

Friedreich ataksisi ve Omaveloksolon tedavisiyle ilgili literatür bilgileri:

Friedreich ataksisi, çoklu sistem tutulumuyla giden ve ciddi engelliliğe yol açan ilerleyici bir ataksi sendromudur. Avrupa, Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Hindistan'da olduğu gibi Türkiye'de de en sık görülen otozomal resesif ataksi nedenidir. Prevalansı 1-2/100000'dir. Klasik olarak 8-15 yaşları arasında, dengesizlik ve koordinasyon bozukluğu ile ortaya çıkar, kardiyomiyopati, kardiyak ileti anormallikleri, skolyoz, ayak deformiteleri ve diyabet gibi sinir sistemi dışındaki sistemlere ait bozukluklar da sıklıkla tabloya eşlik eder. Dengesizlik yakınmasının ilerlemesi sonucunda hastalar ortalama 15 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Dokuzuncu kromozom üzerindeki frataksin (FRDA) geninin ilk intronunda homozigot GAA tekrar sayısı artışı (%98) veya aynı gen üzerindeki nokta mutasyonlar (%2) ile ilişkilidir. Frataksin, mitokondriyal demir homeostazında rol oynayan bir proteindir ve eksikliğine bağlı olarak mitokondrilerde demir birikimi sonucu serbest oksijen radikallerinde artış, oksidatif hücre hasarı ve hücresel solunum bozukluğu oluşur. Tedavisinde semptomatik yaklaşımların dışında, patofizyolojisine yönelik olarak günümüze kadar demir şelasyonu için desferoksamin, kardiyomiyopati için koruyucu olduğu düşünülen ve anti-oksidan özelliği olan idebenon ve koenzim Q10 ve benzeri çok sayıda anti-oksidan özelliği olan ilaç denenmiş ancak klinik anlamlı düzelme gözlemlenmemiştir.

28 Şubat 2023'te Amerika Birleşik Devletleri'nin resmi ilaç kurumu olan FDA (US Food and Drug Administration) tarafından 16 yaşının üzerindeki Friedreich ataksisi hastalarında kullanımını onaylanan omaveloksolon, bu hastalığın patogeneze yönelik olarak kullanılan ilk etkin tedavi olarak tarihe geçmiştir ve ataksi ve nadir hastalıklar alanında çok önemli bir gelişme olarak umut vermiştir. ABD'yi takiben 1 yıl sonra Avrupa'nın ilaç kurumu olan EMA (European Medicines Agency) da benzer bir kararla bu ilacın Friedreich ataksisi hastalarında kullanımını onaylamıştır.

Friedreich ataksisinde NrF2 baskılanmıştır. Omaveloksolon adlı molekül bir NrF2 (nükleer faktör eritroid-2 ilişkili faktör 2) aktivatörü ve bir proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) inhibitörü olup, mitokondriyal fonksiyonları aktive eden genlerin transkripsiyonunu arttırdığına ve anti-oksidan olarak hareket ettiğine inanılmaktadır. Omaveloksolonun Friedreich ataksisi tedavisinde kullanımı, 48 hafta süren ve dünya çapında 11 farklı merkezden 103 hastanın katıldığı çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup MOXIe çalışması sonucunda onaylanmıştır. Bu çalışmada kontrolsüz diyabeti veya klinik olarak anlamlı kalp hastalığı olan hastalar dışlanmış olup; çalışmanın sonunda, tedavi alan grubun modifiye Friedreich ataksisi derecelendirme ölçeğinden (mFARS) aldığı puan, plasebo alan gruba göre ortalama olarak $2,40 \pm 0,96$ daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tedavi grubunun çalışma başlangıcındaki bazal puanlarının da 1,55 puan altına düştükleri kaydedilmiştir. mFARS nörolojik özürüllüğü 0-99 puan arasında değerlendiren bir ölçek olup yüksek puanlar daha yüksek özürüllük olduğu anlamına gelmektedir. Günde 150 mg şeklinde kullanımı onaylanan omaveloksolonun genel olarak güvenli olduğu, bazı hastalarda geçici karaciğer enzim yüksekliğine ve hafif gastrointestinal belirtilere neden olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği saptanmıştır. 16 yaş üzerindeki tüm hastalarda etkin bulunmuştur, 16-18 yaş aralığında daha da yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tedavinin olabildiğince erken başlanması tavsiye edilmektedir. Bu tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT), beyin natriüretik peptidinin (BNP) ve lipidlerin izlenmesi gereklidir. KCFT'lerin izlemi ilk üç ay boyunca aylık olarak ve daha sonra klinik durumun gerektirdiği şekilde periyodik olarak yapılmalıdır. Güçlü veya orta derecede sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörleri veya indükleyicilerinin birlikte kullanımı ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için önlemler ve doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Indelicato, E. et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's ataxia. *Orphanet J. Rare Dis.* 15, 198 (2020)
2. Lynch, DR. et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXIe Study). *Ann. Neurol.* 89, 212–225 (2021)

Özet olarak;

ABD ve Avrupa'da kullanımı onaylanmış olan Omaveloksolon tedavisinin, ilerleyici ve engelliliğe neden olan Friedreich ataksisinin seyrini değiştiren bir ilaç olarak kullanımı hastalığının tedavisinde önem taşımaktadır. Skyclarys (etken maddesi omaveloxolone), Friedreich ataksisi tedavisi için onaylanmış ilk ve tek ilaçtır. Şu an için Skyclarys'in onaylanmış bir muadili bulunmamaktadır. Omaveloksolon tedavisi 16 yaşının üzerindeki tüm Friedreich ataksisi hastalarında, günde 150 mg dozda kullanılabilir. İlacın kullanımı hastalığın herhangi bir evresine sınırlı değildir.

Friedreich ataksisi için günümüze kadar hastalık seyrini değiştiren herhangi bir tedavi bulunmamaktaydı. Omaveloksolon bu anlamda etkili olduğu gösterilen ilk ilaç olup halen daha etkin veya daha yararlı bir ilaç bulunmamaktadır.

Sonuç olarak hastalık seyrini anlamlı olarak değiştirdiği gösterilen bu ilacın Friedreich ataksisi hastalarında kullanılması gereklidir. Birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, Friedreich ataksisinde de sağlığa tamamen kavuşmadan bahsedilemese de söz konusu tedavinin hastalığın en önemli bulgusu olan dengesizlikte hastanın yaşam kalitesini arttıracak düzelme sağladığı kanıtlanmıştır.

Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu Moderatörleri

Prof. Dr. H. Ayşe Tokçaaer Bora Prof. Dr. Hakan Kaleağası

Prof. Dr. Sevda Erer Özbek Prof. Dr. Gençer Genç Doç. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı