

10. ALS Tag

an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Ein Informationstag für Betroffene und Angehörige. Konzipiert und vorbereitet vom Team der ALS-Ambulanz.

Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen
www.als-charite.de

Berlin, 25. Mai 2019

Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtvelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

Programm – Nachmittag

12:45 Uhr Mittagspause

13:30 Uhr	Workshop 1 Atemhilfen, Hustenassistentz und Ernährungs- unterstützung (Moderation: Birgit Koch)	Workshop 2 pflegerische Unterstützung bei der ALS (Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)	Workshop 3 Kommunika- tions- und Mobilitätshilfen (Moderation: Dr. André Maier)
------------------	--	---	--

14:30 bis **Patientenforum – Menschen mit ALS tauschen**

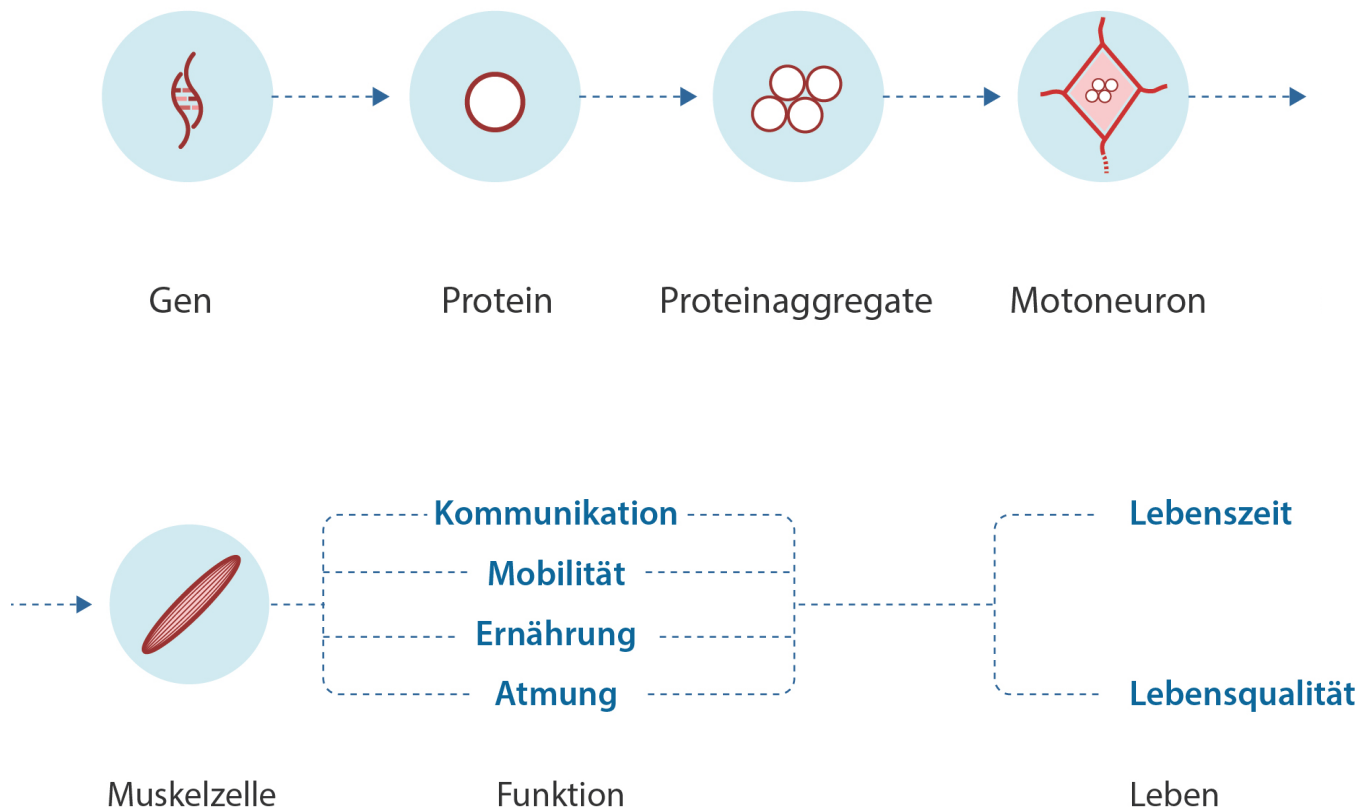
15:00 Uhr **sich aus**

(Moderation Ute Oddoy)

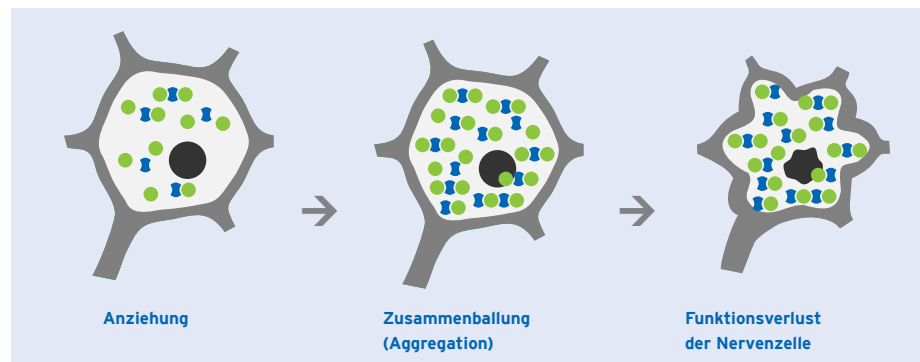
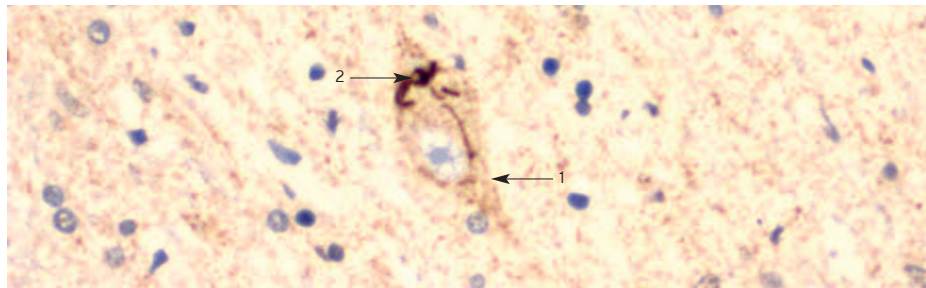
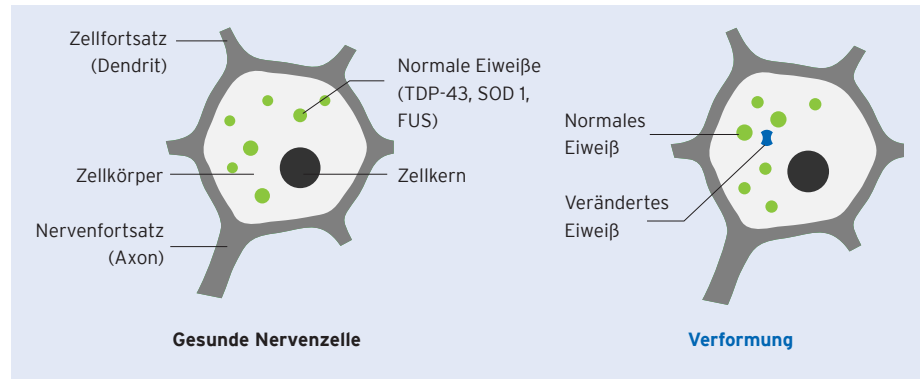
„Hands-on-Training“ für Online-Selbstbewertung

(Moderation Prof. Dr. Christoph Münch)

