

Friedreich-Ataxie

Aktuelles zu Ursache,
Diagnostik und neuen
Therapieoptionen

Dr. med. Stella Glasmacher

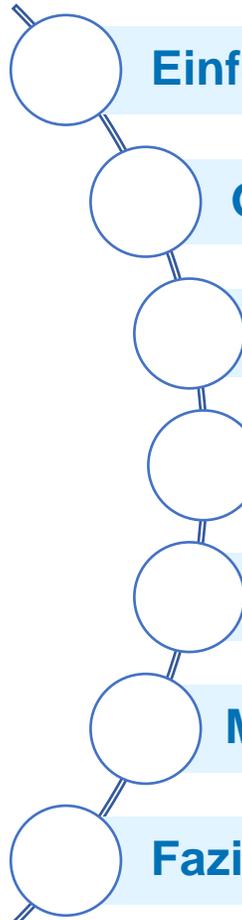
Klinik für Neurologie
Uniklinik RWTH Aachen

Interessenskonflikte

- Referententätigkeit für Biogen und Diaplan
- Mitgliedschaften:
 - Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
 - Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG)

Inhaltsverzeichnis

Friedreich-Ataxie



Einführung
Genetik und Pathomechanismus
Klinische Symptomatik
Diagnostik
Management
Medikamentöse Therapieoptionen
Fazit



Einführung

Friedreich-Ataxie: Seltene, fortschreitende neurodegenerative Form der Ataxie



Heidelberg, 1863:
Erstmalige
Dokumentation durch
Nicolaus Friedreich
(Mediziner)¹



Friedreich-Ataxie ist
die am **häufigsten**
vererbte Ataxie in
Europa.²

**Prävalenz in
Deutschland**
zwischen
~1.300-1.800 Fälle³



Symptombeginn meist
zwischen 5 und 15
Jahren, aber variabel.³⁻⁷



Friedreich-Ataxie
führt im weiteren
Verlauf der
Erkrankung meist zu
einem **Verlust der**
Gefähigkeit und
einem **vorzeitigen**
Tod.^{1,8}

1. Koeppen AH. J Neurol Sci. 2011;303(1–2):1–12; 2. Cook A and Giunti P. Br Med Bull. 2017;124(1):19–30; 3. Vankan P. J Neurochem. 2013;126 Suppl 1:11–20. 4. Lynch DR et al. Ann Neurol. 2021;89(2):212–225; 5. Jayadev S, Bird TD. Genet Med. 2013;15(9):673–683; 6. Reetz K et al. Lancet Neurol. 2015;14(2):174–182; 7. Reetz K et al. Lancet Neurol. 2016;15(13):1346–1354; 8. Fogel BL and Perlman S. Lancet Neurol. 2007; 6(3):245–257

Friedreich-Ataxie ist durch fortschreitende Symptome gekennzeichnet

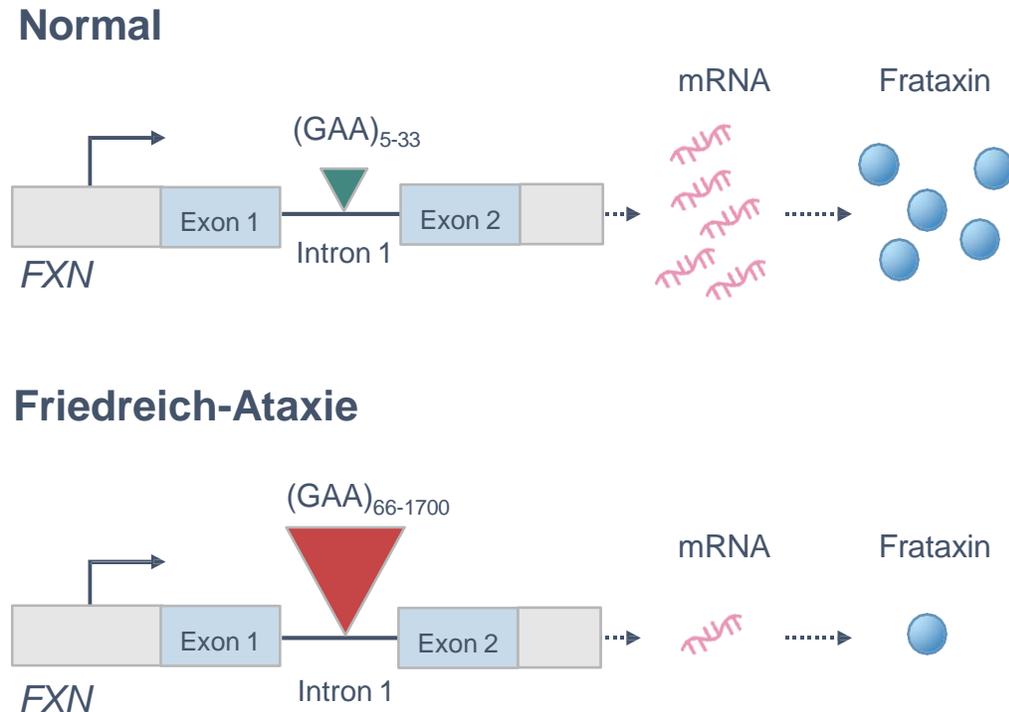
- Multisystemerkrankung, die u. a. Nerven-, Muskel-Skelett-, Herz- sowie das endokrine Pankreassystem betrifft.¹
- Fortschreitende und behindernde Symptome können erheblichen Einfluss auf Lebensqualität haben.²
- Patienten sind meist innerhalb von 10-20 Jahren nach Auftreten erster Symptome rollstuhlgebunden³
- Im Durchschnitt versterben Patienten bereits mit 37 Jahren ⁴
- Herzerkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar.⁴



