

mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) v rozmezí 20–80. Primárním cílovým ukazatelem byla změna ve skóre mFARS po 48 týdnech terapie oproti vstupní hodnotě u pacientů léčených omaveloxolonem vs. placebem. V kontrastu s pacienty užívajícími placebo, jejichž skóre mFARS se v průběhu sledovaného období zhoršilo (vyšší skóre je asociováno s výraznějším postižením), u pacientů léčených omaveloxolonem došlo po 48 týdnech ke zlepšení neurologických funkcí. Rozdíl v meziskupinovém srovnání změny skóre mFARS ve skupině s omaveloxolonem (snížení o $1,55 \pm 0,69$) a placebem (zvýšení o $0,85 \pm 0,64$) se ukázal jako statisticky signifikantní ($-2,40 \pm 0,96$; $p = 0,014$).

V souladu s předchozími studiemi byl omaveloxolon obecně dobře snášen a většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl podobný v obou analyzovaných skupinách. Pacienti léčení omaveloxolonem ve srovnání s placebovou větvi častěji reportovali bolesti hlavy, nevolnost, únavu, průjem a bolesti břicha, laboratorně u nich byla rovněž zaznamenána elevace alanina a aspartátaminotransferázy (ALT, AST). Zvýšení hladin jaterních enzymů však bylo

u těchto pacientů asymptomatické a pouze dočasné, s dosažením maxima během prvních 12 týdnů terapie s následným klesajícím trendem k výchozím hodnotám při pokračování léčby (Lynch et al., 2021). Aktuálně probíhá open label extenze registrační studie a dostupná data naznačují konzistentní, příznivý účinek omaveloxolonu u pacientů, kteří jej začali užívat dříve v komparaci s těmi, kteří iniciálně užívali placebo a až v prodloužené fázi studie byli převedeni na omaveloxolon (Lynch et al., 2023).

Závěr

Předpokladem úspěšného dlouhodobého managementu FA a doprovodných komplikací je multidisciplinární tým složený z neurologů, rehabilitačních lékařů, fyzioterapeutů, kardiologů, diabetologů, ortopedů, spondylochirurgů, logopedů, psychologů, psychiatrů aj. Navzdory tomu, že v současnosti nemáme k dispozici prostředky, které by FA dokázaly vyléčit, vždy existuje něco, co lze udělat pro zkvalitnění života pacientů – poskytovat relevantní informace a zdroje, naslouchat, radit, vytrvale odpovídat na mnoho dotazů, které budou mít, a především, mírnit přidružené

symptomy. Adekvátní symptomatická léčba má i nadále zásadní význam.

Schválení omaveloxolonu regulatorními orgány jako vůbec prvního preparátu v terapii hereditární ataxie je netrpělivě očekávanou a mimořádně pozitivní zprávou zvláště pro pacienty a jejich rodiny, kteří se tváří v tvář potýkají s tímto závažným onemocněním. Byť se nejedná o kauzální léčbu, představuje omaveloxolon významný pokrok v dosavadním terapeutickém přístupu u pacientů s FA a přináší s sebou naději, že přesně cílená léčba zlepší osud nemocných. Hlavními otázkami zůstává jak vyselektování ideální podskupiny pacientů, které lze označit za dobré respondery, a tedy budou z léčby profitovat nejvíce, tak ohraničení časového úseku, během něhož zůstanou příznivé účinky přípravku u populace pacientů s FA signifikantní (Lynch et al., 2024). Hodnocení odpovědi na léčbu u konkrétního pacienta či možnost časně detekce progresu onemocnění se však neobejde bez vývoje citlivých klinických škál a validovaných biomarkerů. Na poli terapie hereditárních ataxií proto panuje velmi křehký optimismus a blízká budoucnost ukáže, jestli se dál posílí, anebo rozplyne.

LITERATURA

- Abeti R, Baccaro A, Esteras N, et al. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich's ataxia models. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:188.
- Abrahão A, Pedroso JL, Braga-Neto P, et al. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics*. 2015;16(3):151-160.
- Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, et al. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):49-65.
- Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, et al. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1865-1869.
- Bidichandani SI, Garcia CA, Patel PI, et al. Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol*. 2000;57(2):246-251.
- Boesch S, Indelicato E. Experimental drugs for Friedreich's ataxia: progress and setbacks in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):967-969.
- Brendel B, Ackermann H, Berg D, et al. Friedreich ataxia: dysarthria profile and clinical data. *Cerebellum*. 2013;12(4):475-484.
- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271(5254):1423-1427.
- Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1):94-102.
- Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey MC, et al. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. *Brain Res Bull*. 2006;70(3):197-202.
- De Castro M, García-Planells J, Monrós E, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*. 2000;106(1):86-92.
- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. 2000;37(1):1-8.
- Diehl B, Lee MS, Reid JR, et al. Atypical, perhaps under-recognized? An unusual phenotype of Friedreich ataxia. *Neurogenetics*. 2010;11(2):261-265.
- Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1035-1045.
- Galea Huq A, Lockhart PJ, et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome Friedreich ataxia. *Ann Neurol*. 2016;79(3):485-495.
- Gunther K, Lynch DR. Pharmacotherapeutic strategies for Friedreich ataxia: a review of the available data. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;1-11.
- Hodge G. Three cases of Friedreich's disease all presenting marked increase of the knee-jerk. *Br Med J*. 1897;1(1901):1405-1406.
- Indelicato E, Bösch S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6(1):57-67.
- Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):1-12.
- Koeppen AH. Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1)(0 1):4-10.
- Ladame P. Friedreich's disease. *Brain*. 1890;13(4):467-537.
- Lee A. Omaveloxolone: first approval. *Drugs*. 2023;83(8):725-729.
- Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's ataxia: delayed-start analysis of the MOXle extension. *Mov Disord*. 2023;38(2):313-320.
- Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol*. 2021;89(2):212-225.
- Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6(1):15-26.
- Lynch DR, Perlman S, Schadt K. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: clinical trial results and practical considerations. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(3):251-258.
- Montermini L, Andermann E, Lubuda M, et al. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1261-1266.
- Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol*. 2009;256(Suppl. 1):3-8.
- Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol*. 2009;256(Suppl. 1):9-17.
- Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1):103-117.
- Paulasová Schwabová J, Danková M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N*. 2018;81/114(2):131-149.
- Pilotto F, Chellappandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med*. 2024;30(2):117-125.
- Schirinzi T, Sancesario A, Bertini E, et al. Speech and language disorders in Friedreich ataxia: highlights on phenomeno-