arzt CME

Zertifizierte Fortbildung



Friedreich-Ataxie – Aktuelles zu Ursache, Diagnostik und neuen Therapieoptionen

Dr. med. Stella Glasmacher, Aachen

Zertifizierung
Landesärztekammer Hessen

Mit freundlicher Unterstützung von

Biogen

Vorwort

Die Friedreich-Ataxie ist eine seltene, autosomal-rezessive, fortschreitende, neurodegenerative Form der Ataxie, die im Verlauf meist zum Verlust der Gehfähigkeit und letztendlich zum vorzeitigen Tod führt. Benannt wurde die Friedreich-Ataxie nach dem deutschen Pathologen, Internisten und Neurologen Nicolaus Friedreich, der die Krankheit erstmals 1863 in Heidelberg dokumentierte. Die Frühsymptome der Friedreich-Ataxie, zu denen vor allem ein fortschreitender Verlust der Koordination (Gang-, Rumpf- und Zeigeataxie) gehört, manifestieren sich in der Regel im Kindes- oder Jugendalter. Die Friedreich-Ataxie geht mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien einher. Um eine rechtzeitige Diagnose, die Überweisung an spezialisierte Zentren und den Zugang zu potenziellen Therapien sicherzustellen, ist es wichtig, das Bewusstsein für die Friedreich-Ataxie sowie für ihre Symptome und Begleiterkrankungen wie die Kardiomyopathie und Skoliose zu schärfen [1]. Diese CME richtet sich daher an alle Facharztgruppen mit dem Ziel, Awareness für die Friedreich-Ataxie als mögliche Ursache für diverse Symptomatiken und ihre Therapiemöglichkeiten zu schaffen.

Hintergrund

Bei den hereditären Ataxien handelt es sich um eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die phänotypisch durch Gang-, Rumpf- und Zeigeataxie sowie Dysarthrie und Okulomotorikstörungen gekennzeichnet sind. Häufig kommt es zu einer Atrophie des Kleinhirns. Hereditäre Ataxien können autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal oder mitochondrial vererbt werden [2]. Die häufigste autosomal-rezessive Ataxie ist die Friedreich-Ataxie, die meist im Alter zwischen 5 und 15 Jahren beginnt [3,4], wobei das Erkrankungsalter variieren kann und in manchen Fällen auch erst im Erwachsenenalter liegt. Ein Erkrankungsalter vor dem 25. Lebensjahr wird als typisch klassifiziert. Angaben zur Prävalenz der Friedreich-Ataxie in Deutschland variieren zwischen 1300 und 1800 Fällen [5].

Die Friedreich-Ataxie ist eine Multisystemerkrankung, die u.a. das Nerven-, Muskel-Skelett-, Herz- sowie das endokrine Pankreassystem betrifft [6]. Aufgrund der fortschreitenden und behindernden Symptome hat die Friedreich-Ataxie in der Regel einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität [7]. Die meisten von der Friedreich-Ataxie betroffenen Menschen sind innerhalb von 10-20 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome an den Rollstuhl gebunden [8]. Mit geeigneter und zielgerichteter Versorgung nach der Rollstuhlbindung können die Betroffenen aber auch noch viele Jahre leben [9]. Im Durchschnitt versterben Patienten mit Friedreich-Ataxie bereits mit 37 Jahren [9].

Genetische Ursache

Häufigste Ursache für die Friedreich-Ataxie ist eine Mutation im Frataxin-Gen

Die Friedreich-Ataxie wird autosomal-rezessiv vererbt und ist in ca. 96 % der Fälle durch eine homozygote GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion im ersten Intron des Frataxin-Gens (*FXN*) auf Chromosom 9 bedingt. In ca. 4 % der Fälle liegt eine GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion auf einem Allel zusammen mit einer anderen inaktivierenden Mutation, z.B. eine Missense-, Nonsense-, Spleiß- oder Insertions-/Deletionsvariante, vor [10-12]. Die GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion reduziert die FXN-Expression und führt zu verringerten Spiegeln von Frataxin [11] (Abb. 1), einem hochkonservierten Protein, das mit der inneren Mitochondrienmembran in Verbindung steht [13]. Patienten mit Friedreich-Ataxie weisen unterschiedliche Ausmaße der verbliebenen Frataxin-Expression auf [13]. Die Länge der GAA-Wiederholung umfasst zwischen 66 und 1700 Tripletts und korreliert mit dem Erkrankungsalter [14] und dem Krankheitsverlauf [15-20].

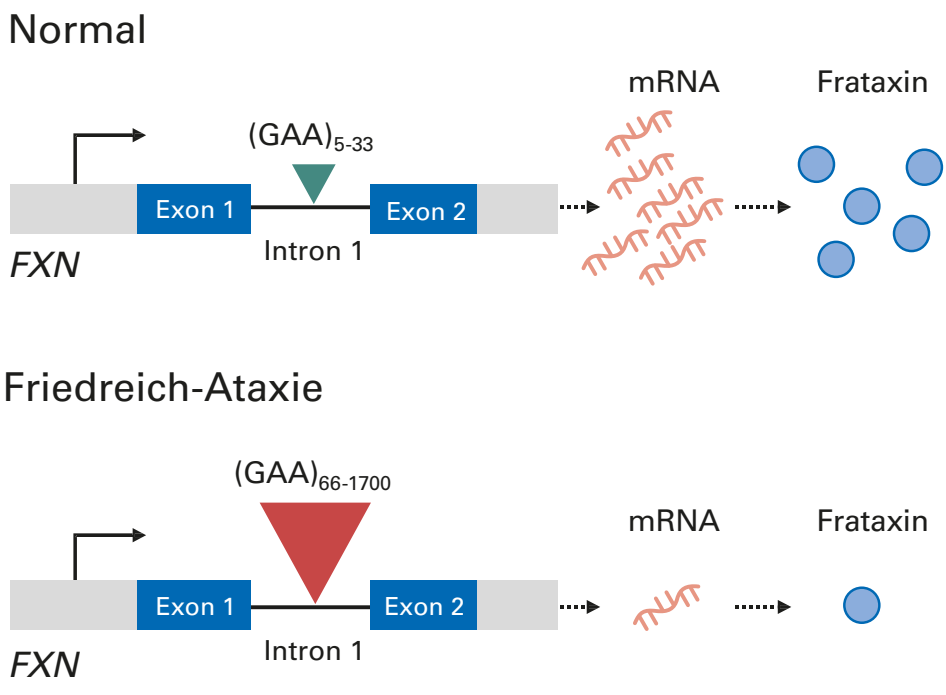


Abb. 1: Molekulare Ursache der Friedreich-Ataxie (modifiziert nach [20])

Pathologie

Das Frataxin-Protein spielt eine wesentliche Rolle im mitochondrialen Eisenstoffwechsel und der ATP-Produktion [22]. Ein Mangel führt zu einer hohen Eisenkonzentration in den Mitochondrien, was die Bildung toxisch wirkender freier reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) fördert und mit vermehrtem oxidativem Stress einhergeht [23].