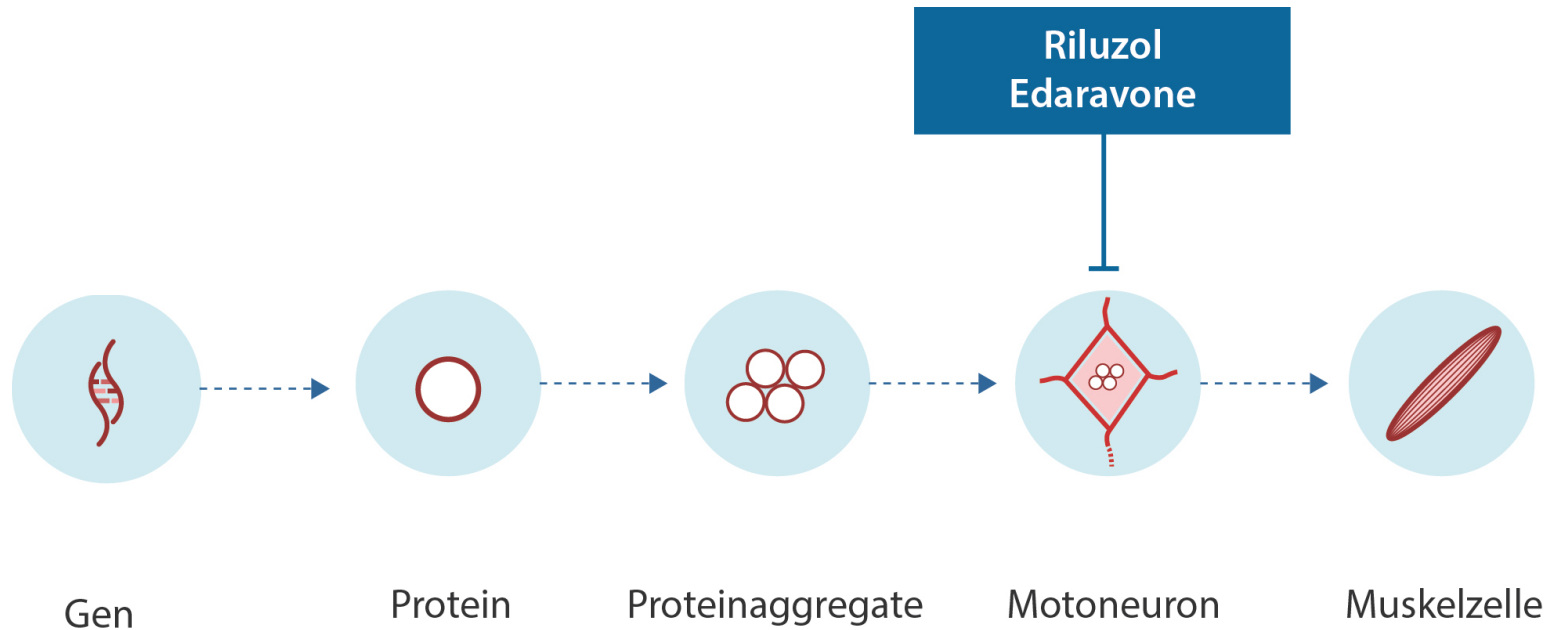
Grundlagen der ALS



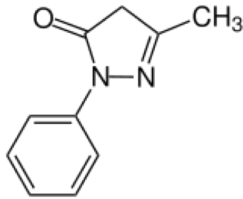
Grundlagen der ALS



Aktuelle Medikamente



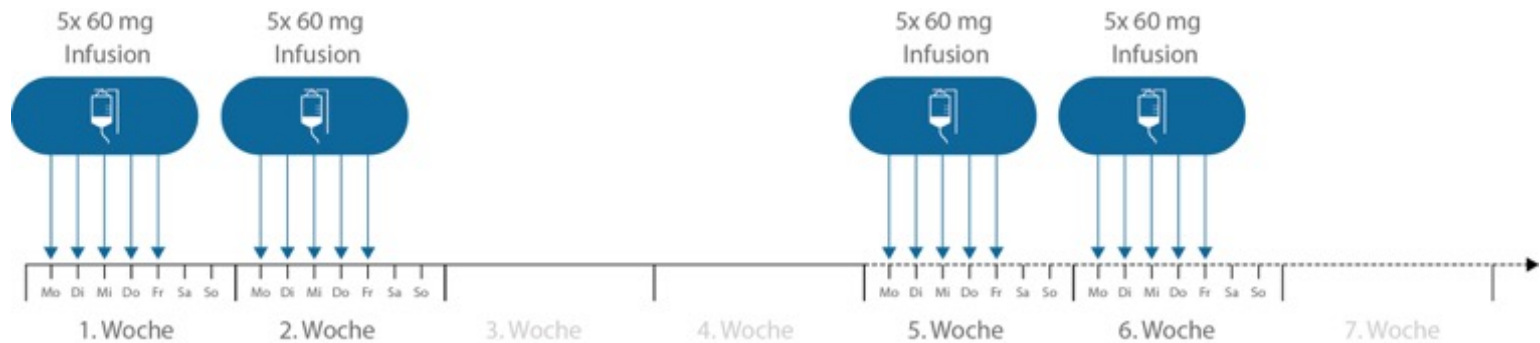
Edaravone – Medikament bei der ALS



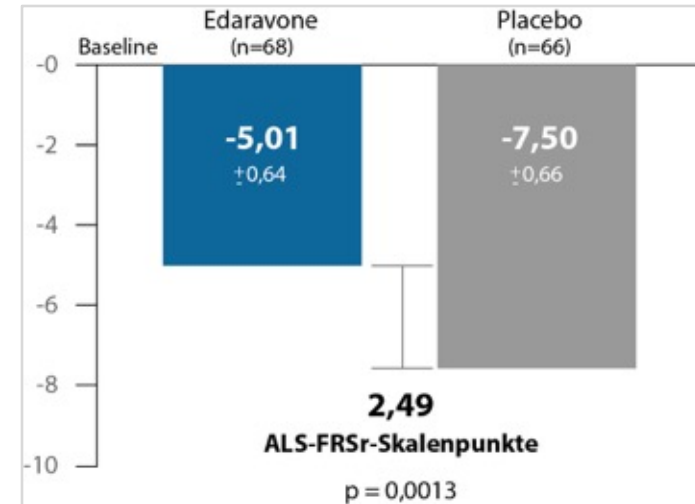
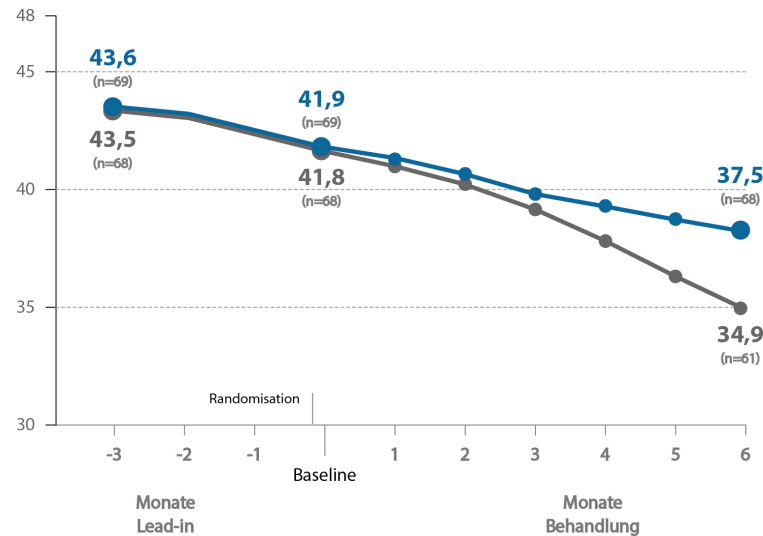
Edaravone =
3-Methyl-1-phenyl-5-
pyrazolon ist
eine chemische
Verbindung aus der
Gruppe der Lactame.



- Radikalfänger mit antioxidativen und neuroprotektiven Eigenschaften
- Edaravone, Zulassung: 2015 in Japan (Radicut®), 5-2017 in USA (Radicava®)
- keine EMA-Zulassung (Antrag seit 7-2018)
- verfügbar durch Import (§ 73.3 AMG; Einzelimport)



Edaravone – Studienergebnisse in Japan



Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16:505-512

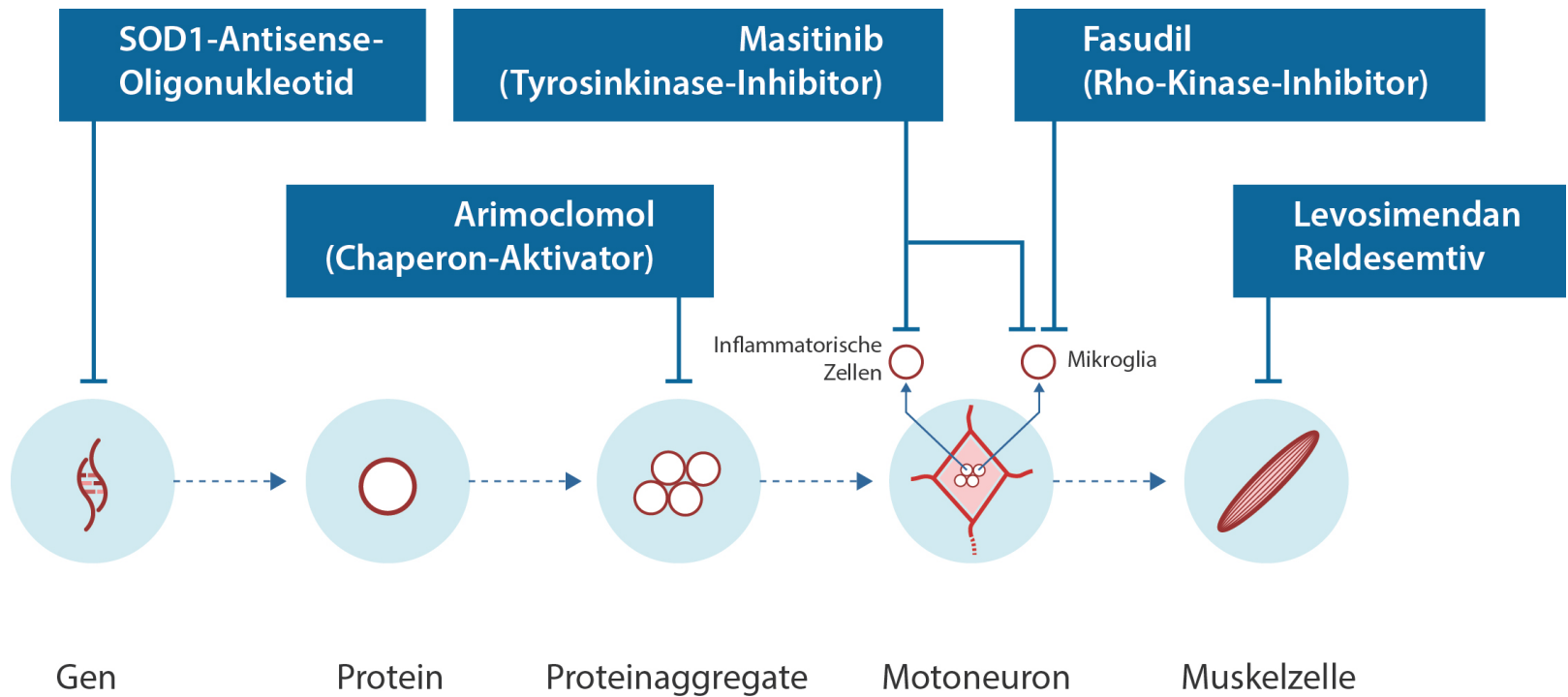
Anwendungskriterien: EESP (efficiency expected subpopulation)

