

ADOA plus

Mirian Janssen internist metabole ziekten
Radboudumc



Radboud Center for Mitochondrial Medicine

Radboudumc



Expertisecentrum
Een centrum waar bijzondere kennis en kunde aanwezig is, die gedeeld wordt buiten de eigen organisatie

Patiëntenzorg

Onderzoek

Onderwijs



Expertisecentrum RCMM

- 2021 opnieuw erkend in NL: NFU expertisecentrum
- Aangesloten bij Europese netwerken:

- metab ERN
- euro NMD
- EMIT

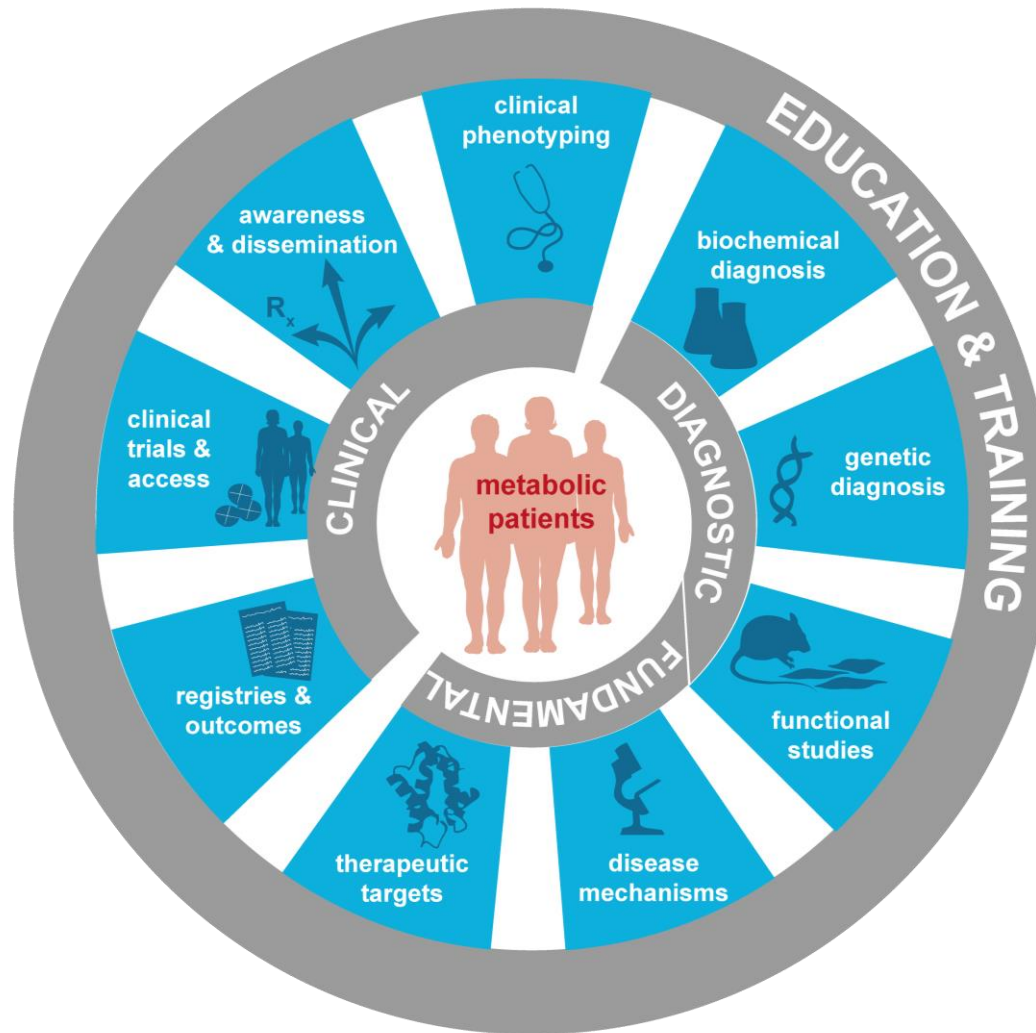


European
Reference
Networks

Expertisecentrum- eisen

- Multidisciplinair team
- Zorgpad
- Voldoende patiënten
- Voldoende artsen- continuïteit
- Transitie
- Informatievoorziening
- Samenwerking met patiënt verenigingen
- Samenwerking met buitenland
- Onderzoek : publicaties/ subsidies

EXPERTISECENTRUM



Patiëntenzorg



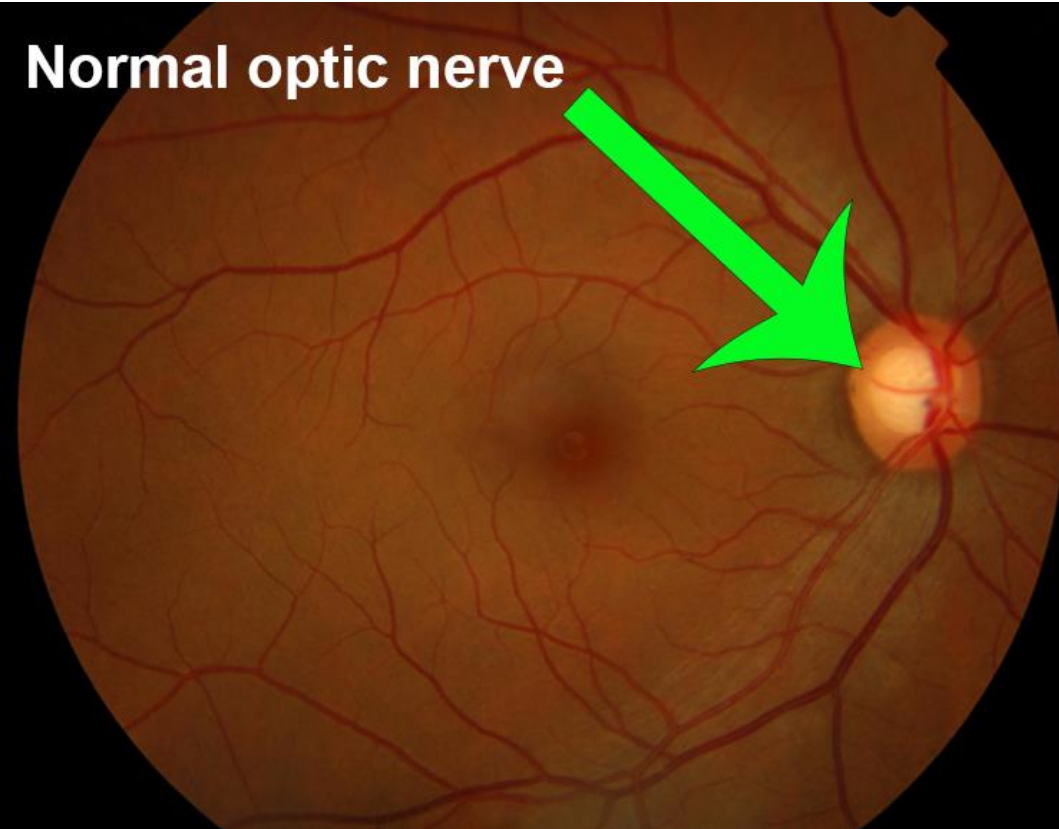
ADOA

Mensen met deze **oogziekte** ontwikkelen vanaf de kinderjaren klachten.
Meestal verloopt dit als volgt:

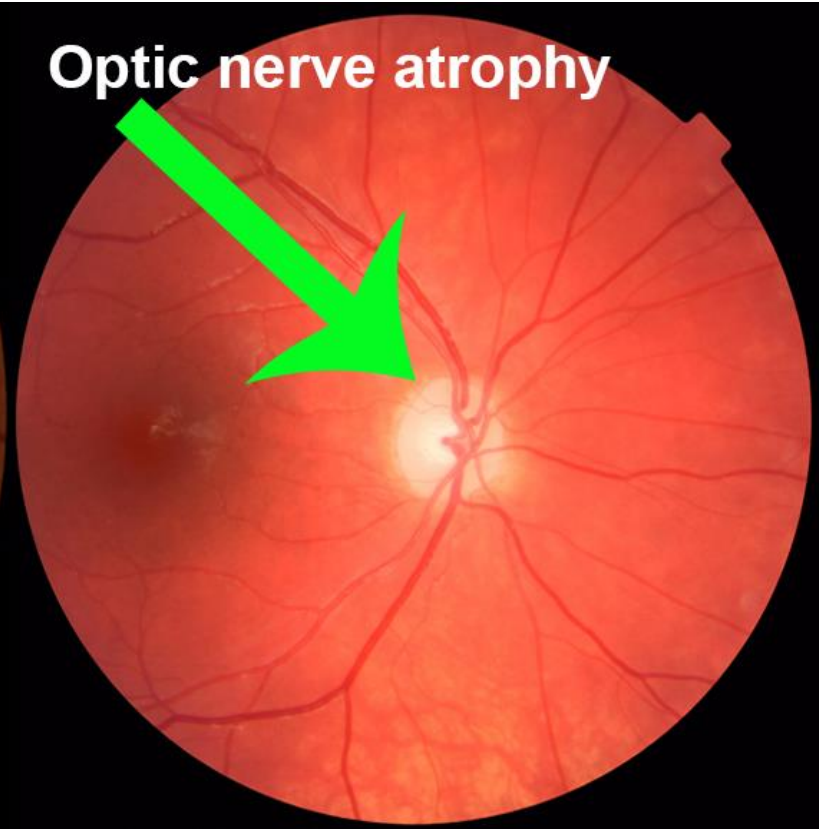
- Allereerst verslechtert het centrale zicht.
- Geleidelijk aan wordt het hele zicht waziger.
- Ook kan het zien van kleuren verminderen.
- Sommige mensen hebben last van kokerzien.
- Ook kan de pupilreactie afwijken.