Die Gewebe mit der höchsten Frataxin-Expression sind die Hinterstränge, kortikospinalen und spinozerebellären Bahnen und der Nucleus dentatus im Kleinhirn im zentralen Nervensystem sowie die Spinalganglien und sensorischen peripheren Nerven im peripheren Nervensystem. Außerhalb des Nervensystems zeigte sich eine hohe Expression von Frataxin vor allem im Herzen, in den Beta-Zellen des Pankreas, in der Leber, der Skelettmuskulatur, im Thymus, der Haut, den Zähnen und im braunen Fettgewebe [13,24-27]. Somit führt ein Mangel an Frataxin zu mitochondrialer Dysfunktion und der Friedreich-Ataxie-Pathologie [28-30].

Diagnose

Schwierigkeiten beim Erkennen der Anzeichen von Friedreich-Ataxie können zu einer verzögerten Diagnose, Überweisung an spezialisierte Zentren und Zugang zu potenziellen Therapien führen [1]. Die Diagnose von Friedreich-Ataxie erfolgt typischerweise im Kindes- oder Jugendalter auf der Grundlage eines klinischen Verdachts bei Symptomen (Tab. 1) und wird durch einen spezifischen Gentest gesichert, der eine Mutation im *FXN*-Gen identifiziert [31]. Der Gentest kann als Teil der Regelversorgung der gesetzlichen Krankenversicherungen vom Arzt veranlasst werden. Eine spät einsetzende Friedreich-Ataxie kann aufgrund der manchmal atypischen klinischen Präsentation schwieriger zu erkennen sein [26]. Diagnostische Maßnahmen wie die Elektrophysiologie oder eine MR-Tomographie des Gehirns und Rückenmarks können die Diagnose stützen [32].

Die Diagnose wird durch einen spezifischen Gentest gesichert

Symptom	Häufigkeit
Neurologische Symptome (n=491)	90,7 %
Gangataxie	89 %
Feinmotorikstörungen	23 %
Stürze	3,4 %
Taubheitsgefühle	0,5 %
Dysarthrie	0,4 %
Nicht-neurologische Symptome (n=57)	9,3 %
Skoliose	84 %
Kardiomyopathie	18 %

Tab. 1: Erstsymptome, bei denen eine Friedreich-Ataxie-Diagnose in Betracht gezogen werden sollte [1,33]

Klinisches Bild

Aus klinischer Sicht ist die Friedreich-Ataxie eine neurologische Erkrankung mit mehreren Multisystemmanifestationen, die fortschreiten und zu erheblichen Behinderungen führen können (Abb. 2) [34,35]. Die neurologischen Symptome der Friedreich-Ataxie sind bedingt durch eine Hinterstrangdegeneration, eine axonale Neuropathie und in geringerem Ausmaß eine zerebelläre Dysfunktion. Letztere manifestiert sich häufig erst später im Krankheitsverlauf. Klinisch-neurologisch zeigen sich typischerweise eine Gang-, Rumpf- und Zeigeataxie, Dysarthrie, Areflexie, Pallhypästhesie und, im Krankheitsverlauf, eine meist distal betonte Muskelatrophie, Kraftminderung der Extremitäten, Spastik und Pyramidenbahnzeichen sowie Dystonien [31,34]. Atypische Präsentationen mit erhaltenen Muskeleigenreflexen oder Spastizität mit minimaler oder keiner Ataxie können insbesondere bei Patienten mit spät einsetzender Friedreich-Ataxie nach dem 25. Lebensjahr auftreten [36]. Die zunehmende Verschlechterung trägt im fortgeschrittenen Stadium zu schweren Behinderungen bei [37]. Eine spät einsetzende Friedreich-Ataxie hat oft eine bessere Prognose und einen milderen Krankheitsverlauf [1,38].

Als erstes Symptom tritt in den meisten Fällen Gangunsicherheit auf

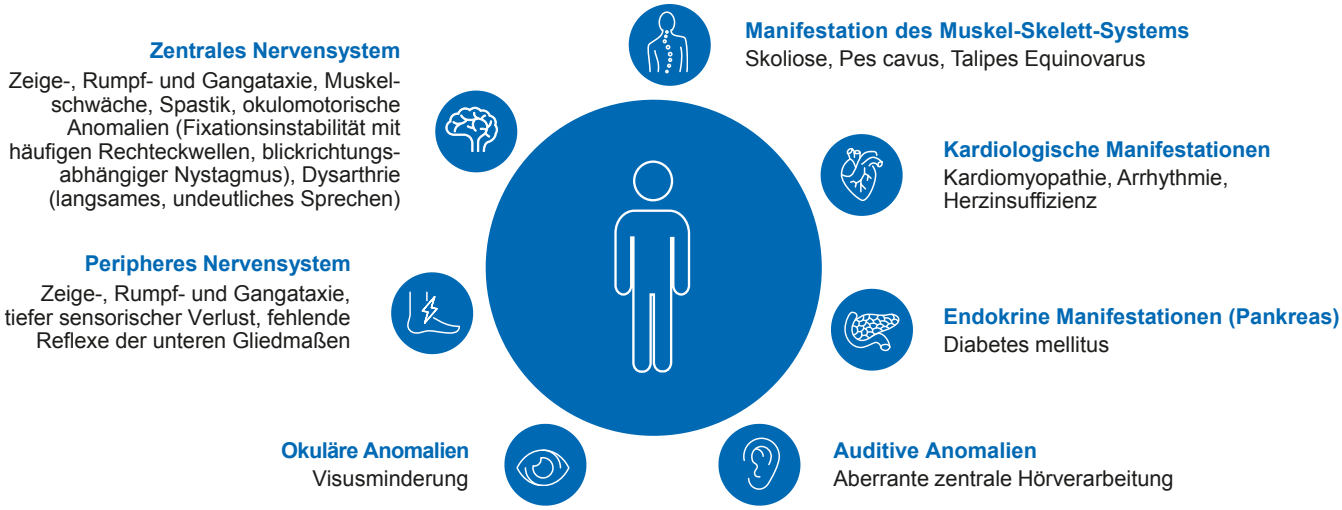


Abb. 2: Friedreich-Ataxie ist eine Multisystemerkrankung, die durch Läsionen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem bedingt ist [34,35]

Friedreich-Ataxie und Kardiomyopathie

Kardiomyopathie tritt bei zwei Dritteln aller von Friedreich-Ataxie betroffenen Patienten auf. Sie ist komplikativ mit Herzinsuffizienz und Arrhythmien, meist Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, assoziiert und ist mit 60 % die häufigste Todesursache bei Friedreich-Ataxie [39,35,40]. Kennzeichnend für die Friedreich-Ataxie-assoziierte Kardiomyopathie sind invertierte T-Wellen im EKG und eine linksventrikuläre und septale Hypertrophie in der Echokardiographie [41,42]. Die Ejektionsfraktion ist initial normal und nimmt erst später im Verlauf der Erkrankung ab. Ein Kardio-MRT ist für eine genauere und zuverlässigere Beurteilung der Septumhypertrophie und der linksventrikulären Gesamtmasse geeignet. Im Gegensatz zur Echokardiographie kann mithilfe des Kardio-MRTs auch schon eine kardiale Fibrose objektiviert werden [43]. Die Behandlung von Herzanomalien erfordert einen individuellen und interdisziplinären Ansatz gemeinsam mit kontinuierlicher kardiologischer Betreuung bei Patienten mit Friedreich-Ataxie, basierend auf dem Fortschreiten der Herz- und neurologischen Erkrankung, dem Alter sowie der Art der Arrhythmie oder der Herzinsuffizienz [9].

