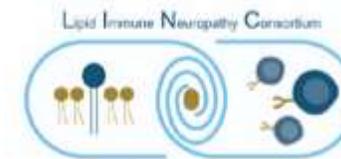
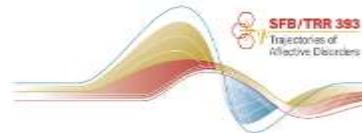
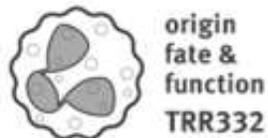


## Update Amyotrophe Lateralsklerose

**Prof. Dr. Matthias Boentert**

Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,  
Universitätsklinikum Münster

Klinik für Innere Medizin, Bereich Neurologie, UKM-MHS Steinfurt



# Darlegung potentieller Interessenkonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit. Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

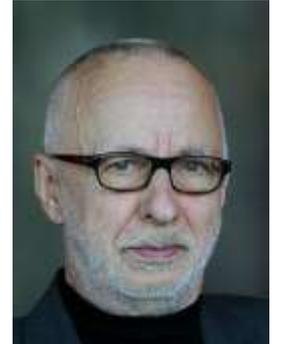
Unternehmen	Produkt	Verbindung
ITF Pharma	Teglutik® (flüssiges Riluzol)	Vortragshonorare

# Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) - Basics

- neurodegenerative Erkrankung des 1. und 2. Motoneurons
- fortschreitender und infauster Verlauf
- Inzidenz ca. 3/100.000
- Prävalenz ca. 8/100.000
- ca. 8% familiäre ALS (=fALS)
- ca. 92% sporadische ALS (=sALS)
- Lebenszeitrisko 1:450 (f), 1:350 (m)
- Altersgipfel um das 70 Lj.
- Männer : Frauen 1,6:1 (sALS) bzw. 1:1 (fALS)
- 15% mit manifester frontotemporaler Demenz, meist bvFTD
- Überlebenszeit 2,5 bis 5 Jahre ab Symptombeginn



Stephen Hawking



Jörg Immendorf



David Niven



Mao Tse Tung



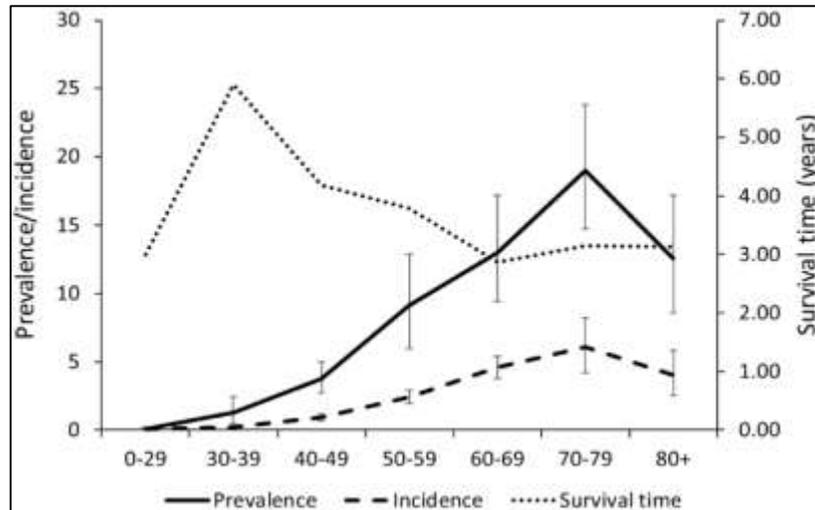
Lou Gehrig



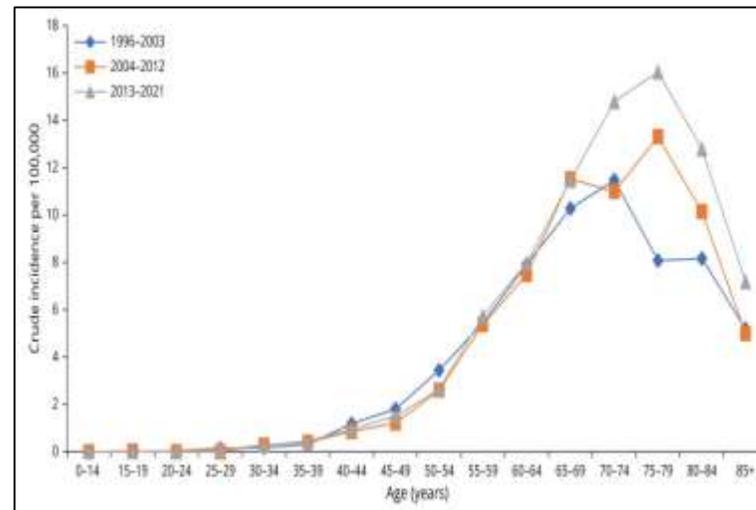
Friedrich Paulus

1. *Epidemiologie*
2. *Phänotypen und Prognose*
3. *Neurofilament*
4. *Genetik*
5. *Neuzulassung Tofersen*
6. *Stellenwert der nicht-invasiven Beatmung*

