

Informationen zur mitoFolat-Studie

Folinsäure-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Kearns-Sayre-Syndrom und zerebraler Folatdefizienz

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie auf die **mitoFolat-Studie** für Kinder und Jugendliche mit genetisch verifiziertem **Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)** aufmerksam machen. Ziel der Studie ist es, die klinischen Wirkungen einer hochdosierten Folin-säure-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit KSS zu untersuchen, bei denen ein **zerebraler Folatmangel** nachgewiesen ist.

Das **Kearns-Sayre-Syndrom** ist eine mitochondriale Enzephalomyopathie, die gekennzeichnet ist durch: CPEO (Chronisch-progrediente Ophthalmoplegie), Ptosis, Retinitis pigmentosa und Beginn vor dem 18. Lebensjahr PLUS einem oder mehreren Nebenkriterien: Kleinwuchs, endokrine Störungen, Schwerhörigkeit, zerebelläre Symptome, kardiale Reizleitungsstörungen, erhöhtes Liquor-Eiweiß. Bei der Mehrzahl der KSS-Patienten ist eine Erniedrigung der Folat-Metabolite im Liquor (**sekundärer zerebraler Folatmangel**) nachweisbar. In der Literatur sind die Effekte einer Fol- bzw. Folinsäure-Therapie anhand von Einzelfallbeobachtungen und kleineren unkontrollierten Studien uneinheitlich.

Die **mitoFolat-Studie** ist eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Interventionsstudie mit einem „Delayed-start“ Studiendesign von 2 Parallelgruppen und einer Studiendauer von 18 Monaten (12 Monate Therapie, 6 Monate Beobachtung). Sie wird in Deutschland an 8 neuropädiatrischen Zentren angeboten. Unser Ziel ist es, die Daten von 18 Kindern und Jugendlichen vollständig zu erheben. Führendes Studienzentrum ist die *Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen (UMG)*.

Die Einschlusskriterien sind:

- Altersgruppe 6 – 17 Jahre
- Klinisch definiertes Kearns-Sayre-Syndrom
- Beginn der klinischen Manifestation <12 Jahre
- Nachweis eines der mit dem Kearns-Sayre-Syndrom assoziierten Gendefekte der mitochondrialen DNA (Deletionen bzw. Duplikationen, Punktmutationen in tRNA-Genen)
- Erniedrigung der 5-Methyltetrahydrofolat (5MTHF)-Konzentration im Liquor.

Weiterführende Details (inkl. Clinical Trial Protocol) finden Sie unter:

<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=de&EUCT=2023-503730-45-00>.

Diese Studie wird ausschließlich von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert und ist von der EMA mit einem Positiv-Votum begutachtet (EUCT-Nr. 2023-503730-45-00).

Bitte kontaktieren Sie uns gerne direkt.

Studienleitung: Frau Prof. Dr. J. Gärtner und Herr Prof. Dr. E. Wilichowski

Studienorganisation: Dr. med. A. Knorr alexandra.knorr@med.uni-goettingen.de

Tel.-Nr., Emailadresse der Studie: 0551/39 67019, mitofolat@med.uni-goettingen.de

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen.

Wir bedanken uns sehr für Ihre Unterstützung.

Informations about the mitoFolat study

Folinic acid therapy in children and adolescents with Kearns-Sayre syndrome and cerebral folate deficiency

Dear colleagues,

We would like to draw Your attention to the **mitoFolat study** for children and adolescents with genetically verified **Kearns-Sayre syndrome (KSS)**. The aim of the study is to investigate the clinical effects of high-dose folinic acid therapy in children and adolescents with KSS who have been diagnosed with **cerebral folate deficiency**.

Kearns-Sayre syndrome is a mitochondrial encephalomyopathy characterised by: CPEO (chronic progressive ophthalmoplegia), ptosis, retinitis pigmentosa and onset before the age of 18, PLUS one or more secondary criteria: short stature, endocrine disorders, hearing loss, cerebellar symptoms, cardiac conduction disorders, elevated cerebrospinal fluid protein. In the majority of KSS patients, a reduction in folate metabolites in the cerebrospinal fluid (**secondary cerebral folate deficiency**) can be detected. In the literature, the effects of folate or folinic acid therapy are inconsistent based on individual case observations and small uncontrolled studies.

The **mitoFolat study** is a randomised, controlled, blinded intervention study with a „Delayed-start“ study design involving two parallel groups and a study duration of 18 months (12 months treatment, 6 months observation duration). It is being conducted at eight neuropaediatric centres in Germany. Our goal is to collect the complete data set of 18 children and adolescents. The leading study centre is the *Department of Paediatrics and Adolescent Medicine at University Medical Centre Göttingen (UMG)*.

The inclusion criteria are:

- Age group 6 – 17 years
- Clinically defined Kearns-Sayre syndrome
- Onset of clinical manifestation <12 years
- Identification of one of the mitochondrial DNA defects associated with Kearns-Sayre syndrome (deletions or duplications, point mutations in tRNA genes)
- Decreased 5-methyltetrahydrofolate (5MTHF) concentration in cerebrospinal fluid.

Further details (including the Clinical Trial Protocol) can be found at:

<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=de&EUCT=2023-503730-45-00>.

This study is exclusively funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) and has been approved by the EMA (EUCT No. 2023-503730-45-00).

Please feel free to contact us directly.

Study directors:

Prof. Dr. J. Gärtner and Prof. Dr. E. Wilichowski

Study organisation:

Dr. med. A. Knorr, alexandra.knorr@med.uni-goettingen.de

Tel. no., email address for the study:

+49 551 3967019, mitofolat@med.uni-goettingen.de

Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Centre Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen.

We are very grateful for Your support.

Prof. Dr.med. Ekkehard Wilichowski

Dr.med. Alexandra Knorr