Friedreich-Ataxie und Diabetes

Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und Skoliose sind die häufigsten Komorbiditäten der Friedreich-Ataxie

Etwa 10 % der Patienten mit Friedreich-Ataxie entwickeln einen Diabetes mellitus, in der Regel viele Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome, wobei die Schätzungen zur Prävalenz sehr unterschiedlich sind [44]. Diabetes kann einen unabhängigen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden von Patienten mit Friedreich-Ataxie haben [18]. Die Patientenversorgung sollte daher standardmäßig alle 1-2 Jahre Diabetestests, z.B. den HbA1c umfassen [45]. Sobald Diabetes mellitus bei einem Patienten mit Friedreich-Ataxie bestätigt ist, müssen bei der individuellen Behandlung durch einen Endokrinologen patientenspezifische Parameter wie Alter, Komorbiditäten und Schweregrad des Diabetes mellitus berücksichtigt werden [31].

Friedreich-Ataxie und Skoliose

Studien haben gezeigt, dass nach klinischer Beurteilung bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit Friedreich-Ataxie eine Skoliose vorliegt, nach radiologischer Beurteilung sogar bei bis zu 100 % [46,47]. Insbesondere während der Pubertät kommt es häufig zu einem raschen Fortschreiten der Skoliose [20]. Die Diagnose einer Skoliose wird durch die Bestimmung des Cobb-Winkels, welcher zur Messung einer Wirbelsäulenverkrümmung in der Frontal- oder Sagittalebene herangezogen wird, auf antero-posterioren und lateralen Röntgenaufnahmen der gesamten Wirbelsäule bestätigt [48]. Die Überwachung des Cobb-Winkels ist von wesentlicher Bedeutung und ist ein wesentlicher Faktor in der Planung, wann und welche Art von Intervention erforderlich ist [49]. Bracing ist eine nicht-chirurgische Option und kann zur Behandlung von Skoliosepatienten mit Krümmungen von 25-45 Grad erwogen werden [49,50]. Bei Krümmungen > 45 Grad

und erheblichen Einschränkungen auf die Lebensqualität und Alltagskompetenz durch die Skoliose ist eine Operation meist indiziert [31]. Die präoperative Beurteilung sollte möglichst nach einer multidisziplinären Evaluation erfolgen. Hier sollte besonders die Kardiomyopathie beachtet werden und die Evaluation sollte kardiale Tests umfassen [50].

Management von Friedreich-Ataxie

Im Fall eines positiven bestätigenden Gentests kann ggf. eine genetische Beratung der Geschwister erwogen werden [9]. Zur vollständigen Beurteilung sollten Patienten mit einem positiven Gentest an lokale/regionale Friedreich-Ataxie-Spezialisten (Neurologen/Ataxiezentren) überwiesen werden [31]. Da Friedreich-Ataxie eine Multisystemerkrankung ist, erfordert die Betreuung eines Patienten mit Friedreich-Ataxie ein interdisziplinäres Behandlungsteam (Abb. 3).

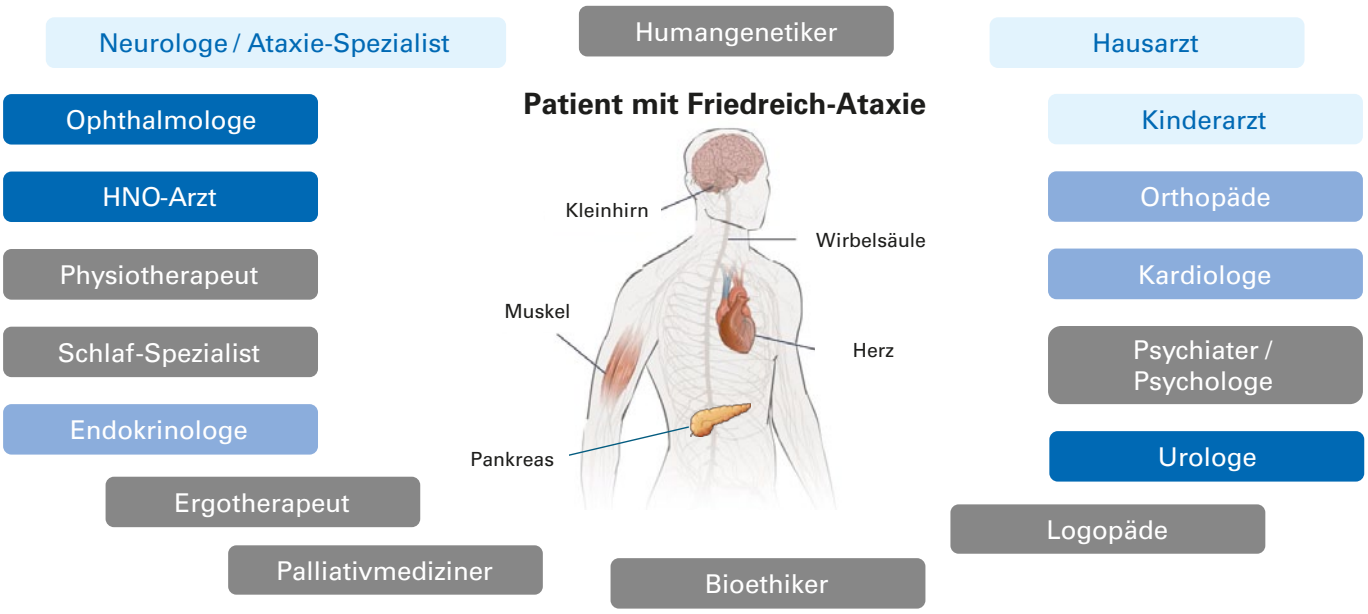


Abb. 3: In die Betreuung eines Patienten mit Friedreich-Ataxie sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam involviert sein [31]

Beurteilung des Schweregrades

Die meist genutzten Skalen zur Beurteilung des Schweregrades sind SARA und mFARS

Für die Beurteilung der neurologischen Dysfunktion und des klinischen Fortschreitens stehen verschiedene klinische Bewertungsskalen zur Verfügung. Die beiden meist genutzten Skalen sind die Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und die modifizierte Friedreich´s Ataxia Rating Scale (mFARS). Die SARA wurde nicht speziell für Friedreich-Ataxie entwickelt, in longitudinalen Beobachtungsstudien zeigte sie jedoch eine gute Eignung zur Erfassung der Progredienz der Ataxie bei Patienten mit Friedreich-Ataxie [4,51]. Die Skala besteht aus 8 Items zu Gangataxie, Standataxie, Rumpfataxie (Sitzen), Sprechen, Finger-Folge-Test, Finger-Nase-Versuch, Diadochokinese und Knie-Hacke-Versuch. Der Gesamtscore beträgt 40 Punkte [52]. Im Vergleich zur modifizierten Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) wird hier die Gangtestung proportional höher bewertet, so dass die SARA für Patienten mit drohendem Verlust der Gehfähigkeit möglicherweise besser geeignet ist [53]. Der Zeitaufwand für SARA liegt zwischen 10 und 15 Minuten. Die mFARS wurde speziell für die Friedreich Ataxie entwickelt und ist eine klinische Skala über 4 Domänen (Bulbärmuskulatur, Koordination der oberen und unteren Extremitäten, Stabilität der aufrechten Körperhaltung), deren Gesamtscore 93 Punkte beträgt. Dabei korrelieren höhere Werte mit einer schlechteren neurologischen Funktion [54]. Ausgewählte Beispiele und mögliche klinische Auswirkungen sind in der Tabelle 2 dargestellt. In der mFARS wird die Standtestung proportional höher gewertet als in der SARA, so dass der mFARS für Patienten in sehr frühen Ataxiestadien möglicherweise besser geeignet ist [55,53]. SARA und mFARS werden als primärer Endpunkt in der Forschung und in klinischen Studien verwendet. Im klinischen Alltag ist die mFARS mit einem Zeitaufwand von 30 min jedoch weniger geeignet. Die psychometrischen