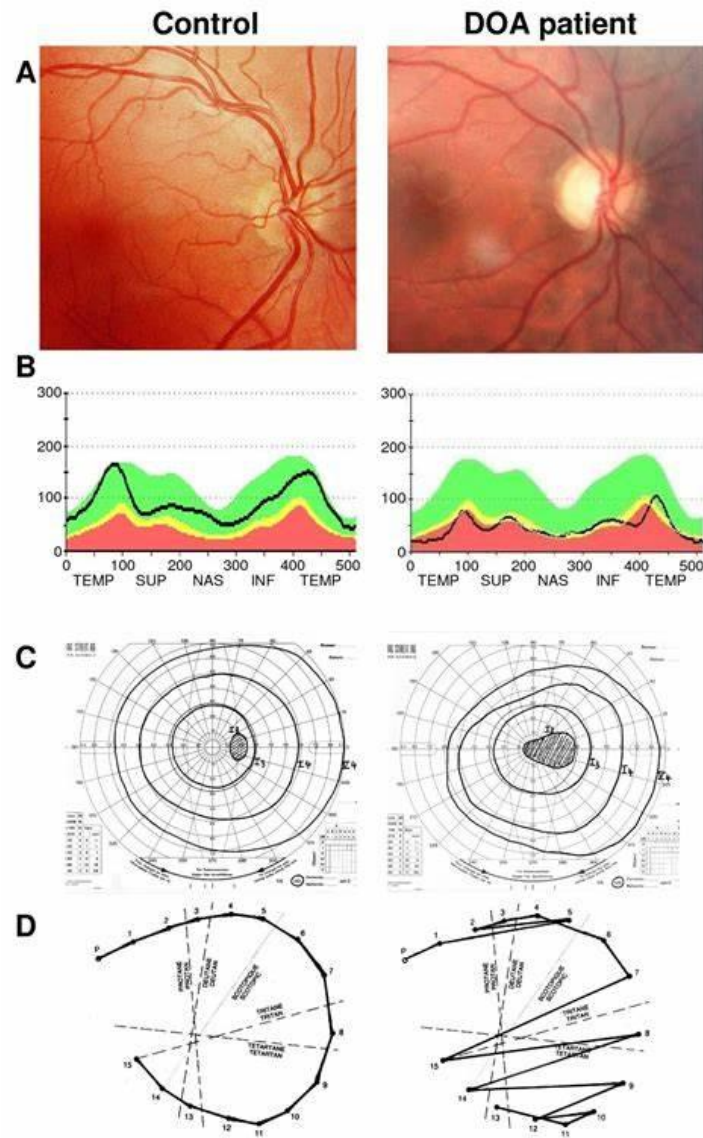
1:12,000 tot 1:50,000

Normal optic nerve



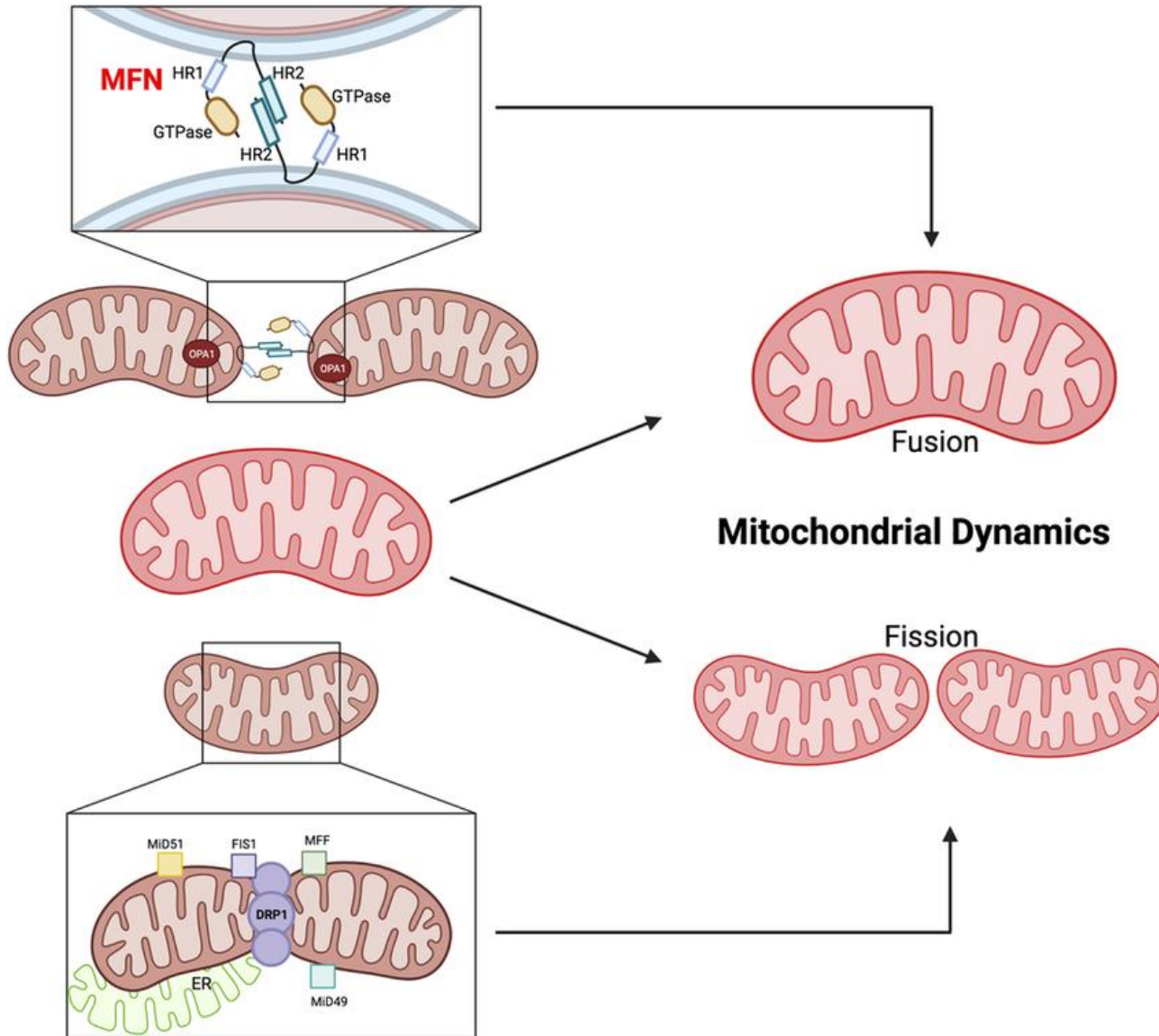
Optic nerve atrophy





Pathofysiologie

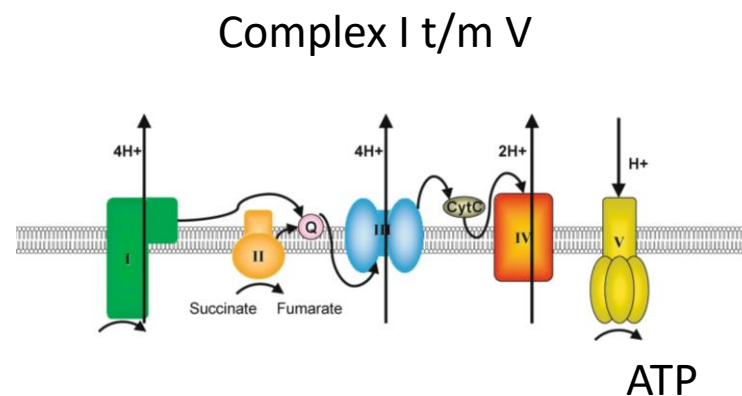
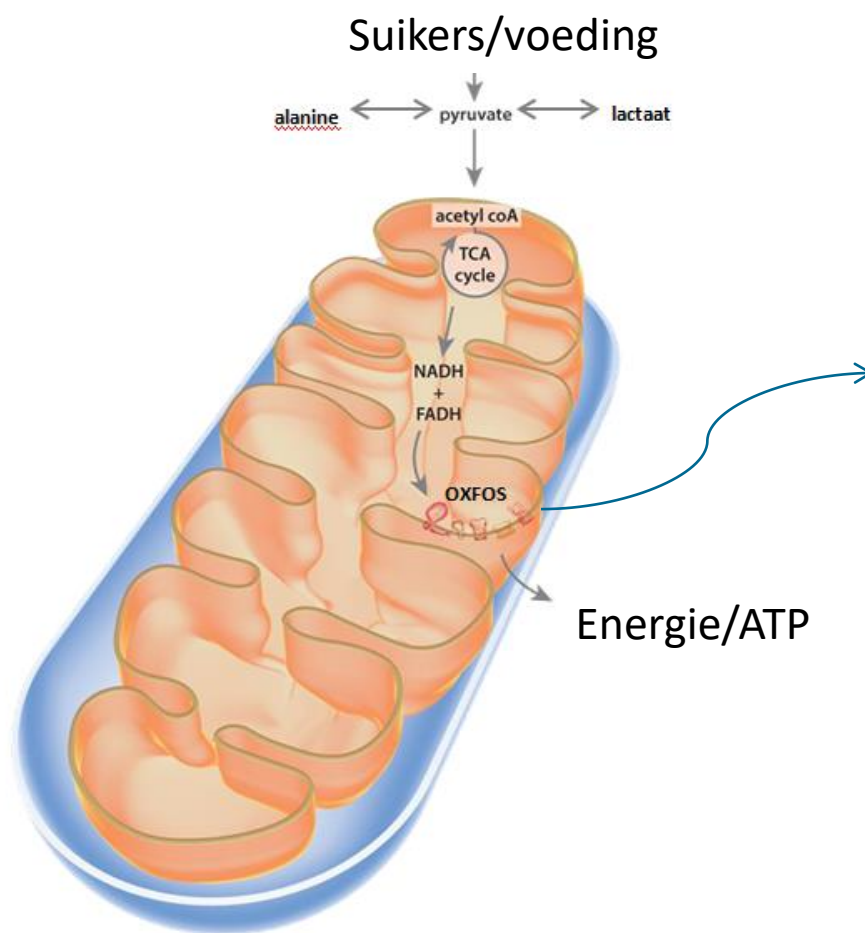
- Mutatie (verandering) in OPA1 gen
- OPA1 draagt bij aan de stabiliteit van de membraan van het mitochondrion
- Mitochondrien: energiestofwisseling (volgende dia)
- Verstoorde energiestofwisseling + schadelijke stoffen die daarbij vrijkomen (zuurstofradicalen) zorgen voor **degeneratie van de ganglion cellen van de retina (netvlies) en voor aantasting van de oogzenuw.**