# Epidemiologie: ALS wird häufiger



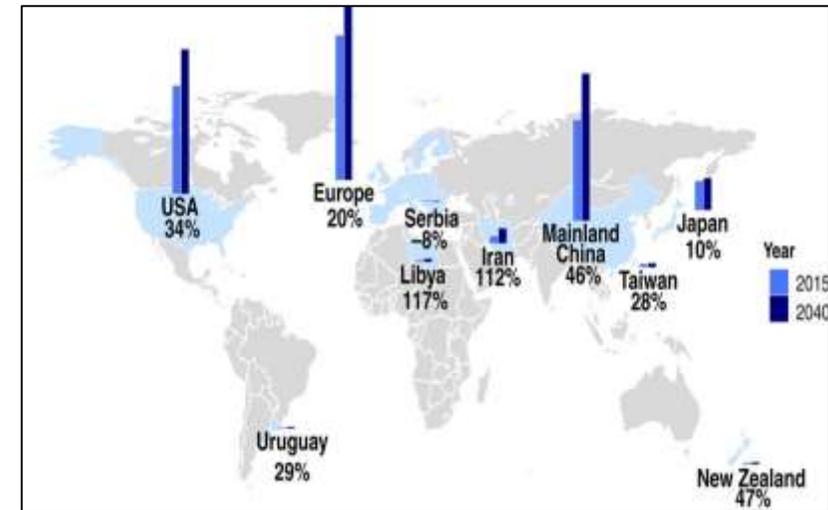
Altersabhängigkeit



Zunahme der Prävalenz: Irland

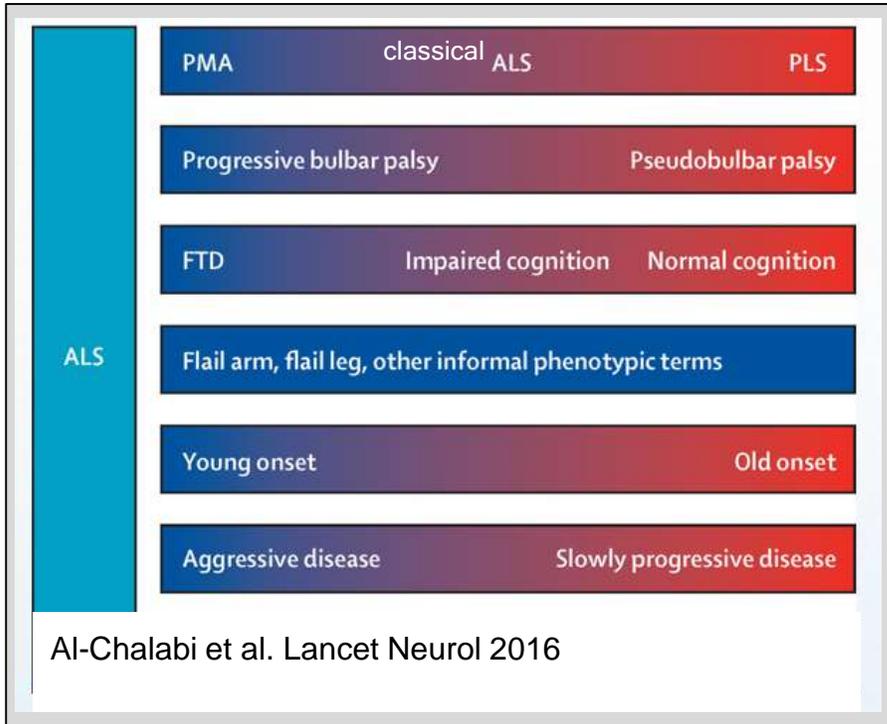


**über alle Altersgruppen (1996-2021):**  
 - Inzidenz von 2,6 auf 3,1/100.000 = +19,2%  
 - Prävalenz von 5,8 auf 8,1/100.000 = +39,1%



Zunahme der Prävalenz: weltweit

# Phänotypen und Prognose



- ← Balancierung 1./2. Motoneuron spinal
- ← Balancierung 1./2. Motoneuron bulbär
- ← +/- frontotemporale Demenz
- ← Lokalisation der Hauptsymptome
- ← Manifestationsalter
- ← Progressionsrate ALS-FRS-R-Skala