Domäne	Beurteilung	Beispiele für eine Verschlechterung um 1 Punkt	Mögliche klinische Auswirkung
Koordination der oberen Extremitäten	Berührung von Daumen und Zeigefinger („Finger tapping“) (15 Mal)	**Score 1**: Verfehlt den Finger 1-3 Mal **Score 2**: Verfehlt den Finger 4-9 Mal	Verschlechterung der Feinmotorik z.B. Schwierigkeiten beim Essen mit Besteck
Stabilität der aufrechten Körperhaltung	Gang	**Score 1**: leichte Ataxie, keine Stützen zur Sicherheit erforderlich **Score 2**: Eindeutige Ataxie, zur Sicherheit sind zeitweilige Stützen erforderlich	Eingeschränkte Gehfähigkeit, erhöhtes Sturzrisiko, Notwendigkeit einer Gehhilfe
Koordination der unteren Extremitäten	Mit der Ferse aus 15-25 cm Höhe einen Punkt auf dem Schienbein berühren (8 Mal)	**Score 2**: Schienbein 3-5 Mal verfehlt **Score 3**: Schienbein >5 Mal verfehlt	Unsicherheit bei motorischen Aktivitäten der Beine, Gangunsicherheit
Bulbärmuskulatur	Spontanes Sprechen (Wiederholen von spezifischen Sätzen)	**Score 1**: die meisten Worte verständlich **Score 2**: die meisten Worte unverständlich	Eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit

Tab. 2: Beispiele einer Progression gemessen anhand der mFARS [56].

Qualitäten der Skalen sind in vielerlei Hinsicht vergleichbar und die Wahl hängt z. T. von der zu untersuchenden Population ab [52-54].

Zur Beurteilung der Einschränkungen im Alltag ist insbesondere die Activities of Daily Living (ADL) Skala geeignet, welche im Rahmen eines strukturierten Interviews erhoben wird. Dieses Patient Reported Outcome Measure zeigte sogar eine höhere Sensitivität als die SARA für Progredienz der Erkrankung [51].

Therapieoptionen

Die Therapie der Friedreich-Ataxie erfordert symptomatisch orientierte Maßnahmen und die Behandlung von Begleiterkrankungen mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Optionen

Symptomorientierte Maßnahmen und die Behandlung von internistischen Begleiterkrankungen und Skelettdeformationen haben einen wichtigen Stellenwert in der Therapie der Friedreich-Ataxie. Die Therapiemöglichkeiten umfassen nichtmedikamentöse Verfahren wie Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Bein- oder Fußstützen und Hilfsmittel wie Rollator und Rollstuhl sowie medikamentöse Therapeutika. Insbesondere die Physiotherapie hat auch einen verlaufsmodifzierenden Effekt [9,31,57,58]. In Beobachtungsstudien zeigte sich bei Patienten mit zerebellärer Ataxie nach einem intensiven 4-wöchigen Training eine signifikante Verbesserung der Ataxie, welche ungefähr einer natürlichen Krankheitsprogredienz von 2-4 Jahren entspricht [57,58].

Eine symptomatisch-orientierte Behandlung kann mit den nachfolgenden medikamentösen Optionen erfolgen: beispielsweise Baclofen, Tizanidin und Onabotulinumtoxin A zur Behandlung von Spastik, Gabapentin und Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen, Anticholinergika wie Oxybutynin bei Harndrang sowie Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren und Antiarrhythmika zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [31].

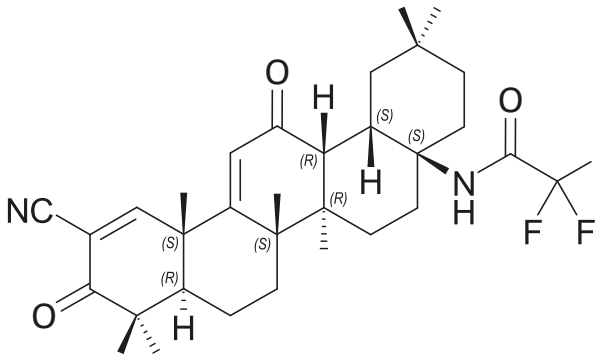


Abb. 4: Strukturformel von Omaveloxolon (mod. nach [21])

Am 9. Februar 2024 wurde mit Omaveloxolon (Abb. 4) erstmals ein Medikament zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Patienten ab 16 Jahren in Europa zugelassen [63]. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Omaveloxolon die Mitochondrienfunktion verbessern und oxidativen Stress reduzieren kann. An der zellulären Reaktion auf oxidativen Stress sind der Transkriptionsfaktor Nrf2 und das zytoplasmatische Protein Keap1 beteiligt. Unter normalen physiologischen Bedingungen ist Nrf2 an Keap1 gebunden und wird im Cytosol abgesondert. Bei oxidativem Stress führt die Oxidation von Keap1

