

Göran Solders

Karolinska Universitetssjukhuset

# Mitokondriella sjukdomar

## Behandling

# Krav för att visa effekt av ny behandling

- **Prospektiv**
  - Framåtblickande, planerad på förhand
- **Randomiserad**
  - Slumpmässigt utvalda (lottade) till behandling respektive till överksam substans
- **Dubbelblind**
  - Okänd lottning för patient och för undersökare
- **Kontrollerad**
  - En grupp skall få överksam substans
- **Cross-over**
  - Byte mellan grupperna efter halva tiden

# Svårigheter att välja behandling vid mitokondriella sjukdomar

- Gruppen består av flera hundra olika sjukdomar
  - Olika sorts mutationer (förändrade arvsanlag) i cellkärnan eller i mitokondriens DNA
  - Brist, avsaknad eller felaktigt fungerande enzym
  - Fel i mitokondriemembranet
  - Fel i transportmekanismer
  - Vitamin eller kofaktor brist

# Svårigheter ... forts

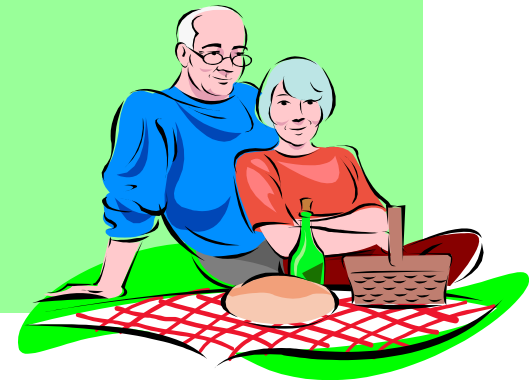
- Sjukdomarna drabbar olika organ
  - Oförutsägbar kombination av organ eller organsystem som påverkas även vid samma sjukdom
- Olika familjemedlemmar drabbas olika svårt
- Skovvis förlopp är vanligt
- Ingen bra metod finns att mäta sjukdomarnas svårighetsgrad
- ”naturalförlopp” (obehandlad patient) är okänt för flertalet av sjukdomarna

# Svårigheter ... forts

- Utvärdering av effekt av behandling kräver
  - Många patienter
  - Utvärdering av många symtom/organ
  - Många olika mätmetoder, t ex
    - Blodprov/ryggmärgsvätska/muskelprov
    - Röntgen/magnetkamera
    - Fysiologi (EKG mm)/neurofysiologi (EEG mm)
    - Mätning av muskelstyrka
    - Livskvalitet skattningar

# Kostråd

- Individuell kostrådgivning med hänsyn till den underliggande sjukdomen
- Syftar till att underlätta cellernas energiproduktion och till att minska skadliga ”biprodukter”
- Långvarig fasta skall som regel undvikas – hellre små och täta måltider



# Konditionsträning

- Aerobisk träning, 10 patienter, 8 veckor
  - Ökade syreupptag 30%
  - Laktatkonc. minskade
  - Pulsen minskade
  - Individuellt anpassad sjukgymnastik är viktigt



# Symtombehandling

- **Kramper**
  - Behandlas med antiepileptiska mediciner. Viss försiktighet med valproat och fenobarbital samt med ketogen kost vid defekt fettsyraoxidation
- **Huvudvärk**
  - ”Migränliknande” huvudvärk är vanligt, kan behöva behandlas med smärtstillande mediciner
- **Hjärtsjukdom**
  - Rytmerubbningar eller hjärtsvikt kan ibland behöva behandling, ffa hos vuxna
- **Infektioner/feber**
  - Behandla infektioner i tid. Vissa antibiotika (tetracykliner, kloramfenikol) bör undvikas

# Behandling av lactacidosis

- Dikloracetat (50 mg/kg/dygn)
  - Sänker laktat i serum och likvor
  - Ökar kvoten NADH/NAD<sup>+</sup>
  - Tveksamt om långvarig behandling ger klinisk förbättring vid defekt i komplex I-IV
  - Ger ofta polyneuropati som biverkan
  - Vissa med PDH-brist kan förbättras genom ökad oxidation av laktat → ökat NADH → ökad ATP

