

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem
Arzneimittelmarkt 2024

Teil 2: Seltene Erkrankungen:
Tofersen



Neurodegenerative Erkrankungen
Motorisches System
Motoneuron-Erkrankung

Amyotrophe Lateralsklerose
Motorische Manifestationen
Frontotemporale Demenz

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024

Seltene Erkrankungen: Tofersen

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Universitätsstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024?

Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Fortbildungsbeauftragter Apothekerverband Köln e.V.
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“
Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren weder Forschungsgelder noch dienstlich genehmigte Beratungs- und Referentenhonorare von Arzneimittelherstellern

kojda.de

GK

Übersicht

hhu
UKD

Hinweise

Nutzenbewertung

Die angegebene Nutzenbewertung entspricht der Webseite des g-BA (nach www.g-ba.de, Stand 20.01.2025).

Kosten

Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Berechnung der Tages-Therapiekosten auf der Basis des Apothekenverkaufspreises, der jeweils größten erhältlichen Packung und der vom Hersteller empfohlenen Dosierung.

Indikationserweiterungen

In jedem Jahr erhalten einige bereits zugelassene Arzneistoffe die Zulassung für weitere Indikationen. Im Jahr 2024 betraf dies insgesamt 22 Arzneistoffe, u.a. Dupilumab (COPD), Peginterferon alfa-2a (Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera), Riskankizumab (Colitis Ulcerosa), Tenecteplase (Schlaganfall) sowie viele Zytostatika

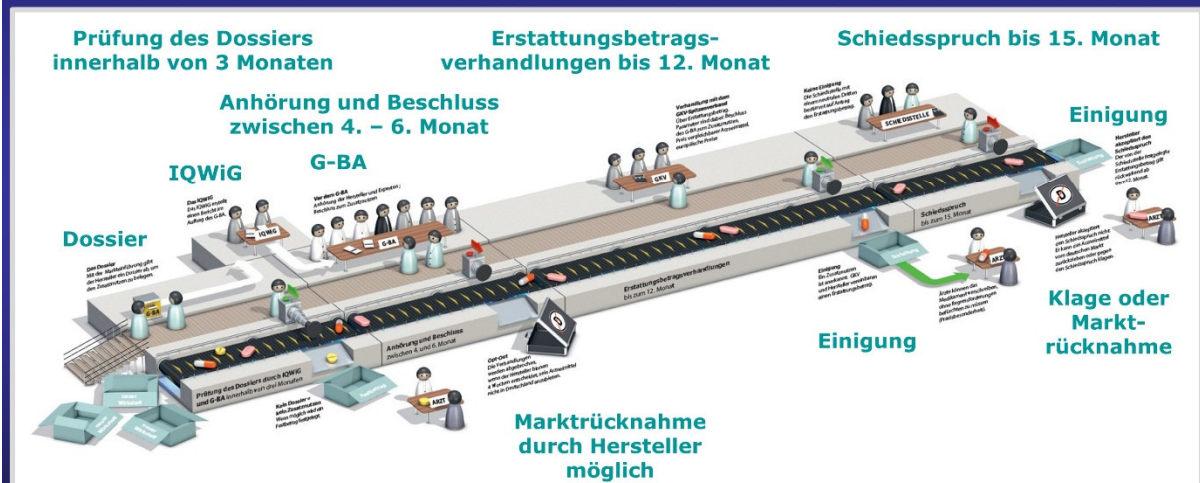
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html>

kojda.de

Übersicht

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

erheblich > beträchtlich > gering und nicht quantifizierbar (z.B. bei Orphan-Drugs)
Bewertung erfolgt im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.



Die neu eingeführten Impfstoffe sind von der Nutzenbewertung ausgenommen und für Vibegron (Obegmsa®) mit der Indikation symptomatische Therapie überaktiver Blase wurde das Verfahren ausgesetzt.

Abb. modifiziert nach: http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf

kojda.de

Übersicht

41 neue Arzneistoffe in 2024

Nicht alle neuen Zytostatika, die zur Behandlung einer seltenen Tumorerkrankung zugelassen wurden, sind Orphan Drugs! Gleiches gilt für einige neue Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, die 2024 die größte Gruppe darstellt.*

Zytostatika

Capivasertib (Truqap®)
Elranatamab (Elrexio®)
Fruquintinib (Fruzaqla®)
Futibatinib (Lytgobi®)
(Lutetium(177Lu)vipivotidetraxetan (Pluvicto®)
Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere®)
Pirtobrutinib (Jaypirca®)
Quizartinib (Vanflyta®)
Tislelizumab (Tevimbra®)
Zolbetuximab (Vyloy™)

Seltene Erkrankungen

Artesunat (Artesunate Amivas®)
Crovalimab (Piasky®)
Danicipan (Voydeya®)
Efanesoctocog alfa (Altuvoc™)
Elafibranor (Iqirvo®)
Iptacopan (Fabhalta®)
Momelotinib (Omjjara®)
Omaveloxolon (Skyclarys™)
Pegzilarginase (Loargys®)
Rekombinantes ADAMTS13 (Adzynma®)
Rezafungin (Rezzayo®)
Rozanolixizumab (Rystiggo®)
Sotatercept (Winrevair®)
Sparsentan (Filspari®)
Tofersen (Qalsody™)
Vamorolon (Agamree®)
Zilucoplan (Zilbrysq®)

*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

Übersicht

41 neue Arzneistoffe in 2024

Zugelassen wurden 15 Biologika (davon 7 Antikörper), 2 Impfstoffe und 1 Genterapeutika (>40% der Arzneistoffe, 2023 waren es >70%). Dennoch setzt sich damit der Trend zu dieser Art von Therapeutika gegenüber niedermolekularen Wirkstoffen auch weiterhin fort.

Impfstoffe/Antiinfektiva

Enmetazobactam (Exblifep®)
RSV-mRNA-Impfstoff (mResvia®)
Tollwut-Impfstoff (Verorab®)
Vaborbactam/Meropenem (Vaborem®)

Autoimmunerkrankungen

Etrasimod (Velsipity®)
Ublituximab (Briumvi®)

Andere

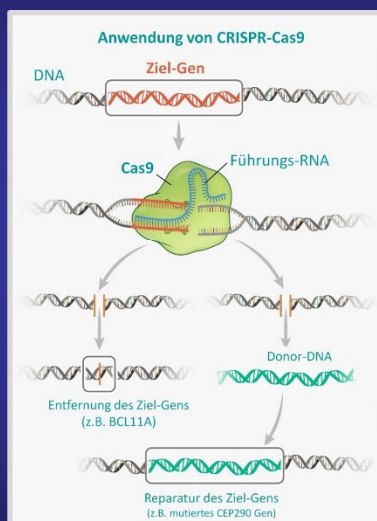
Abaloparatid (Eladynos®)
Delgocitinib (Anzupgo®)
Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta®)
Fezolinetant (Veoza®)
Insulin icodec (Awiqli®)
Linzagolix (Yselty®)
Vadadustat (Vafseo®)
Vibegron (Obgemsä®)

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

Übersicht

Gentherapie



Mutiertes CEP290 Gen verursacht Lebersche Kongenitale Amaurose (Erblindung)²

In den letzten Jahren sind immer mehr Therapien vor allem für **seltene Erkrankungen** verfügbar geworden, die auf einer direkten Beeinflussung der Synthese körpereigener Proteine durch modifizierte Nukleinsäure-Fragmente (RNA oder DNA) sowie vollständiger kodierender Sequenzen und auch nicht körpereigener Sequenzen beruhen.

Eine weitere bislang noch weitgehend experimentelle Möglichkeit besteht darin körpereigene Gene mittels der CRISPR/Cas-Methode zu modifizieren um auf diese Weise auch autosomal-dominante Erberkrankungen behandeln zu können (Gen-Editierung).

