

# Friedreich ataksi

Iselin Marie Wedding  
Overlege/PhD  
Nevrologisk avdeling  
Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Fagdag Frambu 18.01.24

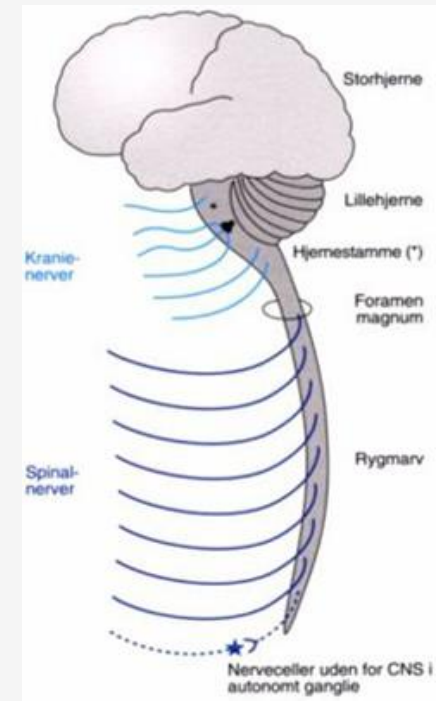
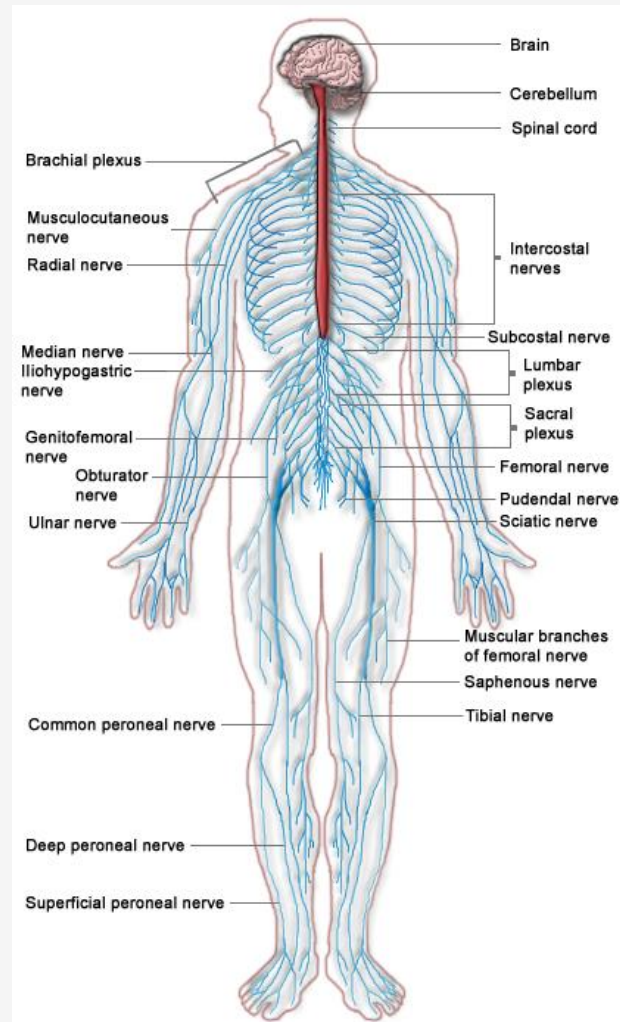
# Disposisjon

- Hva er Friedreich ataksi
  - Genetikk/sykdomsutvikling
  - Symptomer
  - Diagnostikk
  - Friedreich ataksi i Norge
- Behandling og oppfølging
  - Medikamentell – nye medisiner
  - Annen behandling
  - Oppfølging

# Nervesystemets oppbygning

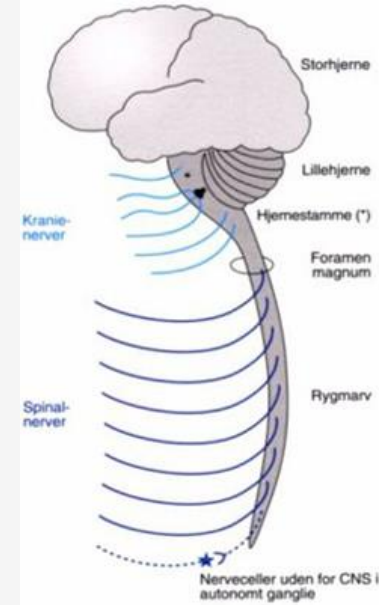
Rødt =  
Sentralnervesystemet

Blått = Det perifere  
nervesystemet



# Ataksi

- Ataksi: ”uorden”
  - nedsatt evne til å utføre samordnede (koordinerte) hensiktsmessige bevegelser (uten at musklenes kraft er nedsatt)
  - Koordinasjon spesielt avhengig av lillehjernen og nervesignaler fra armer/ben
- Deles i to hovedtyper:
  - Cerebellær ataksi
    - skader av lillehjernen (*cerebellum*) eller hjernestammen som ”samordner” informasjon
  - Sensorisk ataksi
    - Sykdom i baner som leder sanseinformasjon fra armer og ben til hjernen (ryggmargens bakstrenger eller i perifere nerver)
      - Spesielt stilling av ledd - ”leddsans”



# Arvelige ataksier

- Sjeldne
  - I Sør-Øst Norge forekomst 6.6/100.000
- Degenerative
- Mangfoldige
  - >100 ulike genetiske årsaker beskrevet hittil
- Friedreich ataksi den hyppigste arvelige ataksi i den vestlige verden

# Arvelige ataksier

- Kan inndeles etter arvegang
  - Dominante (SCA 1-40)
  - Recessive
  - X-bundede

# Arvegang

## Dominante sykdomsgener



Syk far

Frisk mor



Syk  
sønn

Syk  
datter

Frisk  
sønn

Frisk  
datter

## Recessive sykdomsgener



Frisk far bærer

Frisk mor bærer



Syk  
sønn

Frisk  
datter  
bærer

Frisk  
sønn  
bærer

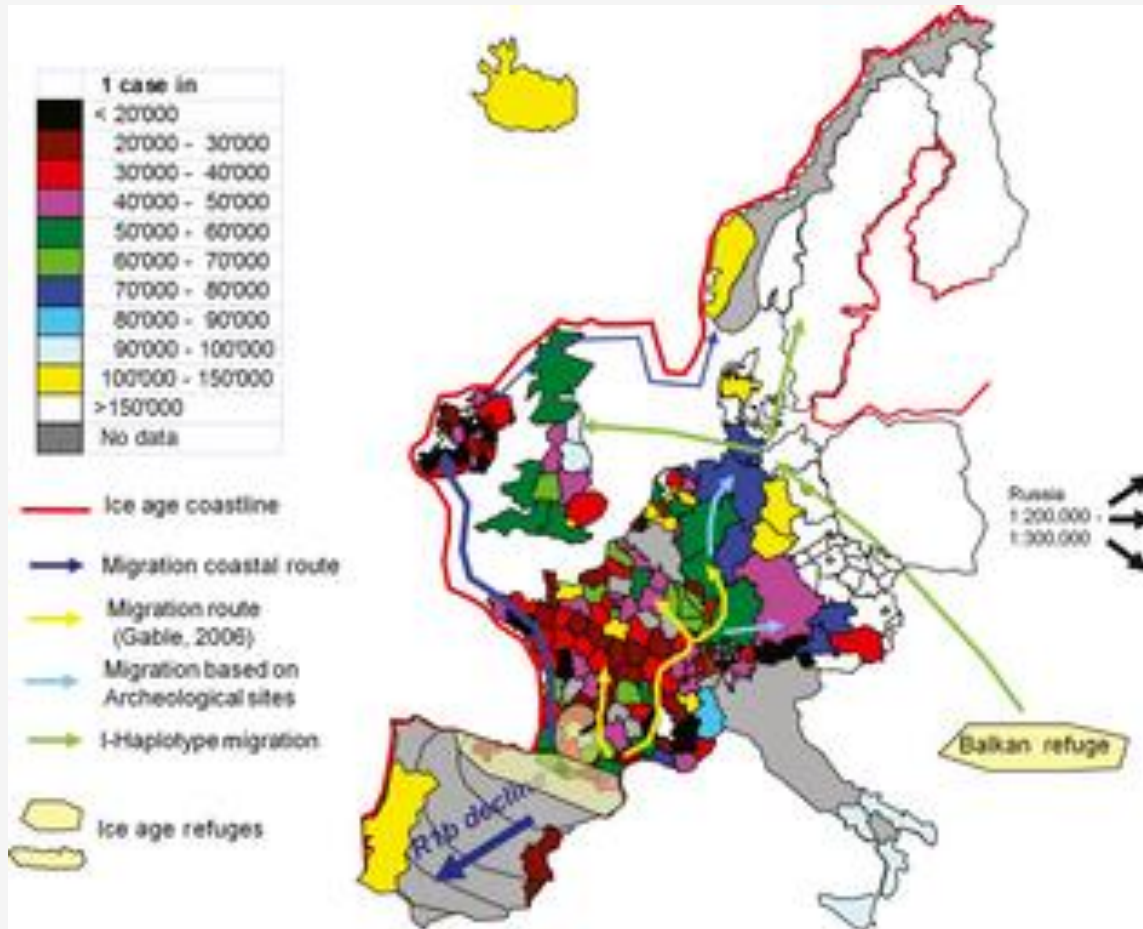
Frisk  
datter

# Friedreich ataksi (FRDA)

- Recessiv arvegang
- Prevalens/forekomst 1/20.000-50.000 blant kaukasere
- Hyppigste arvelige ataksi (sjelden i Asia/Afrika)
  - 75% av alle arvelige ataksier med debut < 25 år
- Bærerfrekvens (ett sykt gen, men ikke syk) 1/60 – 1/110 i Europa



# Forekomst av Friedreich ataksi og R1b haplotype i Europa



Estimert forekomst basert på R1b haplotype i Norge:  
**1/208 860**

# Friedreich ataksi i Norge?



# Friedreich ataksi i Norge

Wedding et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:108  
DOI 10.1186/s13023-015-0328-4



RESEARCH

Open Access

## Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study



Iselin Marie Wedding<sup>1,3\*</sup>, Mette Kroken<sup>2</sup>, Sandra Pilar Henriksen<sup>1</sup>, Kaja Kristine Selmer<sup>2,3</sup>, Torunn Fiskerstrand<sup>4,5</sup>, Per Morten Knappskog<sup>4,5</sup>, Tone Berge<sup>1</sup> and Chantal ME Tallaksen<sup>1,3</sup>