SVC $\geq 80\%$

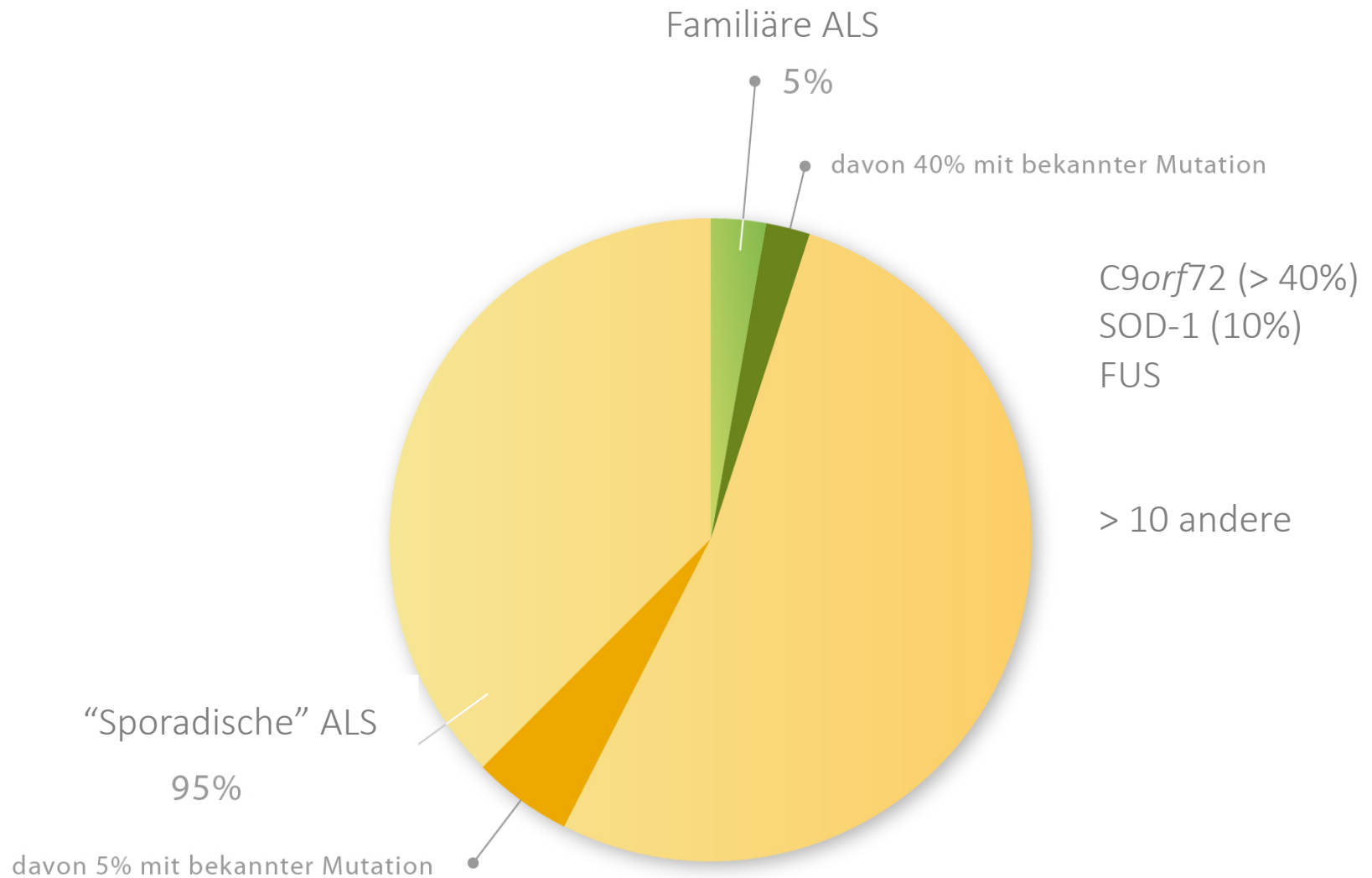
≥ 24 Skalenpunkte des ALS-FRS

Erkrankungsdauer von ≤ 2 Jahren

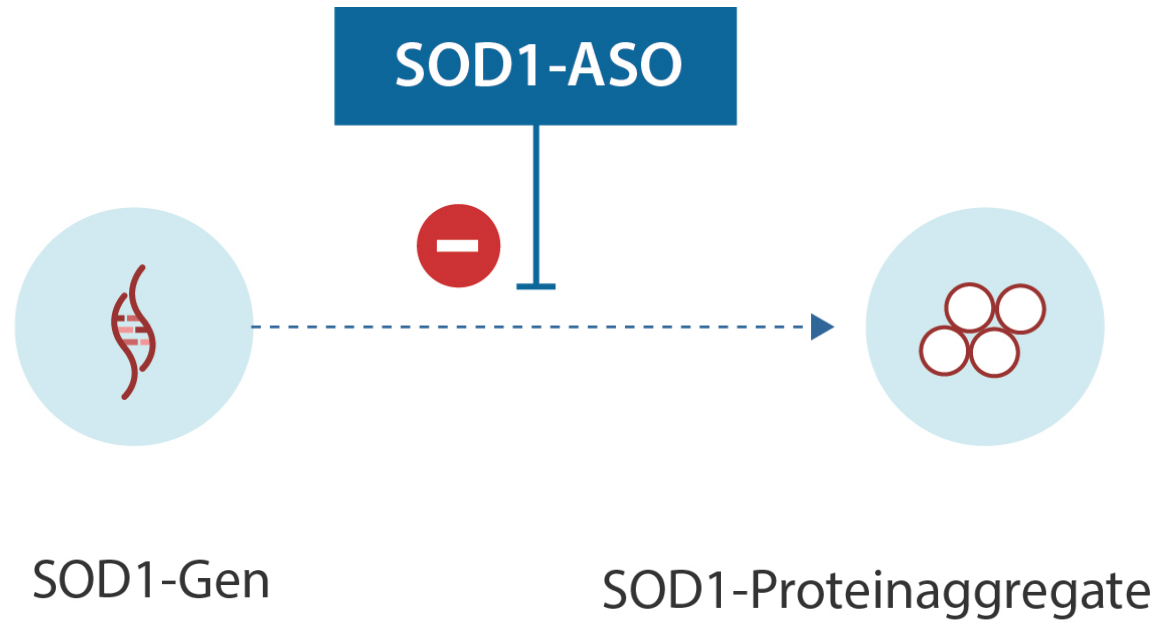
Klinische Studien: Aussicht 2019/2020



Genetische Faktoren bei der ALS

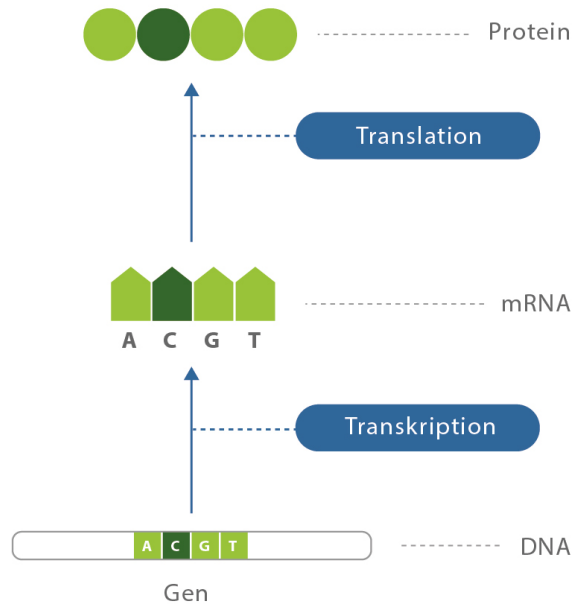