Nobelpreis für Chemie 2020 an Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna

Ende 2023 wurde in Großbritannien und den USA ein auf dieser Methode (ex-vivo) basierendes Arzneimittel zur Behandlung der Sichelzellerkrankung* zugelassen:

Exagamglogen autotemcel (exa-cel), CASGEVY™

*siehe hierzu auch:

Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 1: Bewährte und neue Therapieoptionen bei Sichelzellerkrankung. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(3):152-175
Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 2: Bewährte und neue Therapieoptionen bei β -Thalassämie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(4):176-197
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2021>

kojda.de



Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht





Übersicht



Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Übersicht

Gruppe Seltene Erkrankungen

Seltene Erkrankungen (ohne Zytostatika)			
Sparsentan (Filspari®) 	hochselektiver Antagonist für den Endothelin-Typ-A-Rezeptor und den Angiotensin-II-(Ang-II)-Typ-1-Rezeptor, die beide an der Pathophysiologie seltener proteinurischer glomerulärer Erkrankungen beteiligt sind	Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag	noch nicht festgelegt
Tofersen (Qalsody®) 	DNA-Antisense-Oligonukleotid (Gapmer-ASO), komplementär zu einem Teil der mRNA für menschliche Superoxid-Dismutase 1 (SOD1), die Bindung (Hybridisierung) bewirkt den Abbau der mRNA für SOD1 und verringert die SOD1-Proteinsynthese unabhängig von allen bekannten SOD1-Mutationen.	Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Vamorolon (Agamree®) 	Vamorolon ist ein Steroid und wirkt als selektiver Agonist des Glukokortikoid-Rezeptors und als Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors	Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zilucoplan (Zilbrysq®) 	Peptid mit 15 Aminosäuren, bindet an Komplementfaktor(C)5 und hemmt die Spaltung in C5a und C5b sowie die Zell-Zytolyse initiiert durch Autoantikörper gegen den nikotinergen AChR, die Bindung an C5b von C5 blockiert auch die Bindung von gebildetem C5b an C6	als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor-(AChR)-Antikörperpositiv sind	nicht belegt

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

Neurodegeneration

Neurodegenerative Erkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen



Abb. aus: <http://www.alz.org>

- Parkinson-Krankheit
- Alzheimer-Demenz (senile Demenz vom Alzheimer-Typ)
- Chorea Huntington (Orphan)
- Lewy-Körperchen-Demenz } *
- Parkinson-Krankheit } *
- Spinale Muskelatrophie (5q assoziiert, Orphan)¹
- Fronto-temporale Demenz (M. Pick, Orphan) } *
- **Amyotrophe Lateralsklerose (Orphan)²** } *
- Prionen Erkrankungen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, BSE, Orphan)
- Charcot-Marie-Tooth-Krankheit
-

¹Eyeglu M, Bagci A. Spinale Muskelatrophie - Neue Therapieoptionen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2022;16(3):103-124. <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2022>

²Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):221-249. <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

*sind assoziiert, treten jedoch auch isoliert auf

Neurodegeneration

Die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen ist bislang nicht richtig verstanden



Ein gemeinsames Merkmal ist die Fehlfaltung, Aggregation (fibrilläre Polymere) und Akkumulation von Proteinen in bzw. um Neuronen, die u.a. Apoptose bewirken.

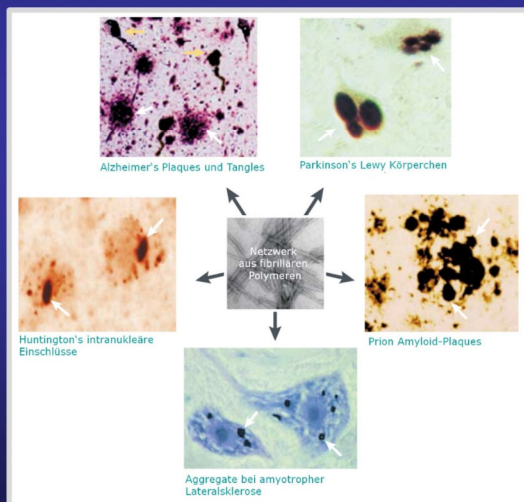


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

- ▶ **Parkinson-Krankheit**
zytoplasmatische α -Synuclein-Aggregate
- ▶ **Alzheimer-Demenz**
extrazelluläre Amyloidplaques,
zytoplasmatische Neurofibrillen (Tangles)
- ▶ **Chorea Huntington**
intranukleäre Huntingtin-Einschlüsse
- ▶ **Lewy-Körperchen-Demenz**
zytoplasmatische α -Synuclein-Aggregate
- ▶ **Fronto-temporale Demenz (M. Pick)**
zytoplasmatische Einschlüsse (Pick-Körper)
- ▶ **Amyotrophe Lateralsklerose**
zytoplasmatische Aggregate
- ▶ **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit**
extrazelluläre Prionenplaques

kojda.de

Neurodegeneration

In-vitro Modell für die Bildung von Proteinaggregaten

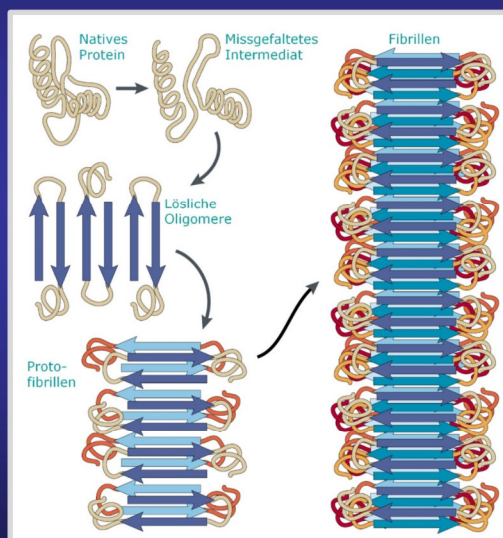


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

Die Bildung löslicher Proteinoligomere (Dimere bis Decamere) wird durch die von Mutationen begünstigte falsche Faltung der betroffenen Proteine ausgelöst.

Dabei sind hydrophobe Seitenketten nach außen verlagert. Dies fördert die Anlagerung an weitere missgefaltete Intermediate.

Bei fortschreitendem Wachstum entstehen ebenfalls noch instabile Protofibrillen, die mit den Oligomeren in einem Gleichgewicht stehen.

Die letzte Stufe der Aggregatbildung stellen die vollständig ausgebildeten Proteinfibrillen dar. Mit jeder Stufe der Entwicklung wächst die Anzahl an Beta-Faltblatt-Strukturen in den Polymeren.

Die Bildung dieser Proteinfibrillen allein erklärt jedoch noch nicht, welchen Einfluss sie auf die Neurodegeneration haben.

kojda.de

Neurodegeneration

Verstärkung der toxischen Aktivität – Hypothese (weitere sind die Funktionsverlust- und die ZNS-Entzündungs-Hypothese)

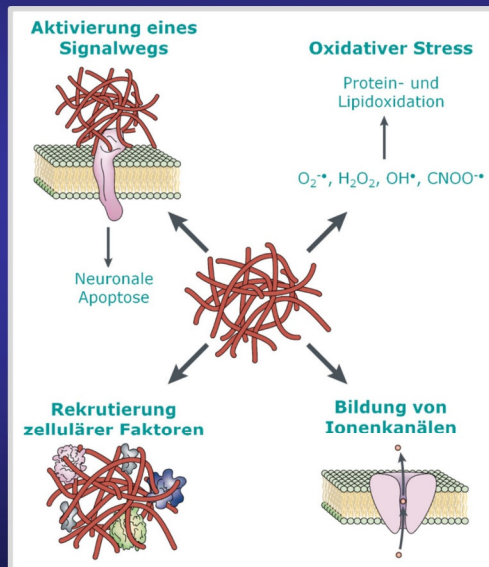


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

Mehrere Mechanismen der Neurotoxizität im Zusammenhang mit der Fehlfaltung und Aggregation von Proteinen wurden vorgeschlagen.

Extrazelluläre Aggregate könnten durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren, z.B. RAGE*, zur Apoptose führen.

Intrazelluläre Aggregate könnten Zellen schädigen, indem sie für die Zellen lebenswichtige Faktoren in fibrilläre Aggregate einschleusen (rekrutieren).

Durch die Bildung von Ionenkanälen könnten Aggregate Störungen der Zellmembran und Depolarisierung auslösen.

Durch den von Aggregaten induzierten oxidativen Stress könnte es zu Protein- und Lipidoxidation, Erhöhung des intrazellulären Kalziums und mitochondrialen Funktionsstörungen kommen.

kojda.de

*Receptor for Advanced Glycation end Products

Amyotrophe Lateralsklerose

Fallbeispiel



M. Weber vor der Diagnose der ALS 2003

„Als mein Mann im Januar 2007 die Diagnose bekam, war er schon eine Zeit lang sehr krank. Im Rückblick war die Krankheit schon im Jahr 2003 sichtbar geworden. Zu der Zeit fing es an, dass immer mehr Geschirr zerbrach, weil mein Mann es nicht mehr festhalten konnte. [...]