Genetik und Pathomechanismus

Friedreich-Ataxie wird durch Mutationen im Frataxin-Gen (*FXN*) verursacht

Molekulare Ursache der Friedreich-Ataxie

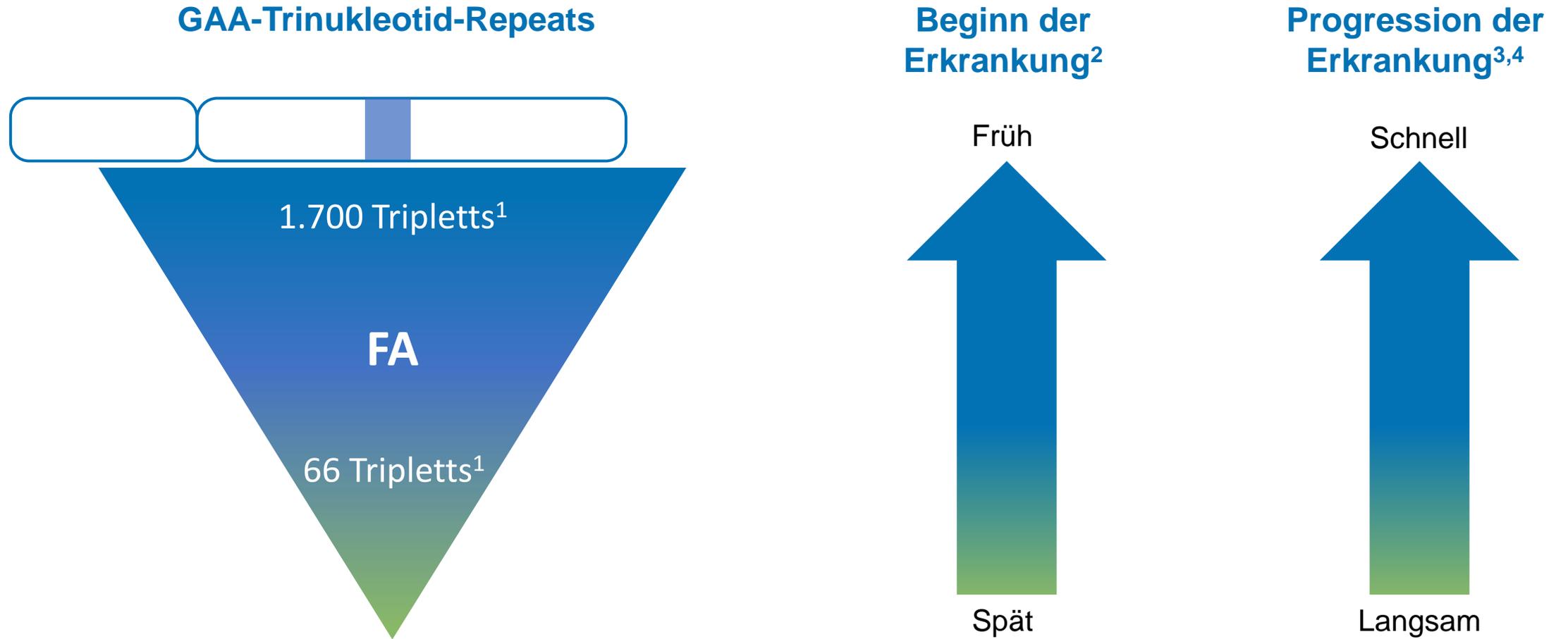


- Frataxin ist ein mitochondriales Protein¹
- Mutationen bei Friedreich-Ataxie:²⁻⁴
 - 96% der Fälle: Homozygote GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion im ersten Intron des Frataxin-Gens (*FXN*) auf Chromosom 9
 - Ca. 4% der Fälle: GAA-Trinukleotid-Repeat-Expansion auf einem Allel zusammen mit einer anderen inaktivierenden Mutation, z. B. eine Missense-, Nonsense-, Spleiß- oder Insertions-/Deletionsvariante
- Die Mutationen führen zu einer Reduktion der *FXN*-Expression und zu verringerten Spiegeln von Frataxin.³

Abbildung angepasst mit Genehmigung von Springer Nature: Nat Rev Genet. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. Gatchel JR, Zoghbi HY. Copyright 2005. <https://www.nature.com/articles/nrg1691>

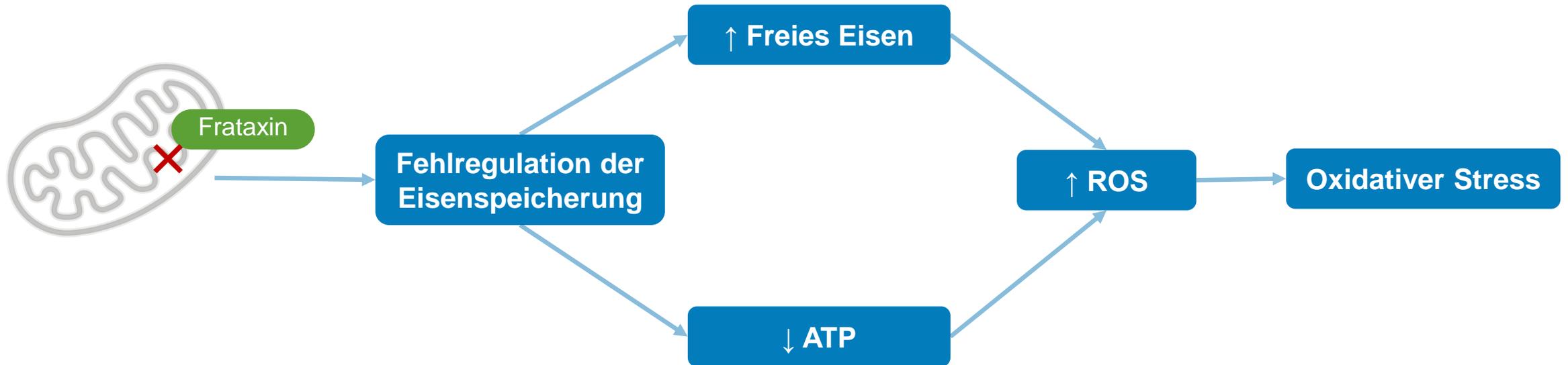
1. Campuzano V et al. Hum Mol Genet. 1997;6(11):1771-1180; 2. Bürk K. Cerebellum Ataxias 2017; 4:4; 3. Campuzano V et al. Science. 1996;271(5254):1423-1427; 4. Galea CA et al. Ann Neurol. 2016;79 (3):485-495

Beginn und Progression der Erkrankung korreliert mit der Anzahl der GAA-Trinukleotid-Repeats



1. Di Biase I et al. Genomics 2007;90:1–5; 2. Dürr A et al. N Engl J Med. 1996;335(16):1169–1175; 3. La Pean A et al. Mov Disord. 2008 Oct 30;23(14):2026-32; 4. Mateo I et al. Acta Neurol Scand. 2004 Jan;109(1):75-8.

Frataxin-Mangel führt zu mitochondrialer Dysfunktion, verminderter ATP-Produktion und oxidativem Stress



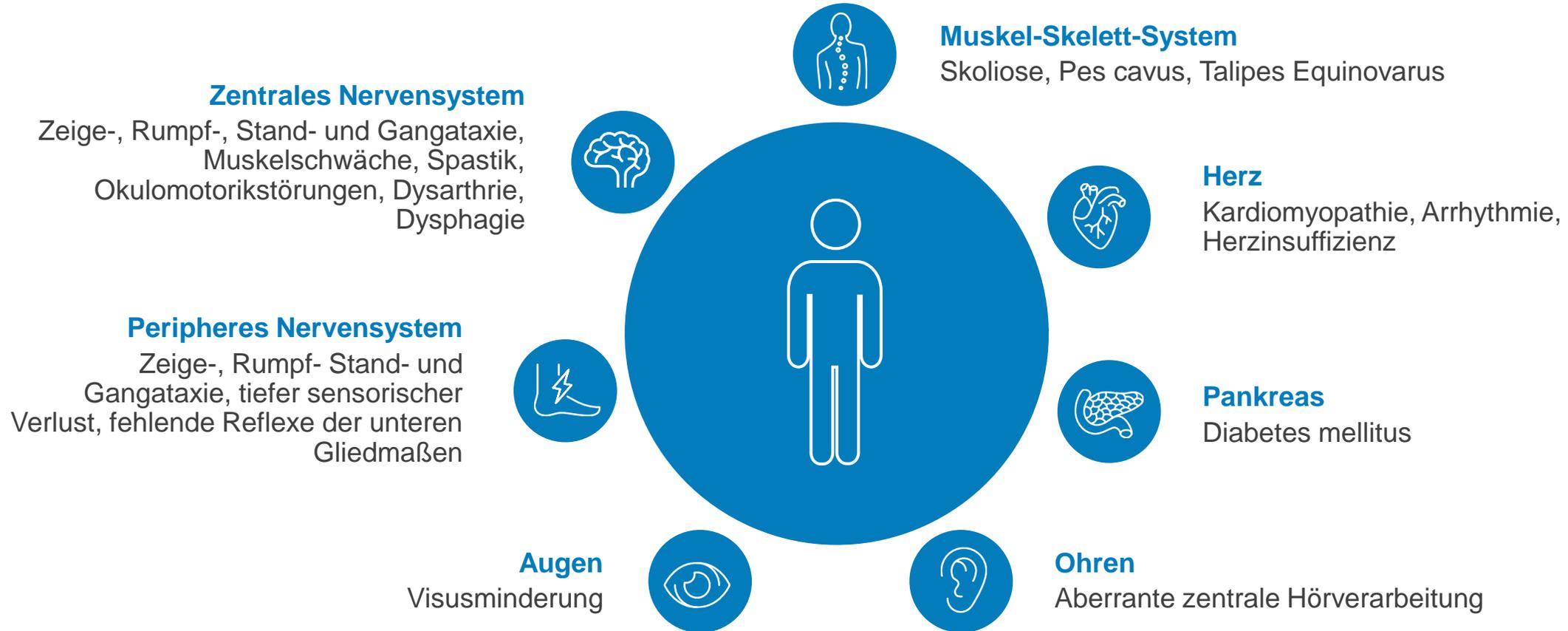
Funktionen von Frataxin:

- Biogenese Eisen-Schwefel-Cluster (Cofaktor für Enzyme, DNA-Reparatur)
- Eisen-Stoffwechsel
- Hämsynthese
- Zelluläre Redoxreaktionen



Klinische Symptomatik

Friedreich-Ataxie ist eine Multisystemerkrankung



Die drei wichtigsten nicht-neurologischen Komorbiditäten bei Friedreich-Ataxie



Skoliose¹⁻⁷

Häufigkeit

- Bei ~2/3 gemäß klinischer Beurteilung
- Bei bis zu 100% nach radiologischer Beurteilung

Kennzeichen

- Skoliotische Deformität

Diagnose

- Antero-posteriore und laterale Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule

Management/ Therapieoptionen

- Operation
- Konservativ mit Bracing



Diabetes mellitus^{1,8,9}

- Bei ~10%
- ~20-50% entwickeln Glukoseintoleranz

- Diabetes-Symptomatik
- Anormale Laborparameter

- HbA1c

- Gemäß Diabetes-Leitlinie



Kardiomyopathie¹⁰⁻¹⁶

- Bei 2/3 aller Patienten
- Komplikativ mit Herzinsuffizienz und Arrhythmien

- Invertierte T-Wellen
- Linksventrikuläre und septale Hypertrophie

- EKG, Echokardiographie
- Ggf. Kardio-MRT

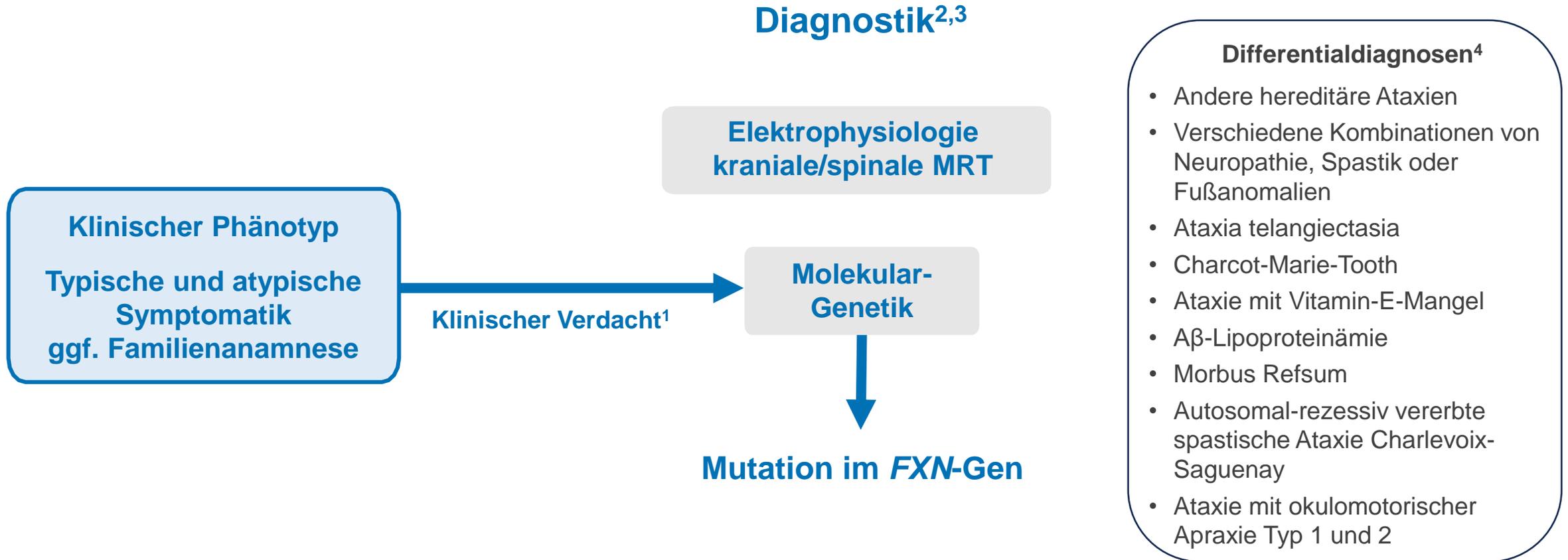
- Individueller und interdisziplinärer Ansatz

1. Lynch DR et al. J Multidiscip Healthc 2021; 14:1645-1658; 2. Labelle H et al. J Bone Joint Surg Am 2008; 68(4):564-572; 3. Milbrandt TA et al. J Pediatr Orthop 2008; 28(2):234-238; 4. Rummey C et al. Ann Clin Transl Neurol 2021; 8(6):1239-1250; 5. Sheehan DD et al. Pediatr Ann 2017; 46(12):e472-e480; 6. El-Hawary R, Chukwunyerewa C. Pediatr Clin North Am 2014; 61(6):1223-1241; 7. Tsirikos AI, Smith G. J Bone Joint Surg Br 2012; 94(5):684-689; 8. Gucev Z et al. Bosn J Basic Med Sci 2009; 9(2):107-10; 9. Association AD. Diabetes Care 2021; 44 (Suppl 1):S15-s33; 10. Jensen MK, Bundgaard H. Circulation 2012; 125 (13):1591-1593; 11. Rossi M et al. Mov Disord Clin Pract 2021; 8 (5):651-668; 12. Weidemann F et al. J Neurochem 2013; 126 Suppl 1:88-93; 13. Lynch DR et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012; 10 (6):767-777; 14. Corben LA et al. Orphanet J Rare Dis 2022; 17 (1):415; 15. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. 2023 Aug 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024; 16. Tsou AY et al. J Neurol Sci. 2011; 307(1-2):46-4917



Diagnostik

Die Diagnose der Friedreich-Ataxie wird molekulargenetisch gesichert

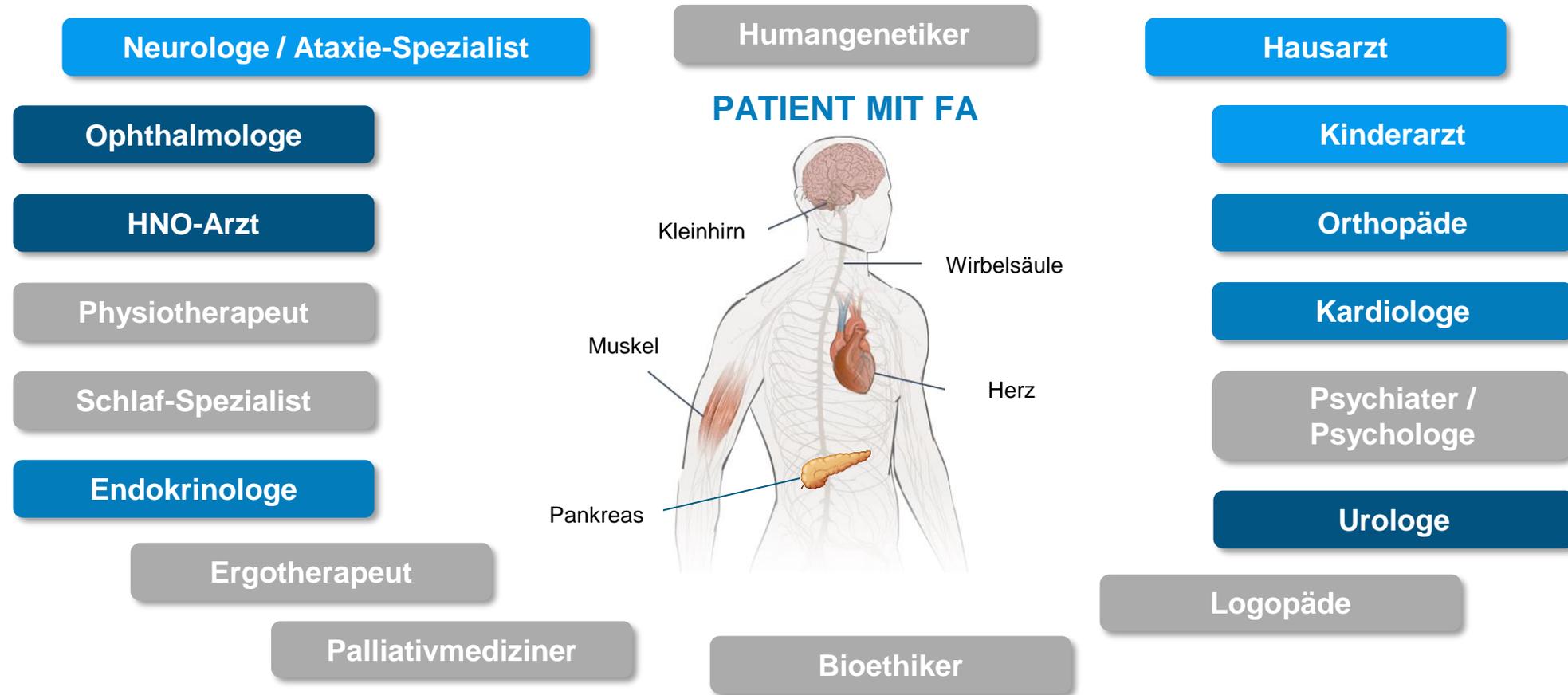


1. Indelicato E et al. Orphanet J Rare Dis.2020;15(1):198; 2. Lynch DR et al. J Multidiscip Healthc 2021; 14:1645-1658; 3. Klockgether T et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.05.2024); 4. Parkinson MH et al. J Neurochem. 2013; 126 Suppl 1:103-117