Klinische Studien: SOD1-ASO



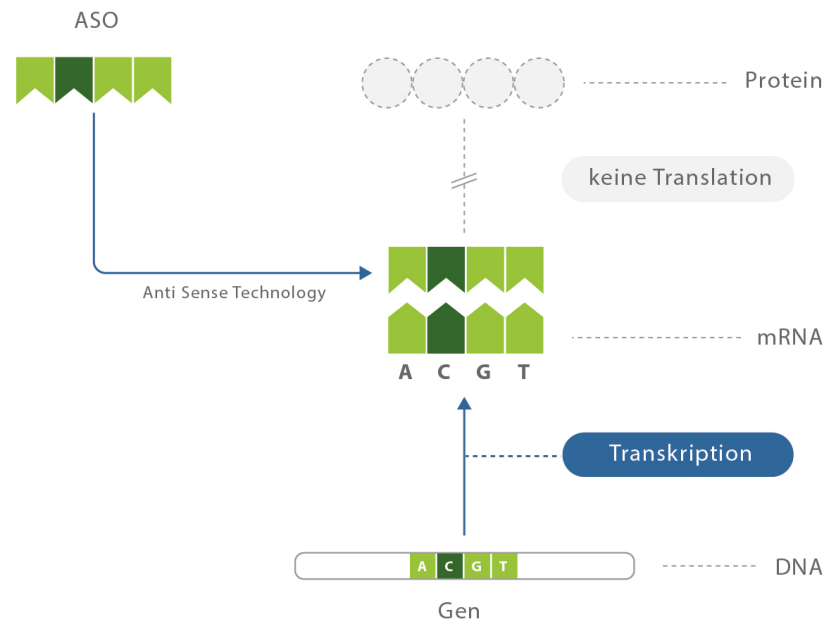
ASO: Anti-Sense-Oligonukleotide

toxisches SOD1-Protein



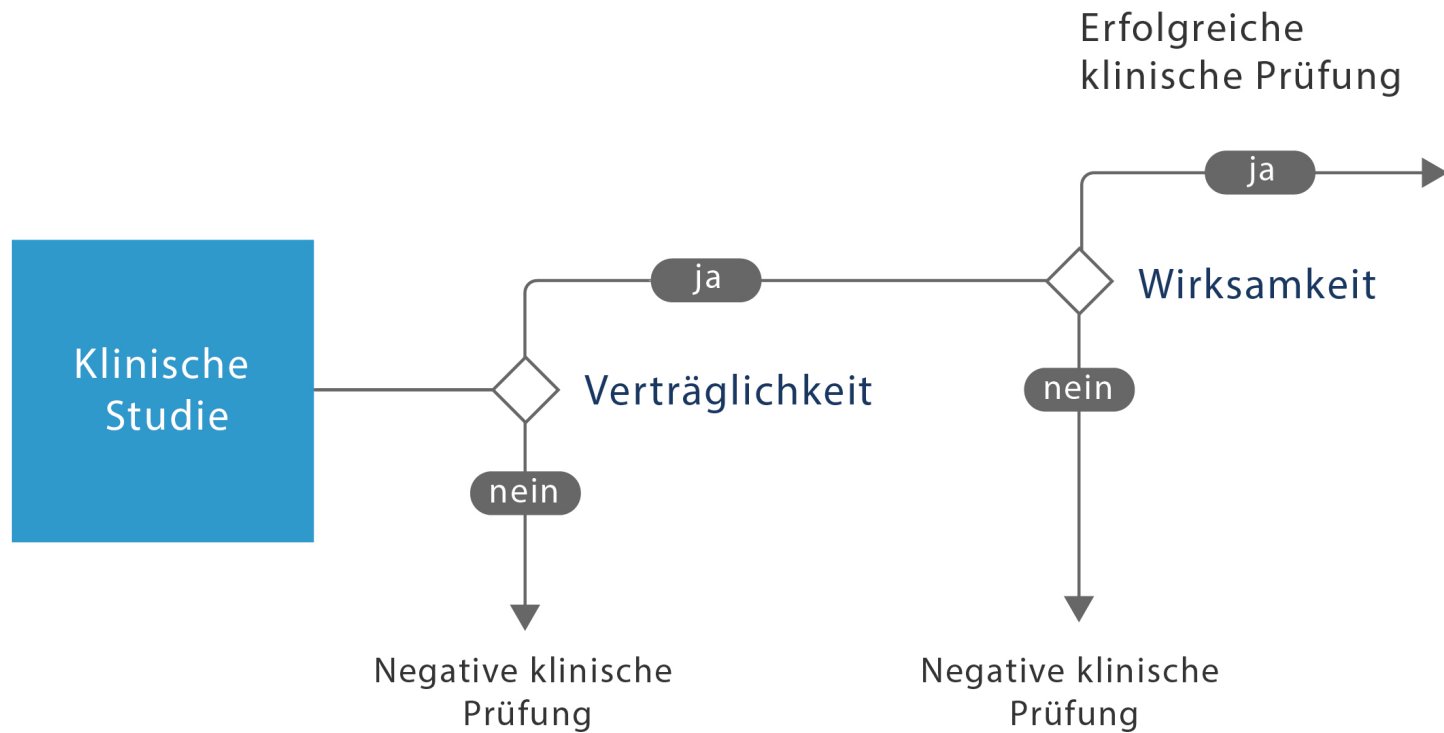
Mutiertes SOD1-Gen

kein SOD1-Protein

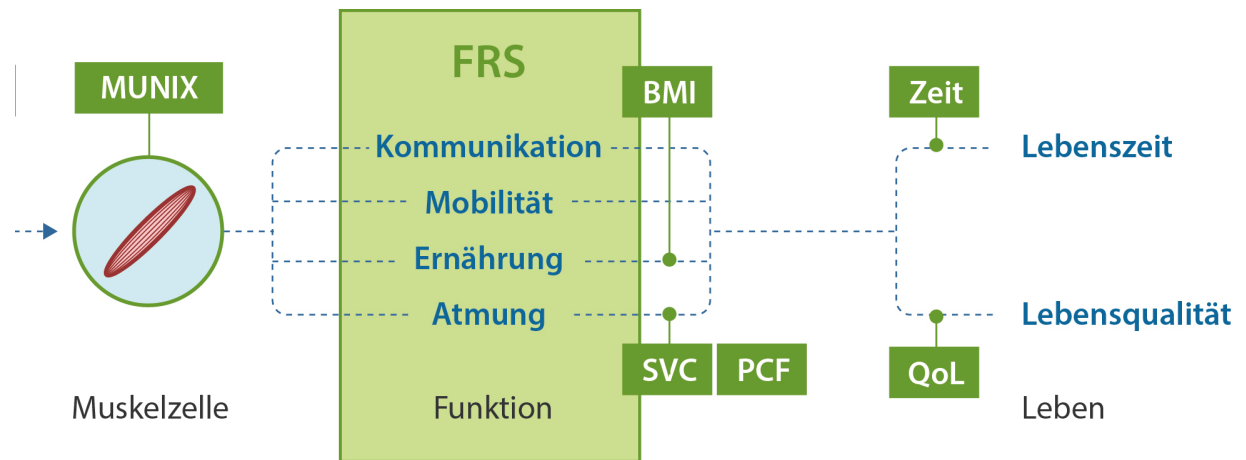
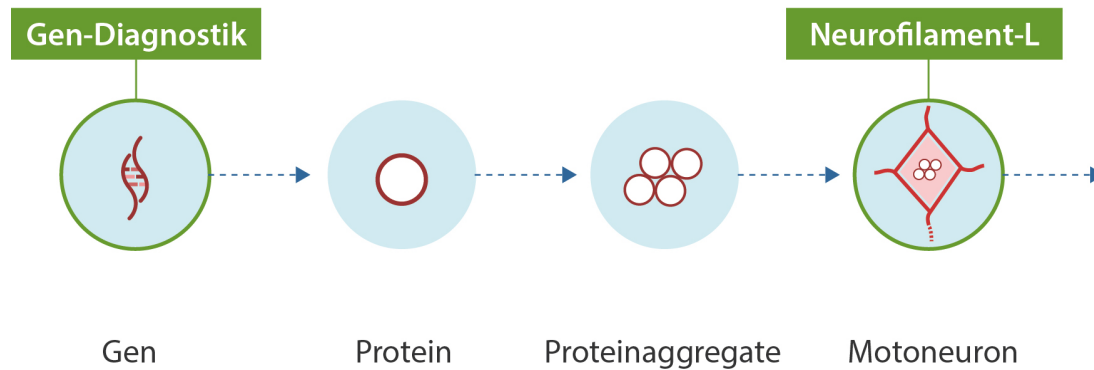


Mutiertes SOD1-Gen

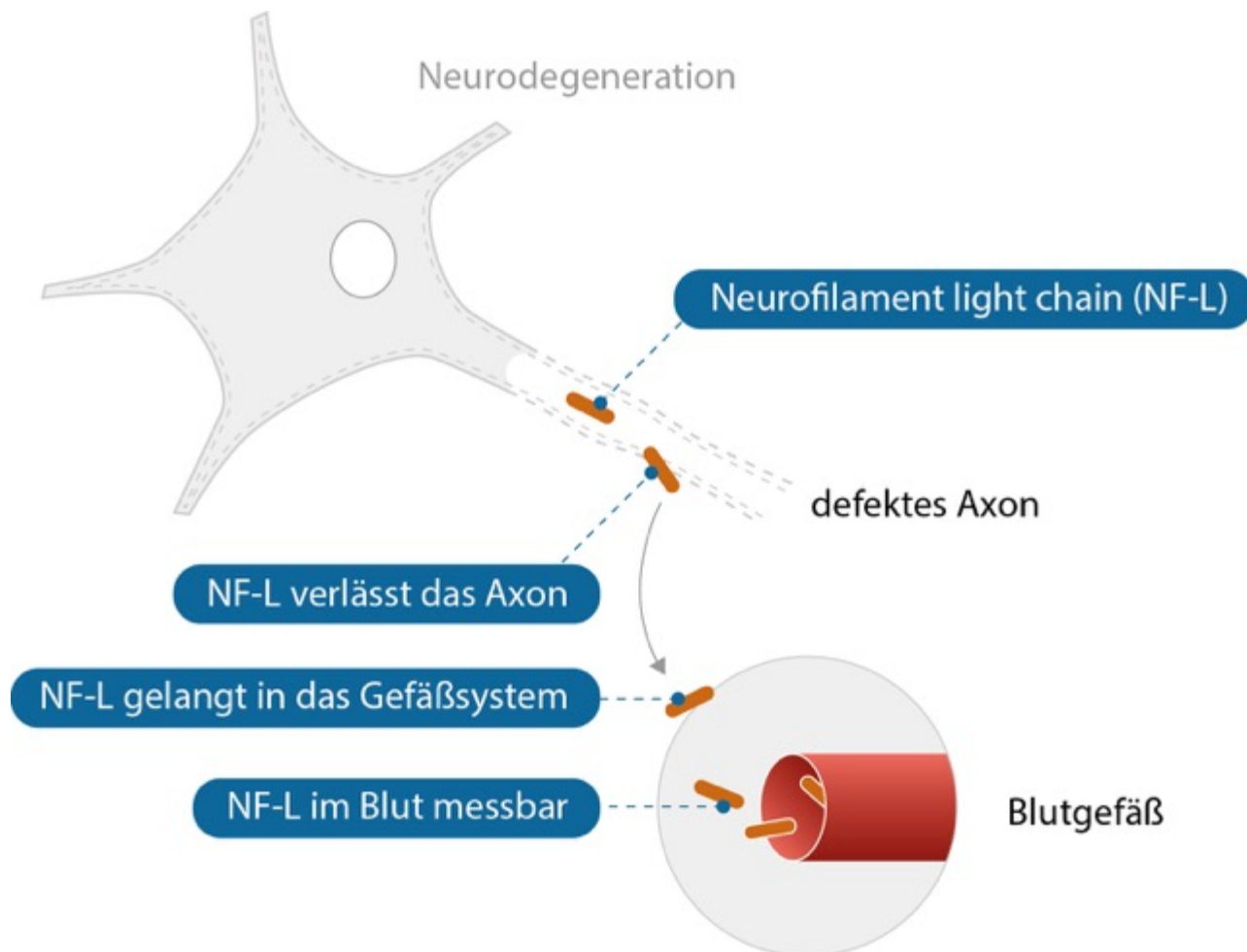
Klinische Studien: Grundprinzip



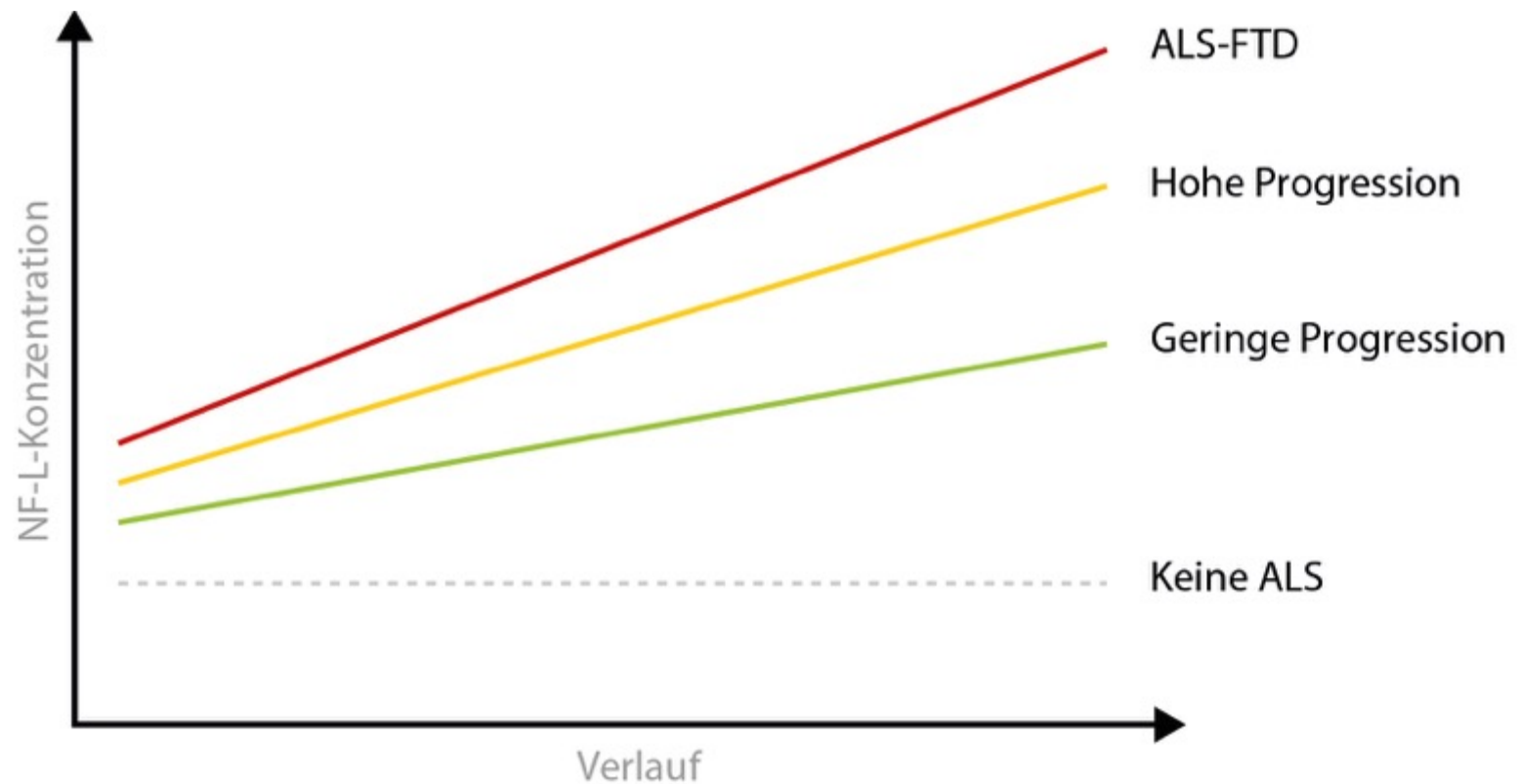
Klinische Studien: untersuchte Parameter



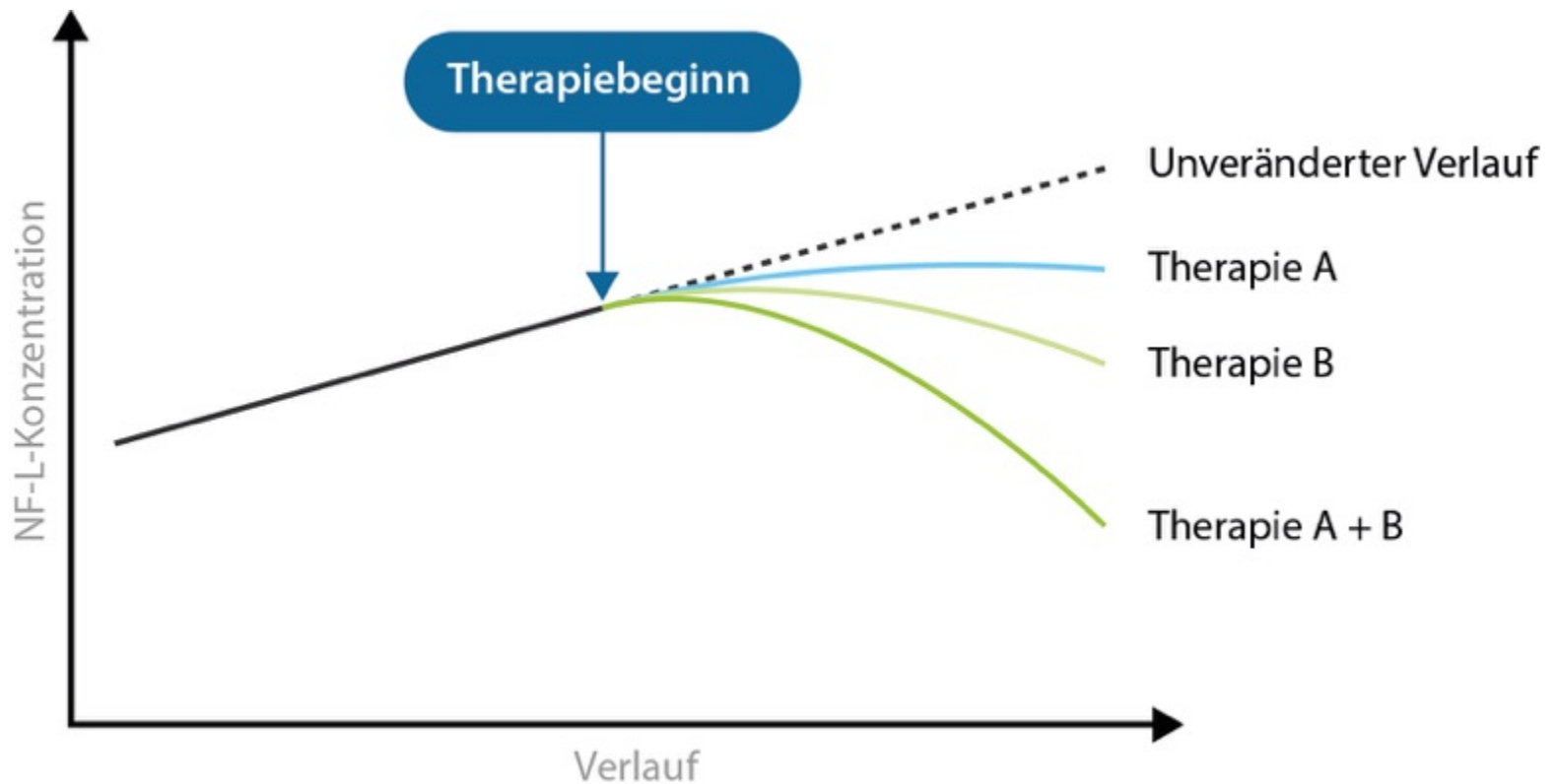
Biomarker – Neurofilament (NF-L)



Biomarker – Neurofilament (NF-L) im Blut durch SIMOA = single molecule analysis



Biomarker – Neurofilament (NF-L) im Blut durch SIMOA = single molecule analysis



Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtvelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

Neue Therapien & Studien – Zusammenfassung

- 2019/2019 werden mehrere klinische Studien mit neuen Ansätzen realisiert: **Levosimendan**, **Reldesemtiv** (jeweils Troponin-A-Aktivatoren) und **Arimoclomol** (Chaperon-Aktivator)
- Zukünftige Studien (Q4-2019) zielen auf genetisch-definierte Ansätze: **Anti-Sense-Oligonukletide gegen SOD1- (und C9orf72)**
- Aktive **Teilnahme an Studien** ist von entscheidender Bedeutung

Unterfinanzierung der spezialisierten Versorgung in Deutschland



1.720 Euro
Behandlungskosten
pro Patient und
Jahr (100%)



1.150 Euro
nicht von den Kranken-
kassen getragene
Kosten (orange) (67%)

Unterfinanzierung der spezialisierten Versorgung in Deutschland



6.250

Patienten ohne
spezialisierte
Versorgung
78 %

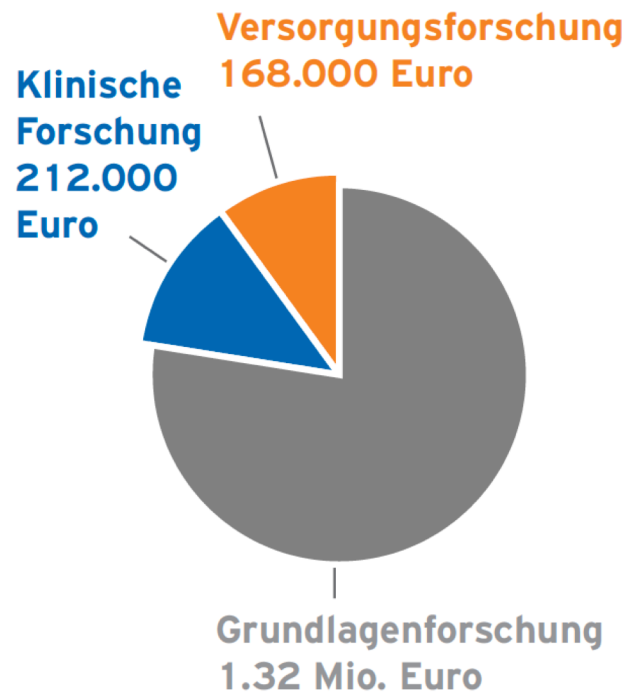
1.750

Patienten erhalten
spezialisierte
Versorgung
22 %

Unterfinanzierung der ALS-Forschung in Deutschland

"ALS is not an incurable disease. It is an under-funded one."

(ALS Therapy Development Institute, Boston, USA)



Forschungsmittel pro Patient und Jahr in Deutschland bei einer anzunehmenden Patientenzahl von 8.000 Patienten.

Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtvelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtvelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

Neurofilament light chain in der ALS Diagnostik

Dr.med. Péter Körtvélyessy,
Klinik für Neurologie, Charité
Dt. Zentrum f. Neurodegenerative
Erkrankungen, Magdeburg

Die PROBLEME

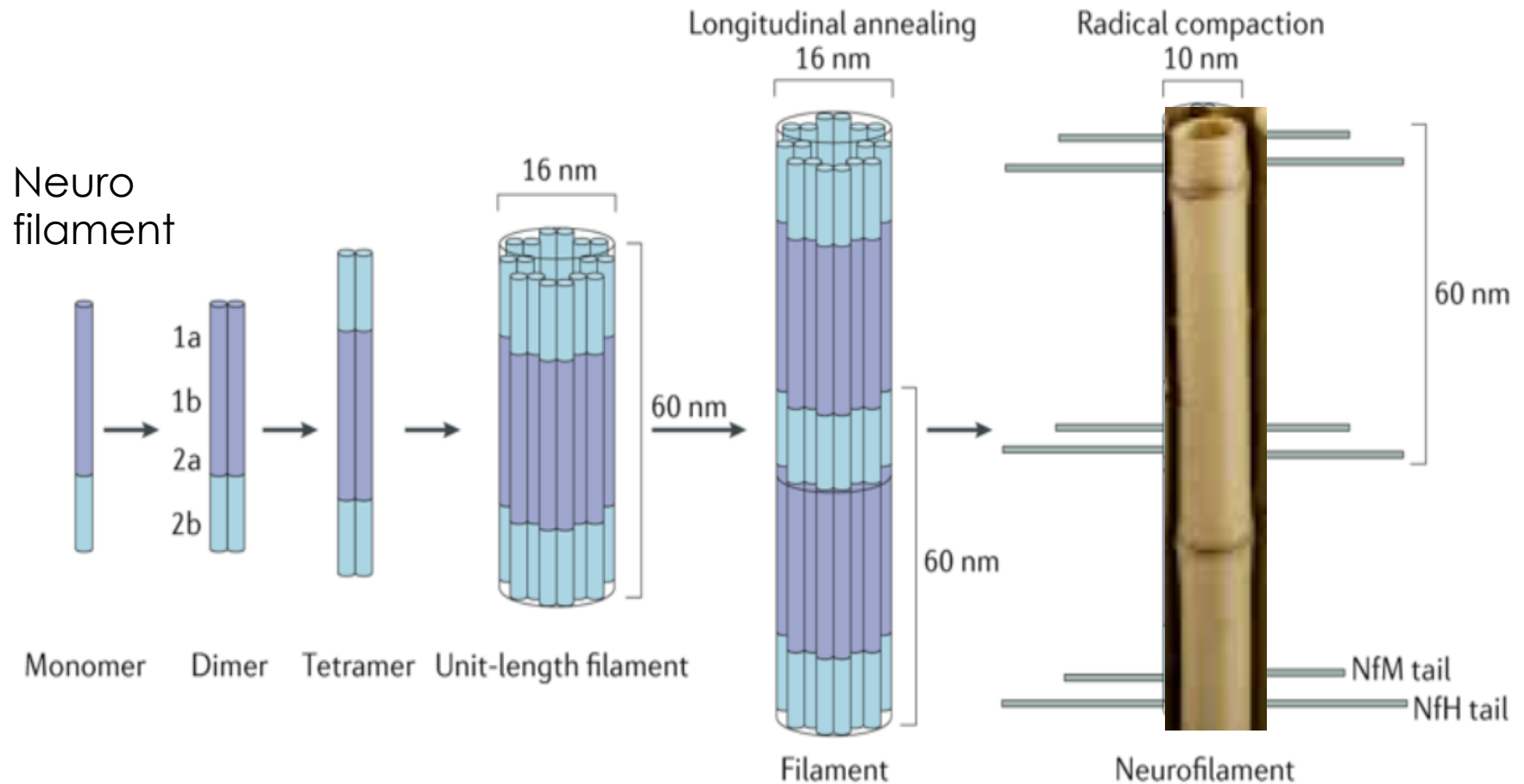
- Die Dauer vom ersten Symptom zur Diagnose ist in Deutschland im Durchschnitt mehrere Monate
- Es gibt keinen Test der die ALS nachweist
- Man kann das Ansprechen auf Therapie (welche?) nur anhand der Verschlechterung und nicht im Blut, Hirnwasser etc. nachweisen

Die PROBLEME/Die Lösung?