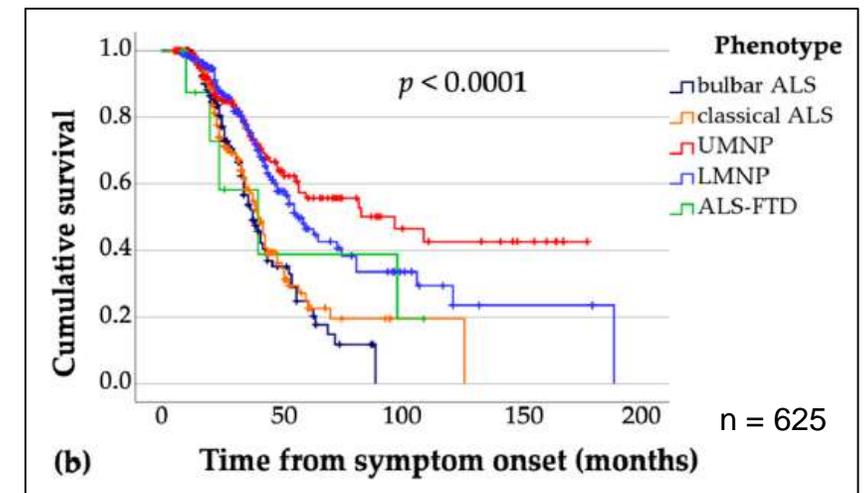
Al-Chalabi et al. Lancet Neurol 2016

## Kürzeres Überleben:

- bulbärer Beginn
- höheres Manifestationsalter
- rasche Progressrate
- Fronto-temporale Demenz
- frühe Zwerchfellbeteiligung

## Längeres Überleben:

- primäre Lateralsklerose und Pseudobulbärparese
- jüngeres Manifestationsalter
- langsamer Progress
- Flail-arm, Flail-leg-Varianten
- späte Zwerchfellbeteiligung

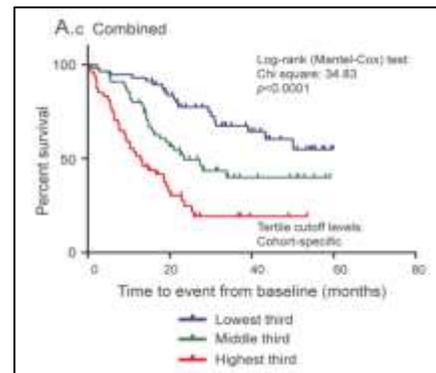
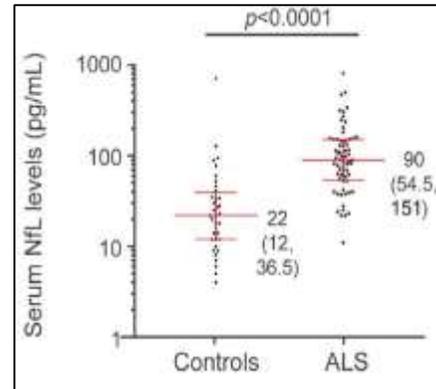


Requardt M et al. J Clin Med 2021

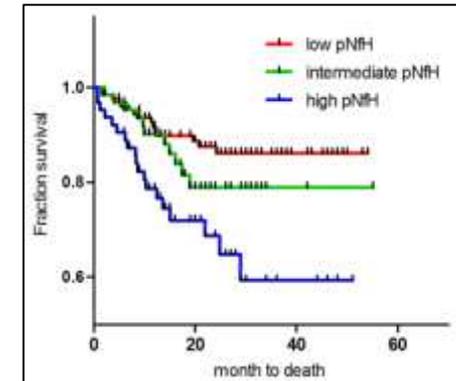
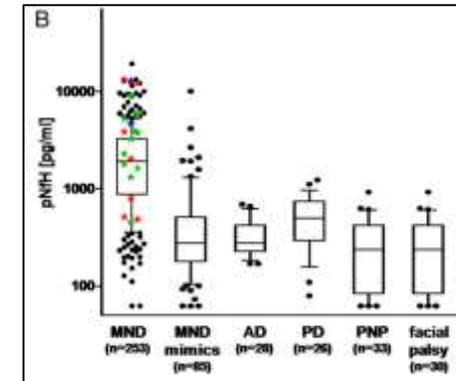
# Neurofilament als Diagnosemarker

- unspezifischer Biomarker der Axondegeneration
- stützt die Diagnose im Kontext des ALS-Verdachts
- zur Diagnosestellung (noch) nicht obligat!

