNA copy number differentiates the Leber's hereditary optic neuropathy affected individuals from the unaffected mutation carriers. *Brain*. 2016; 139(1): e1.
23. Augustyniak J, Lenart J, Zychowicz M et al. Mitochondrial biogenesis and neural differentiation of human iPSC is modulated by idebenone in a developmental stage-dependent manner. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 665-77.

#### **Wkład autorów:**

Dorota Szumny: koncepcja i projekt badania, pozyskiwanie danych, analiza i interpretacja danych, redagowanie artykułu, krytyczne poprawki pod kątem ważnych treści intelektualnych, ostateczne zatwierdzenie wersji do przedłożenia;  
Małgorzata Mulak: koncepcja i projekt badania, pozyskiwanie danych, ostateczne zatwierdzenie wersji do przedłożenia;  
Karolina Czajor: pozyskiwanie danych, analiza i interpretacja danych, krytyczne poprawki pod kątem ważnych treści intelektualnych, ostateczne zatwierdzenie wersji do przedłożenia.

#### **Konflikt interesów:**

Nie występuje.

#### **Finansowanie:**

Nie występuje.

#### **Etyka:**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

#### **Authors' contributions:**

Dorota Szumny: research concept and design, data acquisition, data analysis and interpretation, editing the article, critical corrections in terms of important intellectual content, final approval of the version to be submitted;  
Małgorzata Mulak: research concept and design, data acquisition, final approval of the version to be submitted;  
Karolina Czajor: data acquisition, data analysis and interpretation, critical corrections in terms of important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

#### **Conflict of interest:**

None.

#### **Financial support:**

None.

#### **Ethics:**

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.