Es ging dann weiter, dass er z.B. ein Glas beim Spülen zerbrach und sich dabei sehr verletzte. [...] Dazu kamen nun auch Taubheitsgefühle in der Hand und im Arm. [...]

Seine Sprache veränderte sich. Mein Mann hatte immer eine sehr klare Aussprache, doch mit einem Mal nuschelte er. Im Jahr 2006 ging er zu einer Routineuntersuchung zum Arzt. Dabei fiel auf, dass seine Muskeln auf dem Rücken von alleine zuckten. [...]

Mit freundlicher Genehmigung von Claudia Weber (Diagnose ALS was nun e.V.: <http://www.diagnose-als.de/>)

Vollständige Version in: Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):221-249. <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Fallbeispiel



M. Weber im Jahr 2009, 2 Jahre nach der Diagnose der ALS

„Ende 2006 konnte mein Mann sein Handy nicht mehr mit einer Hand festhalten und musste die andere Hand zur Unterstützung nehmen.

Dann verschlechterte sich seine Aussprache zunehmend [...]. Es fiel ihm immer schwerer, sich zu waschen und anzuziehen. Die Arme wurden immer schlaffer und hingen am Körper herunter.

Auch essen war nicht einfach. Erstens, weil er den Arm nicht mehr heben konnte, und zweitens, weil das Kauen und Schlucken ihn sehr anstrengte. [...]

Zur Toilette konnte er nicht mehr alleine. Auch da brauchte er Hilfe.

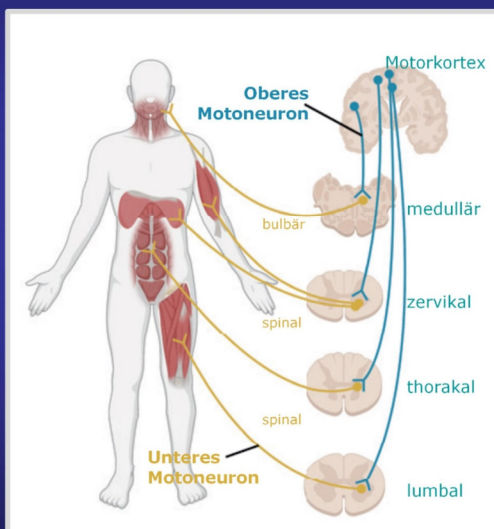
Trinken ging nur noch mit Strohhalm. [...] Aufstehen, hinsetzen, hinlegen – alles nur noch mit Hilfe.

Mein Mann nahm in der Zeit 30 kg ab. [...] Mein Mann ist am 1.12.2009 verstorben.“

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Motorisches System



Motorisches System

Abb. modifiziert nach: Lancet. 2022;400(10360):1363-1380.

Das motorische System besteht aus oberen Motoneuronen (UMN, kortikospinal) im motorischen Kortex und aus bulbären und unteren Motoneuronen (LMN, spinal), die die Skelettmuskulatur innervieren.

Motorische Neuronen, die sich im Hirnstamm verbinden, innervieren neben anderen Muskeln auch die Schädelmuskeln.

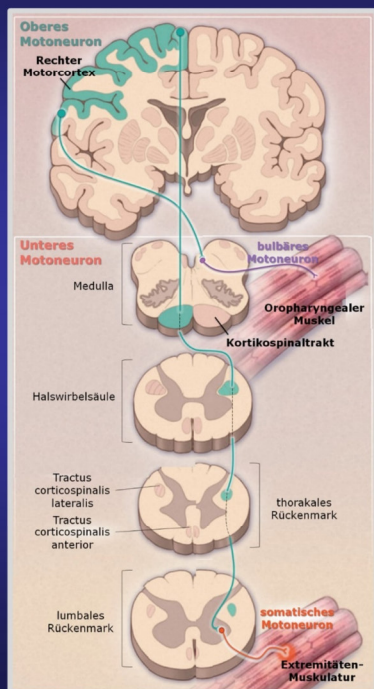
Motorische Neuronen, die sich im zervikalen Bereich des Rückenmarks verbinden, innervieren unter anderem die Muskeln der oberen Gliedmaßen und die Atemmuskulatur.

Motorische Neuronen, die sich in der thorakalen und lumbalen Region des Rückenmarks verbinden, versorgen unter anderem die akzessorischen Atemmuskeln, die Bauchmuskeln und die Muskeln der unteren Gliedmaßen.

kojda.de

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose



Motorisches System

Abb. modifiziert nach: N Engl J Med 2017;377:162-72.

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progrediente, neurodegenerative Erkrankung (auch Syndrom), die durch eine Degeneration der motorischen Neuronen gekennzeichnet ist.

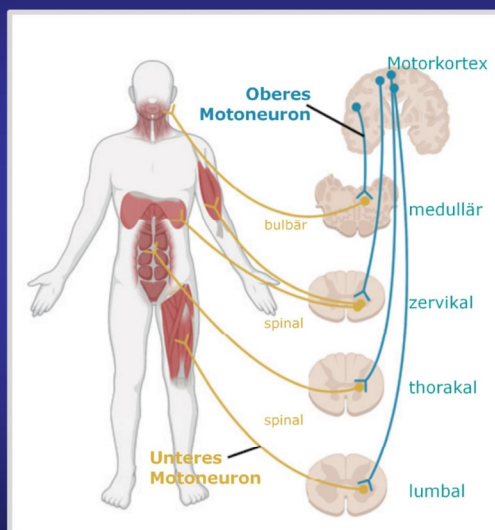
Durch den fortschreitenden Untergang der Motoneurone wird die Reizübertragung auf die willkürlich beeinflussbare Skelettmuskulatur zunehmend geringer.

Wenn UMN ausfallen, kommt es zu Muskelsteifheit und Spastizität. Eine anfängliche Degeneration der UMN und LMN im Hirnstamm steht in Zusammenhang mit einem bullösen Beginn der ALS.

Sind die LMN betroffen, zeigt sich zunächst eine übermäßige elektrische Erregbarkeit mit spontanen Muskelzuckungen (Faszikulationen). Die anfängliche Degeneration von UMN und LMN in der Hals- und Lendenregion steht in Zusammenhang mit der spinalen ALS.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose



Motorisches System

Abb. modifiziert nach: Lancet. 2022;400(10360):1363-1380.

Im weiteren Verlauf verlieren die Motoneurone die synaptische Verbindung zu ihren Zielmuskeln, und dies führt zu Muskelschwäche und schließlich zur Atrophie der betroffenen Muskeln.

ALS beginnt schleichend mit einer fokalen Schwäche, breitet sich aber unaufhaltsam aus und betrifft die meisten Muskeln, einschließlich des Zwerchfells.

In der Regel tritt der Tod aufgrund einer Atemlähmung innerhalb von 3 bis 5 Jahren ein.

Bei den meisten Patienten (ca. 90 %) hat die ALS keinen familiären Hintergrund (sporadische ALS) weshalb nicht nur genetische Faktoren, sondern auch Umweltfaktoren als mögliche Auslöser der Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Die meisten familiären Fälle werden autosomal-dominant vererbt, allerdings gibt es auch Fälle autosomal-rezessiver Vererbung.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380



Amyotrophe Lateralsklerose





Epidemiologie



<https://www.umweltbundesamt.de>

Die ALS gehört mit einer Prävalenz von 2,6 bis 3,0 Fällen/100.000 Menschen zu den seltenen Erkrankungen.

In Westpazifik-Staaten (z.B. Fidschi-Inseln und Papua-Neuguinea) ist die Prävalenz 50-100-fach höher.

Die Inzidenz in Europa und den USA liegt bei ungefähr ein bis zwei neuen Fällen pro Jahr/100.000 Menschen.

Bei der sporadischen ALS kann das Verhältnis von betroffenen Männern zu betroffenen Frauen etwa 2:1 betragen; bei der familiären ALS liegt das Verhältnis eher bei 1:1.

Das Lebenszeitrisko für Männer liegt bei 1:350 und für Frauen bei 1:400.



Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72



Amyotrophe Lateralsklerose





Manifestationen

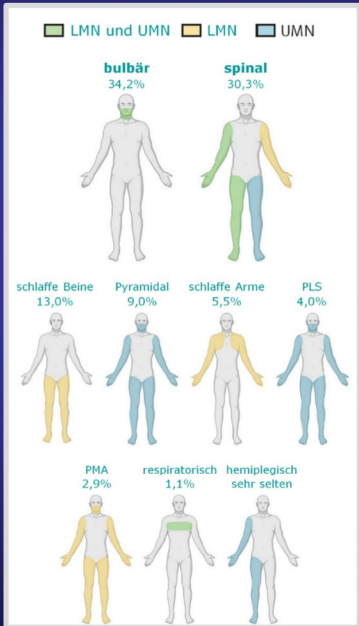


Abb. modifiziert nach:
Lancet. 2022;400(10360):1363-1380.

Patienten mit ALS können Anzeichen einer UMN, einer LMN oder einer kombinierten UMN- und LMN-Funktionsstörung aufweisen. Der Anteil der Phänotypen der ALS ist als Prozentsatz einer repräsentativen Gesamtpopulation der ALS dargestellt.

Die häufigsten Phänotypen der ALS sind der bulbäre und der klassische spinale Typ (zervikal und lumbal).

Zu den weniger häufigen Erscheinungsformen der ALS gehören das schlaffe Bein, die Pyramidal-Form, der schlaffe Arm, die primäre Lateralsklerose (PLS), die Progressive Muskelatrophie (PMA), der respiratorische Beginn und die Hemiplegie. Pyramidal ist überwiegend UMN, weist aber auch einige LMN-Zeichen auf, was sie von PLS unterscheidet.

Es ist aufgrund der vorhandenen Unterschiede nicht eindeutig, ob es sich bei den genannten Formen, insbesondere bei PLS und PMA, um eigenständige Erkrankungen oder um Sub-Typen der ALS handelt.



Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72

van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098

Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose

Manifestationen

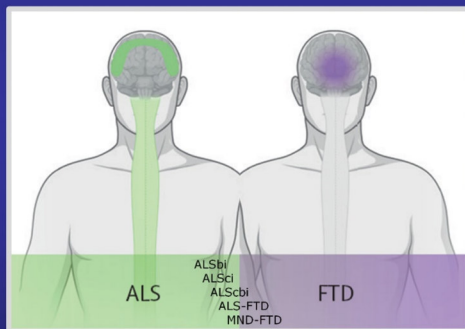


Abb. modifiziert nach:
Lancet. 2022;400(10360):1363-1380.

Die ALS steht in einem fließenden Übergang mit der frontotemporalen Demenz (FTD). Dabei steht die ALS mit rein motorischen Anzeichen der Neurodegeneration an einem Ende des Spektrums, während die FTD mit Verhaltens- und kognitiven Defiziten aufgrund der frontotemporalen Neurodegeneration am anderen Ende liegt.

Dazwischen finden sich Patienten mit ALS, die die Kriterien für eine frontotemporale Demenz nicht erfüllen, jedoch Verhaltens- und/oder kognitive Störungen aufweisen, definiert als ALSbi, ALSci und ALScbi, gefolgt von ALS Patienten, die die Kriterien für eine frontotemporale Demenz erfüllen (ALS-FTD).

Eine weitere Subgruppe von Patienten haben eine FTD, erfüllen aber nicht die Kriterien für ALS. Einige dieser Patienten haben noch Anzeichen von Motoneuron-Erkrankung mit FTD (MND-FTD).

ALSbi=amyotrophe Lateralsklerose Verhaltensstörung.
ALSci=Amyotrophe Lateralsklerose kognitive Beeinträchtigung.
ALScbi=amyotrophe Lateralsklerose - kognitive und Verhaltensstörungen

kojda.de

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose

Motorische Symptome

Wegen der Heterogenität der ALS treten eine Reihe von Symptomen auf, die sich abhängig vom Patienten zunächst im Schweregrad und Schwerpunkt unterscheiden.



Abb. modifiziert nach:
<https://www.usz.ch/krankheit/amyotrophe-lateralsklerose/>

kojda.de

Spinale Form

Erste Symptome sind Muskelschwäche, Muskelschwund und Faszikulationen in den Extremitäten. Weiterhin können sich Spastik, gesteigerte Reflexe und Muskelkrämpfe entwickeln.

Faszikulationen, auch in generalisierter Form, sind spontane und sichtbare Kontraktionen einzelner motorischer Einheiten, die aber zu keinem Bewegungseffekt außerhalb des Muskels führen und regelhaft im Verlauf der ALS auftreten.

Je nach Manifestation (s.o.) kann die ALS in einer Hand beginnen und dann auf die andere Hand und schließlich auf die Arme und Beine übergreifen, oder zuerst die Oberarme und Schultern betreffen oder mit einer Muskelschwäche in Unterschenkel und Fuß beginnen.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose

Motorische Symptome

Wegen der Heterogenität der ALS treten eine Reihe von Symptomen auf, die sich abhängig vom Patienten zunächst im Schweregrad und Schwerpunkt unterscheiden.

Bulbäre Form

Den bulbären Symptomen liegt eine Schwäche der Sprech-, Kau- und Schluckmuskulatur zugrunde. Daher entwickeln sich zunächst Heiserkeit sowie Sprech- oder Schluckstörungen (auch Speichel) und Faszikulationen.

Im weiteren Verlauf kann sich eine Zungenatrophie entwickeln, die zur Beeinträchtigung beim Kauen und den Schluckstörungen beiträgt.

Die Probleme beim Kauen und Schlucken stellen zu einem späteren Zeitpunkt auch die Hauptursache für die fortschreitende Gewichtsabnahme dar.

Eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur verbunden mit unkontrollierbarem Lachen und Weinen tritt erst in einer späteren Phase der Erkrankung auf.

Abb. modifiziert nach:
<https://www.usz.ch/krankheit/amyotrophe-lateralsklerose/>

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
 van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
 Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose

Motorische Symptome

Wegen der Heterogenität der ALS treten eine Reihe von Symptomen auf, die sich abhängig vom Patienten zunächst im Schweregrad und Schwerpunkt unterscheiden.

Progression

Unabhängig davon, mit welcher Form die Erkrankung beginnt entwickeln sich im weiteren Verlauf oft Symptome aus allen Verlaufsformen. Mit der Zeit nimmt der Muskelschwund zu und auch die Atemmuskulatur ist nun häufig betroffen.

Wegen zunehmender Behinderungen benötigen die meisten Patienten Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Dysphagie mit Unterernährung und starkem Verlust von Körpergewicht ist mit einer schlechten Prognose verbunden.

Schließlich nimmt die Beeinträchtigung der Atmung zu und äußert sich durch Belastungs-dyspnoe, Orthopnoe, Hypoventilation mit daraus resultierender Hyperkapnie und morgendlichen Kopfschmerzen. Die zunehmende Schwächung der Atemmuskulatur führt zu letalem Atemversagen, häufig ausgelöst durch eine Lungenentzündung.

Abb. modifiziert nach:
<https://www.usz.ch/krankheit/amyotrophe-lateralsklerose/>

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
 van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
 Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

Amyotrophe Lateralsklerose

Psychiatrische Symptome

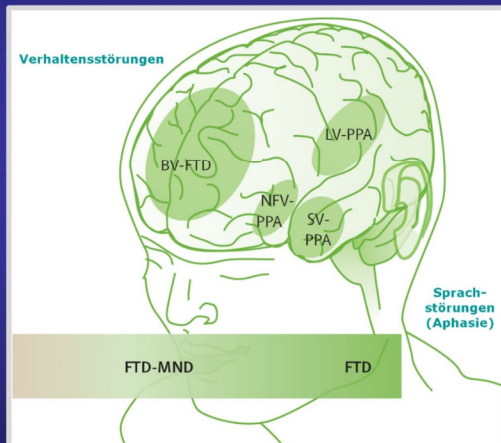


Abb. modifiziert nach:
Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
(MND=FTD=FTD-Patienten mit Anzeichen der Motoneuron-Erkrankung)

*Unterformen der FTD sind 1) die Verhaltensvariante (BV-FTD) und 2) die primär progrediente Aphasien (PPAs), die als die nicht-fluente Variante (NFV-PPA), semantische Variante (SV-PPA) und als logopenische Variante (LV-PPA) in Erscheinung treten.