## NfL im Serum



## pNfH im Liquor



Sensitivität

86%

83%

Spezifität

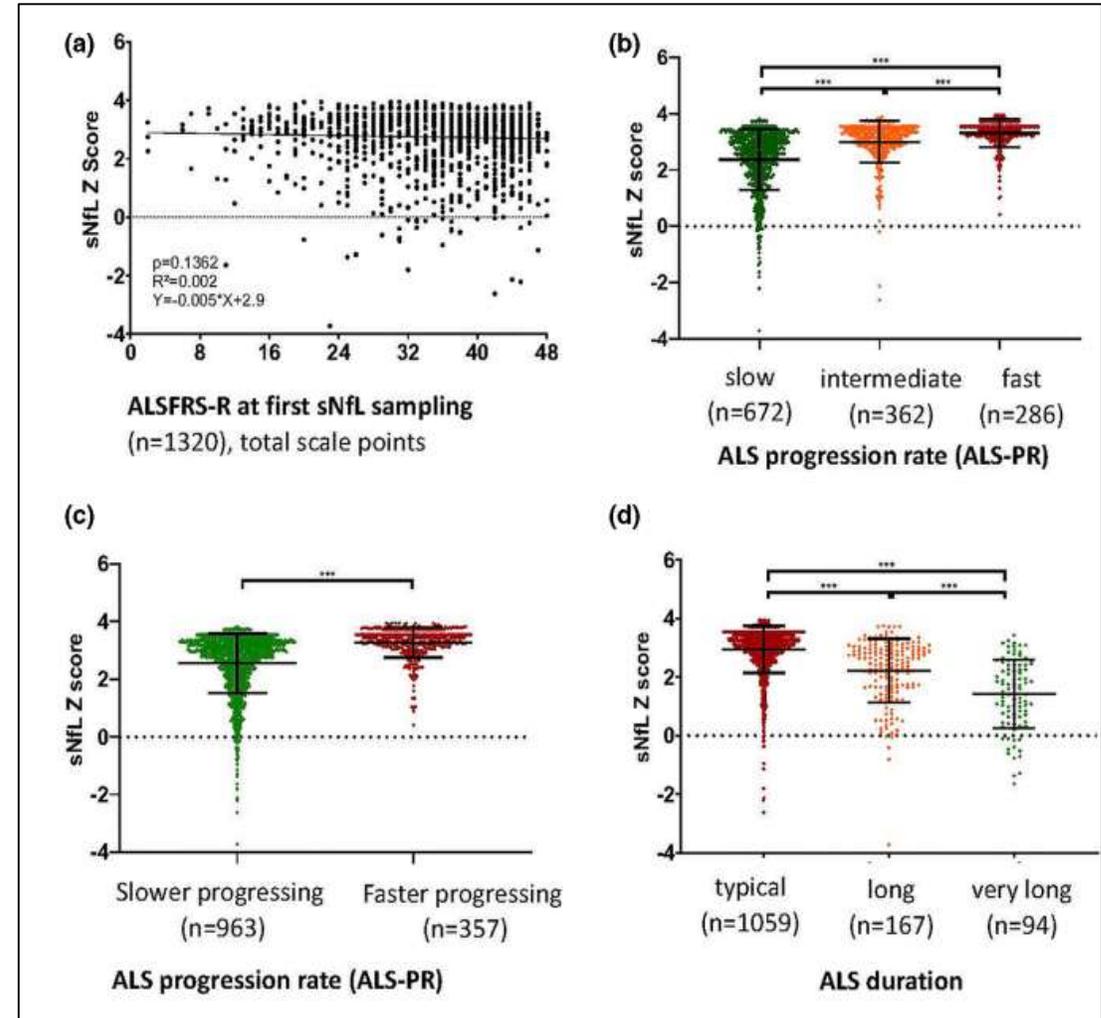
82%

77%

# Serum-Neurofilament als Marker der Krankheitsaggressivität

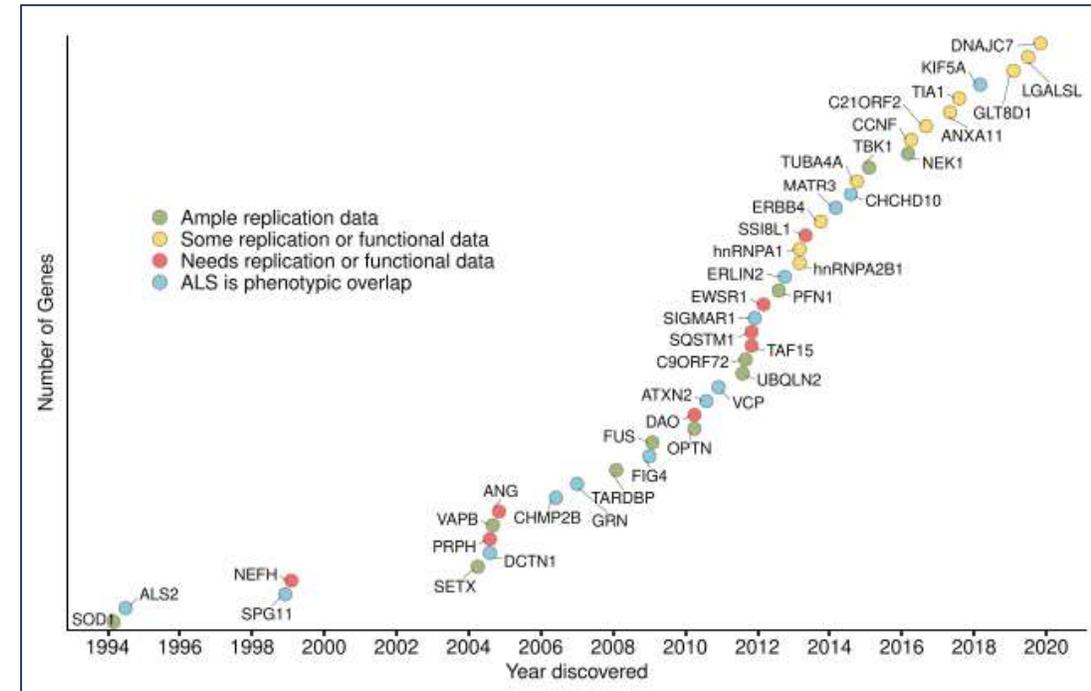
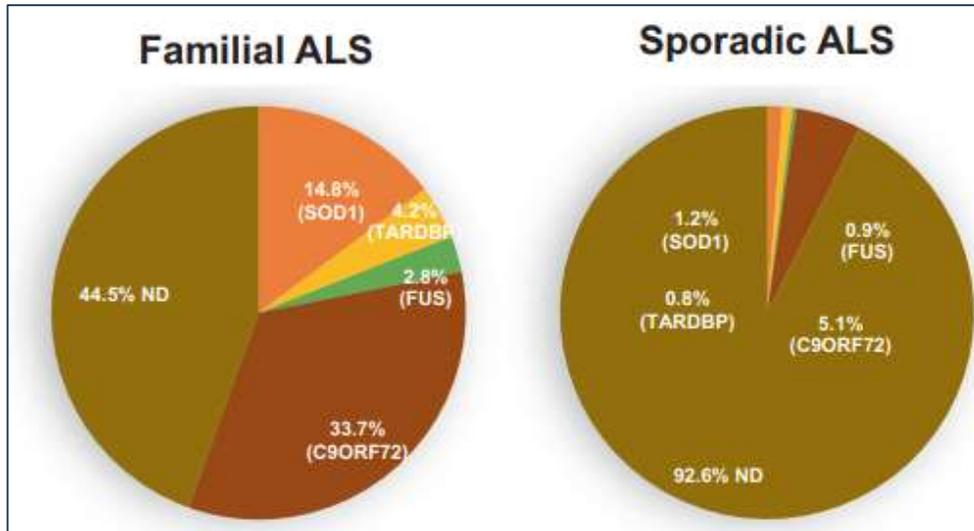
Assoziation mit:

- Punktwert auf der ALS-FRS-Skala  
→ je kränker, desto höher
- spiegelt Progressionsrate wider  
→ je rascher, desto höher
- mit Krankheitsdauer:  
→ je länger, desto niedriger



# Genetik der familiären und sporadischen ALS

- 45 Kandidatengene der familiären ALS bekannt
- 4 „Hauptgene“: SOD1, C9orf72, FUS, TARDP
- deutsche Kohorte mit 2267 Patient\*innen mit sporadischer ALS (37 Gene untersucht)  
**13% mit pathogenen Varianten, davon 10% kumulativ in SOD1/FUS/C9orf72, 2,5% in SOD1**