# Epidemiologiske resultater

Hele landet: 29 pasienter

23 etnisk norske  
3 fra andre europeiske land  
3 fra ikke-europeiske land

Prevalens: 1/176 000

Etnisk norske: 1/191 000

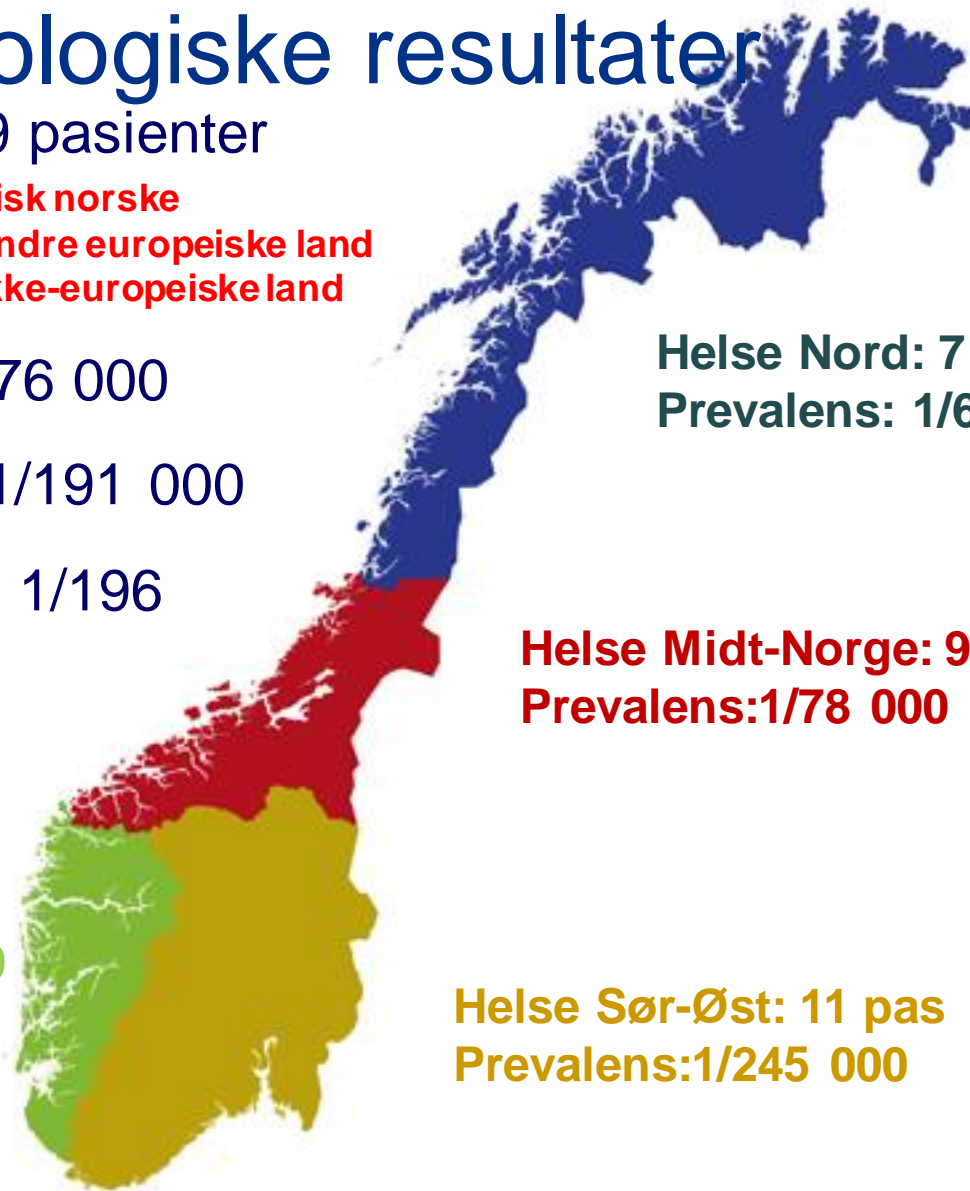
Bærerfrekvens 1/196

Helse Vest: 2 pas  
Prevalens: 1/500 000

Helse Nord: 7 pas  
Prevalens: 1/67 000

Helse Midt-Norge: 9 pas  
Prevalens: 1/78 000

Helse Sør-Øst: 11 pas  
Prevalens: 1/245 000

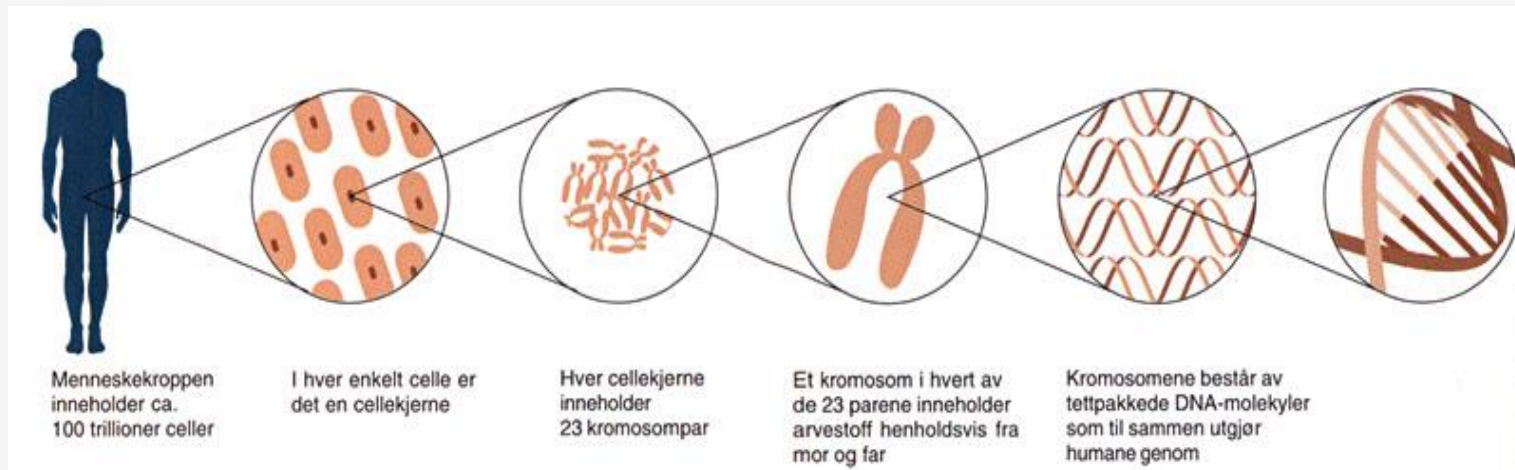


# Friedreich ataksi

- Nicolaus Friedreich (1825-1882)
- Nevrolog og patolog ved Universitetet i Heidelberg
- Beskrev Friedreich ataksi i 4 større artikler 1863-1877
  - Første beskrivelse av arvelig ataksi
- *Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge* In Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, Berlin, (A) 26: 391, 433; 1863.
- *Ueber Ataxie mit besonderer berücksichtigung der hereditären Formen.* In Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, Berlin, 1863.
- *Ueber progressive Muskelatrophie, über wahre und falsche Muskelatrophie,* Berlin, 1873.



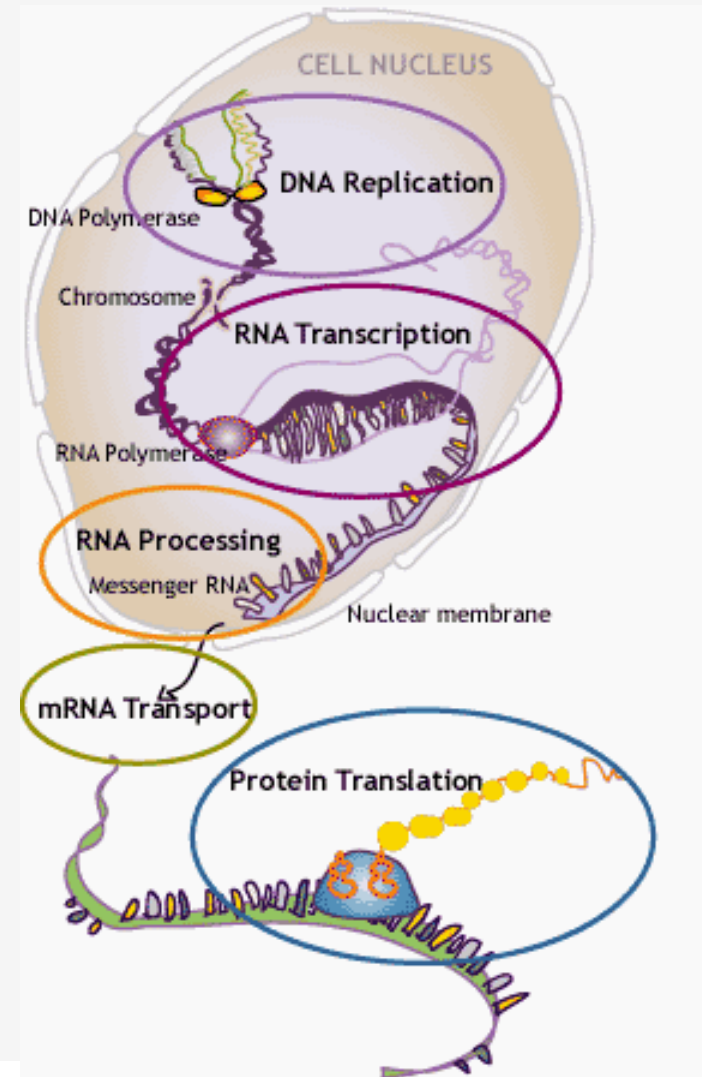
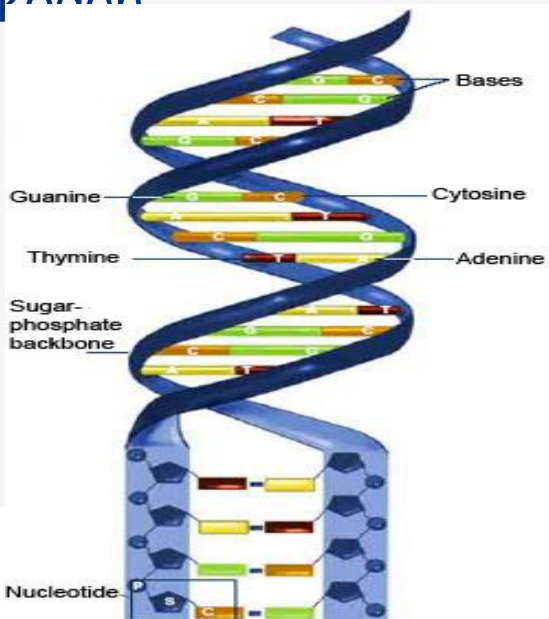
# Genetikk