Management

Ein interdisziplinäres Team ist ein wesentlicher Bestandteil des Managements



Vergleich klinischer Bewertungsskalen bei Friedreich-Ataxie

	SARA¹⁻⁴ <i>Scale for Assessment and Rating of Ataxia</i>	mFARS⁴⁻⁶ <i>Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>
Beschreibung	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Ataxie-Skala • In Beobachtungsstudien gute Eignung für die Friedreich-Ataxie² 	<ul style="list-style-type: none"> • Friedreich-Ataxie-spezifische Skala
Items/Domänen	8-Items: <ul style="list-style-type: none"> • Gangataxie • Standataxie • Rumpfataxie (Sitzen) • Sprechen • Finger-Folge-Test • Finger-Nase-Test • Diadochokinese • Knie-Hacke-Versuch 	4 Domänen: <ul style="list-style-type: none"> • Bulbärmuskulatur • Koordination der oberen Extremitäten • Koordination der unteren Extremitäten • Stabilität der aufrechten Körperhaltung
Scores	0 (keine Ataxie) – 40 (schwerste Ataxie)	0 (keine Ataxie) – 93 (schwerste Ataxie)
Dauer der Durchführung	10-15 min	<30 min
Vor-/Nachteile bzw. Besonderheiten	<ul style="list-style-type: none"> • Einfache und schnelle Anwendung • Proportional höhere Gewichtung der Gangtestung 	<ul style="list-style-type: none"> • Im klinischen Alltag aufgrund des hohen Zeitaufwands weniger geeignet. • Proportional höhere Gewichtung der Standtestung

mFARS – Beispiele einer Progression¹

Domäne	Beurteilung	Beispiele für eine Score-Verschlechterung von 1	Mögliche klinische Auswirkung
Koordination der oberen Extremitäten 	Berührung von Daumen und Zeigefinger („Finger tapping“) (15-mal)	Score 1: Verfehlt den Finger 1- bis 3-mal ↓ Score 2: Verfehlt den Finger 4- bis 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
Bulbärmuskulatur 	Spontanes Sprechen (Wiederholen von spezifischen Sätzen)	Score 1: Meisten Worte verständlich ↓ Score 2: Meisten Worte unverständlich	Eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit

► Im mFARS kommt es zu einer mittleren jährlichen Verschlechterung um 2 Punkte.²

► Im SARA kommt es zu einer mittleren jährlichen Verschlechterung um 0,8 Punkte.³



Therapieoptionen

Therapieoptionen bei Friedreich-Ataxie

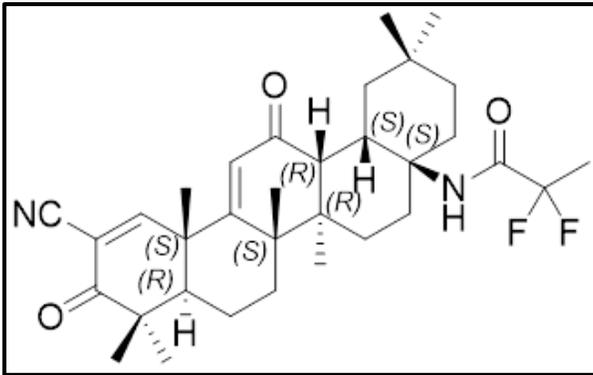
Supportive Therapieoptionen^{1,2}

Symptomorientierte Maßnahmen und Behandlung von internistischen Begleiterkrankungen/Skelettdeformationen

- Nicht-medikamentöse Therapien:
 - **Physio-** und Ergotherapie (erstere mit **verlaufsmodifizierendem Effekt**^{3,4})
 - Logopädie
 - Hilfsmittel, z.B. Orthesen, Gehhilfen
- Medikamentöse Therapien, wie z. B.:
 - Behandlung von Spastik: Baclofen, Tizanidin und Onabotulinumtoxin A
 - Neuropathische Schmerzen: Gabapentin und Pregabalin
 - Harndrang: Anticholinergika wie Oxybutynin
 - Herz-Kreislauf: Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren und Antiarrhythmika