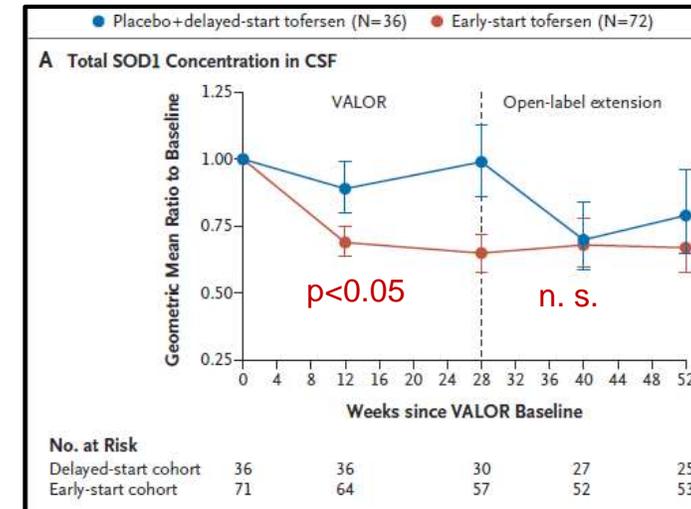
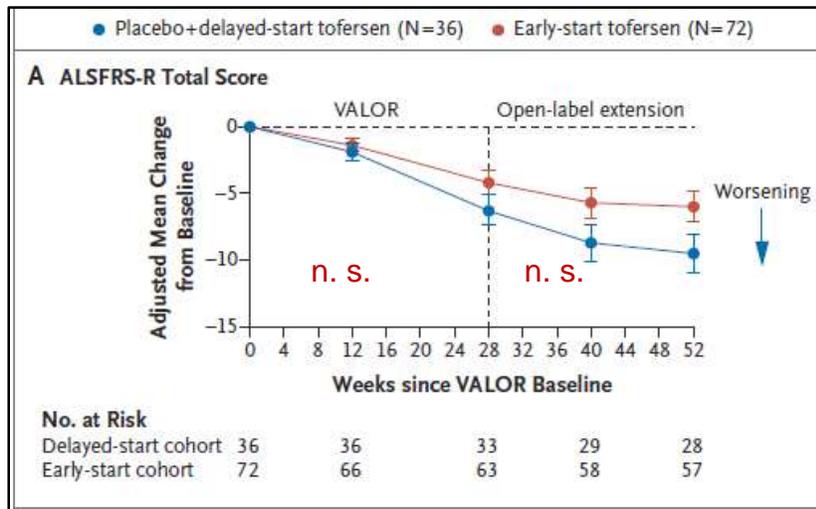
Ruf W et al., Brain Communications 2023

Gregory JM et al. Current Genetic Medicine Reports 2020

Suzuki N et al. J Hum Genet 2022

# Tofersen (Qalsody<sup>®</sup>): Zulassungsstudie

- genspezifisches Antisense-Oligonukleotid
- zugelassen bei SOD1-assoziiierter ALS
- wiederholte intrathekale Gabe



→ mittelfristig kein signifikanter Effekt auf Symptomprogress, aber auf SOD1-Konzentration i. L.

- Zulassung USA 25.04.2023
- Härtefallprogramm in Deutschland
- Zulassung EMA 30.05.2024

# ALS-Functional Rating Scale (revised)

12 Items mit je 4 Subitems, 48 Punkte max.

- Sprechen Bulbär
- Speichelfluss
- Schlucken

- Handschrift Feinmotorik
- Essen schneiden/Besteck gebrauchen
- Ankleiden und Körperpflege

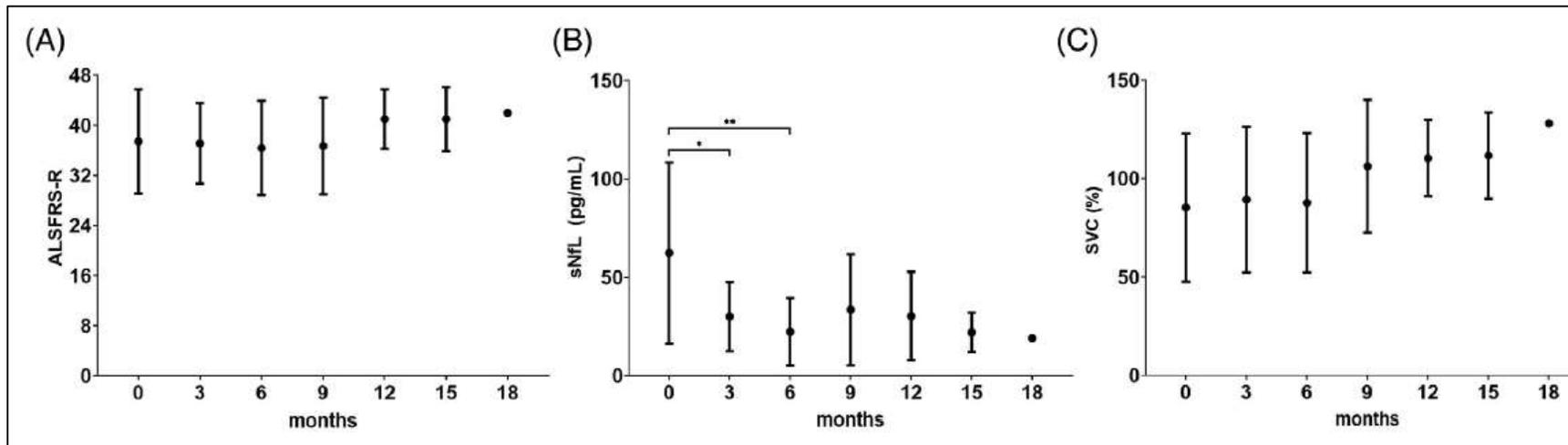
- Drehen im Bett und Bettzeug richten
- Gehen
- Treppensteigen Grobmotorik