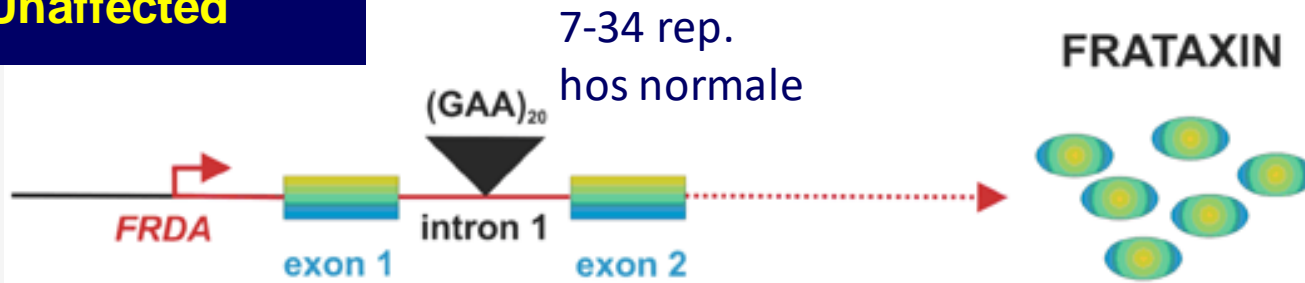
# Genetikk

- Sekvens av tre og tre baser «G, C, A, T» forteller hvilken aminosyre som skal bygges på et protein
- En genfeil oppstår når det blir "feilstaving" av denne koden

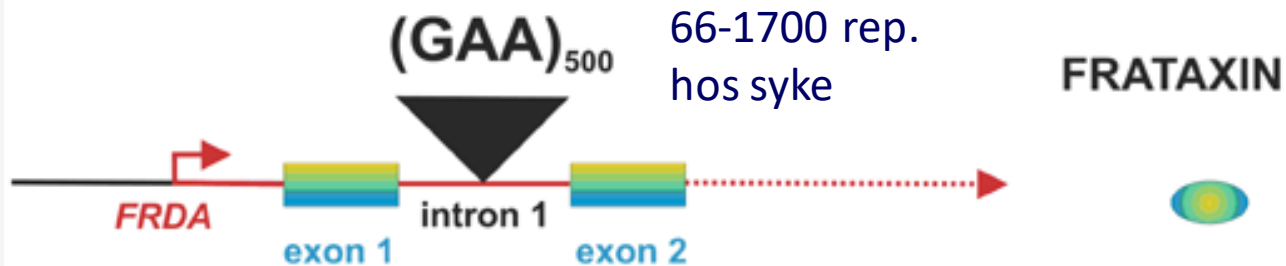


# Triplett-mutasjon med utvidede GAA-repetisjoner

## Unaffected



## Friedreich's ataxia

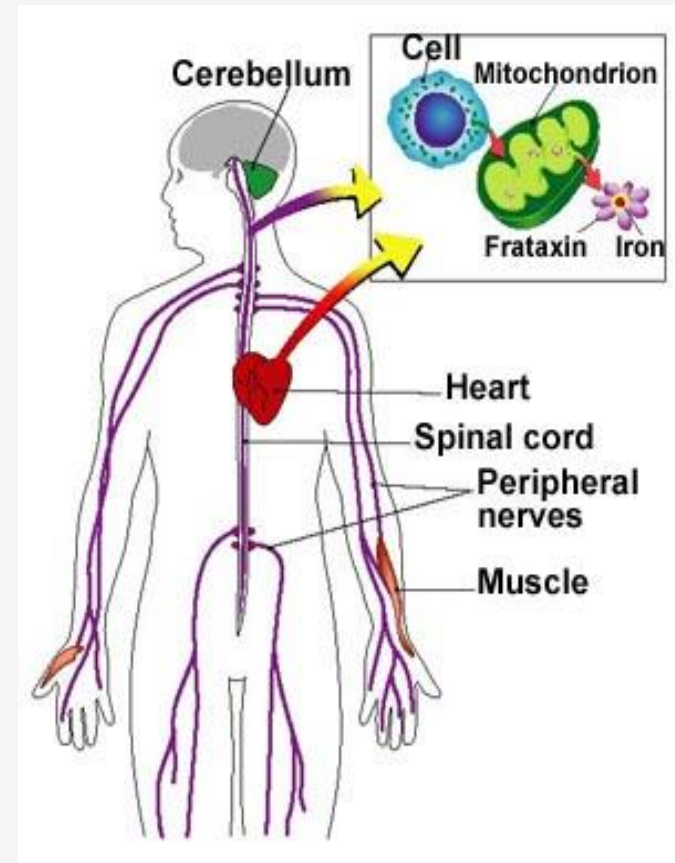


- Hindrer produksjon av proteinet FRAXIN
- Omvendt forhold mellom antall repetisjoner og prognose i større studier

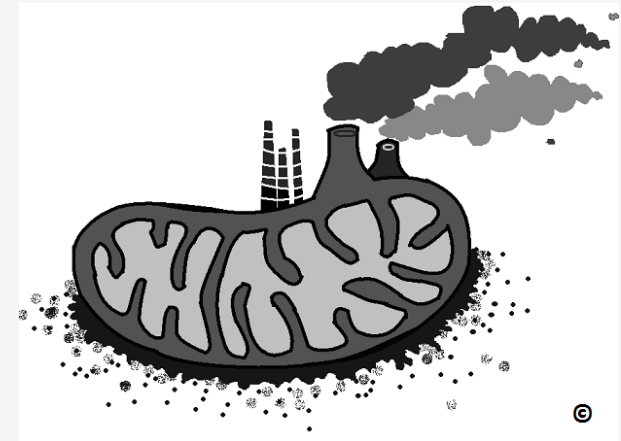
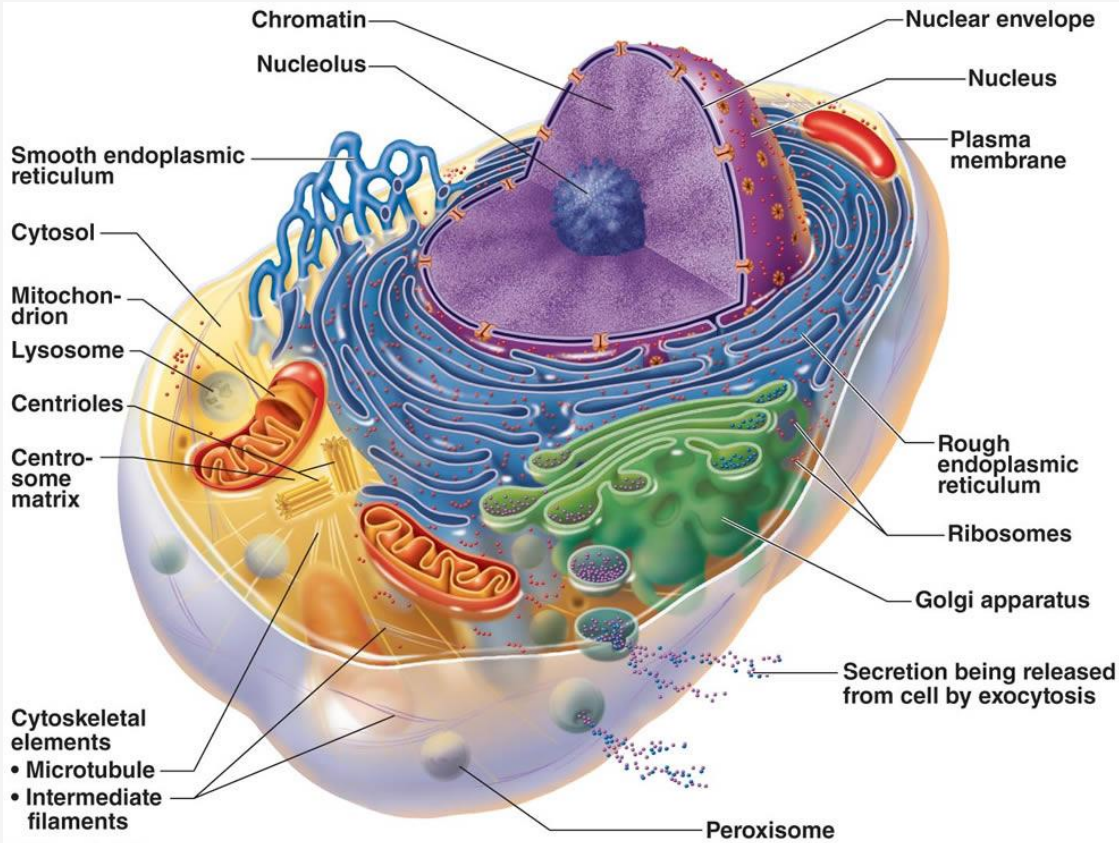


# Frataxin

- Protein i mitokondriene (cellens "kraftverk")
- Nøyaktig funksjon **ukjent**
- Sannsynligvis en rolle i antioksidasjon og jernomsetning
- Spesielt høye nivåer av frataxin i
  - Hjerne/nervesystem
  - hjerte,
  - bukspyttkjertel