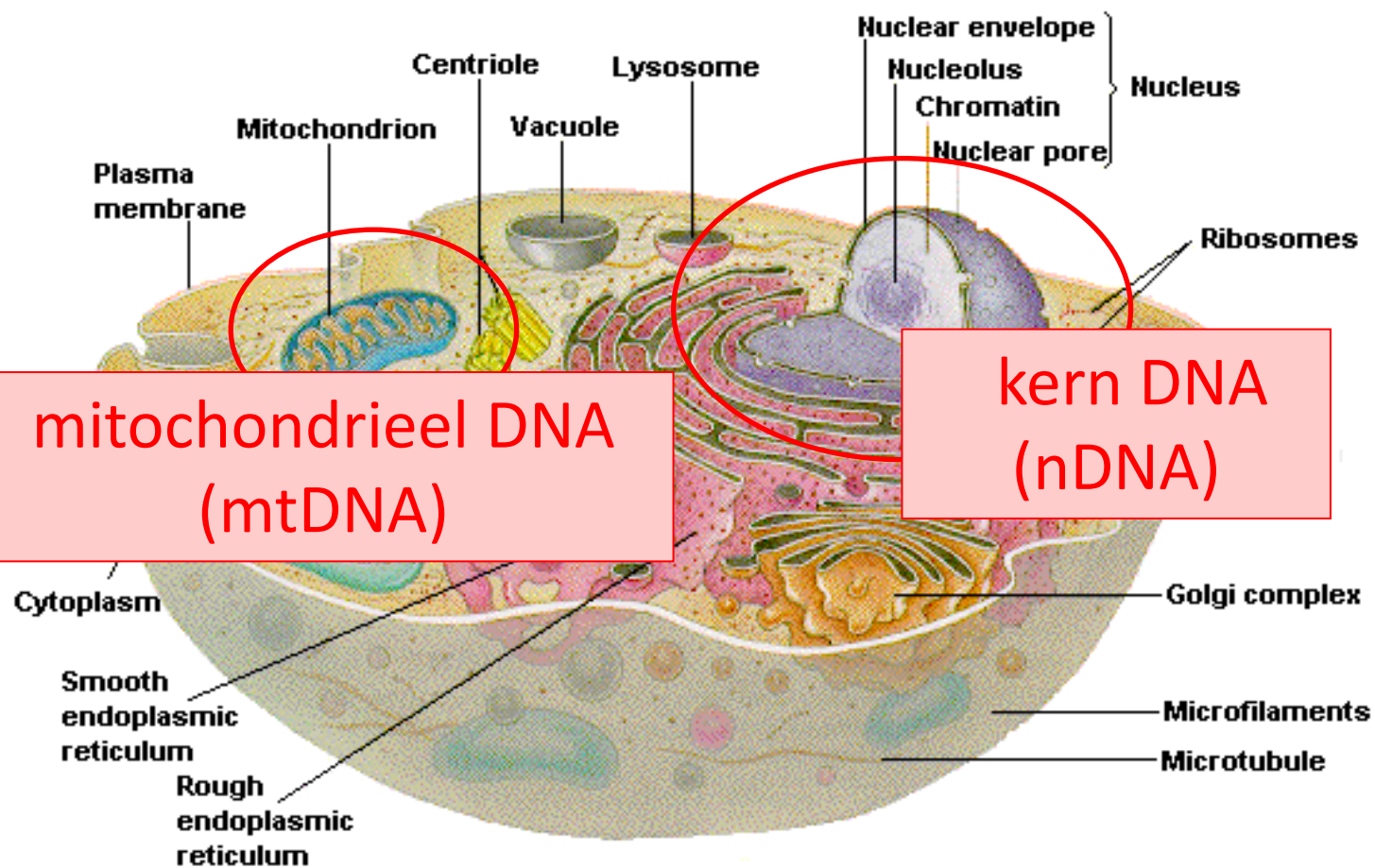


Energiestofwisseling

korte uitleg





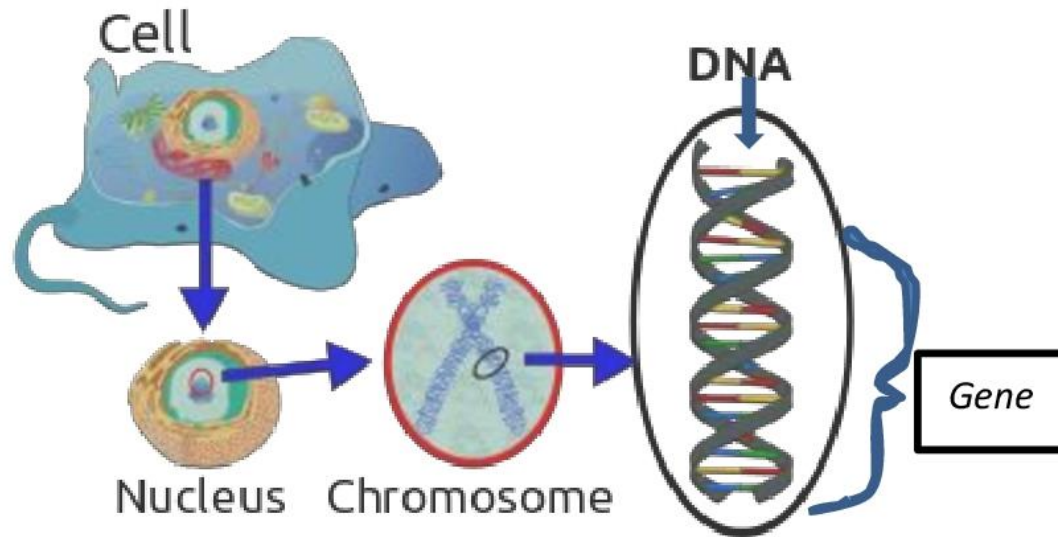


Mitochondriële DNA

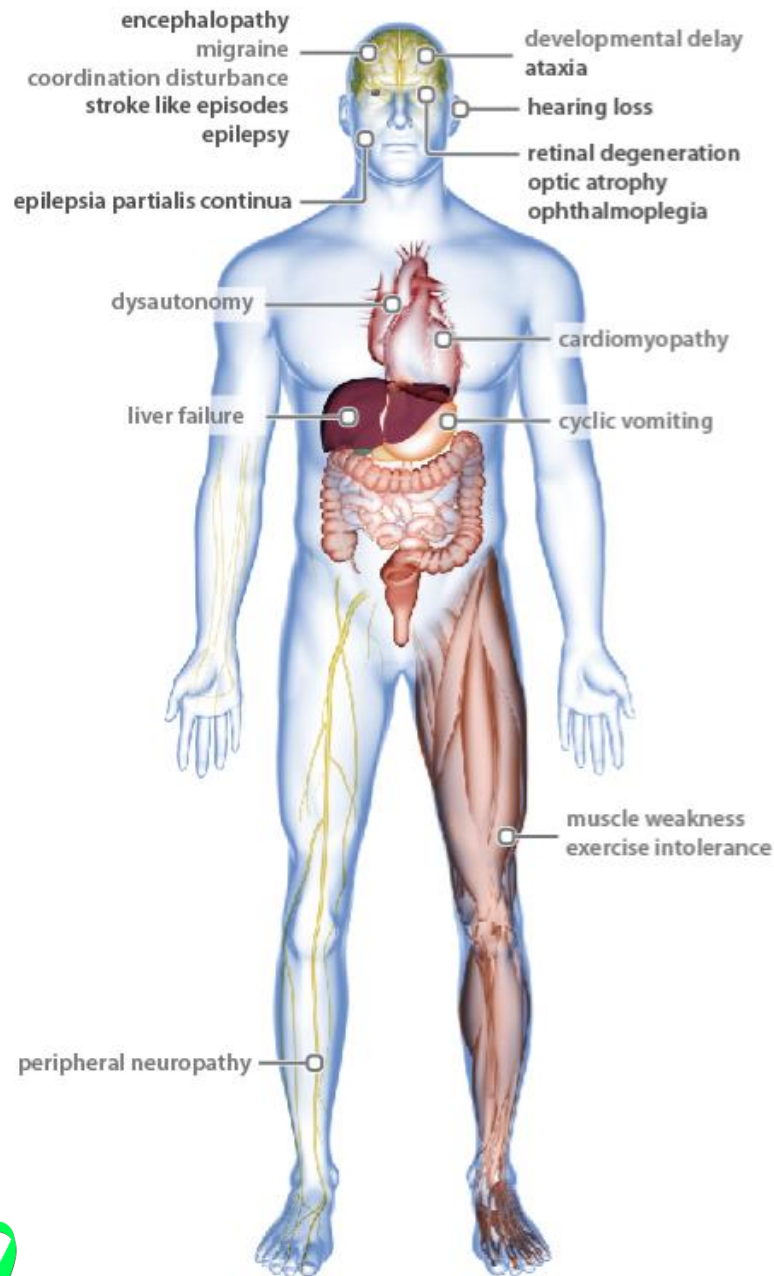
- In 1 cel zitten meerdere mitochondriën
- In 1 mitochondriën zitten meerdere mitochondriële DNA kopiën, 10^3 - 10^5 /cell
- Mitochondriële DNA krijgt het kind van zijn moeder
- Onderzoek van mtDNA is 1 onderzoek
- Kan in bloed / urine
- **Duur 1-2 maanden**