- Dyspnoe bei ADLs Atmung
- Dyspnoe im Liegen
- Beatmung

Progressionsrate: Punktverlust pro Monat

# Tofersen (Qalsody®): Härtefallprogramm in Deutschland

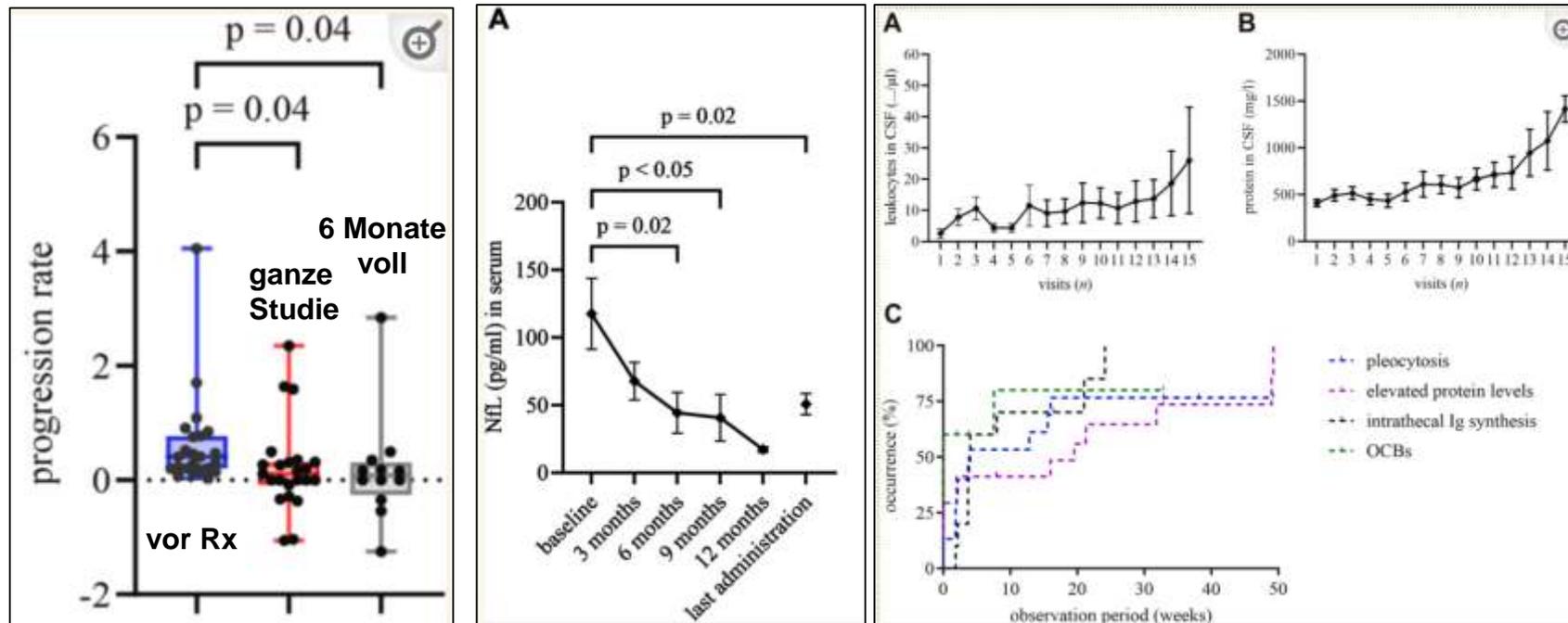
- n = 16
- Behandlungsdauer 6-18 Monate (11 Monate im Mittel)
- Outcomes: ALS-FRS-R und Progressionsrate; sNfL; SVC; PROs