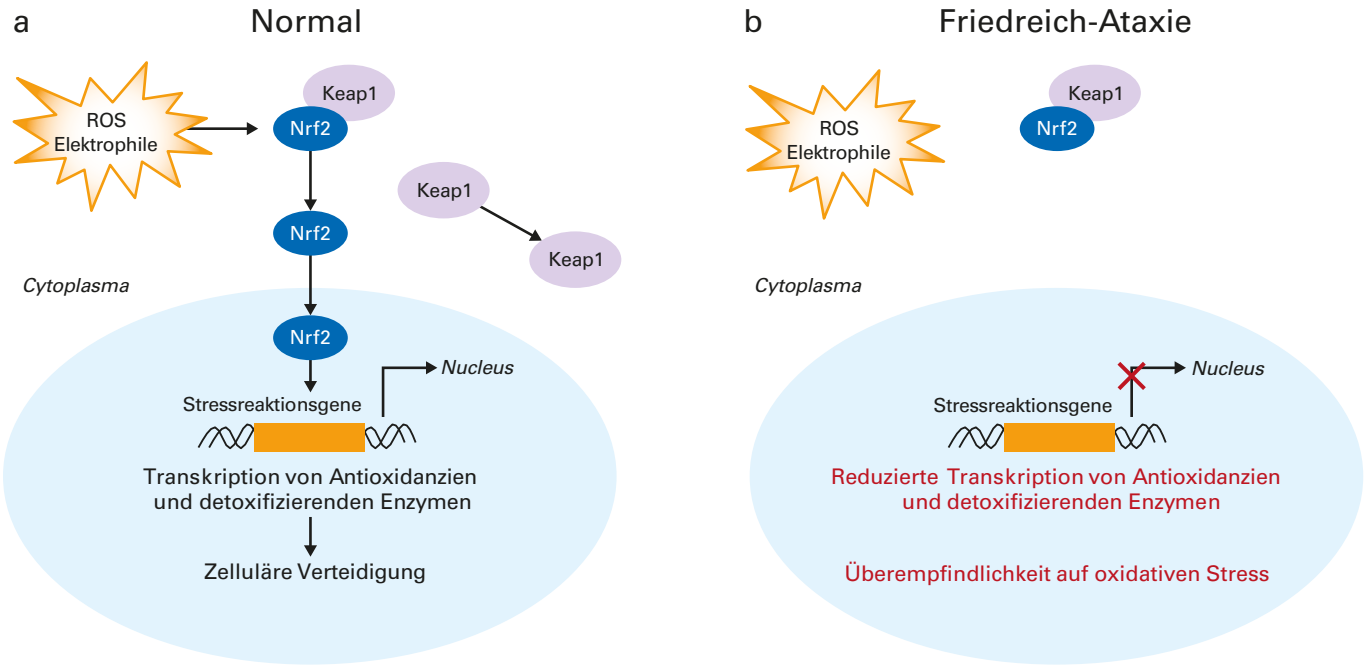


Abb. 5: Beeinträchtigung des Nrf2-Signalwegs bei Friedreich-Ataxie
Keap1, Kelch-like ECH-associated protein 1; Nrf2, Nuclear factor (Erythroid-derived 2) related factor 2; ROS, reaktive Sauerstoff-Spezies [28-30].

zur Freisetzung und Translokation von Nrf2 in den Zellkern, wo es die Expression von Stressreaktionsgenen induziert (Abb. 5a). Bei Patienten mit Friedreich-Ataxie ist der Nrf2-Signalweg beeinträchtigt, so dass Nrf2 bei oxidativem Stress nicht in den Zellkern gelangen kann, um dort die notwendigen Stressreaktionsgene zu aktivieren (Abb. 5b) [28-30].

Omaveloxolon ist ein Nrf2-Aktivator, der den Keap1-vermittelten Abbau von Nrf2 stört, was in präklinischen Modellen zu Verbesserungen der mitochondrialen Dysfunktion, oxidativem Stress und Entzündungen führte (Abb. 6) [59-61]. Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt.

Der Nrf2-Aktivator Omaveloxolon ist das erste zugelassene Medikament zur Behandlung der Friedreich-Ataxie

Omaveloxolon ist für die Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Patienten ab 16 Jahren zugelassen und die empfohlene Dosis beträgt 150 mg einmal täglich [63]. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse aus der klinischen Phase-II-Studie MOXIe, einer internationalen, doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden 103 Patienten im Alter zwischen 16 und 40 Jahren mit genetisch bestätigter Friedreich-Ataxie, die auf der mFARS einen Wert zwischen 20 und 80 Punkten erreichten. Die Studienteilnehmer erhielten 1:1-randomisiert Omaveloxolon (150 mg einmal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Differenz im mFARS-Wert zwischen Omaveloxolon und Placebo Gruppen in Woche 48 [62],

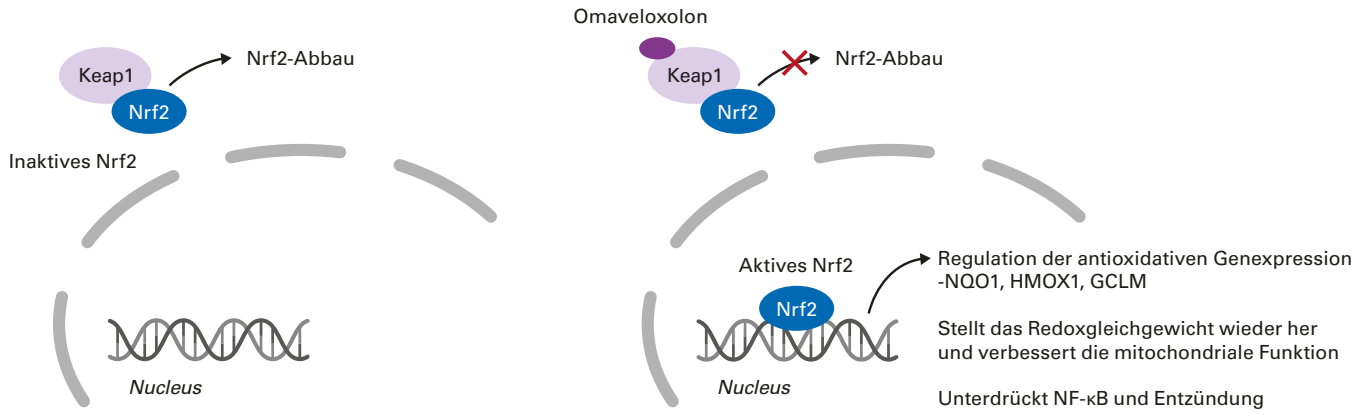


Abb. 6: Vermuteter Wirkmechanismus von Omaveloxolon auf Basis präklinischer Modelle [59-61].
GCLM, regulatorische Untereinheit der Glutamat-Cystein-Ligase; HMOX1, Hämoxygenase 1; KEAP1, Kelch-like ECH-associated protein 1; NF-κB, nuclear factor kappa-B; NQO1, NAD(P)H-Dehydrogenase [Chinon] 1; NRF2/Nrf2, nuclear factor erythroid 2–related factor 2

wobei in den klinischen Studien zu Omaveloxolon die mFARS zusätzliche Fragen zur Bulbärmuskulatur beinhaltet und somit auf einen Gesamtscore von 99 Punkten kommt [62]. Die Behandlung mit Omaveloxolon verbesserte die neurologische Funktion signifikant, gemessen an der Reduktion der mFARS-Ausgangswerte im Vergleich zu Placebo nach 48 Behandlungswochen in der vollständigen Analysegruppe (FAS) (Δ -2,4 Punkte; p=0,014) (Abb. 7) [62]. Das Ausmaß der beobachteten Verbesserungen entspricht etwa der Verzögerung der Krankheitsprogression um 1-2 Jahre [56].

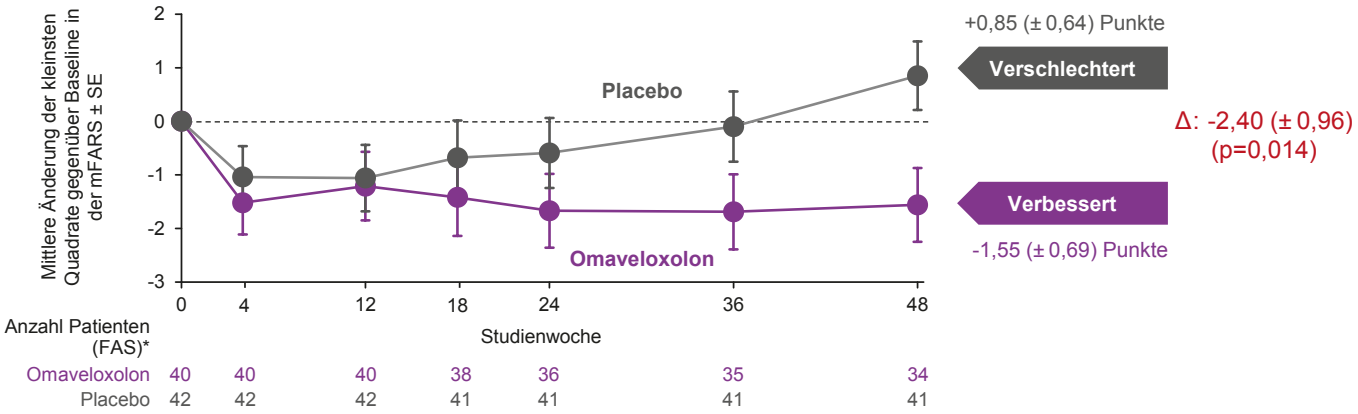


Abb. 7: Primärer Endpunkt der MOXIe-Studie: Änderung vom Ausgangswert im mFARS nach 48 Wochen [62].