Therapieoptionen bei Friedreich-Ataxie

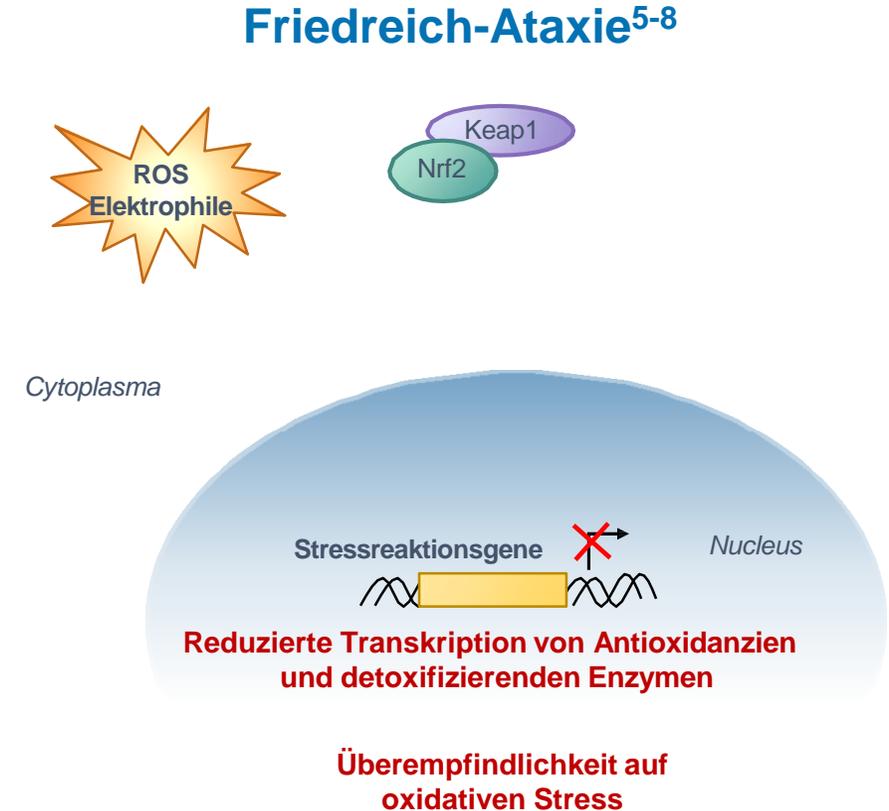
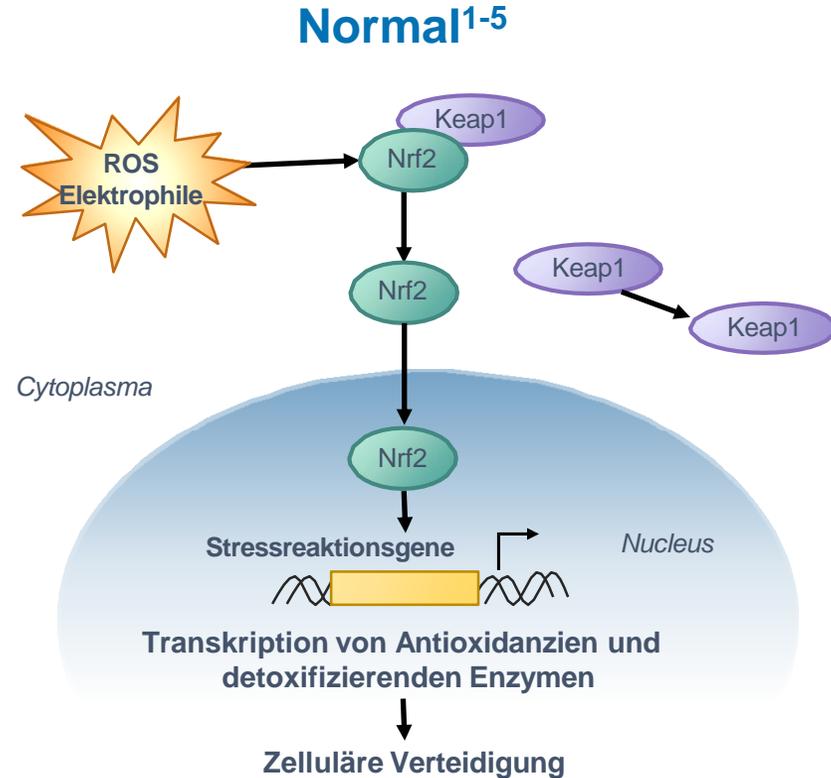
Omaveloxolon



- Erstes Präparat zur medikamentösen **Behandlung der Friedreich-Ataxie** bei Patienten ab 16 Jahren¹
- Seit Februar 2024 in der EU zugelassen²
- Empfohlene Dosis: 150 mg 1x täglich¹

1. Omaveloxolon Fachinformation, Stand Februar 2024 2. Europäische Kommission. Public Health - Union Register of medicinal products. Adopted Commission Decisions of the last six months. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1786.htm>. (letzter Zugriff: 04. März 2024)

Wirkmechanismus von Omaveloxolon

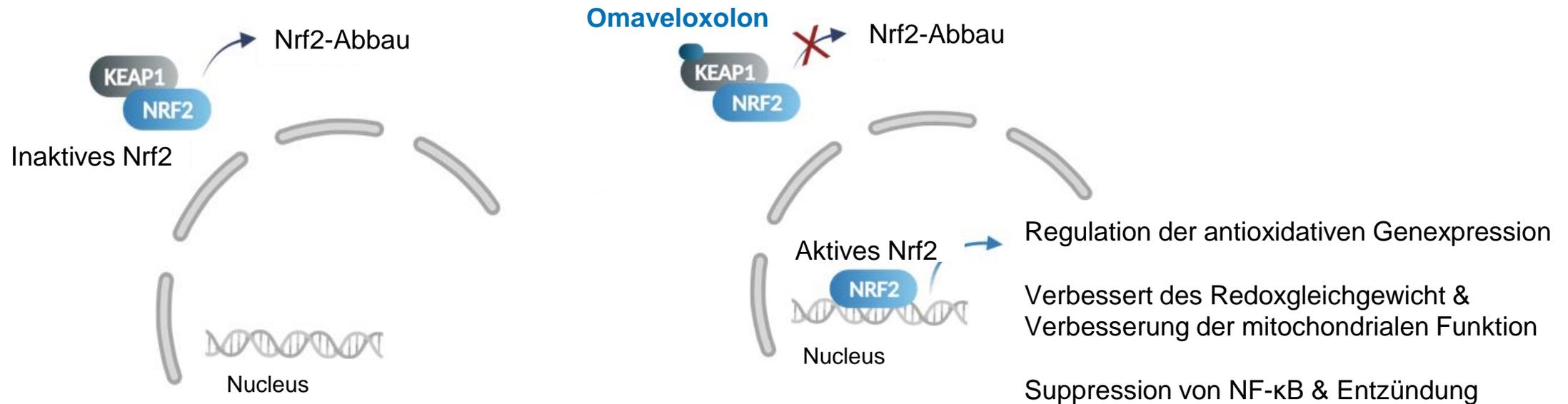


Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1; Nrf2: Nuclear factor (Erythroid-derived 2) related factor 2; ROS: reaktive Sauerstoff-Spezies

1. Itoh K et al. Genes Dev 1999;13(1):76-86; 2. Zhang DD, Hannink M. Mol Cell Biol 2003;23(22):8137-8151; 3. Itoh K et al. Biochem Biophys Res Commun 1997;236(2):313-322; 4. Zhu H et al. FEBS Lett 2005;579(14):3029-3036; 5. Paupe V et al. PLoS One 2009;4(1):e4253; 6. D'Oria V et al. Int J Mol Sci 2013;14(4):7853-7865; 7. Shan Y et al. Antioxid Redox Signal 2013;19(13):1481-1493; 8. Anzovino A et al. Am J Pathol. 2017;187(12):2858-2875