Kognitive und verhaltensbezogene Veränderungen, die schon früh im Krankheitsverlauf auftreten, werden heute bei 35-50 % der Patienten mit ALS festgestellt. Dabei tritt durch die Störung der Motoneurone des Frontotemporal-Lappens u.a. ein Verlust der normalen Sprachfunktionen (zentral bedingt, primär progrediente Aphasie*). Hinzu kommt die Reduktion von Exekutivfunktionen, die sich als schlechtes Arbeitsgedächtnis, Hemmungen und nicht flüssiges Denken und Sprechen zeigt. Typischerweise bleiben das Langzeitgedächtnis und die räumlichen Bereiche intakt.

Weitere Verhaltensänderungen sind Apathie, Reizbarkeit, Vernachlässigung der Hygiene und veränderte Essgewohnheiten.

Etwa 15 % der Patienten mit ALS erfüllen die diagnostischen Kriterien für eine FTD (ALS-FTD). Darüber hinaus treten bei ALS Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen und ein pseudo-bulbärer Affekt auf, der zu emotionaler Labilität führt.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Psychiatrische Symptome

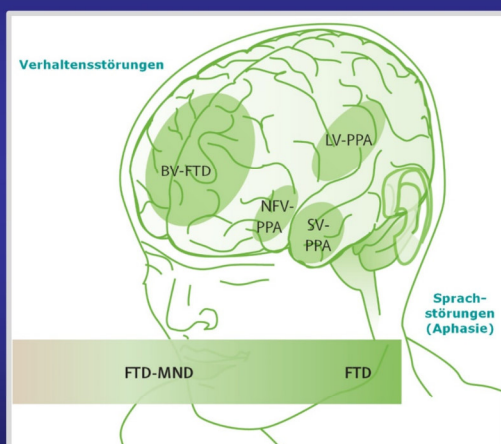


Abb. modifiziert nach:
Lancet. 2017;390(10107):2084-2098

Zu den pseudobulbären Symptomen gehören rapide Stimmungsschwankungen (pseudobulbäre Affektstörung), die sich in Zwangslachen oder auch Zwangswenen äußern können, oft als Reaktion auf nichtige Anlässe. Die Patienten weisen neben Verhaltens- und kognitiven Störungen schließlich auch eine Demenz auf.

Zu den häufigsten Verhaltensänderungen, zählen eine sich entwickelnde Teilnahmslosigkeit und der Sympathieverlust. Eine mögliche depressive Entwicklung manifestiert sich vor allem durch die steigende Hilflosigkeit und dem wachsenden Verlust an Autonomie.

Das Erkennen von kognitiven und Verhaltensänderungen ist wichtig, da ein Zusammenhang mit Mutationen, beispielsweise C9orf72, einer aggressiven Verlaufsform der Erkrankung, einem Nicht-Ansprechen auf Behandlungen und einer erhöhten Betreuungsbelastung besteht.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Prognose

Stephen Hawking



Abb. Prof. Dr. Thomas Meyer aus:
<https://als-charite.de/stephen-hawking-ein-nachruf-aus-als-perspektive/>

Den prominentesten Fall der ALS-Erkrankung stellt wohl der Astrophysiker Stephen Hawking dar. Trotz der Tatsache, dass die Erkrankung eine durchschnittliche Lebenserwartung von etwa 3-5 Jahren nach Symptombeginn aufweist, überlebte Stephen Hawking, dessen Erkrankung 1963 diagnostiziert wurde, weitere 55 Jahre. Er verstarb 14. März 2018 im Alter von 76 Jahren.

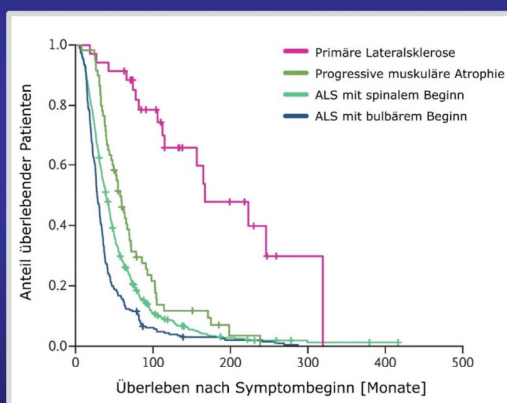
Demnach litt er höchstwahrscheinlich unter einer chronisch juvenilen ALS, einer seltenen Sonderform der Erkrankung, die im Gegensatz zur akuten juvenilen ALS durch eine deutlich langsamere Progression gekennzeichnet ist.

Durch seine Persönlichkeit und Prominenz hat er dazu beigetragen, dass spezialisierte Hilfsmittel wie die künstliche Beatmung (auch zuhause), augengesteuerte Kommunikationssysteme oder Sprachcomputer zu wichtigen Bestandteilen der Versorgung von ALS-Patienten geworden sind. (nach Prof. Dr. Thomas Meyer)

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Prognose



Überlebenskurven für die beiden häufigsten Typen der ALS und zwei mit ALS assoziierte Motoneuron-Erkrankungen

aus: Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72

Die Überlebenszeit eines Patienten hängt eher von der individuellen Progressionsgeschwindigkeit als vom Schweregrad der Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose ab.

Diese Geschwindigkeit bleibt, bezogen auf einen Patienten, meist konstant, jedoch existieren starke interindividuelle Unterschiede.

Etwa 50 % der Patienten sterben innerhalb von 30 Monaten nach Auftreten der Symptome, und etwa 20 % der Patienten überleben 5-10 Jahre.

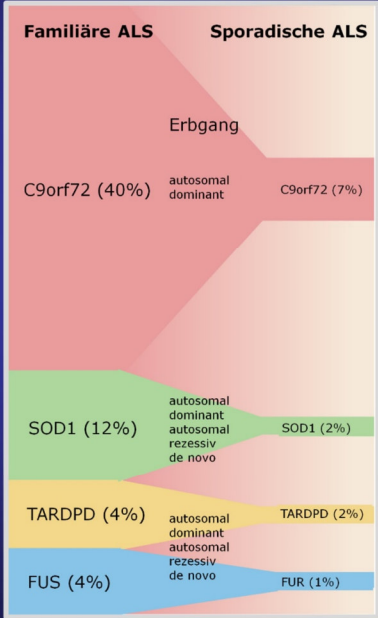
Ein höheres Alter bei Auftreten der Symptome, eine frühe Atemmuskelfunktionsstörung und eine bulbäre Erkrankung sind mit einer geringeren Überlebensrate verbunden, während eine erste Erkrankung der Gliedmaßen, ein jüngerer Alter bei Auftreten und eine längere Verzögerung der Diagnose (langsamerer Beginn) unabhängige Prädiktoren für eine längere Überlebensdauer sind.

Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med 2017;377:162-72
 van Es MA et al., Lancet. 2017;390(10107):2084-2098
 Feldman EL et al., Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380

kojda.de

Amyotrophe Lateralsklerose

Pathophysiologie



Gene	Familiale ALS (%)	Modus der Vererbung	Sporadische ALS (%)
C9orf72	40%	autosomal dominant	7%
SOD1	12%	autosomal dominant, autosomal rezessiv de novo	2%
TARDP2	4%	autosomal dominant, autosomal rezessiv de novo	2%
FUS	4%	autosomal rezessiv de novo	1%

Die Ätiologie der ALS ist noch weitgehend unbekannt. Dennoch sind bislang erhebliche Fortschritte erzielt worden, um die Pathogenese besser erklären zu können. Bisher wurden ungefähr 40 Gene identifiziert, deren Mutationen mit dem Auftreten von ALS assoziiert sind.

Zudem weisen ca. 10 % der Fälle mit sporadischer ALS Mutationen in Genen auf, die auch mit der familiären ALS in Verbindung gebracht werden.

Viele Gene, die mit ALS in Verbindung gebracht werden, weisen **Pleiotropie** auf. So findet sich eine Mutation des Gens C9orf72 nicht nur bei ALS, sondern auch bei frontotemporaler Demenz (**FTD**), Parkinson-Syndromen, Chorea Huntington, Morbus Alzheimer, kortikobasaler Degeneration, bipolarer Depression und Schizophrenie.