# Mitokondrier

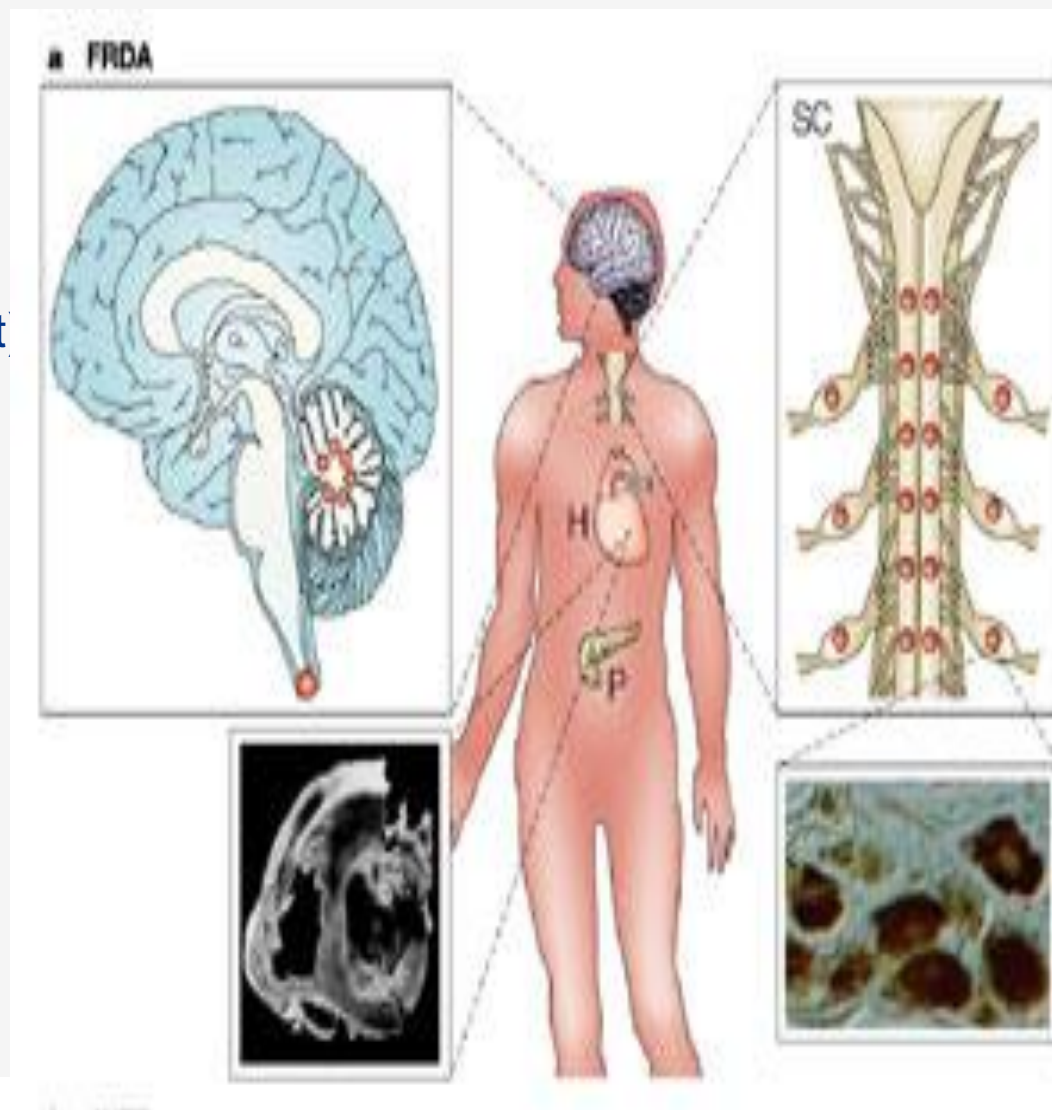


## Cellenes energikraftverk

-danner ATP av næringsstoffer og oksygen

# Symptomer

- 3 hovedmanifestasjoner
  - Nevrologisk sykdom (inkl. skoliose og hulfot)
  - Hjertesykdom
  - Diabetes



# Sykdomsutvikling

- Ofte smygende vansker med gange i ulendt terreng og balansevansker
- ”Spesiell gange”, ofte som ved å være ”full”
- Koordinasjonsvansker i armer og ben
- Vanligvis debut fra 5-25 år
- Kan debutere helt ned i 2-årsalder eller så sent som i 70-årene(!)
- Gradvis utvikling av skoliose og hulfot/spissfot

# FRDA sykdomsutvikling (2)

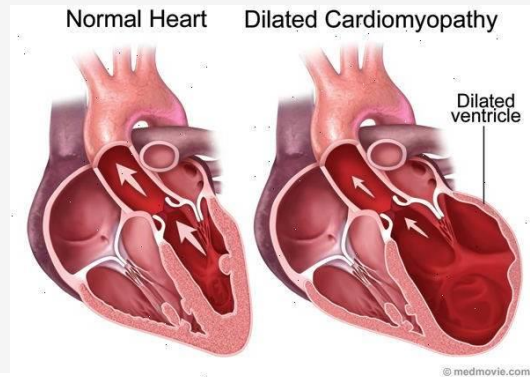
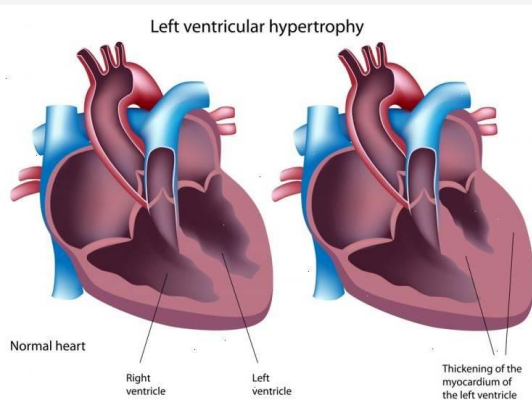
- Koordinasjonsvansker, ”skjelving” (*intensjonstremor*)
- Tap av sansekvaliteter (leddstilling, vibrasjonssans, følesans og temperatursans)
- Muskelsvakhet (*pareser*), muskelsvinn (*atrofi*), stivhet
- Tap av senerereflekser
- Smerter (og spasmer ved pyramidale funn) hos noen

# FRDA sykdomsutvikling (3)

- Hjertesymptomer (kan være det første!)
- Kretsløpsforstyrrelser med kalde hender og føtter (*autonom dysfunksjon* i små blodkar)
- Taleproblemer (dysartri), svelgproblemer (dysfagi)
- Synsnervesvekkelse/synsreduksjon (<30%)
- Hørselstap (<50%)
- Ev. sukkersyke (*diabetes mellitus*)(<50%)
- Fatigue/utmattelse

# Andre symptomer/funn

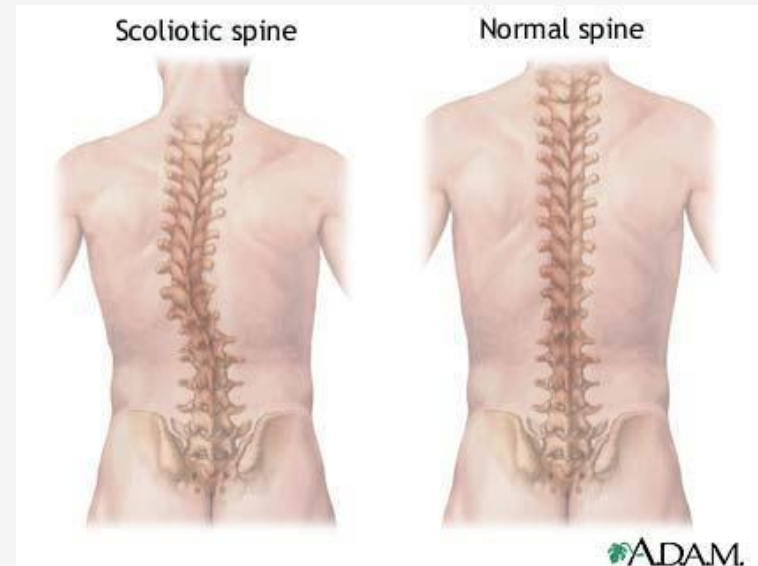
- Hjertesykdom
  - Forstørret hjertemuskel (Hypertrofisk kardiomyopati) hyppigst
    - hos opptil 2/3 ved ekkokardiografi
    - Oftest ved større GAA-repetisjoner
    - Kan også være dilaterende (utvidet), prognostisk mer alvorlig
  - Opptil 95% har EKG-forandringer
    - Varierende betydning





# Andre symptomer og funn

- Diabetes mellitus
  - Redusert glukosetoleranse eller diabetes hos ca. 1/3
  - Økt insulinresistens (i mindre grad redusert insulinfrigjøring)
  - Oftest insulinkrevende
- Skoliose
  - Skjevhet i ryggen
  - Kan være aktuelt med operasjon





# “Ikke-nevrologiske” symptomer

EFACTS-studien (650 europeiske pasienter)

- Unormale øyebevegelser (90%)
- Skoliose (73,5%)
- Fotdeformiteter (58,8%)
- Vannlatingsvansker (42,8%)
- Hjerteaffeksjon (40,3 %)
- Synsvansker (36,8%)
- Depresjon (14,1%)
- Diabetes (7,1%)

*Reetz et al, Neurology  
2018*

# FRDA, undersøkelser/diagnose

- Klinisk nevrologisk undersøkelse
- Måling av nerveledningshastighet (nevrografi), som er nedsatt spesielt i visse følenerver
- Andre nevrofysiologiske tester (EEG, VEP, BAP, SEP)
- MR av hodet
- Blodprøver (husk glukose!) og ”gen-tester”
  - OBS: «genpaneler» fanger ikke opp triplettmutasjoner
    - FRDA er separat test!
- Andre spesielle undersøkelser: hjerte-us, lunge-us, øye-us.

# Diagnostikk før/etter gentester

- Hardings kriterier fra 1981
  - Hovedkriterier
    - Autosomal recessiv arvegang
    - Debut før 25 år
    - Ataksi i alle fire ekstremiteter
    - Utslukkede senerereflekser
    - Pyramidale tegn
- Etter gentester ble tilgjengelige (1996) større klinisk variasjon
  - Tilfeller med
    - Senere debut
    - Ingen affiserte slektninger (opptil 40%)
    - Bevarte senerereflekser

# Cerebellar ataxia

## Family history

### Positive family history

#### Dominant

Episodic?

Yes

EA

Try  
Diamox  
EA1 or 2?

Pure cerebellar  
  
SCA5,6,8,11,  
14,15/16,22/19,23,  
30,31,38

No

SCA

Cerebellar signs with additional signs  
  
SCA1,2,3,5,7,10,12,13,14,17,18,20,21,27,28,34,35,36,40, DRPLA

**Always consider:**  
Sensory ataxia (perform ENG/EMG), neurodegenerative disorders with a typical phenotypes

#### Recessive

Use biomarkers

Blood smear  
Vitamine E  
Cholesterol  
Lipoproteins  
Albumin  
Cholestanol  
Phytanic acid  
α-foetoprotein  
Immunoglobulins  
Filipin test

Positive

AT  
AT-like  
AVED  
AOA1/AOA2  
ABL  
Refsum's  
CTX  
NPC  
ALD

Normal

FRDA  
SCAE  
ARSACS  
SCAN1  
ARCA1  
ARCA2  
SPG7  
Other seldom genotypes

#### Additional clues:

EMG/ENG, MRI  
Other organ manifestations (eyes, skin, heart etc)

#### X-linked

**FXTAS**  
**Atypical ALD**  
**X-linked sideroblastic anemia and ataxia**  
**SCAX1, SCAX5, ATP2B3**

Consider metabolic / mitochondrial disorders (consider biomarkers)

Consider the family history again, non-informative family?