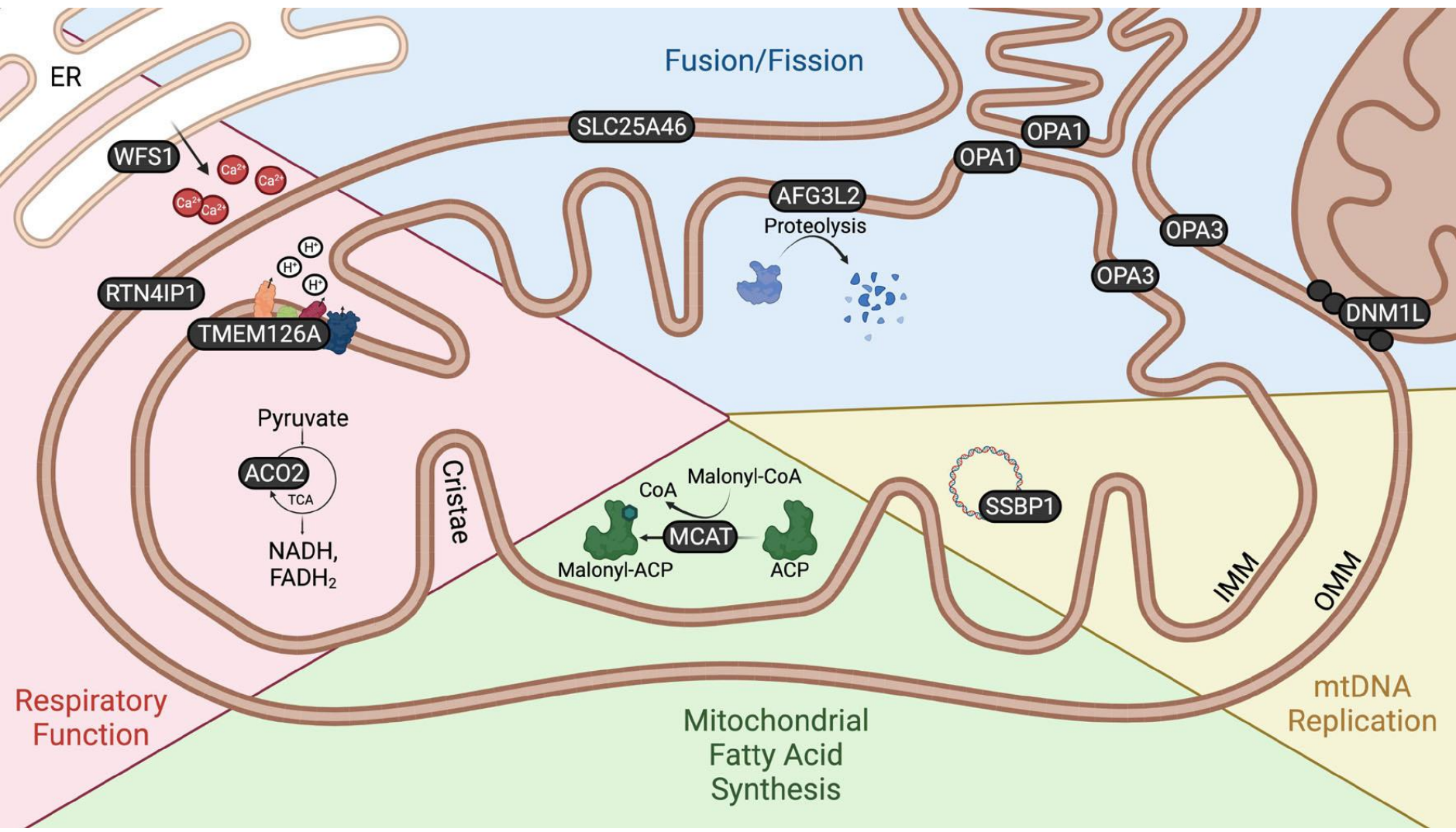
Kern DNA

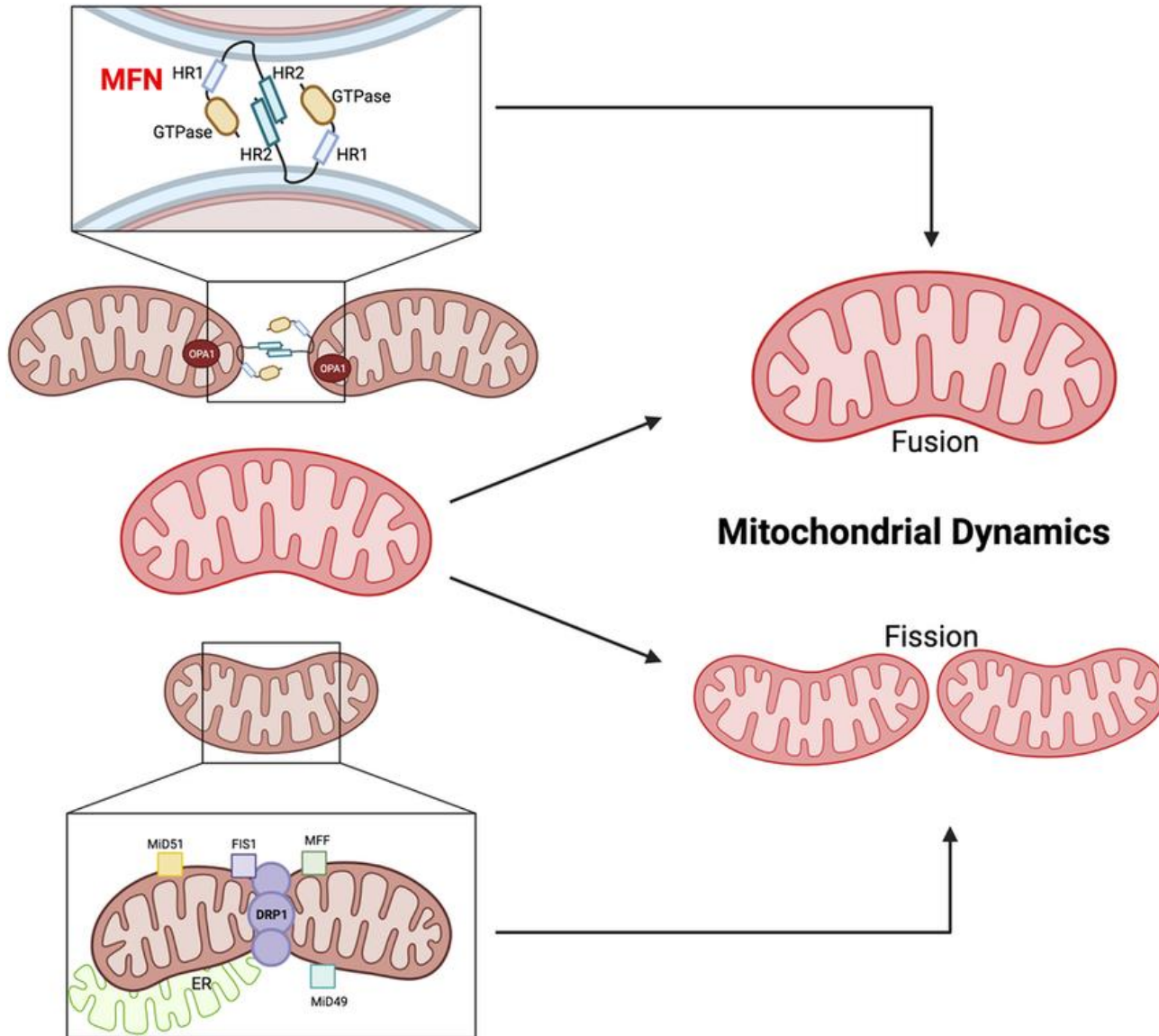
- KernDNA krijgt een kind van vader en moeder
- Onderzoeken van kernDNA zijn:
Specifiek gen bekijken

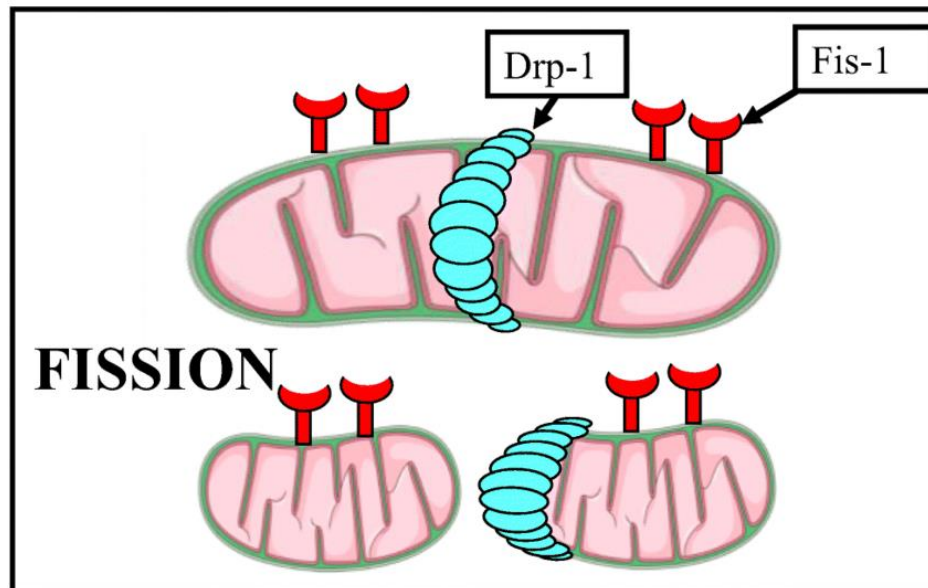
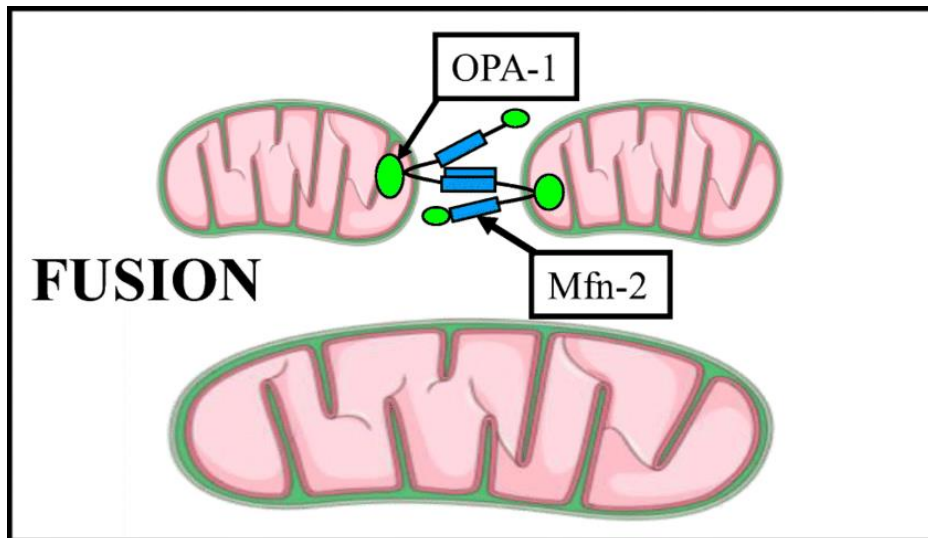


Suspicious and highly suspicious symptoms of mitochondrial disease

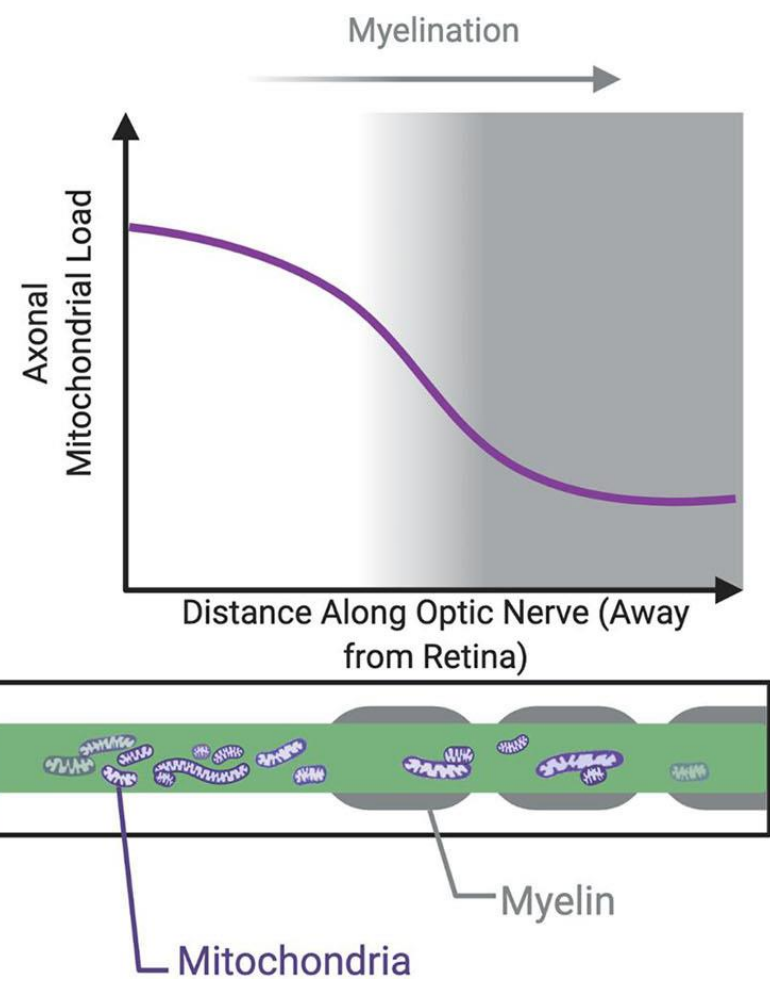
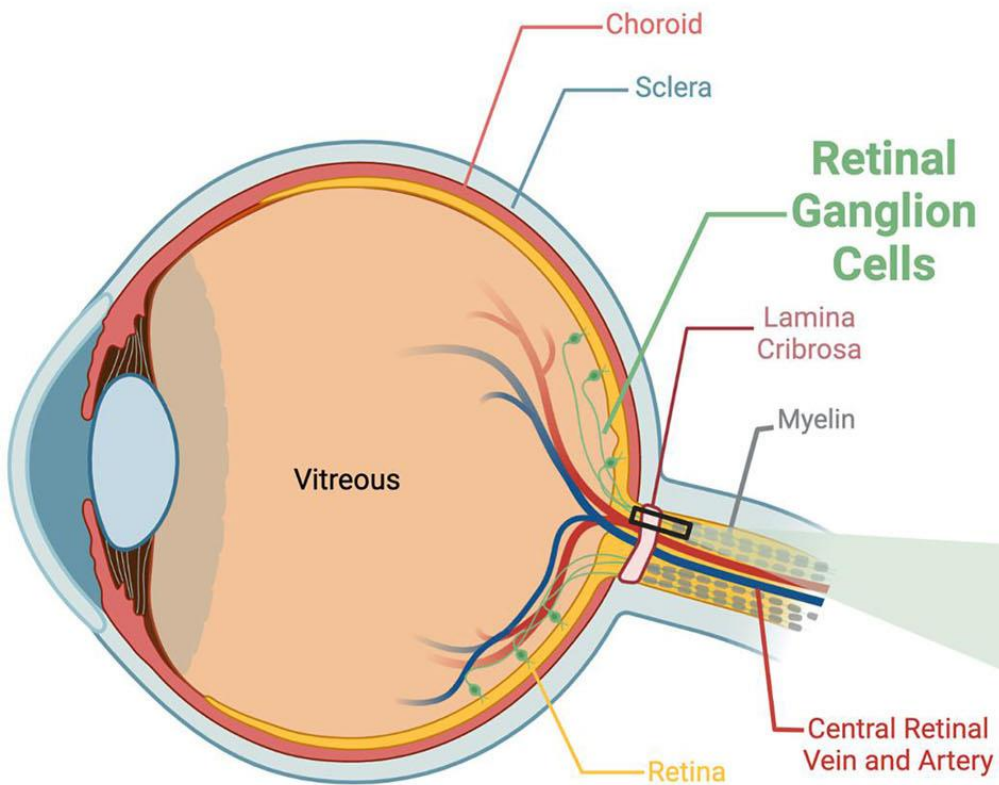








OPA1 mutaties beïnvloeden het vermogen van mitochondriën om te fuseren, wat essentieel is voor hun gezondheid en functie. Hierdoor ontstaan gefragmenteerde en disfunctionele mitochondriën, wat leidt tot minder energieproductie en meer oxidatieve stress.