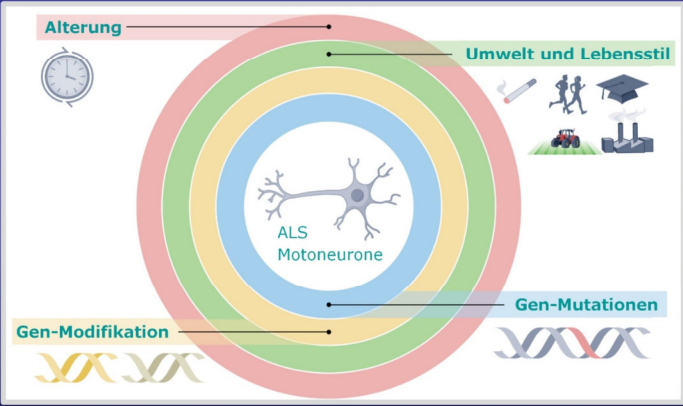
Es ist daher folgerichtig therapeutische Ansätze zu erforschen, bei welchen die Transkription mutierter Gene gehemmt werden kann.

Die 4 häufigsten Mutationen bei ALS
nach: Akçimen F, et al. Nat Rev Genet. 2023 Sep;24(9):642-658

Amyotrophe Lateralsklerose

Pathophysiologie

Im Zentrum neuer Hypothesen stehen dabei verschiedene Faktoren, die zur Bildung neurotoxischer Aggregate führen. Eine Schlüsselrolle dabei spielen Mutationen verschiedener Gene, und weitere Einflüsse, die die Manifestation der ALS fördern könnten. Zusammen bilden sie ein vielschichtiges, komplexes System, in dem die Unversehrtheit jedes einzelnen Elements für die Aufrechterhaltung der Integrität der Motoneuronen entscheidend ist.



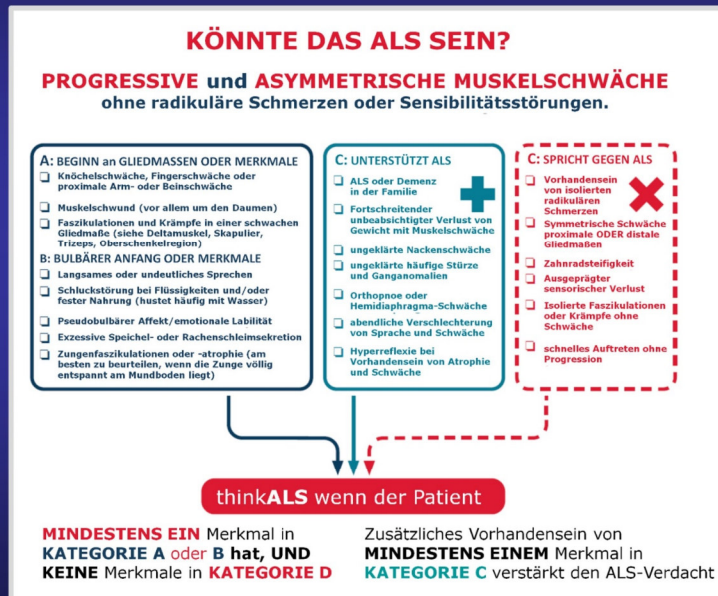
Verschiedene sich überschneidende Faktoren, die zur Pathogenese der ALS beitragen können, darunter:

- primäre ALS verursachende Mutationen (auch mehrere zugleich), die Krankheitsmanifestation beeinflussende genetische Prädisposition (z.B. Erkrankungsalter, Progressionsrate),
- Umwelt- und Lebensstilfaktoren (z.B. Rauchen, Hyperlipidämie, übermäßiger Sport und Militärdienst) sowie die
- Alterung (einer der wichtigsten Risikofaktoren für ALS).

Modell der ALS, das Genetik, Umwelt und Alterung integriert
nach: Akçimen F, et al. Nat Rev Genet. 2023 Sep;24(9):642-658

Amyotrophe Lateralsklerose

thinkALS Diagnosis-Tool



Zur Diagnostik der ALS wird auf die derzeit gültige S1-Leitlinie Motoneuronerkrankungen*, gültig bis August 2028, verwiesen.

Eine Auflistung von ALS-Ambulanzen (Muskelprechstunden) finden Sie beispielsweise unter (Stand April 2025):

<https://www.lateralsklerose.info/als-kliniken/>

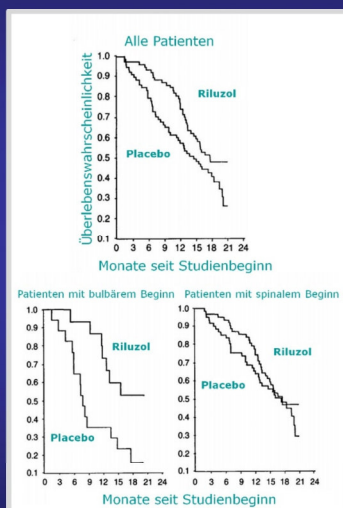
nach: <https://www.als.org/thinkals>



*<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-001>

Amyotrophe Lateralsklerose

Therapie



Ergebnisse der ALS/Riluzole Study Group

nach: Bensimon G et al., N Engl J Med 1994;330(9):585-91

nach: Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):221-249.
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>



Amyotrophe Lateralsklerose

Therapie

Anlass	Therapiemaßnahme	Indikation
Sinnvolle Nutzung körperlicher Restfunktion	Krankengymnastik, Ergotherapie	Individuell, leichte, mittelschwere bis schwerste Lähmungen
Respiratorische Insuffizienz	nicht-invasive Heimbeatmung, bei zähflüssigem Schleim: Mukolytika, Erarbeitung einer Patientenverfügung	Dyspnoe, Schlafstörungen, Unruhe
Terminale respiratorische Insuffizienz	Frühe Aufklärung über Prognose (Tod), Bekämpfung möglicher zusätzlicher Ursachen (z.B. Antibiose, Bronchopneumonie), Gabe von Morphin	Praktisch immer
Pneumonieprophylaxe	Atemgymnastik, Flüssigkeitszufuhr (um Produktion von zähflüssigem Schleim zu senken), Mukolytika	Im mittleren und späten Stadium der Erkrankung
Hypersalivation	Anticholinergika (Scopolamin (TTS), Atropintropfen (s.l.), Botulinumtoxin A	Pneumonieprophylaxe, Sozialer Belastung/Leidensdruck
Katabolismus und Schluckstörungen	Überwachung des Ernährungsstatus, Ernährungsberatung	Gewichtsabnahme, Aspirationsgefahr, Dehydratation
Dysarthrie	Logopädie, Sprachcomputer	Mangelnde Kommunikationsfähigkeit, Leidensdruck
Depression	Psychiatrische Betreuung, Antidepressiva	Teilnahmslosigkeit, Leidensdruck
Emotionale Labilität (Pseudobulbärparalyse: Zwangslachen und -weinen), erhöhte Affektdurchlässigkeit	Aufklärendes Gespräch, Kombination Chinidin/Dextromethorphan (Nudektra®; hohe Nebenwirkungsrate), Amitriptylin (off-label-use)	Leidensdruck (v.a. der Angehörigen)
Schmerzen	NSAR (Initialbehandlung), Opiode	Schmerzen, Leidensdruck
Spastik	Lokale Behandlung mit Botulinumtoxin A, Krankengymnastik	Gefahr von Kontrakturen, Leidensdruck

Da bislang noch keine Therapie existiert, welche eine Heilung verspricht, wird der symptomatischen Therapie ein hoher Stellenwert zugesprochen.

Sie überschneidet sich in vielerlei Hinsicht mit der Palliativmedizin (symptomatisch-palliativ). Die Tabelle zeigt einen kurzen Überblick über verschiedene Maßnahmen und Indikationen.

Oberstes Ziel jeder Maßnahme sollte es sein, die Lebensqualität sowie wünschenswerterweise die Lebensdauer der Patienten zu optimieren.