Recessive disorder or dominant with reduced penetrance?  
Go to biomarkers/additional clues or start at the top

| MRI                             |   |
|---------------------------------|---|
| Cerebellar atrophy              | AT, AOA1, AOA2, ARSACS, ARCA1, ARCA2, CTX |
| No or little cerebellar atrophy | FRDA, AVED, Refsum's, ABL                 |
| Neurography, EMG                |   |
| Axonal sensorimotor neuropathy  | AOA1, AOA2, AT, CTX, Refsum's, ARSACS     |
| Pure sensory neuropathy         | FRDA, AVED, ABL, SCAE                     |
| No neuropathy                   | ARCA1, ARCA2, NPC                         |

### No family history

**Rapid onset:**  
Stroke?  
Immunologic?  
(Para)infectious?

**Slower onset:**  
Structural changes?  
Neoplasme/paraneoplasia?  
Endocrine changes?  
Toxic?  
Nutritional defects?

No

Yes

Age of onset

<20yr  
s

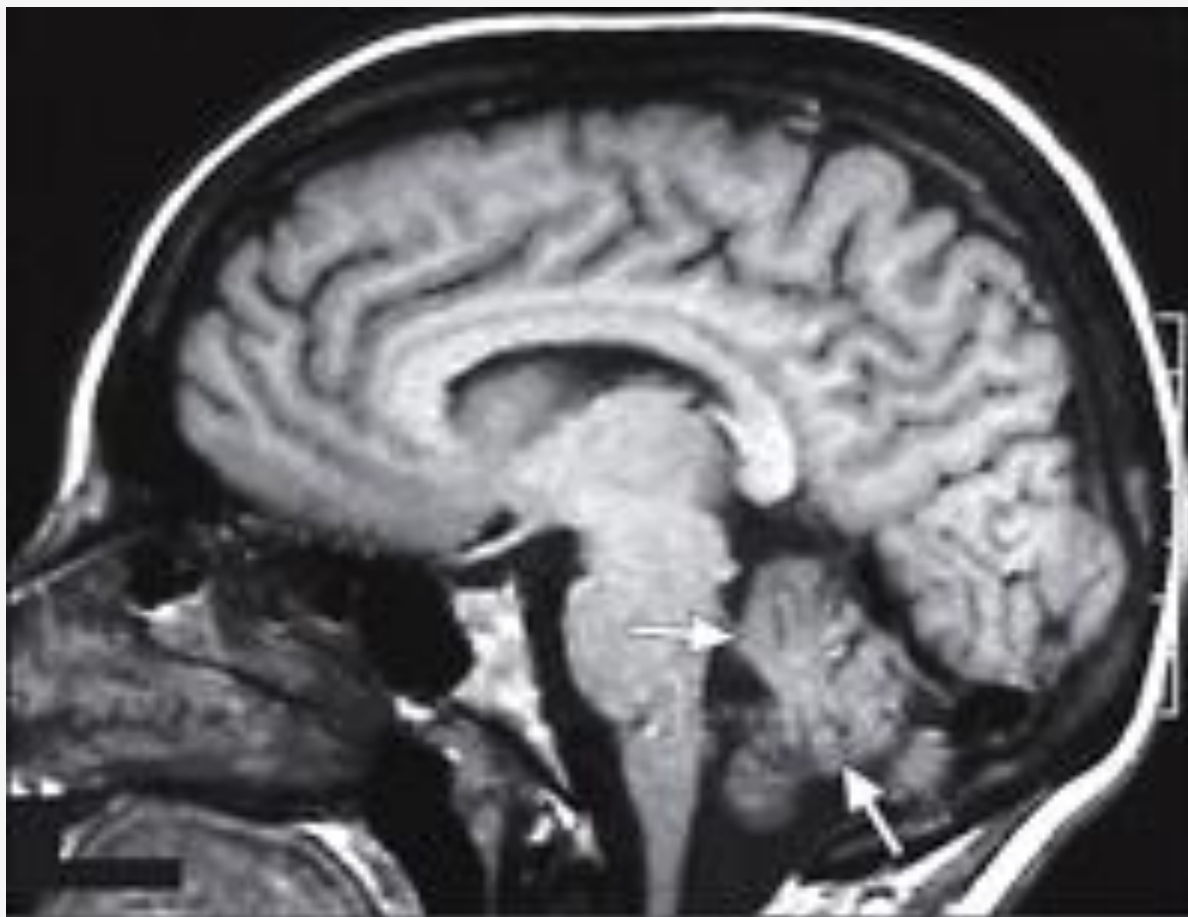
>20yr

>50yr

MSA-c?  
Sporadic adult-onset ataxia of unknown origin?  
FXTAS?

No

# MR av hodet



# Behandling

- Ingen kurativ (helbredende) behandling ennå
- Behandling av symptomer og komplikasjoner
- Medisinsk behandling mot
  - Diabetes
  - Hjerteaffeksjon – spesielt rytmeforstyrrelser
  - Spastisitet
  - Vannlatingsvansker
  - Smerter
- Ortopedisk behandling
  - Ortose for fotdeformiteter
  - Korsett/operasjon for skoliose
- Fysioterapi
- Logoped

# Veien frem til et legemiddel...



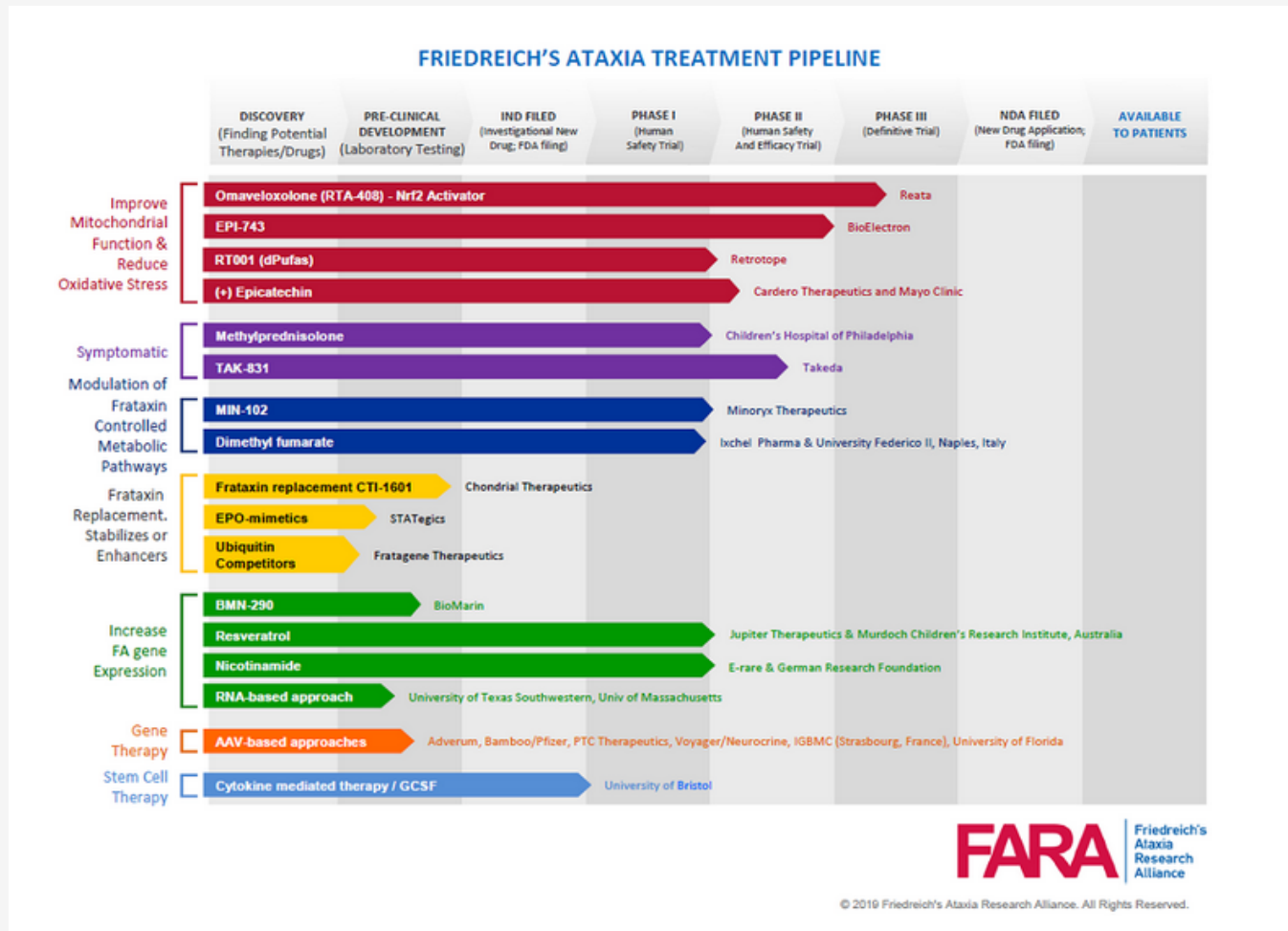
# Veien frem til et legemiddel

- Oppdagelse
- Pre-klinisk utvikling
  - Laboratorieforsøk
- Godkjenning som forsøksmedisin
- Fase 1-studie
  - Test av toleranse på mennesker, gjerne unge, friske
- Fase 2-studie
  - Test på pasienter, dosetilpasning
  - «åpne studier»



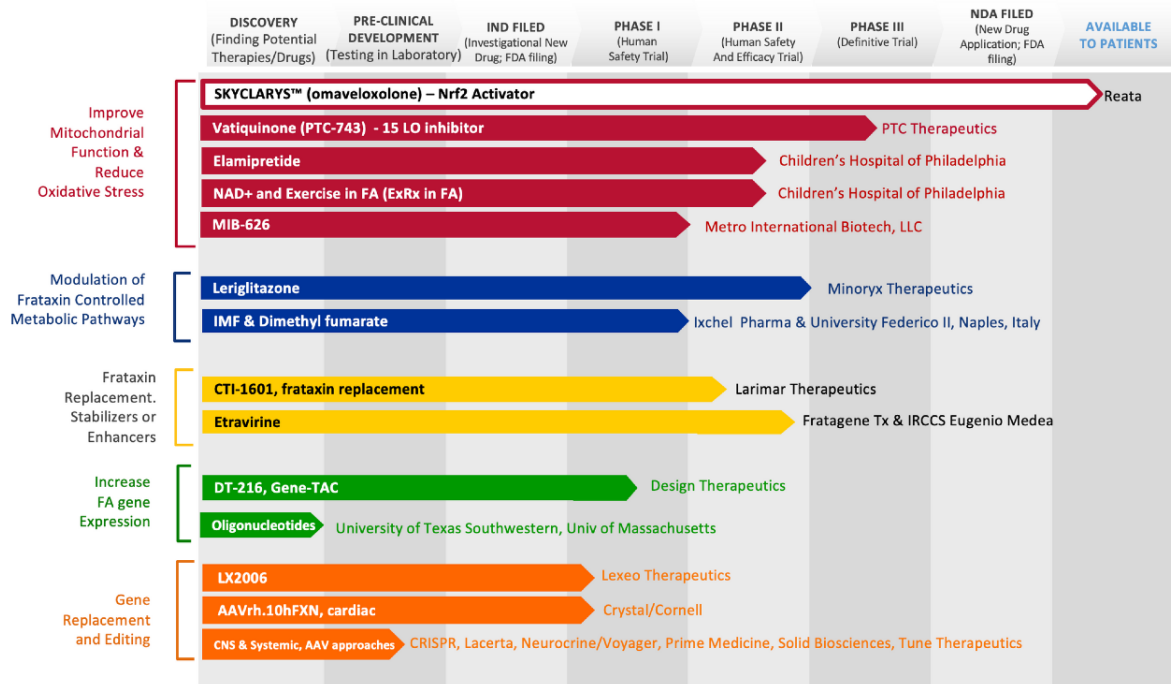
- Fase 3-studie
  - Dokumentasjon av effekt på større pasientgrupper
    - Gjenfinnes effekten funnet tidligere?
    - Hyppighet av bivirkninger
    - Ukjente bivirkninger, spes. sjeldne/etter lengre tids bruk?
  - Placebo-kontrollert
  - Gjerne flere sentre
- Søknad om godkjenning som legemiddel
- Søknad om refusjon/bruk av legemiddelet

# Status juni 2019





# Status jan 2024

## FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE



© 2023 Friedreich's Ataxia Research Alliance. All rights reserved.

# Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study)

David R. Lynch, MD, PhD <sup>1</sup>, Melanie P. Chin, PhD,<sup>2</sup> Martin B. Delatycki, MD, PhD,<sup>3</sup>  
S. H. Subramony, MD <sup>4</sup>, Manuela Corti, PT, PhD,<sup>5</sup> J. Chad Hoyle, MD,<sup>6</sup>  
Sylvia Boesch, MD,<sup>7</sup> Wolfgang Nachbauer, PhD,<sup>7</sup> Caterina Mariotti, MD,<sup>8</sup>  
Katherine D. Mathews, MD,<sup>9</sup> Paola Giunti, MD, PhD,<sup>10</sup> George Wilmot, MD, PhD,<sup>11</sup>  
Theresa Zesiewicz, MD,<sup>12</sup> Susan Perlman, MD,<sup>13</sup> Angie Goldsberry, MS,<sup>2</sup>  
Megan O'Grady, PhD,<sup>2</sup> and Colin J. Meyer, MD<sup>2</sup>

**Objective:** Friedreich ataxia (FA) is a progressive genetic neurodegenerative disorder with no approved treatment. Omaveloxolone, an Nrf2 activator, improves mitochondrial function, restores redox balance, and reduces inflammation in models of FA. We investigated the safety and efficacy of omaveloxolone in patients with FA.

**Methods:** We conducted an international, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, registrational phase 2 trial at 11 institutions in the United States, Europe, and Australia (NCT02255435, EudraCT2015-002762-23). Eligible patients, 16 to 40 years of age with genetically confirmed FA and baseline modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) scores between 20 and 80, were randomized 1:1 to placebo or 150mg per day of omaveloxolone. The primary outcome was change from baseline in the mFARS score in those treated with omaveloxolone compared with those on placebo at 48 weeks.

**Results:** One hundred fifty-five patients were screened, and 103 were randomly assigned to receive omaveloxolone (n = 51) or placebo (n = 52), with 40 omaveloxolone patients and 42 placebo patients analyzed in the full analysis set. Changes from baseline in mFARS scores in omaveloxolone ( $-1.55 \pm 0.69$ ) and placebo ( $0.85 \pm 0.64$ ) patients showed a difference between treatment groups of  $-2.40 \pm 0.96$  ( $p = 0.014$ ). Transient reversible increases in aminotransferase levels were observed with omaveloxolone without increases in total bilirubin or other signs of liver injury. Headache, nausea, and fatigue were also more common among patients receiving omaveloxolone.

**Interpretation:** In the MOXle trial, omaveloxolone significantly improved neurological function compared to placebo and was generally safe and well tolerated. It represents a potential therapeutic agent in FA.

# Omaveloxolone

- «Omav», Skyclarys
- FDA-godkjent i feb -23
- Første godkjente medisin mot FRDA
- Søkt om EMA-godkjenning, forventet feb -24
  - Anbefalt godkjenningskomiteen i des -23
- Forventes godkjent som legemiddel av Legemiddelverket i Norge i mars -24



- Søknad til Beslutningsforum for Nye Metoder
  - det nasjonale systemet for prioritering av hvilke medisinske tiltak som skal innføres i, og finansieres av den norske spesialisthelsetjenesten
  - Forventet behandlingstid ca. 1 år
- Tilgjengelig for norske pasienter sommeren 2025?

# Omaveloxolone

- NrF2-aktivator
  - Anti-oksiderende og anti-inflammatorisk effekt
- Tablettbehandling



# Omaveloxolone

- MOXle-studien publisert i 21:
  - N=103 pas (16-40 år), randomisert til aktiv behandling eller placebo, fulgt i 48 uker

## Resultat

- Statistisk signifikant effekt på nevrologisk funksjon:
- mFARS-score (0-93) 2,40 (p=0.014) poeng lavere i behandlings- enn placebogruppen etter 48 uker
  - Spesielt stabilitet i oppreist stilling - koblet til mobilitet
  - Mindre effekt ved pes cavus
  - Størst effekt hos yngre
  - Også noe effekt i PGIC (patient global impression of change) og FA-ADL
  - Klinisk relevant effekt??
- Bivirkninger: hodepine, kvalme, økning i leverenzzymer
  - Ingen alvorlig leverskade, reversibel økning



# Omaveloxolone

- I den åpne forlengelses-studien ser man vedvarende effekt
- Startet studier hos barn
- Foreløpig:
  - Godkjent behandling for pasienter >16 år i USA
  - Kan bli aktuelt for norske pasienter våren 2025

# Idebenone


- Anti-oksidant, Q-10-analog
- Viste i noen små studier lovende resultater i små studier, spesielt hos barn med hjerteaffeksjon
- Senere studier har ikke kunnet bekrefte samme effekt, og spesielt ikke vist signifikant bedring av nevrologisk funksjon
  - Mulig i høyere doser?
- 1 prospektiv studie av 38 pas. med forstørret hjerte viste 20% reduksjon av hjertestr hos halvparten av pasientene - klinisk relevant?
- Større nyere studie viste ingen effekt på "harde endepunkter" – hjertesykdom
- Ikke lenger refusjon, selges som kosttilskudd

# Imukin

- Interferon gamma – immunmodulerende medisin som brukes i behandling av andre sjeldne sykdommer som kronisk granulomatøs sykdom
- I 2012 studie som viste Interferon gamma økte frataxin-nivået i både celler og dyremodeller av Friedreich ataxia.
- Pilotstudie (open-label) I 2013 – bedring av nevrologisk funksjon (Obs: open-label, ikke placebogruppe)

RESEARCH ARTICLE

## Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- $\gamma$ 1b in Friedreich Ataxia

David R. Lynch<sup>1</sup>, Lauren Hauser<sup>1</sup>, Ashley McCormick<sup>1</sup>, McKenzie Wells<sup>1</sup>, Yi Na Dong<sup>1</sup>, Shana McCormack<sup>2</sup> , Kim Schadt<sup>1</sup>, Susan Perlman<sup>3</sup>, Sub H. Subramony<sup>4</sup>, Katherine D. Mathews<sup>5</sup>, Alicia Brocht<sup>6</sup>, Julie Ball<sup>7</sup>, Renee Perdok<sup>7</sup>, Amy Grahn<sup>7</sup>, Tom Vescio<sup>7</sup>, Jeffrey W. Sherman<sup>7</sup> & Jennifer M. Farmer<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, 502 Abramson Research Center, 3615 Civic Center Blvd, Philadelphia, Pennsylvania, 19104-4318

<sup>2</sup>Division of Endocrinology & Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia 19104


<sup>3</sup>Department of Neurology, University of California Los Angeles, Box 956975, 1-167 RNRC, Los Angeles, California 90095

- Fase 3-studie med placebogruppe – stanset før tiden fordi man ikke kunne finne noe forskjell i nevrologisk funksjon mellom placebo og aktiv behandling
- Ikke etablert behandling mot Friedreich ataksi

# Etravirine

## RESEARCH ARTICLE

### Drug Repositioning Screening Identifies Etravirine as a Potential Therapeutic for Friedreich's Ataxia

Giulia Alfedi, MSc,<sup>1</sup> Riccardo Luffarelli, MSc,<sup>1</sup> Ivano Condò, PhD,<sup>1</sup> Giorgia Pedini, MSc,<sup>2</sup> Liliana Mannucci, PhD,<sup>2</sup> Damiano S. Massaro, PhD,<sup>1</sup> Monica Benini, PhD,<sup>1,3</sup> Nicola Toschi, PhD,<sup>4,5</sup> Giorgia Alaimo, PhD,<sup>1,3</sup> Luca Panarello, MSc,<sup>1</sup> Laura Pacini, PhD,<sup>2</sup> Silvia Fortuni, PhD,<sup>1</sup> Dario Serio, BS,<sup>1</sup> Florence Malisan, PhD,<sup>1</sup> Roberto Testi, MD<sup>1,3</sup> and Alessandra Rufini, PhD<sup>1,3\*</sup> 

<sup>1</sup>Laboratory of Signal Transduction, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular Neurobiology, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

<sup>3</sup>Fratagene Therapeutics Srl, Rome, Italy

<sup>4</sup>Medical Physics Section, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Radiology, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

**ABSTRACT: Background:** Friedreich's ataxia is an autosomal-recessive cerebellar ataxia caused by mutation of the frataxin gene, resulting in decreased frataxin expression, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. Currently, no treatment is available for Friedreich's ataxia patients. Given that levels of residual frataxin critically affect disease severity, the main goal of a specific therapy for Friedreich's ataxia is to increase fra-

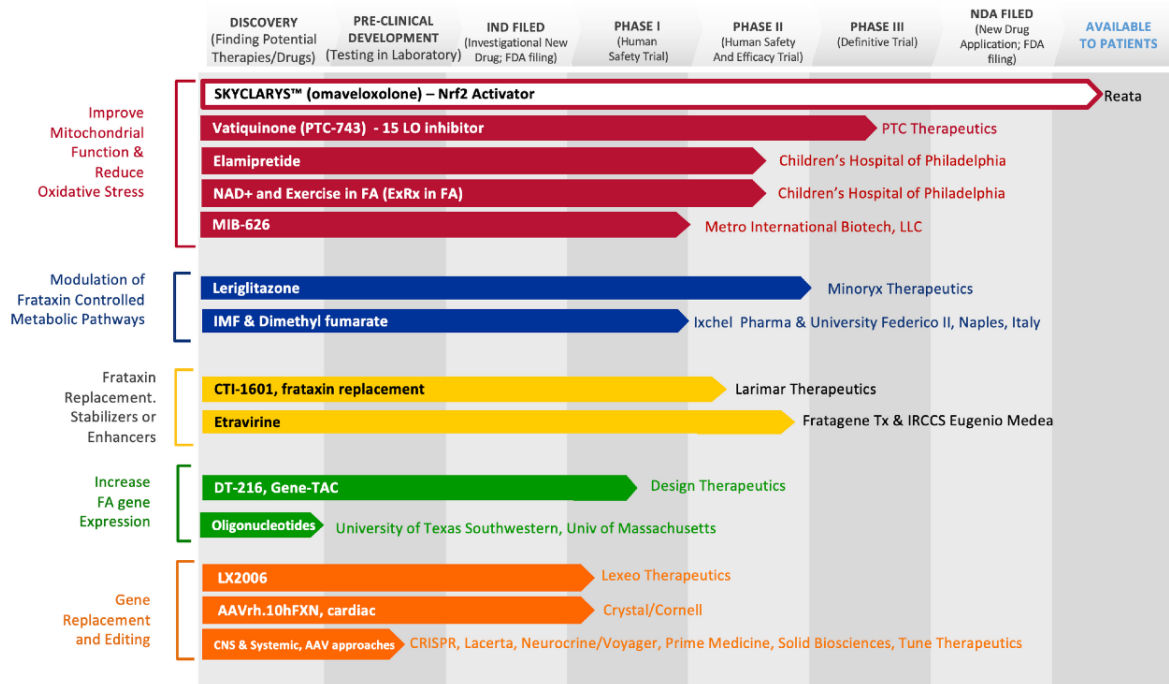
taxin levels in cells derived from Friedreich's ataxia patients, by enhancing frataxin messenger RNA translation. Importantly, frataxin accumulation in treated patient cell lines is comparable to frataxin levels in unaffected carrier cells, suggesting that etravirine could be therapeutically relevant. Indeed, etravirine treatment restores the activity of