ADOA plus

In ongeveer **twintig procent** van de patiënten komt het voor in combinatie met andere lichamelijke problemen. Deze vorm wordt **ADOA+** of ook wel het **DOA+**-syndroom genoemd.

Omdat mitochondriën in alle cellen energie leveren, kunnen meerdere organen aangetast worden.

Het gaat dan om de volgende problemen:

ADOA plus

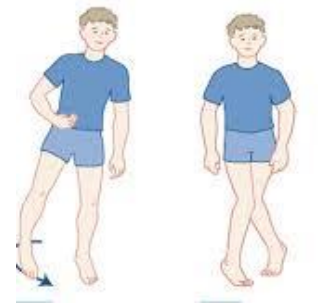
Neurologische problemen:

- **Ataxie:** Problemen met coördinatie en balans.
- **Sensorische neuropathie:** Tintelingen, gevoelloosheid of pijn in de ledematen door zenuwbeschadiging.
- **Spierzwakte** (vooral in de bovenarmen-benen).



ADOA plus

Neurologische problemen:

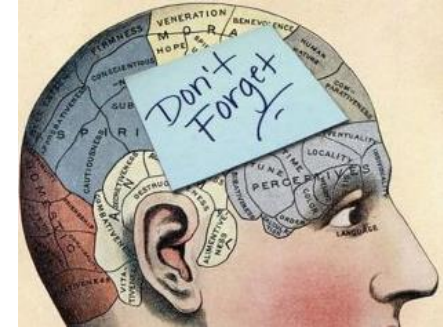


- **Spasticiteit:** Verhoogde spierspanning, wat bewegingen bemoeilijkt.
- **Epilepsie:** Soms aanvallen door elektrische verstoringen in de hersenen.
- **Gehoorgeverlies** (perceptief gehoorverlies).

ADOA plus

Overige problemen:

- **Vermoeidheid:** Vaak ernstig en aanhoudend.
- **Cognitieve problemen:** In sommige gevallen lichte verstandelijke beperkingen of problemen met geheugen en concentratie.
- **Problemen met het autonome zenuwstelsel:** Zoals bloeddrukregulatie en hartslagproblemen.



Factoren die kans op ADOAplus beïnvloeden

1. Soort mutatie in het OPA1 gen:

Pathogene mutaties die leiden tot een **verlies van eiwitfunctie** of sterke verstoring van het OPA1-eiwit zijn vaker geassocieerd met ADOA Plus

Specifieke mutaties (zoals truncerende mutaties die het eiwit verkorten) verhogen het risico op multisysteemklachten.

Factoren die kans op ADOAplus beïnvloeden

2. Genetische Variabiliteit (Modifier-Genen):

Andere genetische factoren (in hetzelfde gen of andere genen) kunnen bepalen hoe ernstig de symptomen zijn.

Bijvoorbeeld variaties in genen die mitochondriën beïnvloeden kunnen het risico vergroten.

Factoren die kans op ADOAplus beïnvloeden

3. Omgevingsfactoren & Levensstijl:

Hoewel de invloed klein lijkt, kunnen **stress, slechte voeding, roken** en een ongezonde levensstijl mogelijk de mitochondriale functie verergeren.

Zware lichamelijke inspanning kan de klachten soms verergeren.

4. Mitochondriële draagkracht

Mensen met van nature minder efficiënte mitochondriën lopen mogelijk meer risico op multisysteemklachten.

Phenotypes observed	 Mouse	 Zebrafish	 Fruit fly	 Worm
Homozygous lethal	Opa1 (Davies et al., 2008), Ssbp1 (Jiang et al., 2021), Dnm1l (Wakabayashi et al., 2009)	Wfs1 (Cairns, 2019)	Opa1 (Shahrestani et al., 2009), Dnm1l (Batzir et al., 2019), Ssbp1 (Maier et al., 2001), Afg3l2 (Pareek and Pallanck, 2020)	Aco2 (Simmer et al., 2003), Afg3l2 (Zubovych et al., 2010), Dnm1l (Breckenridge et al., 2008)
Reduced lifespan	Opa3 (Davies et al., 2008), Afg3l2 (Maltecca et al., 2008), Mcat (Smith et al., 2012)	Opa1 (Rahn et al., 2013), Opa3 (Pei et al., 2010)	Opa1 (Tang et al., 2009), Wfs1 (Sakakibara et al., 2018), Afg3l2 (Pareek and Pallanck, 2020)	Opa1 (Byrne et al., 2019)
Abnormal mitochondria	Opa1 (Davies et al., 2008), Ssbp1 (Jiang et al., 2021), Dnm1l (Gerber et al., 2017b), Opa3 (Powell et al., 2011), Afg3l2 (Mancini et al., 2019), Mcat (Smith et al., 2012)	Opa1 (Eijkenboom et al., 2019), Wfs1 (Cairns, 2019), Slc25a46 (Wan et al., 2016)	Opa1 (Shahrestani et al., 2009), Dnm1l (Altanbyek et al., 2016), Ssbp1 (Maier et al., 2001), Afg3l2 (Pareek and Pallanck, 2020), Slc25a46 (Ali et al., 2020)	Opa1 (Kanazawa et al., 2008), Ssbp1 (Sugimoto et al., 2008), Afg3l2 (Benedetti et al., 2006), Rtn4ip1 (Fujii et al., 2011), Dnm1l (Scholtes et al., 2018)
Reduced visual acuity	Opa1 (Zaninello et al., 2020), Opa3 (Davies et al., 2008), Wfs1 (Bonnet-Wersinger et al., 2014)	Rtn4ip1 (Angebault et al., 2015), Wfs1 (Cairns, 2019)	N/A	N/A
Neuro-degeneration	Opa1 (Sarzi et al., 2012), Opa3 (Davies et al., 2008), Afg3l2 (Maltecca et al., 2009), Wfs1 (Waszczykowska et al., 2020)	Opa3 (Pei et al., 2010), Wfs1 (Cairns, 2019), Slc25a46 (Abrams et al., 2015)	Opa1 (Shahrestani et al., 2009), Wfs1 (Sakakibara et al., 2018), Afg3l2 (Pareek and Pallanck, 2020)	N/A
Motor defects	Opa1 (Sarzi et al., 2012), Opa3 (Davies et al., 2008), Afg3l2 (Maltecca et al., 2008), Mcat (Smith et al., 2012)	Opa1 (Rahn et al., 2013), Opa3 (Pei et al., 2010), Slc25a46 (Abrams et al., 2015)	Opa1 (Shahrestani et al., 2009), Wfs1 (Sakakibara et al., 2018), Afg3l2 (Pareek and Pallanck, 2020), Slc25a46 (Suda et al., 2018)	Opa1 (Byrne et al., 2019), Dnm1l (Scholtes et al., 2018)
Reduced size/BMI	Opa3 (Davies et al., 2008), Afg3l2 (Maltecca et al., 2008), Mcat (Smith et al., 2012), Wfs1 (Köks et al., 2009)	Wfs1 (Cairns, 2019)	N/A	Opa1 (Kanazawa et al., 2008), Rtn4ip1 (Knowlton et al., 2017)
Cardiac Defects	Ssbp1 (Jiang et al., 2021), Dnm1l (Wakabayashi et al., 2009), Opa3 (Davies et al., 2008)	Opa1 (Rahn et al., 2013), Slc25a46 (Buglo et al., 2020), Ssbp1 (Del Dotto et al., 2020)	Opa1 (Shahrestani et al., 2009)	N/A

Created using Biorender.com.

Moe, spierklachten, ADOA plus?



dreamstime.com

ID 60532451 © Tigatelu





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Mitochondrion

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mito



Review

Meta-analysis of genotype-phenotype analysis of OPA1 mutations in autosomal dominant optic atrophy



Michelle Ham^{a,1}, Julia Han^{a,1}, Kathryn Osann^b, Moyra Smith^a, Virginia Kimonis^{a,*}

^a Division of Genetics and Genomic Medicine, Department of Pediatrics, University of California, Irvine, CA, USA

^b Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology, University of California, Irvine, CA, USA



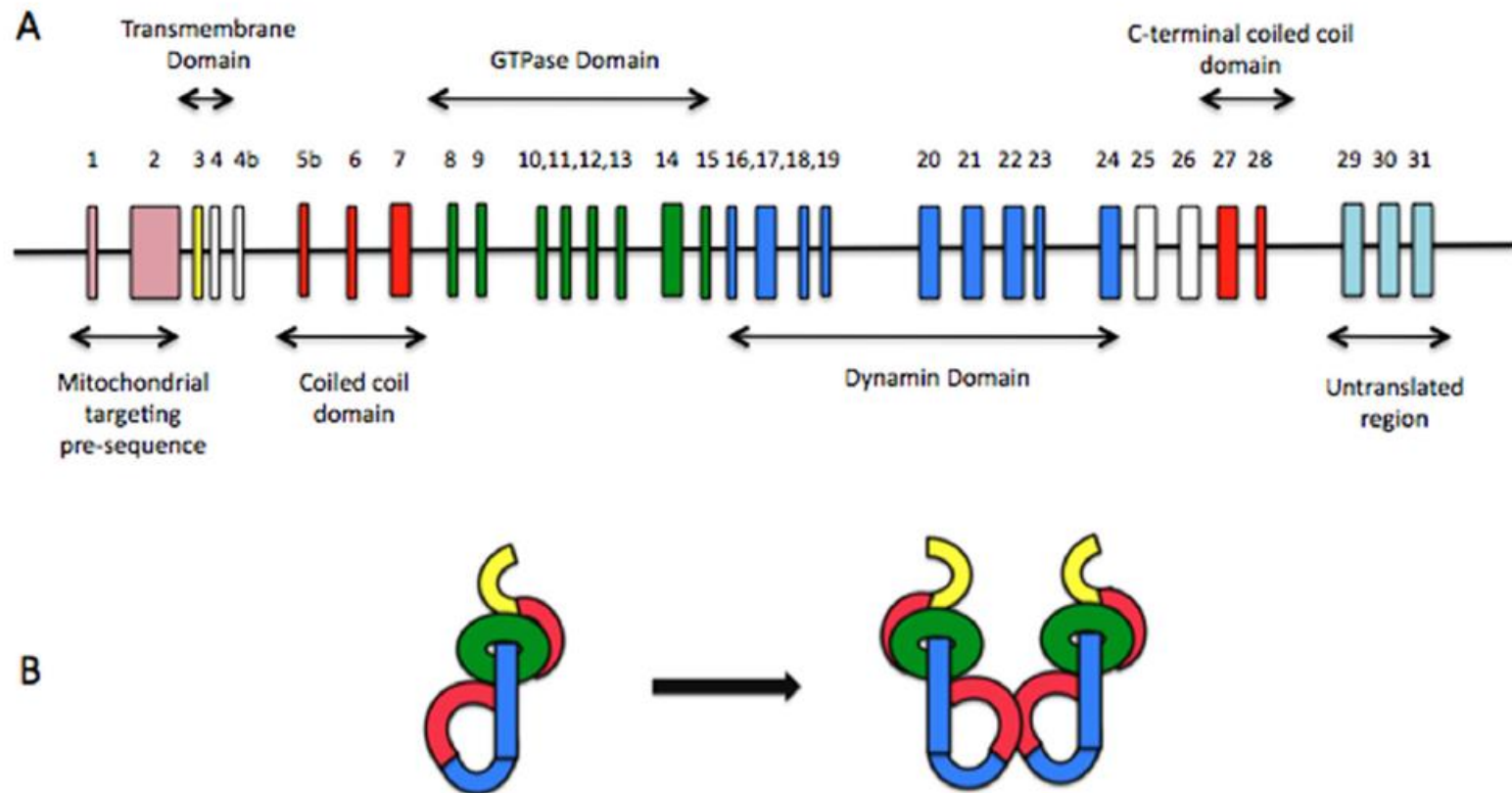


Fig. 1. Structure of *OPA1* (color).