Wirkmechanismus von Omaveloxolon

Omaveloxolon ist ein potenter Nrf2-Aktivator¹



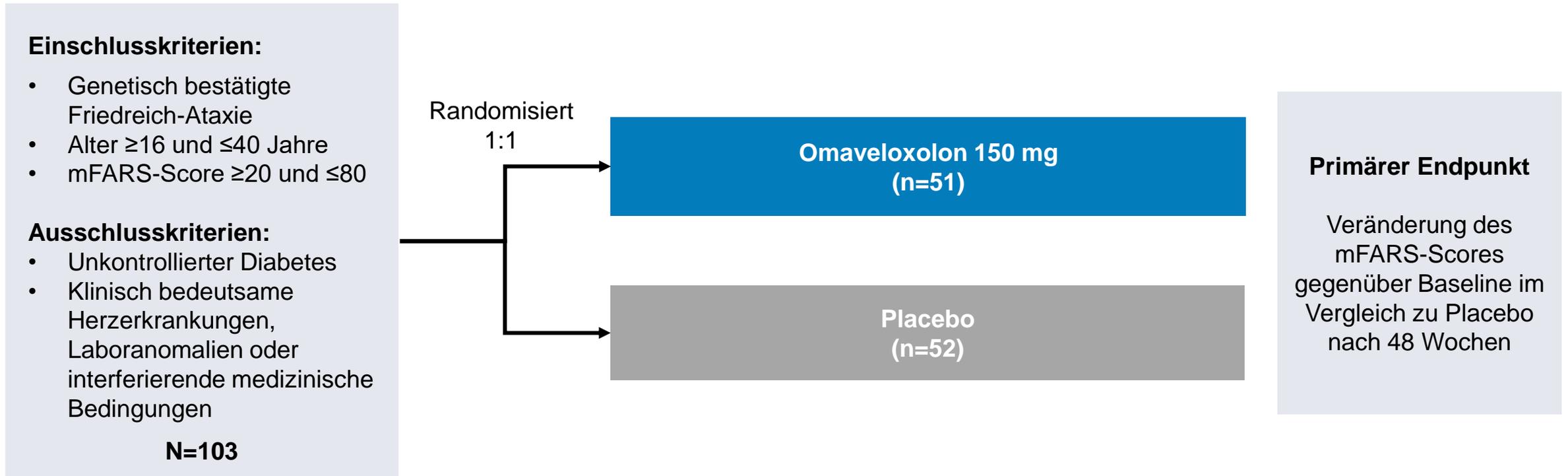
► Präklinische Daten stützen die Annahme, dass bei Patienten mit Friedreich-Ataxie die Nrf2-Aktivierung durch Omaveloxolon die mitochondriale Dysfunktion verbessern und den oxidativen Stress verringern kann.¹⁻³

Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1; Nrf2: Nuclear factor (Erythroid-derived 2) related factor 2

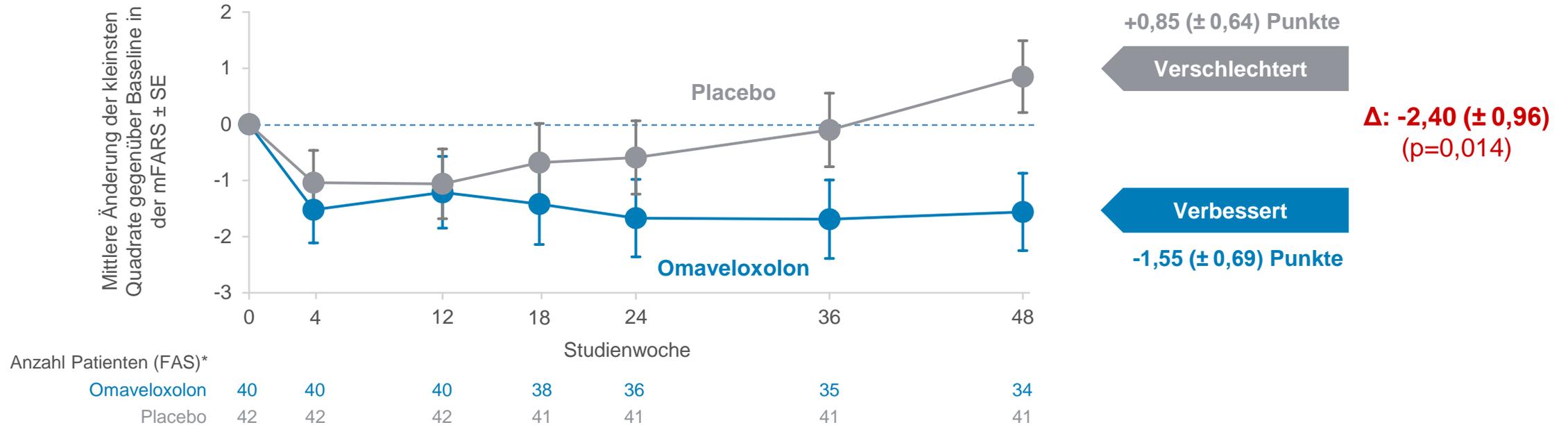
1. Probst BL et al. PLoS One 2015; 10(4): e0122942; 2. Cuadrado A et al. Nat Rev Drug Discov 2019;18(4):295-317; 3. Abeti R et al. Front Cell Neurosci 2018;12:188

MOXIe Part 2

- Internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie der Phase II (NCT02255435)



Omaveloxolon verbesserte die neurologische Funktion statistisch signifikant



- ▶ Es wurde nach 48 Wochen eine signifikante Verbesserung der neurologischen Funktion bei denjenigen beobachtet, die Omaveloxolon im Vergleich zu Placebo erhielten.¹
- ▶ Das Ausmaß der beobachteten Verbesserungen entspricht etwa einer Krankheitsprogression von 1-2 Jahren.²

* Patienten mit Pes cavus wurden aus dem Full-Analysis-Set ausgeschlossen (FAS; n=82); Δ : Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 48 (Omaveloxolon – Placebo)
 1. Lynch DR, et al. Ann Neurol 2021;89(2):212–25; 2. Patel M et al. Ann Clin Transl Neurol 2016; 3(9):684-694

Offene MOXle-Verlängerungsstudie: Frühzeitiger Therapiestart ist vorteilhaft

Rationale:

- Bewertung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Omaveloxolon¹

Studiendesign:

- 34 Patienten aus dem Omaveloxolon-Arm und 39 Patienten aus dem Placebo-Arm von MOXle.¹
- Alle erhielten ab Woche 52 Omaveloxolon 150 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 144-168 Wochen.¹

Ergebnisse:

- Der Vorteil in der mFARS blieb in der Gruppe, die bereits bis Woche 48 Omaveloxolon erhalten hatte, gegenüber dem Vergleichsarm über diesen längeren Zeitraum bestehen ($\Delta -2,91$ Punkte ($\pm 1,44$)) und stützte die positiven Ergebnisse von MOXle Part 2.^{1,2}

Propensity-Score-Matching (Post hoc)³

- Post-hoc-Analyse verglich Omaveloxolon-behandelte Patienten aus der MOXle-Verlängerungsstudie mit Patienten einer unbehandelten Kohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von drei Jahren.
- Analyse zeigte **anhaltenden Benefit** und lässt auf eine **signifikante Verlangsamung der FA-Progression** unter Omaveloxolon schließen (**CAVE**: Daten begrenzt aussagefähig).

