

## Therapiestudie für seltene Koordinationsstörung vorbereitet

### **Internationales Netzwerk unter Führung des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung schafft die nötigen Voraussetzungen für schwierige Therapiestudie.**

Einige Erkrankungen sind derart selten, dass es weltweit nur einige Hundert Betroffene gibt. Das stellt die Medizin vor erhebliche Probleme, weil es unter diesen Umständen kaum möglich ist, aussagekräftige klinische Studien zu organisieren und eine wirkungsvolle Therapie zu entwickeln. Ein internationales Netzwerk hat jetzt erstmals alle wesentlichen Informationen zu einer seltenen Koordinationsstörung zusammengetragen und genügend Patienten für eine klinische Studie rekrutiert. Zudem fanden die Forscher erste Hinweise, welche Substanzklasse zur Behandlung eingesetzt werden kann: das in jedem Drogeriemarkt erhältliche Coenzym Q10.

Bei angeborenen Koordinationsstörungen, sogenannten Ataxien, gerät die Welt ins Wanken. Unter der äußerst seltenen COQ8A-Ataxie, die Professor Dr. Matthias Synofzik und seine Kollegen behandeln wollen, leiden etwa 80 Patientinnen und Patienten in Deutschland. Synofzik arbeitet am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) und am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Tübingen und führt das internationale Netzwerk PREPARE, das sich zum Ziel gesetzt hat, klinische Therapiestudien mit zielgerichteten molekularen Therapien für seltene Koordinationsstörungen vorzubereiten. Er und seine Kollegen aus 15 europäischen und US-amerikanischen Zentren haben diese spezielle Form der Ataxie gewählt, weil es bereits einen Ansatz für eine mögliche Prüfmedizin gibt: das Nahrungsergänzungsmittel Coenzym Q10. Denn bei der COQ8A-Ataxie ist das Gen für die Synthese dieses Eiweißes unterschiedlich stark verändert. Die Patientinnen und Patienten bilden deshalb nicht mehr genügend davon oder nur eine fehlerhafte Form. Bevor allerdings die Wirkung einer Coenzym Q10-Substitution nach allen Regeln der Wissenschaft klinisch geprüft werden kann, müssen genügend Patientinnen und Patienten rekrutiert werden und Informationen zu den Mutationen und dem natürlichen Krankheitsverlauf gesammelt werden. Nur so lässt sich abschätzen, wie viele Kranke behandelt werden müssen, um einen prognostizierten Therapieeffekt in einer gewissen Zeit zu erkennen.

Synofzik und seinen Kollegen ist es gelungen, 59 Patientinnen und Patienten aus 16 Ländern zu rekrutieren und genauer zu untersuchen. Dabei fanden sie 44 kritische Mutationen. „Wir haben die gesamte Bandbreite der Mutationen und deren Wirkung erfasst, weil es letztlich um eine genetische Stratifizierung geht“, sagt Synofzik. „Vielleicht wirkt die Substitution von CoenzymQ10 bei Kranken mit gewissen Mutationen besser als bei anderen“. Das internationale Team hat auch den Krankheitsverlauf und die Symptome genauer erfasst und konnte zeigen, dass die COQ8A-Ataxie im Mittel vergleichsweise langsam verläuft – allerdings gibt es auch Kinder, die derart schwer betroffen sind, dass sie nie richtig laufen lernen und sich nicht normal entwickeln. Die Ärzte brauchen diese Informationen für die genaue Planung einer zielgerichteten Therapiestudie. „Ist der erwartete Therapieeffekt groß, müssen weniger Patienten über eine kürzere Zeit behandelt werden“, erklärt der Erstautor der Studie, Dr. Dr. Andreas Träschütz vom Universitätsklinikum Tübingen. „Bei einem kleinen Therapieeffekt ist es genau umgekehrt. Diese Abschätzung können wir nur vornehmen, wenn wir möglichst viel über die Symptome und den unbehandelten Krankheitsverlauf wissen. Sie ist bei seltenen Krankheiten schwieriger zu treffen als bei großen Volkskrankheiten, bei denen mehr über den natürlichen Verlauf bekannt ist und unter denen mehr Kranke leiden, so dass die Daten schneller zusammengetragen werden können“

Da 30 der rekrutierten Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen individueller Heilversuche mit Coenzym Q10 behandelt worden sind, haben Synofzik und seine Kollegen diese ersten Behandlungsergebnisse systematisch ausgewertet. Über alle behandelten Kranken gerechnet, wurde der Verlauf mit Coenzym Q10 im Durchschnitt um zwei Jahre verzögert. Auch bei der langfristigen Beobachtung zeigte sich ein relevanter Therapieeffekt. Allerdings sprachen einige Kranke gar nicht auf die Medikation an. „Dies sind erste Beobachtungen“, sagt Synofzik. „Es gab keine Kontrollgruppe. Der nächste Schritt wird nun sein, Coenzym Q10 in einer hochwertigen klinischen Studie mit einer Kontrollgruppe zu testen. Dafür sind wir auf der Suche nach der besten Form von Coenzym Q10 - einer Form, die das Gehirn auch möglichst gut erreichen sollte. Wir hoffen bald mit einer zielgerichteten Therapiestudie starten zu können“.

### **Originalpublikation**

Traschütz A., Schirinzi, T., Laugwitz, L. et al (2020): Clinico-genetic, imaging and molecular delineation of COQ8A-ataxia: a multicenter study of 59 patients.

Annals of Neurology, Doi: [doi.org/10.1002/ana.25751](https://doi.org/10.1002/ana.25751)