# Behandling i vissa fall

- **Vitaminer och Cofaktorer**
  - **Coenzym Q10 och idebenone**
    - Finns i mitokondriets membraner
    - Roll i elektrontransport (I → III och II → III)
    - Antioxidantia (fria radikaler) →
    - Viss dokumentation finns som stöder behandlingsförsök
    - Bäst dokumenterat för förebyggande av hjärtsjukdom vid vissa mt-sjukdomar



- **Thiamin (vitamin B1)**
  - Mer oklar roll vid defekt i elektrontransportkedjan
  - Deltar i PDH för dekarboxylering av pyruvat
  - Inga biverkningar, ges därför ofta vid mt-sjukdomar
- **Riboflavin (vitamin B2)**
  - Prekursor till cofaktorer i komplex I och II
  - Har haft positiv effekt hos några personer med komplex I defekt och muskelsvaghet
  - Inga biverkningar
- **Menadion (vitamin K3) + vitamin C**
  - Förbättrar elektrontransport till komplex IV
  - Kan prövas vid komplex III-defekt
  - K3 kan ge blodbrist (hemolys) som biverkan

- **”Antioxidantia”**

minskar halten av ”fria radikaler” som bildas i mitokondrien och som kan skada denna. Ingen bevisad effekt, men ges ändå ofta. Sällan biverkningar.

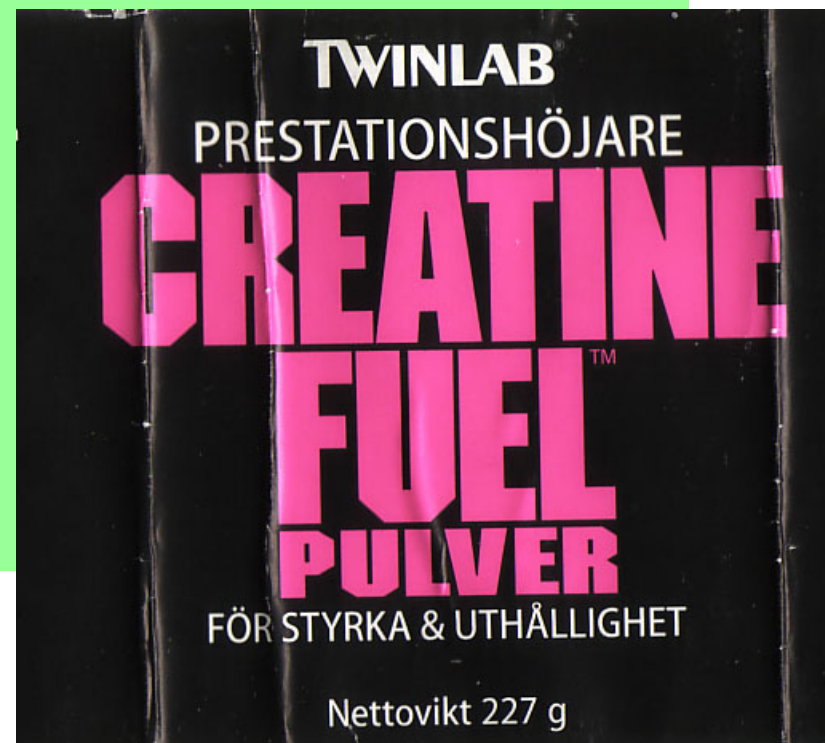
Exempel på preparat som ibland används:

- **Selen**
- **Vitamin C**
- **Vitamin E**
- **Alfaliponsyra**

- **Öka energireserven**

- **Kreatin**

- en aminosyra som finns i kött men som även tillverkas i levern
    - Möjliggör för muskulaturen att ”lagra energi” i form av kreatinfosfat
    - Extra kreatin kan ibland ge viss ökad muskelstyrka vid muskelsjukdomar (dystrofier) och sannolikt även vid vissa mitokondrie-sjukdomar.



- **Karnitin**

- Finns i vår föda (mjölk och kött)
- Tillverkas även i kroppen
- Högst halt i muskel, hjärta, njurar och hjärna
- Behövs för transport av långkedjiga fettsyror över inre mt-membranet av CPT I och II
- Viktigt för att upprätthålla koncentrationen av acetyl-CoA i mitokondrien
- Stabiliserar cellmembraner
  
- Ges vid behandling av primär eller sekundär brist på karnitin, (t ex malnutrition, betaoxidationsdefekt, glutarsyreuri m fl metabola sjukdomar, valproat- eller zidovudine- biverkan)

# SLUT