Systematic review

- Literatuur onderzoek
- 408 patiënten

Table 1

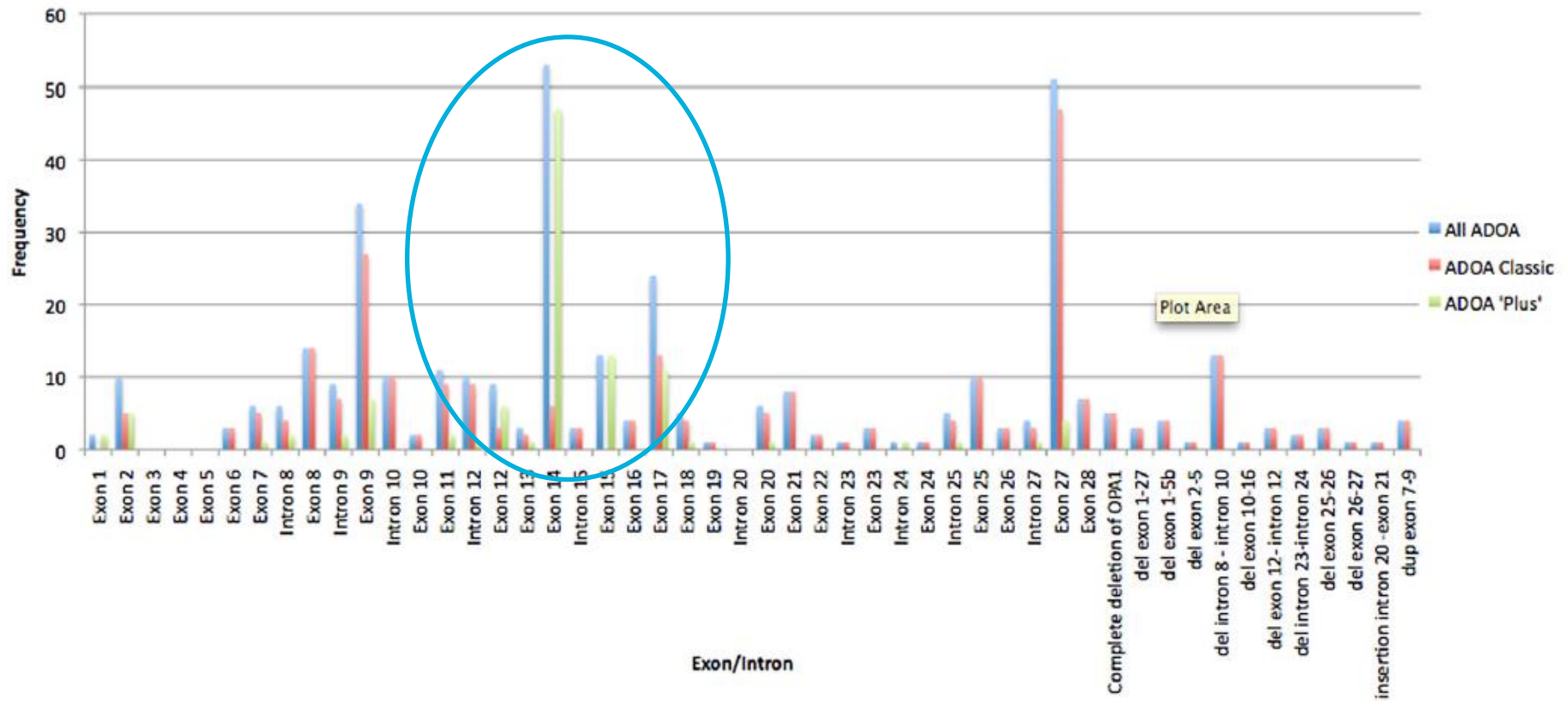
Demographic information of ADOA patients by ADOA classic and 'plus' category.

	All Patients	ADOA classic	ADOA 'plus'
	N	N	N
	408	288	120
Gender			
Total	273	157	119
Male	137	83	55
Female	136	74	64
Male: Female	1:01	1.1: 1	0.86: 1
Age of onset			
Total	121	92	29
0 to 9	76	58	18
10 to 19	28	21	7
20 to 29	7	4	3
30 to 39	10	9	1
Visual defects*			
Total	380	280	100
Optic nerve atrophy	219	137	82
Atrophy of optic discs	17	15	2
Pallor of optic discs	83	77	6
Central scotoma	56	50	6
Dyschromatopia	33	29	4
Tritanopia	24	24	–
Deuteranopia	1	1	–
Cataracts	2	1	1
Glaucoma	1	1	–
Peripheral concentric narrowing	2	1	1
Duane retraction syndrome	1	–	1

* Specific visual defects were documented in 380 of the 408 patients.

Table 2
Frequencies of mutation types and domains affected in different ADOA types.

	All patients	ADOA classic	ADOA 'plus'	p-value*
	N %	N %	N %	
	408	288	120	
Mutation type				< 0.001
Missense	137 (31)	55 (19)	82 (68)	
Nonsense	64 (16)	50 (17)	14 (12)	
Splicing defect	72 (18)	58 (20)	17 (14)	
Deletion	122 (30)	115 (40)	7 (6)	
Insertion	6 (1)	6 (2)	–	
Duplication	4 (1)	4 (1)	–	
Domain affected				< 0.001
Total	401	285	117	
GTPase	213 (53)	132 (46)	81 (70)	
C-terminal coiled coil	78 (19)	65 (23)	13 (11)	
Dynamin	65 (16)	51 (18)	14 (12)	
Mitochondrial	23 (6)	15 (5)	8 (7)	
Exons 25 to 26	22 (5)	22 (8)	1 (1)	



Frequency of associated ADOA 'plus' phenotypes within musculoskeletal, neurological, audiological, brain imaging, and other systems.*

	N (%)
Musculoskeletal	
Total	65
Ophthalmoplegia	36 (30)
Myopathy	28 (23)
Ptosis	23 (19)
Gait difficulties	17 (14)
Fatigue	4 (3)
Diffuse Myalgia	3 (3)
Muscle wasting	3 (3)
Winging Scapulae	2 (2)
Developmental delays/hypotonia	1 (1)
Feeding difficulties	1 (1)
Dysphagia	1 (1)
Facial Weakness	1 (1)
Neurological	
Total	60
Axonal sensory motor/peripheral neuropathy	46 (38)
Ataxia	30 (25)
Migraine	6 (5)
Multiple Sclerosis like	5 (4)
Nystagmus	5 (4)
Hereditary Spastic Paraplegia	4 (3)
Arreflexia	3 (3)
Positive Romberg-sensory ataxia	3 (3)
Epilepsy	2 (2)
Spasticity	2 (2)
Cognitive impairment	1 (1)
Dementia	1 (1)
Hemiparesis	1 (1)
Audiological	

Audiological

Total	74
Sensorineural hearing loss	74 (62)

Brain Imaging

Total	5
Cerebellar atrophy	3 (3)
brainstem atrophy	2 (2)
Frontal and temporal white matter lesions/ focal ischemic lesions	2 (2)
Calcification of basal ganglia	1 (1)
atrophy of corpus callosum	1 (1)
Atrophy of optic chiasm	1 (1)
Unspecific white matter FLAIR hypersignal	1 (1)
Periventricular white matter lesions	1 (1)

Other

Total	9
-------	---

Endocrine

Diabetes	3 (3)
Hypothyroidism	1 (1)
Hypogonadism	1 (1)

Skeletal

Table 5

Number of affected bodily systems across mutation types, affected domains, and exons.

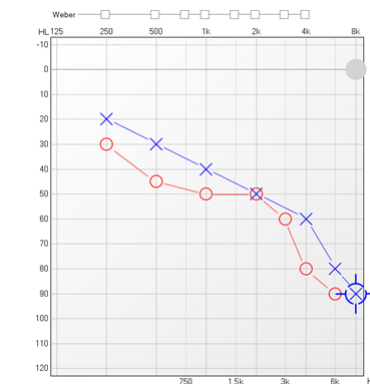
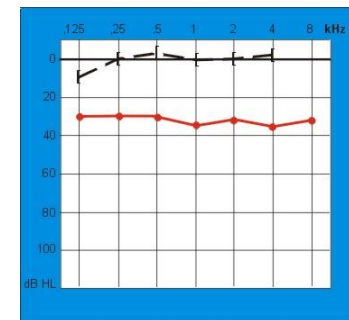
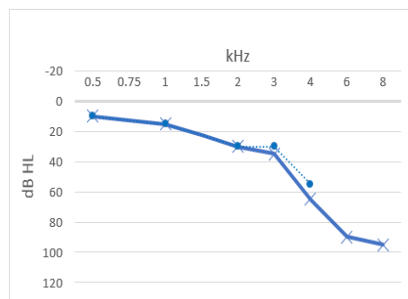
	Total	Number of affected systems			p-value*
		0 or 1	2	3 or more	
	N %	N %	N %	N %	
Mutation type	405	288	62	55	< 0.001
Missense	137 (33)	55 (19)	37 (60)	45 (81)	
Nonsense	64 (16)	50 (17)	12 (19)	2 (4)	
Splicing defect	72 (18)	58 (20)	7 (11)	7 (13)	
Deletion	122 (30)	115 (40)	6 (10)	1 (2)	
Insertion	6 (2)	6 (2)	–	–	
Duplication	4 (1)	4 (1)	–	–	
Domain affected	401	285	62	54	< 0.001
GTPase	213 (53)	132 (46)	44 (71)	37 (69)	
Dynamin	65 (16)	51 (18)	3 (5)	11 (20)	
C-terminal coiled coil	78 (19)	65 (23)	12 (19)	1 (2)	
Others	45 (11)	37 (13)	3 (5)	5 (9)	
Common exons	401	285	62	54	< 0.001
Exon 8 and 9	54 (9)	47 (16)	3 (5)	1 (2)	
Exon 14, Exon 15	73 (18)	13 (5)	30 (51)	30 (55)	
Exon 17	25 (6)	14 (5)	1 (2)	11 (20)	
Exon 27 and Exon 28	73 (18)	61 (22)	7 (12)	1 (2)	

Aanvullend

- Overerving: ADOA plus 60% van moeder, ADOA 40 % van moeder
- Geslacht: geen verschil man- vrouw