*Patienten mit Pes cavus wurden aus dem Full-Analysis-Set ausgeschlossen (FAS; n=82); Δ: Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 (Omaveloxolon - Placebo); FAS, Full Analysis Set; SE, Standardfehler

Zu den Nebenwirkungen von Omaveloxolon gehören u.a. der Anstieg der Aminotransferasen, der Cholesterinwerte und des BNP, sowie Kopfschmerzen und Gewichtsabnahme

Sensitivitätsanalysen, bei denen auch Patienten mit Pes cavus berücksichtigt wurden, bestätigten die Analyse des primären Endpunkts. Die Verbesserungen unter Omaveloxolon im mFARS waren in allen Subgruppen (Stratifizierung nach Alter, Geschlecht, GAA-Repeatlänge, Status der Gehfähigkeit) konsistent. Omaveloxolon wurde im Allgemeinen gut vertragen, es gab nur wenige Therapieabbrüche oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [62]. Allerdings war eine sehr häufige Nebenwirkung der Anstieg der Aminotransferasen, der sich meist nach ca. 12 Wochen regredient zeigte. Ab einem Anstieg über das 5-Fache des oberen Referenzwertes, oder einem Anstieg auf das über 3-Fache des oberen Referenzwerts bei gleichzeitigem Anstieg auf das über 2-Fache des Bilirubins sollte daher die Therapie mit Omaveloxolon pausiert werden, bis sich die Leberwerte normalisiert haben. Ebenfalls zeigte sich unter Therapie mit Omaveloxolon häufig ein Anstieg der Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin und LDL). Weniger häufig kam es auch zu einem Anstieg des natriuretischen Peptids Typ B (BNP), meist ohne weitere Anzeichen einer Herzinsuffizienz. Aufgrund dessen sollte eine Kontrolle der Leberwerte, Lipidwerte und des BNP-Werts vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Es wird ein regelmäßiges Monitoring der Leberwerte empfohlen: in den ersten 3 Monaten wird bei stabilen Werten mindestens eine monatliche Kontrolle empfohlen, danach mindestens alle 3 Monate. Weitere Nebenwirkungen beinhalten Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme und verminderter Appetit, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Rückenschmerzen [63]. Omaveloxolon ist ein Substrat von CYP3A4. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren die Pharmakokinetik von Omaveloxolon beeinflussen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden [63].

Die Ergebnisse einer offenen Verlängerungsstudie von MOXIe wiesen darauf hin, dass die motorischen und bulbären Funktionen unter Omaveloxolon längerfristig verbessert werden können und ein früher Einsatz möglicherweise dabei von Vorteil ist. An der zweiarmigen Verlängerungsstudie nahmen 34 Patienten aus dem Omaveloxolon-Arm und 39 Patienten aus dem Placebo-Arm von MOXIe teil. Alle erhielten ab Woche 52 Omaveloxolon 150 mg einmal täglich über einen Zeitraum bis Woche 144-168. Die Verbesserungen im mFARS blieben in der Gruppe, die bereits bis Woche 48 Omaveloxolon erhalten hatte, gegenüber dem Vergleichsarm über diesen längeren Zeitraum bestehen (Δ –2,91 ± 1,44 Punkte) [64]. Die Verlängerungsstudie wurde bis Juni 2024 fortgesetzt.

Das klinische Studienprogramm für Omaveloxolon wird durch Post-hoc-Analysen mit Propensity-Score-Matching und Analysen mit verzögertem Therapiebeginn unterstützt. In der Analyse mit Propensity-Score-Matching wurde über einen Zeitraum von

drei Jahren ein Nutzen bei den mit Omaveloxolon behandelten Patienten im Vergleich zu einer unbehandelten Kohorte mit natürlichem Verlauf festgestellt [65]. Diese explorative Analyse sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die außerhalb einer kontrollierten Studie erhobenen Daten nur begrenzt aussagekräftig sind und es zu Störeinflüssen kommen kann.

Weitere Wirkstoffe zur Therapie der FA befinden sich aktuell in der klinischen Entwicklung. Neben Substanzen, die wie Omaveloxolon die Mitochondrienfunktion verbessern und oxidativen Stress reduzieren sollen, haben andere Kandidaten die Modulation der Frataxin-kontrollierten Signalwege, den Ersatz von Frataxin, die Erhöhung der *FXN*-Genexpression oder das Ersetzen des *FXN*-Gens zum Ziel [66].

Fazit

Friedreich-Ataxie ist eine seltene hereditäre, fortschreitende, neurodegenerative Krankheit mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien [3,4]. Die ersten Symptome treten meistens im Alter zwischen 5 und 15 Jahren auf, jedoch weisen sowohl das Erkrankungsalter als auch der Krankheitsverlauf eine erhebliche inter-individuelle Variabilität auf [3,4]. Ursache ist in den meisten Fällen eine homozygote GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion im *FXN*-Gen, was zu einem Mangel des Proteins Frataxin und somit zu einer mitochondrialen Dysfunktion führt [10-14]. Die Diagnose erfolgt auf der Grundlage eines klinischen Verdachts bei entsprechender Symptomatik und wird molekulargenetisch durch die Detektion einer Mutation im *FXN*-Gen gesichert [31]. Die modifizierte Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) und die Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) werden zur Einordnung des Schweregrads der Ataxie verwendet, wobei geringere Werte bessere Funktionen bedeuten [4,51]. Die Behandlung der Friedreich-Ataxie erfordert ein interdisziplinäres Behandlungsteam. Seit kurzem ist Omaveloxolon als erste medikamentöse Therapie für die Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Patienten ab 16 Jahren in der EU zugelassen [63]. Es handelt sich dabei um einen Nrf2-Aktivator, der den Keap1-vermittelten Abbau von Nrf2 stört, was in präklinischen Modellen zu Verbesserungen der mitochondrialen Dysfunktion und verringertem oxidativem Stress führte [59-61]. Analysen der klinischen Zulassungsstudie haben eine Verlangsamung der Behinderungsprogression unter Omaveloxolon im Vergleich zum natürlichen Verlauf bei insgesamt guter Verträglichkeit gezeigt [62-65]. Symptomorientierte Begleittherapien bleiben weiterhin ein wichtiges Standbein in der Patientenversorgung.