Unterstützend zum Erhalt der Lebensqualität ist der Erhalt der Autonomie, die frühzeitige Aufklärung, Beratung zu Möglichkeiten und Grenzen der nicht-invasiven und invasiven Behandlungsoptionen sowie die rechtzeitige Ausarbeitung einer Patientenverfügung.

nach: Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):221-249.
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

Tofersen (Qalsody®)

Arzneistoff

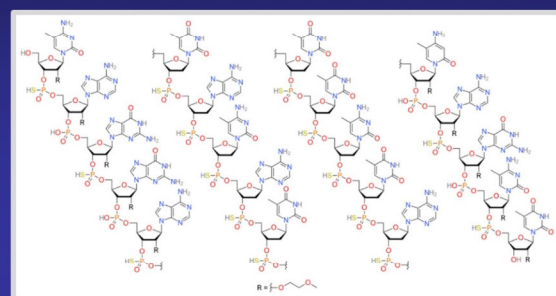
Tofersen (Qalsody®)

Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Zusatznutzen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen



Tofersen ist ein synthetisches chemisch stabilisiertes Antisense-Oligonukleotid

Hersteller

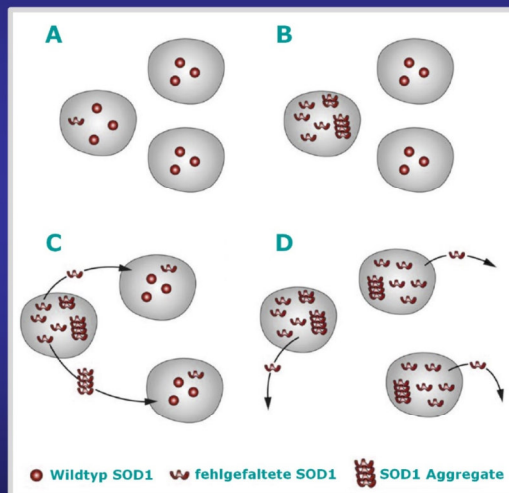
Biogen GmbH, München

kojda.de

*Abb.: <https://en.wikipedia.org/wiki/Tofersen>

Tofersen (Qalsody®)

SOD1-Mutationen und Aggregate



Schematische Darstellung der Aggregatbildung bei SOD1-ALS

Bunton-Stasyshyn RK et al., Neuroscientist. 2015 Oct;21(5):519-29.

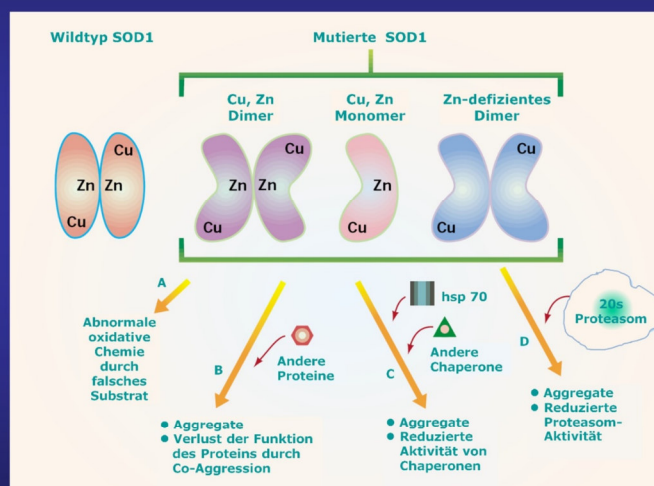
Die mutierte Superoxid-Dismutase 1 (SOD1-ALS) hat möglicherweise Prionen-ähnliche Eigenschaften.

- (A) Falsch gefaltete SOD1-ALS in einer Zelle könnte
- (B) Wildtyp-SOD1 sequestrieren und fehlfalten, wodurch schließlich Aggregate entstehen.
- (C) Wenn die fehlgefaltete SOD1-ALS sekretiert und von benachbarten Zellen aufgenommen wird, könnte es
- (D) eine „Kettenreaktion“ von Fehlfaltung, Aggregatbildung und Übertragung in einer Prionen-ähnlichen Weise auslösen.

Die genaue Natur dieses Prozesses, beispielsweise die Rolle von Monomeren und Aggregaten, ist nach wie vor unbekannt.

Tofersen (Qalsody®)

Toxizität von SOD1-ALS



Zytotoxische Effekte von SOD1-ALS

Bunton-Stasyshyn RK et al., Neuroscientist. 2015 Oct;21(5):519-29.

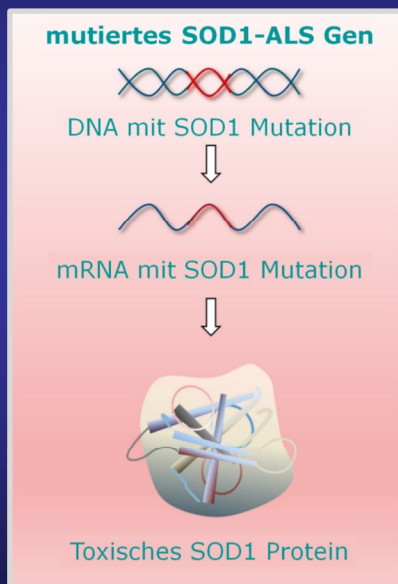
Wildtyp-SOD1 liegt als Dimer mit gebundenem Cu und Zn vor, während Mutanten fehlgefaltet sind, nicht dimerisieren können oder nicht in der Lage sind, Zn effizient zu binden.

- A) Fehlfaltete enzymatische Untereinheiten lassen den Zugang ungeeigneter Substrate zur katalytischen Kupferstelle von SOD1 zu.
- B) Diffuse oder fokale Aggregate binden wichtige zelluläre Komponenten.
- C) Aggregate belasten Protein-Chaperone, die ständig versuchen, mutiertes SOD1 zu falten oder wieder zu falten, was zu einer Verringerung der gesamten Chaperon-Aktivität bei der Proteinfaltung führt.
- D) Die Anhäufung von mutiertem SOD1 überfordert die Fähigkeit des Ubiquitin-Proteasom-Wegs, fehlgefaltete SOD-Moleküle, aber auch andere wichtige Substrate abzubauen

Tofersen (Qalsody®)



Toxizität von SOD1-ALS



modifiziert nach:
Moriyama H, Yokota T. Genes (Basel). 2024 Oct 20;15(10):1342.

kojda.de

Calvo AC et al., Biomed Res Int. 2014;2014:925101

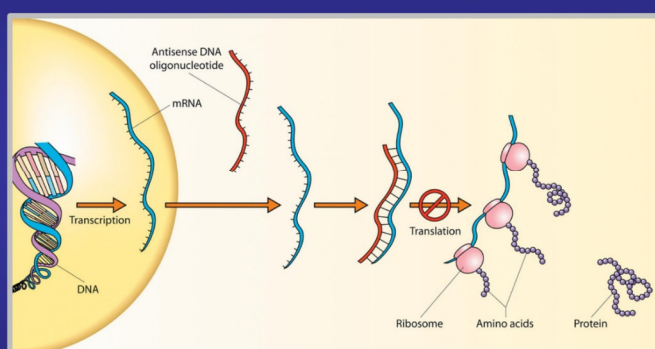
Potentielle Ursachen der Zytotoxizität

- Hochregulierung der Protein-Tyrosin-Nitrierung
- Unzureichende Metallionenbindung
- Hochregulierung von proinflammatorischen Zytokinen
- Bildung von intrazellulären Aggregaten
- Mitochondriale Dysfunktion
- Verminderte Expression von Glutamat-Transportern
- Deregulierung der Kalzium-Homöostase
- Herunterregulierung intrakortikaler hemmender Prozesse
- Aktivierung des Zelltods
- Deregulierung der Na⁺ und K⁺ Zellgradienten
- Verlangsamung des anterograden Transports

Tofersen (Qalsody®)



Wirkungsmechanismus



Antisense-RNA bindet an die mRNA und verhindert damit die Translation in das entsprechende Protein.

- Antisense-Oligonukleotide sind synthetische kurzkettige aus 15-20 Nukleotiden bestehende einzelsträngige Nukleinsäuren, die komplementär zu einer mRNA sind.
- Die mRNA wird durch Transkription des Antisense-Strangs der DNA gebildet und ist somit identisch mit dem Sense-Strang der DNA.
- Natürliche Antisense-RNAs entstehen, wenn ein Teil des DNA-Sense-Strangs in RNA transkribiert wird. Sie stellen wichtige Regulatoren der natürlichen Proteinexpression dar.

kojda.de

Abb.: <https://de.wikipedia.org/wiki/Antisense-RNA>

Tofersen (Qalsody®)

Wirkungsmechanismus

gehemmtes SOD1-ALS Gen

Degradierte mRNA

Verminderte Bildung von toxischem SOD1 Protein

Tofersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das komplementär zu einem Teil der 3' untranslatierten Region (3'UTR) der mRNA für das humane SOD1-Gen ist und durch Watson-Crick-Basen-paarung (Hybridisierung) an die mRNA bindet.

Durch die Hybridisierung eines Teils der 3'UTR der mRNA werden nicht nur die mutierten SOD1-Gene, sondern auch das normale SOD1-Gen erfasst.* Dies wird in der Abbildung nicht dargestellt!