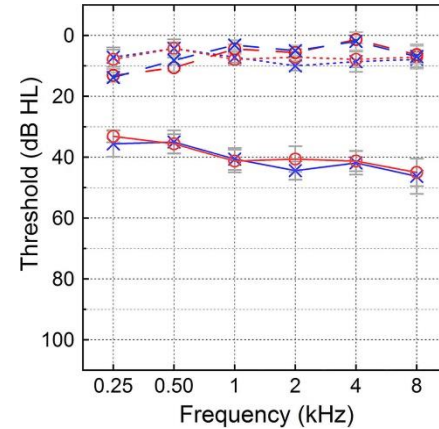
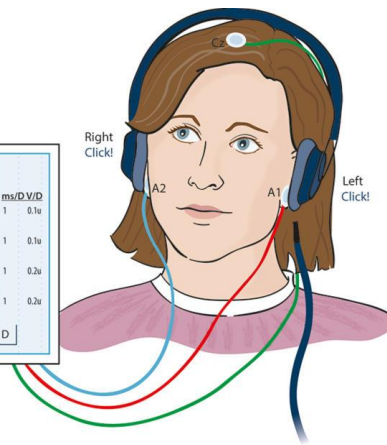
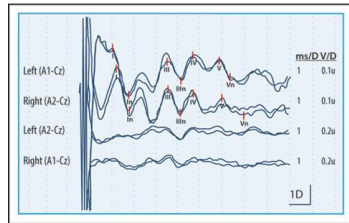
Gehoorsverlies- sensorineuraal

- Gehoorsverlies: typisch patroon



Gehooronderzoek

- Type gehoorverlies
- Asymmetrie
- Spraakverstaanbaarheid
- Toonaudiometrie
- BERA (hersenslam audiometrie)



Myopathie

- Energievoorziening in spier verstoord
 - Verminderde inspanningstolerantie, snel verzuren
 - Spierpijn, spierkrampen (abnormaal)
 - Spierzwakte
-
- > onderzoek fysiotherapie

CPEO

- Chronisch Progressieve Externe Ophthalmoplegie:
 - ptosis (hangende oogleden)
 - oogvolgbewegingen verstoord
 - gaat gepaard met algehele myopathie

Ataxie

- Verstoring in de coördinatie van beweging en balans
- Bv minder soepel lopen en evenwicht bewaren, dronkemansgang
- Let op: bij visusstoornis ook daardoor een verstoorde balans

> Onderzoek neuroloog / fysiotherapeut



Neuropathie

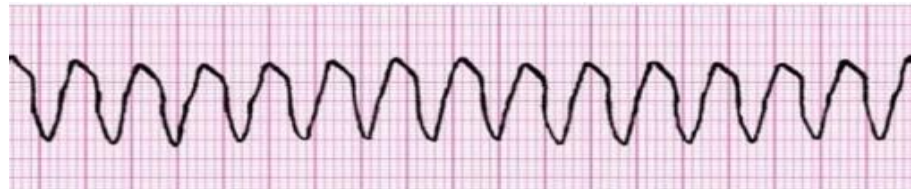
- Schade van de lange zenuwbanen
 - Gevoelsstoornissen, spierzwakte, progressief
 - Vooral distaal (= onderbenen)
 - Diagnose is van belang
-
- Neurologisch onderzoek
 - Vitamines
 - EMG



Cardiomyopathie

- Verdikking van de hartspier
- Geleidingsstoornis van het hart

> Onderzoek door cardioloog: ECG en echocardiografie / MRI



MS-achtige klachten

- MS= aantasting van zenuwvezels
- Progressief neurologisch beeld
- Oorzaak is anders dan bij ADOA

Praktische aanpak

- Vroege diagnose en monitoring: controle door oogarts en neuroloog om tijdig verandering op te merken
- Pro actieve behandeling van symptomen: Hoe eerder klachten worden aangepakt, hoe beter de kwaliteit van leven kan blijven.

Mitoroute / mitostraat

- Korte multidisciplinaire opname
- Afsluitend overleg met ouders/ patiënt: behandelplan
- >350 Volwassenen
- >200 Kinderen



Mitotraat

- Revalidatie-team
- Internist – verpleegkundig specialist
- Cardioloog
- KNO arts- audiologie
- Neuroloog
- Oogarts

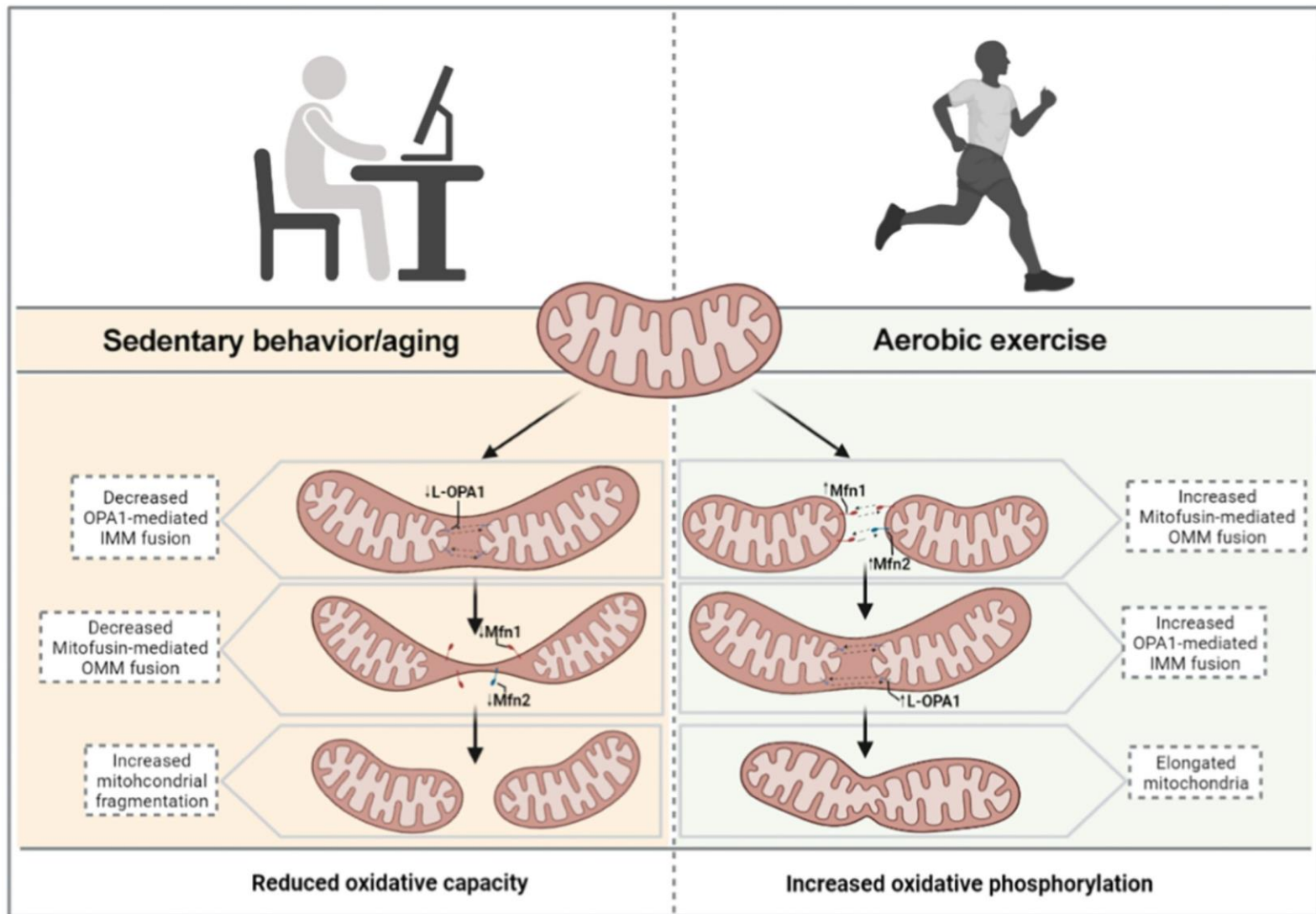
- Overig



Adviezen

- Voeding
- Bewegen
- Balans belasting- belastbaarheid
- Aanvullend





Trends in Endocrinology & Metabolism

Revalidatie

Hulpvraag: hoe kan ik beter omgaan met mijn energie om de situatie zo lang mogelijk stabiel te houden en oa mijn werk te kunnen doen.

Fysiotherapie:

- ademhalingsstelsel
- bewegingssysteem
- kracht
- balans
- uithoudingsvermogen

Conclusie: Ervaart geen beperkingen in mobiliteit, goede balans, geen verhoogd valrisico). Voldoende kracht en mobiliteit gewrichten. Goede longfunctie testen. Mist met name een standaard beweegprikkel, komt hier omwille van tijdsgebrek niet aan toe, maar is wel gemotiveerd om hieraan te beginnen. Trainingsadviezen hieronder toegevoegd.

Advies: starten met matig intensieve training (badminton, fietsen, boksen).

Adviezen fysiotherapie

Aërobe training. Hierbij ligt de hartslag tussen de 50% en 75% van de maximale hartfrequentie. De maximale hartfrequentie is te berekenen met de formule volgens Tanaka: $208 - (0,7 \times \text{leeftijd})$.

Men kan ook gebruik maken van de Borg RPE-schaal (Ratings of Perceived Exertion). De trainingszwaarte ligt idealiter tussen de 11-13.

Het is van belang dat de training bijzonder langzaam wordt opgebouwd.

Neem extra tijd om op te bouwen, bijvoorbeeld met kleine stapjes van 5% of minuten per week.

Begin op een haalbaar niveau van 50-55% van de HFmax.

Bovendien moeten de patiënten geen extra spierpijn krijgen tijdens of na de training anders dan normale spierpijn (herstel binnen 48 uur).

Zwaarte belasting	Borgscore
	6
zeer zeer licht	7
	8
zeer licht	9
	10
tamelijk licht	11
	12
redelijk zwaar	13
	14
zwaar	15
	16
zeer zwaar	17
	18
zeer zeer zwaar	19
maximaal	20

Krachttraining

Krachttraining is een andere vorm van training die mogelijk effect heeft.

Hiervoor zijn de bewijzen echter minder duidelijk.

Geadviseerd wordt om wel te starten met krachttraining indien er sprake is van inactiviteit/disuse.

Het trainen van krachthoudingsvermogen verdient hier de voorkeur boven het trainen van maximaal kracht. Het wordt geadviseerd om te kiezen voor functionele oefeningen



Ergotherapie

Ervaart in het dagelijks leven een verstoorde balans. Vermoeidheid aanwezig in de ochtend. Geen verstoorde slaaphygiëne.

Komst zoon zorgt voor toename vermoeidheid, maar ook een positief effect op structuur/ritme.

Veranderbereidheid t.a.v. ondersteunende hulpmiddelen op dit moment op hoogste niveau bij huidige acceptatie ziektebeeld.

Indicatie behandeling gericht op energimanagement mits veranderbereidheid aanwezig is voor toepassen aanpassingen ter bevordering van eigen belasting/belastbaarheid.

Logopedie:

Anamnestiche geen spraak, kauw of slikprobleem. Ook uit de literatuur blijkt geen verwachting dat er spraak, slik en kauwproblemen onderdeel van deze mutatie zijn.