# Etravirine

- HIV-medisin, tolereres godt ved HIV
- I “high throughput screening” vist effekt på frataxin-nivå i cellemodeller
- Gir økt frataxin-nivå i celler fra Friedreich-pasienter (immunceller og hudceller)
- Spennende! MEN:
  - Kun gjort forsøk i laboratorieskåler på celler som ikke er affisert ved Friedreich ataksi
    - Vet ingenting om effekten i nerve- og hjerteceller
    - Vet ingenting om effekten i en levende organisme
    - Vet ingenting om toleransen av medisinen hos Friedreich-pas
- Trengs kliniske studier på pasienter (og dyr)

# Status jan 2024

## FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE



**FARA** | Friedrich's Ataxia Research Alliance

© 2023 Friedreich's Ataxia Research Alliance. All rights reserved.

# Oppfølging ved Friedreich ataksi



- Medikamenter
  - Ingen kurativ behandling ennå
  - Medisiner for andre organmanifestasjoner
    - Diabetes, hjertemedisiner osv
  - Nevrologisk – symptomatiske medisiner
    - Baklofen, neurontin osv
- Ikke-medikamentelle tiltak
  - Tverrfaglig!!
    - Fysioterapi, ergoterapi, logoped, sosionom, psykolog, ernæringsfysiolog etc

# Ikke-medikamentelle tiltak

- Fysioterapi/trening
  - Vist effekt både på kort og lang sikt
  - Koordinasjons-/balansetrening
  - Videospill-trening!
  - Manuell tøying
  - Bassengtrening
  - Lungefysioterapi
- Logoped
  - Tale
  - Svelging

# Clinical guidelines

- Vanskelig å lage evidens-baserte retningslinjer for oppfølging ved sjeldne sykdommer
- Første retningslinjer for Friedreich ataksi i 2014: «Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich Ataxia»
  - 39 internasjonale eksperter
  - 62% av 142 punkter uten sikker evidens, men enighet blant ekspertene, «good practice points»

# Oppdaterte retningslinjer 2022

- Utarbeidet av 70 klinikere, 7 pasienter med FRDA, 4 pårørende
- 17 hovedtemaer

Corben et al.  
*Orphanet Journal of Rare Diseases* (2022) 17:415  
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>


Orphanet Journal of  
Rare Diseases

**POSITION STATEMENT**

**Open Access**

## Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases



Louise A. Corben<sup>1,2,3\*</sup> , Veronica Collins<sup>1</sup>, Sarah Milne<sup>1,2,4,5</sup>, Jennifer Farmer<sup>6</sup>, Ann Musheno<sup>6</sup>, David Lynch<sup>7</sup>, Sub Subramony<sup>8</sup>, Massimo Pandolfo<sup>9</sup>, Jörg B. Schulz<sup>10,11</sup>, Kim Lin<sup>12</sup> and Martin B. Delatycki<sup>1,2,13</sup> on behalf of the Clinical Management Guidelines Writing Group

### Abstract

**Background:** Individuals with Friedreich ataxia (FRDA) can find it difficult to access specialized clinical care. To facilitate best practice in delivering healthcare for FRDA, clinical management guidelines (CMGs) were developed in 2014. However, the lack of high-certainty evidence and the inadequacy of accepted metrics to measure health

- Siden 2014
  - ny metode for å kvalitetssikre retningslinjer – GRADE
  - Pas. med FRDA og pårørende med i panelet
    - Viktig for å forstå hvilke behov!
  - Nye temaer: akuttmedisin, digital teknologi, mental helse
- Ment for å kunne gi et evidensbasert rammeverk for oppfølging av FRDA-pasienter
- Fortsatt viktig med individuell tilpasning
- <https://frdaguidelines.org>



## Clinical Management Guidelines for Friedrich Ataxia (FRDA)

[HOME](#) | [TABLE OF CONTENTS](#) | [ABBREVIATIONS](#) | [SEND FEEDBACK](#) | [EMERGENCY CARE](#) | [SEARCH](#)

### Home

[Introduction](#) | [Methodology](#) | [Outcome](#) | [Disclaimer](#) | [Intended Use](#) | [Funding](#) | [Steering Committee](#) | [Authors](#) | [Patient & Caregiver Panel](#) | [2022 Guidelines Publication](#) | [2014 Guidelines](#) | [Dedication](#)

#### Introduction

Despite significant progress in the search for disease modifying agents, the chronic, progressive nature of Friedrich ataxia (FRDA) continues to have a profound impact on the health and well-being of affected individuals. As for those living with other rare diseases, individuals with FRDA often find it difficult to access expert specialist multi-disciplinary care for long-term, evidence-based management. In response to this need, the Consensus Clinical Management Guidelines for Friedrich Ataxia were developed and published in 2014<sup>1</sup>. Since this time, some new evidence in managing FRDA has emerged warranting an update of the Clinical Management Guidelines (CMGs), but the challenges of developing guidelines for rare diseases remain. In particular, the lack of adequately powered studies means that many management recommendations are based on low-certainty evidence. Deciding to update the guidelines provided an opportunity to consider alternative methods of grading the evidence and establishing the strength of the recommendations, to

**Table 2** Clinical management guidelines for Friedreich ataxia—topics

|      |  |
|------|--|
| 1    | Overview of Friedreich ataxia  |
| 2    | Potential disease modifying therapies for Friedreich ataxia                    |
| 3    | Neurological components of Friedreich ataxia                                   |
| 3.1  | Upper limb dysfunction   |
| 3.2  | Strength, balance, mobility and reduction of falls in ambulant individuals     |
| 3.3  | Strength, balance, mobility and reduction of falls in non-ambulant individuals |
| 3.4  | Spasticity and spasms  |
| 3.5  | Dysarthria   |
| 3.6  | Dysphagia  |
| 3.7  | Vision   |
| 3.8  | Lower urinary tract and bowel function   |
| 3.9  | Sexual function  |
| 3.10 | Auditory and vestibular function   |
| 3.11 | Cognitive function   |
| 4    | The heart and cardiovascular system  |
| 5    | Surgical and anesthetic considerations   |
| 6    | Pulmonary function and sleep disturbance                                       |
| 6.1  | Reduced pulmonary function and pulmonary infection                             |
| 6.2  | Sleep disordered breathing and hypoventilation                                 |
| 6.3  | Restless legs and/or periodic limb movements in sleep                          |
| 7    | Fatigue  |
| 8    | Pain   |
| 9    | Orthopedic issues  |
| 10   | Endocrine and metabolic issues   |
| 10.1 | Diabetes   |
| 10.2 | Osteoporosis   |
| 10.3 | Assessing nutritional status   |
| 11   | Genetic issues   |
| 12   | Compound heterozygosity  |
| 13   | Family planning and pregnancy  |
| 14   | Mental health issues   |
| 14.2 | Depression   |
| 14.3 | Anxiety  |
| 14.4 | Psychosis  |
| 15   | Presentations to the emergency department                                      |
| 16   | Digital and assistive technologies   |
| 17   | End of life care   |
| 17.1 | Advance care planning  |
| 17.2 | Palliative care  |
| 17.3 | End of life hospice care   |

# Viktige punkter

- Nevrologisk funksjon
  - Funksjon i overekstremiteter
    - Anbefales min. årlig vurdering av funksjon i overekstremiteter av tverrfaglig team for å optimalisere selvhjulpenhet
  - Styrke, balanse, mobilitet og reduksjon av fall hos ambulante
    - Tverrfaglig vurdering av mobilitet og faktorer som kan påvirke dette (balanse, styrke, spastisitet, redsel for fall) min årlig
    - Anbefales multi-fasettert rehabilitering fremfor fokuserte tiltak mot ett punkt
    - Øvelser/rehabilitering min. 3x/uke
    - Kardiovaskulær-/utholdenhetstrening med gradvis oppstart og intensitetsøkning og oppmerksomhet rundt evt. symptomer vurderes trygt og anbefales både med og uten hjerteaffeksjon



- Styrke, balanse, mobilitet og fallforebygging hos ikke-ambulante
  - Min. årlig vurdering av mobilitet (inkl. mulighet til forflytning) og bidragende faktorer (balanse, styrke, spastisitet, omgivelser)
  - Stående og sittende balanseøvelser
  - Styrketrening anbefales, men obs. «overtrening» i overekstremiteter som kan være viktig for forflytning
  - Kardiovaskulær trening anbefales, med gradvis oppstart og intensitetsøkning og oppmerksomhet rundt evt. symptomer vurderes trygt og anbefales både med og uten hjerteaffeksjon

# Spastisitet og spasmer

- Alle bør vurderes mtp spastisitet, smerter og spasmer
- Evt. forverrende faktorer som infeksjon, smerter, obstipasjon, diare, dehydrering og trykksår bør kartlegges, spes. ved rask forverring
- Pas. og pårørende bør informeres om hvordan man følger med på spastisitet og spes. kontrakturutvikling
- Ikke-farmakologiske tiltak (styrketrening, strekkeøvelser, fysioterapi) førstevalg
  - Også for å forsterke effekten av medikamentell beh.
- Lokal farmakologisk behandling (f.eks. Botulinumtoksin) etter nøye vurdering av spastisitet vs. Mobilitet
- Systemisk medikamentell behandling (f.eks. Baklofen, gabapentin, benzodiazepiner) om det kan redusere smerte og øke mobilitet

- Seksualfunksjon
  - Evaluering av seksualfunksjon bør være en del av rutineundersøkelse
    - Både ereksjonsvansker, lubrikasjonsvansker, fysisk kapasitet og psykologiske aspekter
  - Fosfodiesterase-5 hemmer (Viagra) aktuelt ved ereksjonsvansker
- Hørsels- og balansefunksjon
  - Bør gjøres årlig vurdering, evt. hyppigere ved opplevd endring
  - Ofte vansker med å skille lyder fra bakgrunnsstøy, må vurdere effekten av høreapparater
  - Lydforsterkningsutstyr/teleslynger ofte effektivt!