- 7/16 Pat. mit höherem Score auf der ALSFRS-R als zuvor
- Reduktion sNfL bei 15 von 16 Pat.
- niemand verstorben, niemand beatmet
- wenige UAW
- hohe Patientenzufriedenheit

# Tofersen (Qalsody®): Härtefallprogramm in Deutschland

- n = 24
- Behandlungsdauer 2-14 Monate, im Mittel 6 Monate
- Outcomes: Score ALS-FRS-R und Progressionsrate; sNfL; CSF



- 0 Patienten mit Verbesserung auf der ALS-FRS-R
- 17 Pat. mit Verlangsamung der Progressionsrate; signifikant
- Reduktion sNfL bei 20 Pat.
- 2x klinisch manifeste, aber reversible Myelitis, sonst keine AE

# Nicht-invasive Beatmung ist verlaufsmodifizierende Therapie

→ verlangsamt den motorischen Symptomprogress

## Kohorte

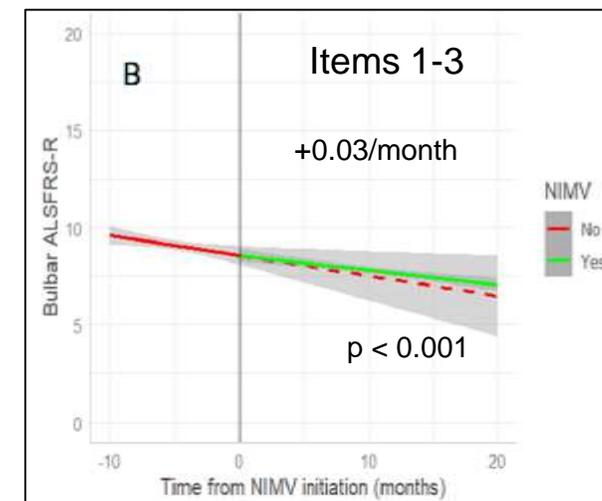
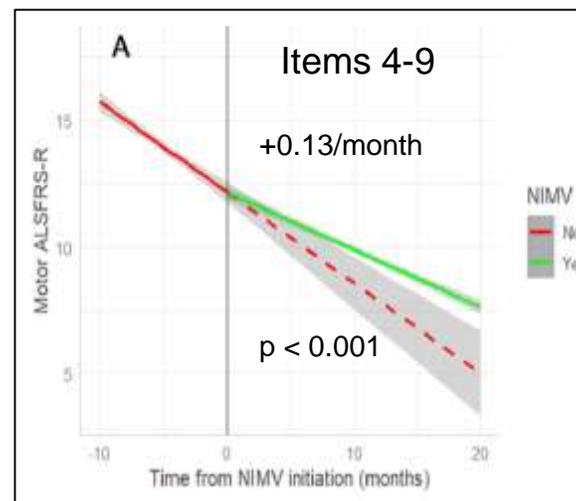
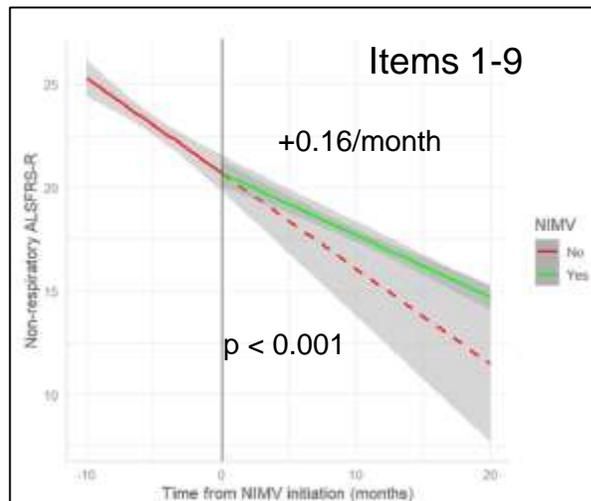
n = 448  
28% bulbär  
FVC 82% (64-100%)

## Indikation

FVC 50-79%  
pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg  
MIP <60 cmH<sub>2</sub>O

## Outcomes

ALS-FRS-R Items 1-9  
Items 1-3  
Items 4-9





- *ALS ist selten, wird aber häufiger*
- *Phänotyp bestimmt intrinsisch die Prognose*
- *Neurofilament ist Diagnose- und Verlaufsmarker*
- *Genetische Ursache auch bei sporadischer ALS möglich*
- *Tofersen für die SOD1-assoziierte ALS zugelassen*
- *Nicht-invasive Beatmung ist Therapie der Erkrankung*



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

[matthias.boentert@ukmuenster.de](mailto:matthias.boentert@ukmuenster.de)