Advies:

Kaakspieren ontspannen

Rust in ademing bewaren/ terugvinden tijdens presenteren (presentatie oefenen)

Dietist

Doelen:

Meer energie, minder vermoeidheid

Adviezen:

Dieetkenmerken: Richtlijnen Goede Voeding

Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en de voeding en voedingsgerelateerde klachten

Opties vanuit literatuur besproken t.a.v. suppletie

Probiotica op proef staken, effect over 3 maanden evalueren

Optie van koolhydraten verlaagd voedingspatroon besproken, nu geen motivatie dit op te pakken

Behoeftte aan literatuur: [Mitochondriële-ziekten.docx-1.pdf](#)

[Nutritional support in mitochondrial diseases: the state of the art](#)

Studies

STK-002 door Stoke Therapeutics:

een **antisense oligonucleotide (ASO)**-therapie gericht op het verhogen van de expressie van het **OPA1-gen**. Het doel is om de productie van het OPA1-eiwit te herstellen en zo het progressieve zichtverlies bij ADOA-patiënten te vertragen of te stoppen.

OSPREEY Studie (Fase 1/2): UK

FALCON Studie (Natuurlijk Beloop Onderzoek) gestart in 2022

Klinische trial fasen

- Preklinisch: testen in niet-mensen
- Fase 0: pharmacokinetiek, orale beschikbaarheid, half-waarde tijd
- Fase 1: testen op gezonde vrijwilligers
- Fase 2: testen on patiënten: veiligheid en effectiviteit
- Fase 3: testen op patiënten : effectiviteit en veiligheid.
- Fase 4: post marketing surveillance



Studies

NFS-05 door Neurophth Therapeutics:

een **gentherapie** die gebruik maakt van een **AAV-vector** om het OPA1-gen direct in de retinale ganglioncellen te introduceren.

Dit moet de expressie van het OPA1-eiwit verhogen en de mitochondriale functie herstellen, met als doel de progressie van ADOA te stoppen of te vertragen.

Australische Goedkeuring voor Klinische Trials

Studies- AAV

AAV: Het Virus als "Vervoerder"- vector

Het defecte **gen** (bijvoorbeeld het OPA1-gen bij ADOA Plus) wordt vervangen door een **gezonde versie** van dit gen.

Het **AAV-virus** (met het gezonde gen erin) wordt **in de patiënt ingebracht** via een injectie, meestal in het bloed, het oog of een andere plaats, afhankelijk van de ziekte en de aard van de therapie.

Het AAV-virus **hecht zich aan de celmembraan** van de doelwitcellen (bijvoorbeeld cellen in de retina bij ADOA Plus).

Het virus **dringt de cel binnen** en levert het gezonde gen **in de celkern**, waar het kan beginnen met het maken van het ontbrekende eiwit.

Nadat het gezonde gen in de cel is geïntroduceerd, begint het met het **maken van het eiwit** dat normaal gesproken zou ontbreken of defect zou zijn, zoals het OPA1-eiwit.

Studies

PYC-001 door PYC Therapeutics

SUNDEW Studie (Fase 1a): Dit is een First-in-Human, multicenter, prospectieve, fase 1a, single ascending dose (SAD) studie van PYC-001 bij deelnemers met een bevestigde OPA1-mutatie geassocieerd met ADOA. De studie is momenteel in de wervingsfase en beoogt 18 deelnemers te includeren

(PYC-001 is een **RNA-therapie** die specifiek gericht is op de **OPA1-mutatie**> **herstel van functie**)

Studies- biomarkers

Doel: vroegere diagnostiek, monitoring van ziekteprogressie, evaluatie van behandeling.

Oogbiomarkers

Mitochondriële biomarkers

Bloedbiomarkers: eiwitten, metabolieten, profielen

Genetische biomarkers

Klinische trials

KHENEREXT
STRIDE
NU-POWER
PMD Option
TTI mito
Sympathic



Klinische trial fasen

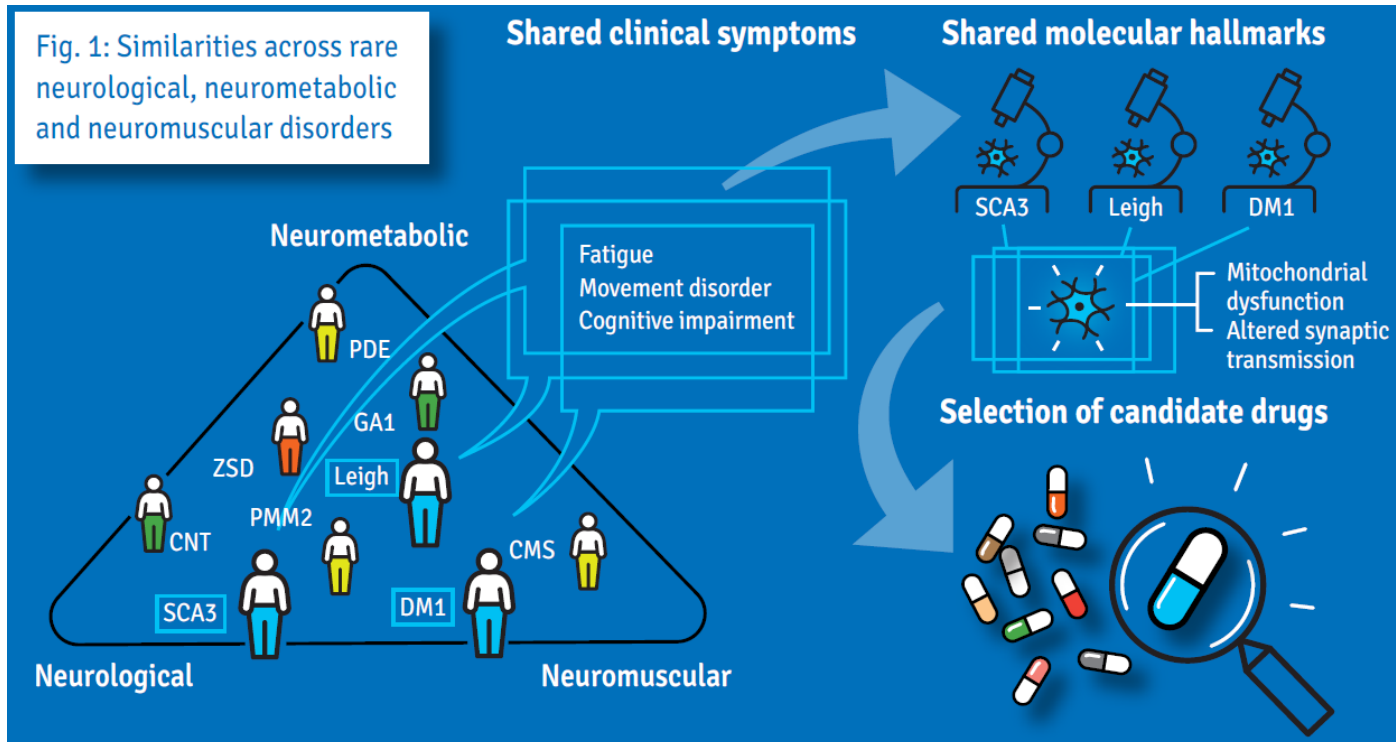
- Preklinisch: testen in niet-mensen
- Fase 0: pharmacokinetiek, orale beschikbaarheid, half-waarde tijd
- Fase 1: testen op gezonde vrijwilligers
- Fase 2: testen on patiënten: veiligheid en effectiviteit
- Fase 3: testen op patiënten : effectiviteit en veiligheid.
- Fase 4: post marketing surveillance



Sympathic project:

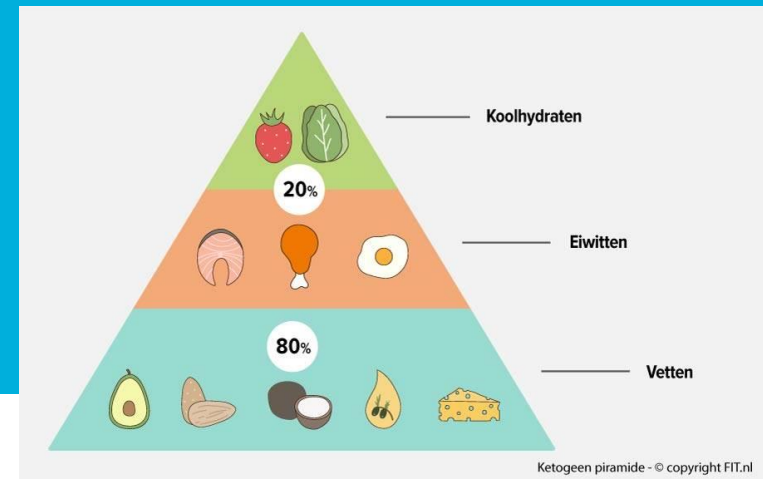
Accelerated drug repurposing for rare neurological disorders

Projectleider Prof Peter Bram t Hoen Radboudumc. 22 deelnemende centra.
Onderzoek naar werkzaamheid van **reeds geregistreerde medicijnen** voor zeldzame ziekten: Leigh syndroom is een van deze ziekten



KETOMY study: safety of a KETOgenic diet in mitochondrial MYopathy patients

Heidi Zweers, dietist.
C Saris, neuroloog
M Janssen, internist
Saskia Wortmann, kinderarts



Resultaten

- Dit dieet is voor sommige patiënten moeilijk vol te houden
- Niet veilig voor iedereen: spieraafbraak
- Gewichtsverlies
- Deel van de patiënten had positieve ervaringen:
 - Diabetes beter te behandelen
 - Minder darmklachten
 - Minder migraine

20 deelnemers



Medicatie bij mito

Cholesterol

Statine: bij goede indicatie geen bezwaar, CK controle

Ezetimibe: geen bezwaar

Evolocumab: bij goede indicatie geen bezwaar nb nog weinig ervaring

Fibraat: mag indien geen verhoogd CK initieel, niet in combinatie met statine, CK controle

Bloeddruk

Bloeddrukverlagende medicatie: geen bewaar

Medicatie bij mito

Anti epileptica:

cave valproaat bij POLG

Diabetes:

Sulfonylureumderivaten en glitazonen mogen voorgeschreven worden

Er is geen absolute contra-indicatie tegen metformin, behalve bij patiënten met reeds voor aanvang therapie een verhoogd lactaat. Voorschrijven onder controle van symptomen en lactaat.

Insulinetherapie is veilig

Voor advies tav de nieuwere middelen overleg met een van de internisten metabole ziekten.

Medicatie bij mito

Antibiotica:

Allemaal veilig indien < 7 dagen. Bij toedienen langere duur overleg met internist metabole ziekten

Aminoglycosiden vermijden bij patiënten met een predispositie voor doofheid (bv de m.3243A>G mutatie)

Pijnstilling:

Paracetamol en Aspirine> veilig

NSAIDs> veilig, bij gebruik voor langere periode controleer nierfunctie, leverwaarden en bloeddruk.

De meeste patiënten zijn gevoeliger voor middelen als tramadol, fentanyl en morfine, overweeg aanpassing van de dosis.

Neuropathische pijnstillers> veilig

Medicatie bij mito

Narcose

- *Relatieve contra-indicaties van anesthetica bij mitochondriële myopathie:*
- M.b.t. algehele anesthesie: liever geen propofol; i.h.a. zo laag mogelijk doseren van anaesthetica;
- Cave depolariserende spierverslappers; Voorkomen van stress en behoud van stabiele cardiovasculaire en respiratoire functies; en behoud van goede controle van glucose bloedspiegels.
- (Driessen JJ. Curr Opin Anaesthesiol. 2008 Jun;21(3):350-5. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist).

Medicatie bij mito

Referenties artikelen betreffende medicatie:

Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. De Vries et al. JIMD 2020; 1-19

Anesthesie voor patiënten met een neuromusculaire aandoening. **M Gashi et al. TTN Neurofarmacotherapie 2022**