Wenn Tofersen spezifisch an die komplementäre SOD1-mRNA bindet, wird die SOD1-mRNA durch die Aktivität der RNaseH abgebaut, und so die Bildung des toxischen SOD1-Proteins gehemmt.

modifiziert nach:
 Moriyama H, Yokota T. Genes (Basel). 2024 Oct 20;15(10):1342.

*EPAR Qalsody (EMA/276404/2024), 14.06.2024

Tofersen (Qalsody®)

Klinische Effektivität

Phase III Studie an 72 Patienten (VALOR) im mittleren Alter von ca. 50 Jahren (46% weiblich) mit einer 8,3 Monate (ALS mit schneller Progression) oder einer 37,5 Monate (ALS mit langsamer Progression) dauernden ALS mit einer bestätigten SOD1 Mutation.

Behandelt wurde nach einer 2:1 Randomisierung durch intrathekale Injektion einer 15-ml-Lösung von Tofersen (100 mg) oder über einen Zeitraum von 24 Wochen in Form von drei Dosen alle zwei Wochen, gefolgt von fünf Dosen alle vier Wochen.

Primäre Endpunkt war die Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtwerts* in der Untergruppe mit schnellerer Progression vom Ausgangswert bis zur Woche 28.

In der primären Analyse zeigte sich in beiden Gruppen eine Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtwerts **ohne signifikanten Unterschied**.

Danach wurden auch alle Unterschiede bei den sekundären Endpunkten wie die Abnahme der SOD1 Konzentration im Liquor und von Neurofilament im Plasma sowie der Prozentsatz der vorhergesagten langsamen Vitalkapazität als nicht signifikant unterschiedlich angesehen.

Gruppe	N	Adjusted mean change (Week 28)
Tofersen	39	-6.98
Placebo	21	-8.14

Bereinigter mittlerer Unterschied, 1,2 Punkte
95% CI, -3,2 bis 5,5; P = 0,97

Abb. modifiziert nach: Miller TM et al., et al., N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110.

Abb. modifiziert nach: Miller TM et al., et al., N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110.

*ALS Functional Rating Scale-Revised (Bereich, 0 bis 48, wobei höhere Werte eine bessere Funktion anzeigen)



Tofersen (Qalsody®)





Zusammenfassende Begründung der EMA für die Zulassung von Qalsody® in der EU

„Es gibt eine mechanistische Grundlage für die potenzielle Behandlungswirkung von Tofersen, die hinreichend detailliert beschrieben worden ist. Es gibt ein Target-Engagement und eine starke biologische Plausibilität, dass die Senkung des toxischen SOD1 eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Tofersen ausübt, die pharmakodynamisch durch einen geeigneten Neurodegenerations-Biomarker gemessen werden kann, der zunehmend bei ALS eingesetzt wird, d.h. Neurofilament. In Woche 28 (placebokontrollierte Daten) gab es jedoch unabhängig von den durchgeführten Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des ALSFRS-R zwischen Tofersen und Placebo gegenüber dem Ausgangswert. Die Follow-up-Daten bis mindestens Woche 104 zeigten jedoch für alle Endpunkte Ergebnisse, die durchweg zugunsten von Tofersen ausfielen. Überlebensdaten und Analysen mit einer kumulativen Ansprechwahrscheinlichkeit deuten ebenfalls darauf hin, dass Tofersen das Potenzial hat, den klinischen Verlauf der SOD1-ALS zu verändern.

Die mit der Behandlung mit Tofersen verbundenen Risiken sind nicht zu vernachlässigen, werden aber als beherrschbar angesehen.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tofersen für die Behandlung von Patienten mit SOD1-ALS, einer schweren, unaufhaltsam fortschreitenden und ausnahmslos tödlich verlaufenden Krankheit, wird auf der Grundlage aller vorliegenden Erkenntnisse als günstig angesehen.“



*EPAR Qalsody (EMA/276404/2024), 14.06.2024



Tofersen (Qalsody®)





Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Tofersen behandelten Patienten berichtet wurden, waren Schmerz* (66 %), Arthralgie (34 %), Ermüdung (28,6 %), erhöhte Leukozytenzahl im Liquor* (26,5 %), Protein im Liquor erhöht (26,5 %), Myalgie (19 %) und Fieber (18,4 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei mit Tofersen behandelten Patienten waren Myelitis (2,7 %), erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem (2,7 %), Radikulitis (1,4 %) und aseptische Meningitis (1,4 %).

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 10%):

- Leukozytenzahl im Liquor erhöht*
- Protein im Liquor erhöht
- Arthralgie
- Myalgie
- Schmerz*
- Ermüdung
- Fieber

Häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1% und < 10%):

- Papillenödem[#]
- Neuralgie
- Aseptische Meningitis[#]
- Radikulitis[#]
- Myelitis [#]
- Muskuloskelettale Steifigkeit

*Leukozytenzahl im Liquor erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Leukozytenzahl im Liquor erhöht und Pleozytose.
Schmerz umfasst die bevorzugten Begriffe Schmerz, Rückenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.

[#]Papillenödem umfasst die bevorzugten Begriffe Papillenödem und intrakranieller Druck erhöht.
Aseptische Meningitis umfasst die bevorzugten Begriffe Meningitis durch chemische Substanzen und Meningitis aseptisch.
Radikulitis umfasst die bevorzugten Begriffe Radikulopathie und Radikulopathie der Lendenwirbel.
Myelitis umfasst die bevorzugten Begriffe Myelitis, Myelitis transversa und Neurosarkoidose.



ABDA-Datenbank, Fachinformation



Tofersen (Qalsody®)





Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Warnhinweise

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei der Lumbalpunktion (wie z.B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktion-Syndrom, Infektion).

Schwangerschaft: Keine Daten am Menschen, tierexperimentelle Studien, in denen Tofersen keine pharmakologische Aktivität hat, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Anwendung von Tofersen während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit: keine Daten am Menschen, Übergang in Muttermilch im Tierexperiment, Nutzen-Risiko-Abwägung

Fertilität: keine Daten am Menschen, kein Einfluss in tierexperimentellen Studien


ABDA-Datenbank, Fachinformation



Tofersen (Qalsody®)





Fazit

Tofersen ist ein synthetisches chemisch stabilisiertes Antisense-Oligonukleotid (ASO), das komplementär zu einem Teil der 3' untranslatierten Region (3'UTR) der mRNA für das humane SOD1-Gen ist und durch Watson-Crick-Basen-paarung (Hybridisierung) an die mRNA bindet. Durch die Hybridisierung eines Teils der 3'UTR der mRNA werden nicht nur die mutierten SOD1-Gene, sondern auch das normale SOD1-Gen erfasst.

Behandelt wurden ALS Patienten mit bestätigter SOD1-Mutation nach einer 2:1 Randomisierung durch intrathekale Injektion einer 15-ml-Lösung von Tofersen (100 mg) oder über einen Zeitraum von 24 Wochen in Form von drei Dosen alle zwei Wochen, gefolgt von fünf Dosen alle vier Wochen. Primäre Endpunkt war die Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtwerts* in der Untergruppe mit schnellerer Progression vom Ausgangswert bis zur Woche 28. In der primären Analyse zeigte sich in beiden Gruppen eine Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtwerts ohne signifikanten Unterschied. Dennoch bewertet die EMA das Nutzen-Risiko Verhältnis vorerst positiv, so dass für eine geringe Zahl von ALS-Patienten (2%) eine neue verlaufsmodifizierende Therapie existiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerz, Arthralgie, Ermüdung, erhöhte Leukozytenzahl im Liquor, Protein im Liquor erhöht, Myalgie und Fieber.

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Behandlung in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.



Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung während der Aufsättigungsphase von 42 Tagen 2.066,50,69 €/Tag und bei der Erhaltungsdosis 1.033,26 €/Tag





Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der G-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1 und Weblink 2**.
- 3) Eine vollständige Liste der im Jahr 2024 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich:
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2025>

Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPAR, nur in englischer Sprache) sowie der Produktinformationen (Fachinformation) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen (Suche auf Startseite möglich), abgelegt unter Assessment History
<https://www.ema.europa.eu/en>
- 2) Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einer Übersicht der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat. Dort sind die Gutachten des IQWiG sowie die tragenden Gründe der Beschlüsse einsehbar.
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind - soweit nicht aufgeführt - auf Nachfrage beim Autor erhältlich

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>