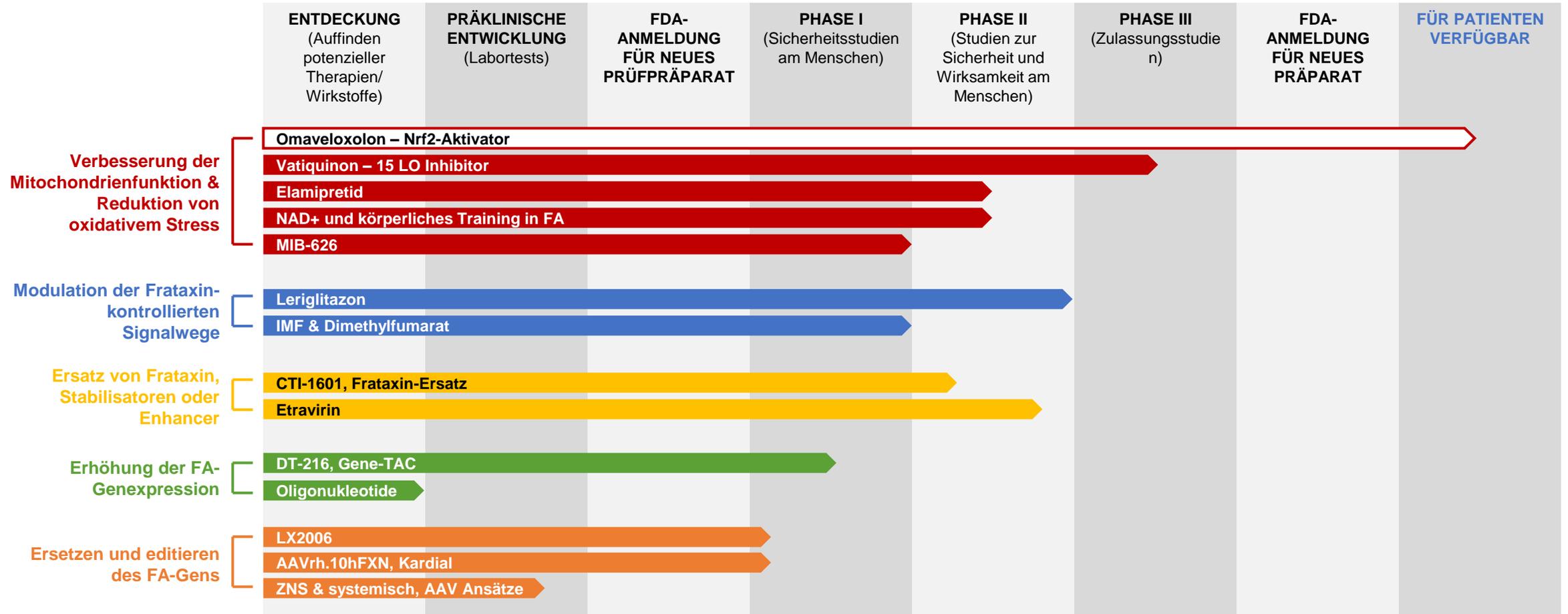
Relevante Nebenwirkungen im klinischen Alltag

- Relevante Nebenwirkungen im klinischen Alltag:
 - **Anstieg der Aminotransferasen (AST, ALT, sehr häufig, jedoch meist nach ca. 12 Wochen regredient)**
 - **Anstieg der Cholesterinwerte (häufig)**
 - Anstieg des natriuretischen Peptids Typ B (BNP) (häufig, meist ohne Anzeichen einer Herzinsuffizienz)
- Weitere am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen:
 - Gewichtsabnahme
 - Übelkeit
 - Ermüdung
 - Diarrhö
 - Schmerzen im Oropharynx
 - Erbrechen
 - Rückenschmerzen, Muskelspasmen und Grippe
 - verminderter Appetit

Empfehlungen, Monitoring und Warnhinweise

- Bei einem Anstieg der Aminotransferasen auf das über 5-Fache des oberen Referenzwerts, oder einem Anstieg auf das über 3-Fache des oberen Referenzwerts bei gleichzeitigem Anstieg über das 2-Fache des Bilirubins: Unterbrechung der Omaveloxolon-Therapie bis zur Normalisierung der Leberwerte
- Kontrolle der **Leberwerte, Lipidwerte und des BNP-Werts** vor Beginn der Behandlung
- Regelmäßiges Monitoring der **Leberwerte**
 - in den ersten 3 Monaten bei stabilen Werten monatlich
 - anschließend alle 3 Monate
- Während der Therapie Überwachung der **Lipidwerte und des BNP-Werts** in regelmäßigen Abständen
- Gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden

Blick in die Zukunft – Weitere mögliche Therapieoptionen





Fazit

Fazit

- Friedreich-Ataxie ist eine seltene autosomal-rezessive neurodegenerative Multisystemerkrankung.
- Ursächlich ist eine Mutation im *FXN*-Gen, hierdurch entsteht ein Mangel des mitochondrialen Proteins Frataxin
- Symptombeginn ist meist im Jugendalter, aber variabel, langsam progrediente Erkrankung
- Die Behandlung erfordert ein interdisziplinäres Behandlungsteam, symptomorientierte Behandlungen spielen eine essenzielle Rolle in der Versorgung.
- Seit kurzem ist der Nrf2-Aktivator Omaveloxolon als erste medikamentöse Therapie für die Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Patienten ab 16 Jahren in der EU zugelassen.
 - Verlangsamung der Behinderungsprogression um ca. 1-2 Jahre im Vergleich zum natürlichen Verlauf (**CAVE**: Daten begrenzt aussagefähig).
 - Häufige Nebenwirkungen sind Leberwerterhöhungen und Hypercholesterinämie