- Dysartri
  - Anbefales målrettet logoped-behandling
- Synsvansker
  - Bør ha vurdering av øyelege ved visus  $<1/10$
- Urinveis- og tarmvansker
  - Bør spørres om!
  - Bør vurderes urinveisinfeksjon og gjøres resturinmåling før evt. behandling
  - Anti-muskarinerg behandling aktuelt ved overaktiv blære
  - Botulinumtoksin- eller suprapubisk kateter alternativer
  - Ved resturin  $> 100$  ml er RIK aktuelt
  - Vanlige tiltak ved obstipasjon, fekal lekkasje

# Hjerte- og karaffeksjon

- EKG og ekko cor (UL-undersøkelse) bør gjøres ved diagnosetidspunkt, deretter min. årlig
- Ved hjertebank/mistanke om rytmeforstyrrelser er 24-timersregistrering eller loop-recorder aktuelt
- Kardiologisk vurdering ved avvik på prøver eller hjertesuspekterte symptomer
- Bør ha hjertemedisinsk vurdering før større kirurgi, samt ekstra oppmerksomhet under og etter opr.
  - Helst hjerteintensiv beredskap
- Ingen holdepunkter for effekt på hjertefunksjon av behandling med hjertemedisin hos pasienter med normal hjertefunksjon
- For spesifikke behandlingsforslag, se retningslinjer
- Avansert hjertesviktbeh inkl. pacemaker og hjertetransplantasjon kan være aktuelt etter totalvurdering

# Lungefunksjon og søvnforstyrrelser

- Pasienter med avansert FRDA bør monitoreres årlig for redusert lungekapasitet, spes. restriktiv lungesykdom og søvnrelaterte pustevansker
  - Vurdering av symptomer + spirometri
  - Kan være aktuelt med hostemaskin, lungefysioterapi
  - Ved tegn til nattlig pustebesvær/søvnapne kan CPAP være aktuelt

- **Fatigue**

- Kan være vanskelig å identifisere, anbefales standardiserte kartleggingsverktøy, f.eks. Modified Fatigue Impact Scale
- Foreslås
  - atferdstiltak (mindfulness, energikonservering, bruk av hjelpemidler, søvnhygiene, stressmestring, kognitiv terapi, avspenning)
  - Moderat fysisk aktivitet
  - Vurdere indikasjon for antidepressiva, evt. antioksidanter

- Smerter

- Nevropatiske smerter

- God smerteanamnese og –undersøkelse
    - Medikamenter anbefales (f.eks gabapentin, pregabalin, lamotrigin, amitryptilin)
    - Viktig med god fotpleie!
    - Pass på god stilling i rullestol, ved forflytning og daglige aktiviteter

- Ikke-nevropatiske smerter

- Fysioterapi førstelinjebehandling
    - Om utilstrekkelig effekt, smertestillende



- Skoliose
  - Spinalundersøkelse bør gjøres regelmessig
  - Konservativ behandling, inkl. korsettbehandling i vekstspurter/mellom 10-16 år, bør tilstrebes og kan bidra til å utsette kirurgi
  - Kirurgi kan vurderes ved kurve > 40 grader
- Fotdeformiteter
  - Ortopedisk kirurgi kan vurderes om det kan bidra til å øke mobilitet/forenkle forflytning
  - Ortoser kan være aktuelt

- Diabetes mellitus

- Minimum årlig screening for DM med HbA1c og fastende b-glukose
  - Evt. oral glukosebelastning hvis avvik på prøvene
- Hos voksne: anbefales individuell tilnærming til behandling, ikke evidens for å foretrekke insulin, metformin eller nyere diabetesmedisiner, evt. kombinasjoner
- Hos barn: Insulin foreslått som førstelinjebehandling hos de fleste

- Osteoporose
  - Kartlegging av vit. D- og kalsiumnivå ved lav bentetthet
  - Årlig kartlegging av vit. D-nivå
  - Alle voksne med FRDA bør screenes for osteoporose med DXA-scan, bør vurderes hos barn
- Ernæringsstatus
  - BMI, høyde og vekt bør kartlegges årlig

- Graviditet/familieplanlegging
  - Partner bør få tilbud om bæreresting
  - Kvinner bør oppfordres til å få barn tidlig i sin sykdom
  - Ved hjerteaffeksjon bør kvinnen får rådgivning før graviditet, samt tett oppfølging av kardiolog
  - Glukosebelastningstest bør gjøres i uke 24-28
  - Vaginal fødsel kan gjennomføres av de fleste
  - Tett fosterovervåkning under fødsel anbefales

# Mental helse

- Depresjon
  - Pasientene bør vurderes jevnlig mtp risiko for depresjonsutvikling
  - Kan ha nytte av rådgivning, spes. ifm endringer i funksjonsnivå
  - ved identifisert depresjon bør man behandle medikamentelt og med samtaleterapi
  - Ledsagende livsstiltak anbefales inkl. trening, kosthold, sosiale aktiviteter
- Angst
  - Anbefales medikamentell- og samtaleterapi

# Akuttsituasjoner - tips

- **Brystsmerter**
  - koronarsykdom ikke er hyppigere ved FRDA
  - EKG er vanligvis unormalt ved FRDA
  - Troponin kan være økt ved FRDA uten koronarsykdom
    - Gjentatte målinger viktig!
  - FRDA-pas. kan være disponert for lungeemboli pga immobilisering
  - Atrieflimmer kan gi angina-liknende smerter
- **Diabetes**
  - Diabetes-screening bør gjøres hos alle FRDA-pas. som har akutt sykdom
  - Følge vanlige regningslinjer ved behandling

# Til fastlege

- Hjelp til å etablere tverrfaglig tilbud
  - Fysioterapeut
  - Ergoterapeut/hjelpemidler
  - Logoped
- Årlig kontroll av fastende b-sukker og HbA1c
  - Lav terskel for å ta prøver også utover dette, spes. ved akutt sykdom
- Årlig kontroll av D-vitamin
- Ernæringsssituasjon? Kartlegge BMI
- Osteoporose – DXA-scan hos alle voksne
- Vurdering av depresjon jevnlig
- Årlig EKG, ekko cor (ofte via kardiolog)
  - Lav terskel for å tenke hjerteaffeksjon
- Spør om blære-/tarm- eller seksuell problematikk
- Konsulter <https://frdaguidelines.org/> eller nevrolog

# Oppfølging

- God fastlege!
- Nevrologisk konsultasjon hvert år
- Hjertemedisinsk kontroll hvert år (om symptomfri)
- Lungefunksjonsvurdering
- Fysioterapi
- Ergoterapi m/tilrettelegging av skole og arbeidsplass
- Logoped – tale og svelging
- Kartlegge ernæringsstatus. Ernæringsfysiolog?
- Tiltak mot evt. synsvansker og hørselsreduksjon
- Vannlatingsvansker – urodynamisk undersøkelse?
- Fatigue
- Psykososiale støttetiltak
- Hjelpemidler



# Oppfølging

Kan være behov for:

- Ortoped
- Hjertespesialist
- Lungelege
- Evt. Øyelege
- Endokrinolog
- Fysioterapeut
- Logoped
- Ergoterapeut
- Psykolog
- Sosionom



Vår drøm – et årlig tilpasset rehabiliteringsopphold!

# Takk for meg!



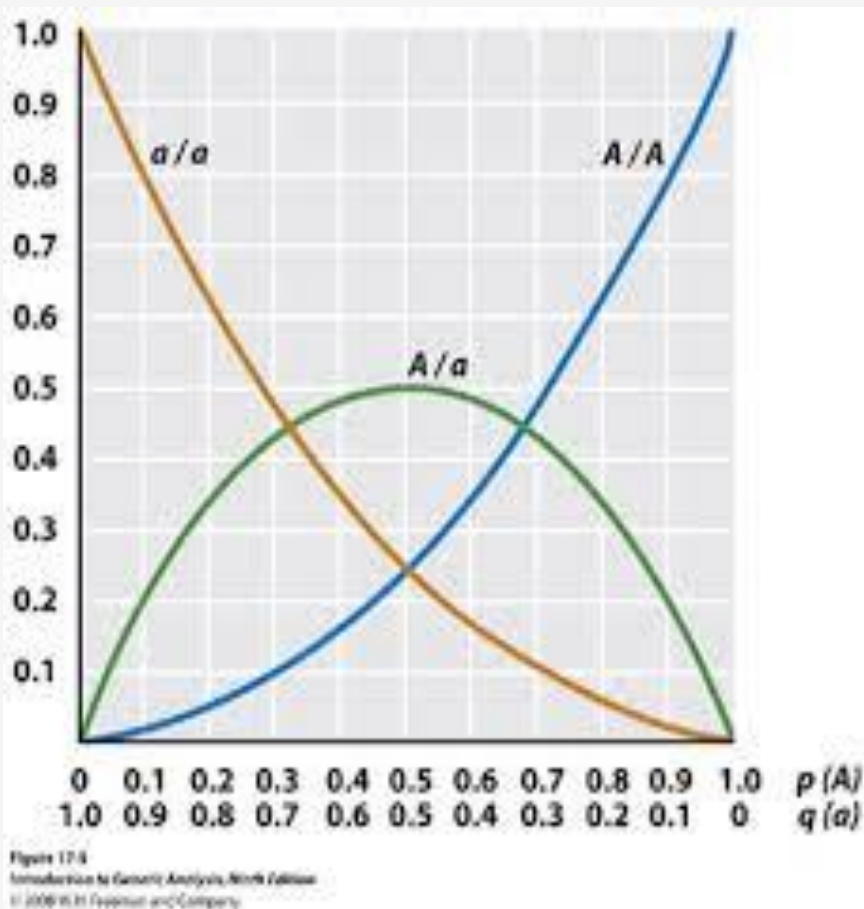


# Prognose

- Svært varierende
- Korrelert til antall GAA-repetisjoner på den korteste ekspansjonen – på gruppenivå
- Eldre studier har rapportert relativt tidlig død
  - Komplikasjoner til hjertesykdom
  - Luftveisproblematikk
- MEN – andre muligheter til behandling av hjerte-/lungekomplikasjoner i dag
- Også andre sykdommer i disse statistikkene (før gentester ble tilgjengelig)



# Bærerfrekvens



- Hardy Weinbergs lov

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

- p og q: allelfrekvenser
- Estimert bærerfrekvens v/ prevalens 1/191 000:  
**1/210**

# Bærerfrekvens i Oslo

- 1376 friske, anonymiserte etnisk norske blodgivere (2752 alleler) ble testet for GAA-ekspansjon i *FXN*-genet
- Beregnet bærerfrekvens basert på forekomst hos etnisk norske: **1/210**
- Funn:
  - 7 sikre ekspanderte alleler ble identifisert
  - Kun heterozygote
  - Observert bærerfrekvens:

$$7/1376 = \mathbf{1/196} \quad 95\% \text{ C.I.}=(1/752 - 1/112)$$