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Referenzen

1. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A et al. (2020) Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. Orphanet J Rare Dis 15 (1):198. doi:10.1186/s13023-020-01475-9
2. Jayadev S, Bird D Thomas et al. (2013) Hereditary ataxias: overview. Genet Med 2013 Sep;15(9):673-83. doi: 10.1038/gim.2013.28. Epub 2013 Mar 28.
3. Reetz K, Dogan I, Costa AS et al. (2015) Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol 14 (2):174-182. doi:10.1016/s1474-4422(14)70321-7
4. Reetz K, Dogan I, Hilgers RD et al. (2016) Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. Lancet Neurol 15 (13):1346-1354. doi:10.1016/s1474-4422(16)30287-3
5. Vankan P (2013) Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. J Neurochem 126 Suppl 1:11-20. doi:10.1111/jnc.12215
6. Cook A, Giunti P (2017) Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull 124 (1):19-30. doi:10.1093/bmb/ldx034
7. Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ et al. (2013) Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. Orphanet J Rare Dis 8:38. doi:10.1186/1750-1172-8-38
8. Fogel BL, Perlman S (2007) Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 6 (3):245-257. doi:10.1016/s1474-4422(07)70054-6
9. Corben LA, Collins V, Milne S et al. (2022) Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. Orphanet J Rare Dis 17 (1):415. doi:10.1186/s13023-022-02568-3
10. Bürk K (2017) Friedreich Ataxia: current status and future prospects. Cerebellum Ataxias 4:4. doi:10.1186/s40673-017-0062-x
11. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD et al. (1996) Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 271 (5254):1423-1427. doi:10.1126/science.271.5254.1423
12. Galea CA, Huq A, Lockhart PJ et al. (2016) Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in friedreich ataxia. Ann Neurol 79 (3):485-495. doi:10.1002/ana.24595
13. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y et al. (1997) Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. Hum Mol Genet 6 (11):1771-1780. doi:10.1093/hmg/6.11.1771
14. Dürr A, Cossee M, Agid Y et al. (1996) Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med 335 (16):1169-1175. doi:10.1056/nejm199610173351601
15. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V (2019) Heart disease in Friedreich's ataxia. World J Cardiol 11 (1):1-12. doi:10.4330/wjc.v11.i1.1
16. La Pean A, Jeffries N, Grow C, Ravina B, Di Prospero NA (2008) Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. Mov Disord 23 (14):2026-2032. doi:10.1002/mds.22248
17. Mateo I, Llorca J, Volpini V et al. (2004) Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. Acta Neurol Scand 109 (1):75-78. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00190.x
18. McCormick A, Farmer J, Perlman S et al. (2017) Impact of diabetes in the Friedreich ataxia clinical outcome measures study. Ann Clin Transl Neurol 4 (9):622-631. doi:10.1002/acn3.439
19. Peverill RE, Romanelli G, Donelan L et al. (2019) Left ventricular structural and functional changes in Friedreich ataxia - Relationship with body size, sex, age and genetic severity. PLoS One 14 (11):e0225147. doi:10.1371/journal.pone.0225147
20. Rummey C, Flynn JM, Corben LA et al. (2021) Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. Ann Clin Transl Neurol 8 (6):1239-1250. doi:10.1002/acn3.51352
21. Prescribing Information FDA. Stand Februar 2023
22. Delatycki MB, Bidichandani SI (2019) Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. Neurobiol Dis 132:104606. doi:10.1016/j.nbd.2019.104606
23. Chiang S, Kalinowski DS, Jansson PJ, Richardson DR, Huang ML (2018) Mitochondrial dysfunction in the neurodegenerative and cardio-degenerative disease, Friedreich's ataxia. Neurochem Int 117:35-48. doi:10.1016/j.neuint.2017.08.002
24. González-Cabo P, Palau F (2013) Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia. J Neurochem 126 Suppl 1:53-64. doi:10.1111/jnc.12303
25. Jiralerspong S, Liu Y, Montermini L, Stifani S, Pandolfo M (1997) Frataxin shows developmentally regulated tissue-specific expression in the mouse embryo. Neurobiol Dis 4 (2):103-113. doi:10.1006/nbdi.1997.0139
26. Koeppen AH (2011) Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. J Neurol Sci 303 (1-2):1-12. doi:10.1016/j.jns.2011.01.010
27. Koutnikova H, Campuzano V, Foury F et al. (1997) Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. Nat Genet 16 (4):345-351. doi:10.1038/ng0897-345
28. Anzovino A, Chiang S, Brown BE et al. (2017) Molecular Alterations in a Mouse Cardiac Model of Friedreich Ataxia: An Impaired Nrf2 Response Mediated via Upregulation of Keap1 and Activation of the Gsk3β Axis. Am J Pathol 187 (12):2858-2875. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.021
29. Petrillo S, Piermarini E, Pastore A et al. (2017) Nrf2-Inducers Counteract Neurodegeneration in Frataxin-Silenced Motor Neurons: Disclosing New Therapeutic Targets for Friedreich's Ataxia. Int J Mol Sci 18 (10). doi:10.3390/ijms18102173
30. Shan Y, Schoenfeld RA, Hayashi G et al. (2013) Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model. Antioxid Redox Signal 19 (13):1481-1493. doi:10.1089/ars.2012.4537
31. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY (2021) Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. J Multidiscip Healthc 14:1645-1658. doi:10.2147/jmdh.S292945
32. Klockgether T. et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinine, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlininen (abgerufen am 03.05.2024).
33. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C et al. (2018) Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). Neurology 91 (10):e917-e930. doi:10.1212/wnl.0000000000006121
34. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P (2013) Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. J Neurochem 126 Suppl 1:103-117. doi:10.1111/jnc.12317
35. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. 2023 Aug 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

36. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH (2005) Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. Arch Neurol 62 (12):1865-1869. doi:10.1001/archneur.62.12.1865
37. Fichera M, Castaldo A, Mongelli A et al. (2022) Comorbidities in Friedreich ataxia: incidence and manifestations from early to advanced disease stages. Neurol Sci 43 (12):6831-6838. doi:10.1007/s10072-022-06360-w
38. Lecocq C, Charles P, Azulay JP et al. (2016) Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. Mov Disord 31 (1):62-69. doi:10.1002/mds.26382
39. Jensen MK, Bundgaard H (2012) Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: exemplifying the challenges faced by cardiologists in the management of rare diseases. Circulation 125 (13):1591-1593. doi:10.1161/circulationaha.112.095364
40. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ et al. (2011) Mortality in Friedreich ataxia. J Neurol Sci 307 (1-2):46-49. doi:10.1016/j.jns.2011.05.023
41. Rossi M, Wainsztein N, Merello M (2021) Cardiac Involvement in Movement Disorders. Mov Disord Clin Pract 8 (5):651-668. doi:10.1002/mdc3.13188
42. Weidemann F, Störk S, Liu D et al. (2013) Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. J Neurochem 126 Suppl 1:88-93. doi:10.1111/jnc.12217
43. Lynch DR, Regner SR, Schadt KA et al. (2012) Management and therapy for cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. Expert Rev Cardiovasc Ther 10 (6):767-777. doi:10.1586/erc.12.57
44. Gucev Z, Tasic V, Jancevska A et al. (2009) Friedreich ataxia (FA) associated with diabetes mellitus type 1 and hyperthrophic cardiomyopathy. Bosn J Basic Med Sci 9 (2):107-110. doi:10.17305/bjbms.2009.2828
45. Association AD (2021) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 44 (Suppl 1):S15-s33. doi:10.2337/dc21-S002
46. Labelle H, Tohmé S, Duhaime M, Allard P (1986) Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. J Bone Joint Surg Am 68 (4):564-572
47. Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA (2008) Friedreich's ataxia and scoliosis: the experience at two institutions. J Pediatr Orthop 28 (2):234-238. doi:10.1097/BPO.0b013e318164fa79
48. Sheehan DD, Grayhack J (2017) Pediatric Scoliosis and Kyphosis: An Overview of Diagnosis, Management, and Surgical Treatment. Pediatr Ann 46 (12):e472-e480. doi:10.3928/19382359-20171113-01
49. El-Hawary R, Chukwunyerenwa C (2014) Update on evaluation and treatment of scoliosis. Pediatr Clin North Am 61 (6):1223-1241. doi:10.1016/j.pcl.2014.08.007
50. Tsirikos AI, Smith G (2012) Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. J Bone Joint Surg Br 94 (5):684-689. doi:10.1302/0301-620x.94b5.28391
51. Reetz K, Dogan I, Hilgers RD et al. (2021) Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. Lancet Neurol 20 (5):362-372. doi:10.1016/s1474-4422(21)00027-2
52. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L et al. (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology 66 (11):1717-1720. doi:10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
53. Rummey C, Harding IH, Delatycki MB et al. (2022) Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. Ann Clin Transl Neurol 9 (12):2041-2046. doi:10.1002/acn3.51686
54. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB et al. (2019) Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. Neurol Genet 5 (6):371. doi:10.1212/nxg.0000000000000371
55. Subramony SH, May W, Lynch D et al. (2005) Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. Neurology 64 (7):1261-1262. doi:10.1212/01.Wnl.0000156802.15466.79
56. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L et al. (2016) Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. Ann Clin Transl Neurol 3 (9):684-694. doi:10.1002/acn3.332
57. Ilg W, Brötz D, Burkard S et al. (2010) Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. Mov Disord 25 (13):2239-2246. doi:10.1002/mds.23222
58. Ilg W, Synofzik M, Brötz D et al. (2009) Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. Neurology 73 (22):1823-1830. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c33adf
59. Abeti R, Baccaro A, Esteras N, Giunti P (2018) Novel Nrf2-Inducer Prevents Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Friedreich's Ataxia Models. Front Cell Neurosci 12:188. doi:10.3389/fncel.2018.00188
60. Cuadrado A, Rojo AI, Wells G et al. (2019) Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. Nat Rev Drug Discov 18 (4):295-317. doi:10.1038/s41573-018-0008-x
61. Probst BL, Trevino I, McCauley L et al. (2015) RTA 408, A Novel Synthetic Triterpenoid with Broad Anticancer and Anti-Inflammatory Activity. PLoS One 10 (4):e0122942. doi:10.1371/journal.pone.0122942
62. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB et al. (2021) Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol 89 (2):212-225. doi:10.1002/ana.25934
63. Fachinformation Omaveloxolon. Stand August 2024.
64. Lynch DR, Chin MP, Boesch S et al. (2023) Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. Mov Disord 38 (2):313-320. doi:10.1002/mds.29286
65. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C et al. (2024) Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. Ann Clin Transl Neurol 11 (1):4-16. doi:10.1002/acn3.51897
66. Friedreich's Ataxis Research Alliance. Research Pipeline. https://www.curefa.org/research/research-pipeline. Abgerufen am: 21.5.2024

Bildquellen

Titelbild: © uniturehd – stock.adobe.com

Impressum

Friedreich-Ataxie – Aktuelles zu Ursache, Diagnostik und neuen Therapieoptionen

Autorin
Dr. med. Stella Glasmacher
Klinik für Neurologie
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelstr. 30
52074 Aachen

Zertifiziert durch
Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung
Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion
med:unit GmbH
Egermannstraße 7
53359 Rheinbach
www.medunit.de

Veranstalter und Technik
health&media GmbH
Landwehrstraße 54
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potentielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Dr. med. Stella Glasmacher gibt folgende potentielle Interessenkonflikte an: Referententätigkeit für Biogen und Diaplan; Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG).

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 2450,- EUR durch Biogen GmbH unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 2450,- EUR.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort ebenfalls einsehbar.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was ist die Ursache der Friedreich-Ataxie?

a. Ein Autoimmunantikörper gegen das Frataxin-Protein
b. Verminderte Anzahl vorhandener *FXN*-Kopien
c. Eine Mutation im FGF-14 Gen
d. Demyelinisierung im Kleinhirn
e. Eine Mutation im *FXN*-Gen

2. Wie wird die Friedreich-Ataxie vererbt?

a. Autosomal-dominant
b. Autosomal-rezessiv
c. Mitochondrial
d. X-Chromosomal
e. Y-Chromosomal

3. In welchem Alter tritt die Friedreich-Ataxie in der Regel auf?

a. 0–2 Jahre
b. 2–5 Jahre
c. 5–15 Jahre
d. 15–30 Jahre
e. 30–40 Jahre

4. Welches Symptom tritt in den häufigsten Fällen als erstes auf?

a. Gangunsicherheit
b. Feinmotorikstörungen
c. Konzentrationsschwäche
d. Fatigue
e. Kardiomyopathie

5. Welche nicht-neurologischen Komorbiditäten treten häufig im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie auf

a. Skoliose, Kardiomyopathie, Asthma
b. Diabetes, Anämie, Kardiomyopathie
c. Anämie, Skoliose, Diabetes mellitus
d. Skoliose, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus
e. Osteoporose, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus

6. Wodurch wird die Diagnose der Friedreich-Ataxie gesichert?

a. Durch ein MRT von Gehirn und Wirbelsäule
b. Durch einen spezifischen Gentest zur Identifizierung einer Mutation im *FXN*-Gen
c. Durch einen Western Blot zur Identifizierung des FXN-Proteins in den Mitochondrien
d. Durch einen Immuntest auf Antikörper gegen Frataxin
e. Durch eine Muskelbiopsie

7. Welche Aussage trifft zu?

a. Für Säuglinge mit nachgewiesener Mutation im *FXN*-Gen ist eine Gentherapie verfügbar
b. Für die ursächliche Behandlung der Friedreich-Ataxie haben sich mehrere Therapien etabliert
c. Da bei der Friedreich-Ataxie nur die Gliedmaßen betroffen sind, sind Diabetes-Tests nicht notwendig
d. Die Behandlung der Friedreich-Ataxie erfordert ein interdisziplinäres Behandlungsteam
e. Während der Pubertät kommt eine begleitende Skoliose in der Regel zum Stillstand

8. Omaveloxolon ist ein

a. monoklonaler Antikörper
b. PPAR-γ-Agonist
c. Antisense-Oligonukleotid
d. Brutonkinase-Inhibitor
e. Nrf2-Aktivator

9. Wie ist Omaveloxolon laut Fachinformation einzunehmen?

a. Subkutane Injektion 150 mg einmal täglich
b. Infusion 150 mg einmal pro Woche
c. Oral 150 mg einmal täglich
d. Intravenöse Injektion 150 mg einmal pro Woche
e. Als Zäpfchen 150 mg einmal täglich

10. Welche der folgenden stellt KEINE bekannte Nebenwirkung von Omaveloxolon dar?

a. Erhöhung der Leberwerte
b. Erhöhung der Cholesterinwerte
c. Erhöhung von BNP
d. Erhöhung von Kreatinin
e. Gewichtsabnahme

Friedreich-Ataxie – Aktuelles zu Ursache, Diagnostik und neuen Therapieoptionen (24061BG)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer:
+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:
www.arztcme.de/friedreich-ataxie

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de

Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Gemessen am zeitlichen u. organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als:
☐ niedergelassener Arzt ☐ Chefarzt
☐ angestellter Arzt ☐ Oberarzt
☐ Sonstiges ☐ Assistenzarzt

Name, Vorname, Titel

Fachgebiet

Straße, Hausnummer

Name der Klinik / Inhaber der Praxis

PLZ, Ort

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

E-Mail (freiwillig)

☐ Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort / Datum / Unterschrift

Arzt-Stempel

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DS-GVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler" (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

arzt CME

Zertifizierte Fortbildung

BG-247619