Voraussage: Die Bestimmung von **Neurofilament light chain** im Hirnwasser (Liquor) soll ein möglicher Marker für die Erkrankung an einer ALS sein

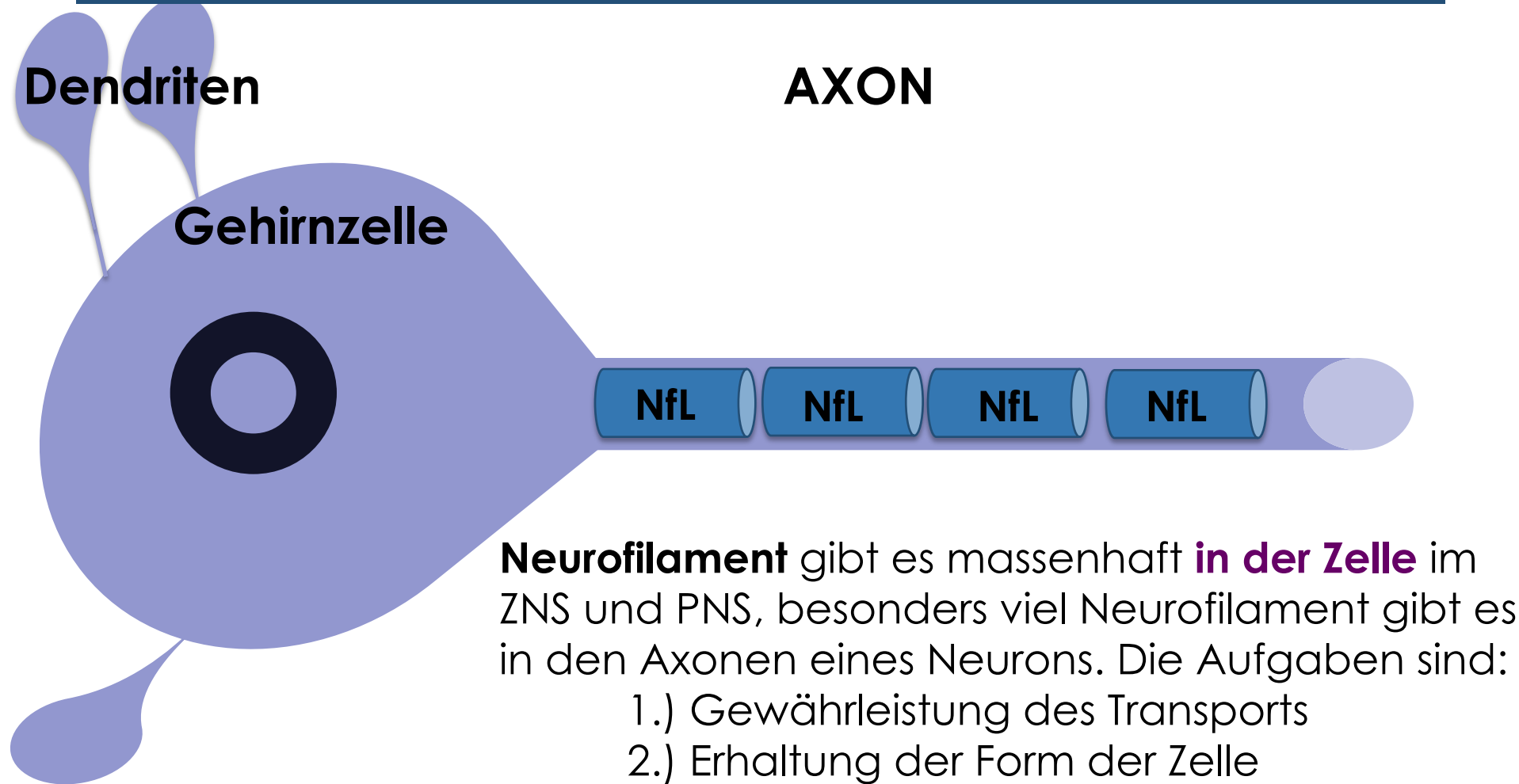
Was ist Neurofilament?

Was ist Neurofilament?

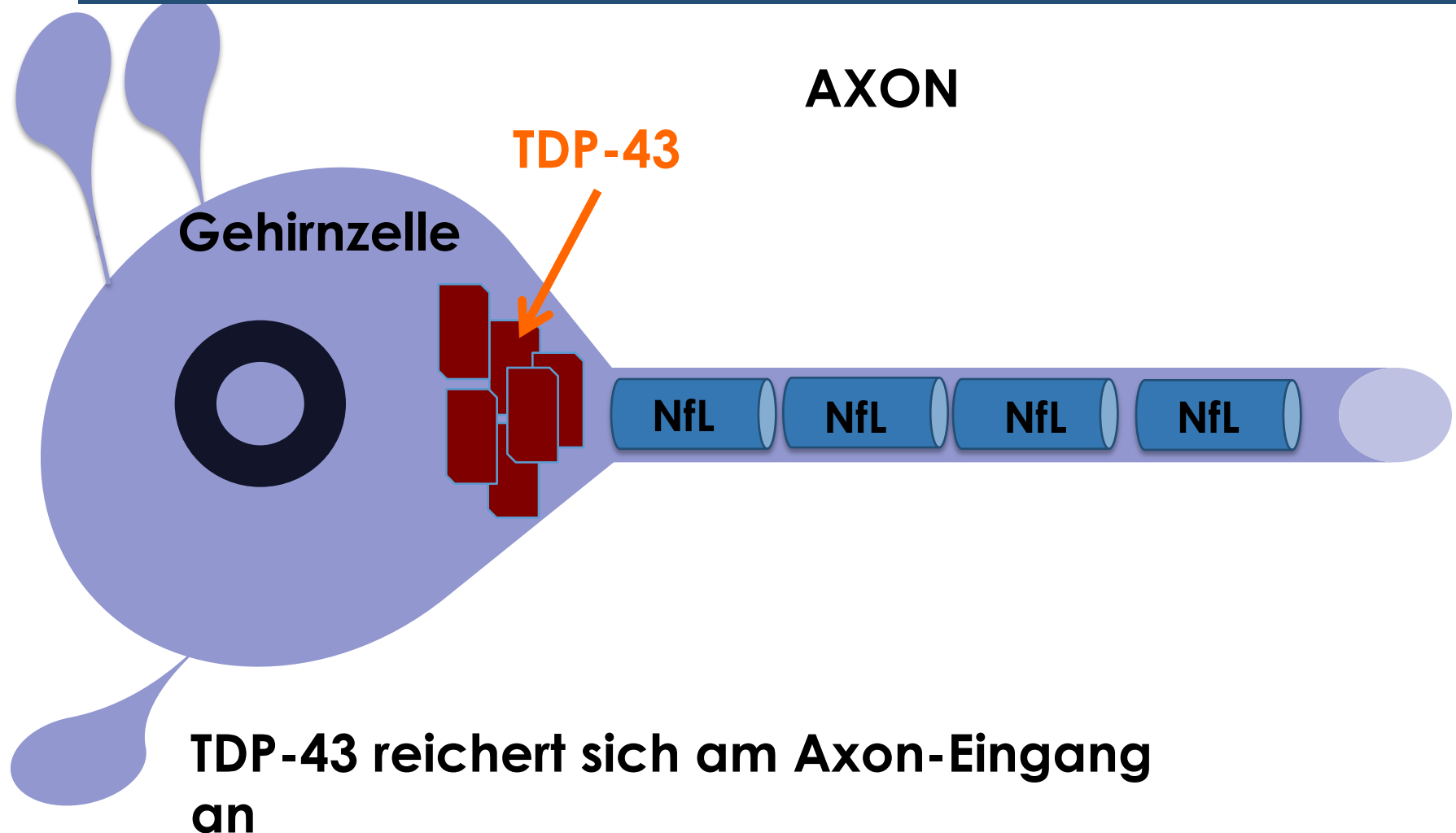


Im ZNS werden diese von **Alpha-Internexin** zusammengehalten und im PNS von **Peripherin**

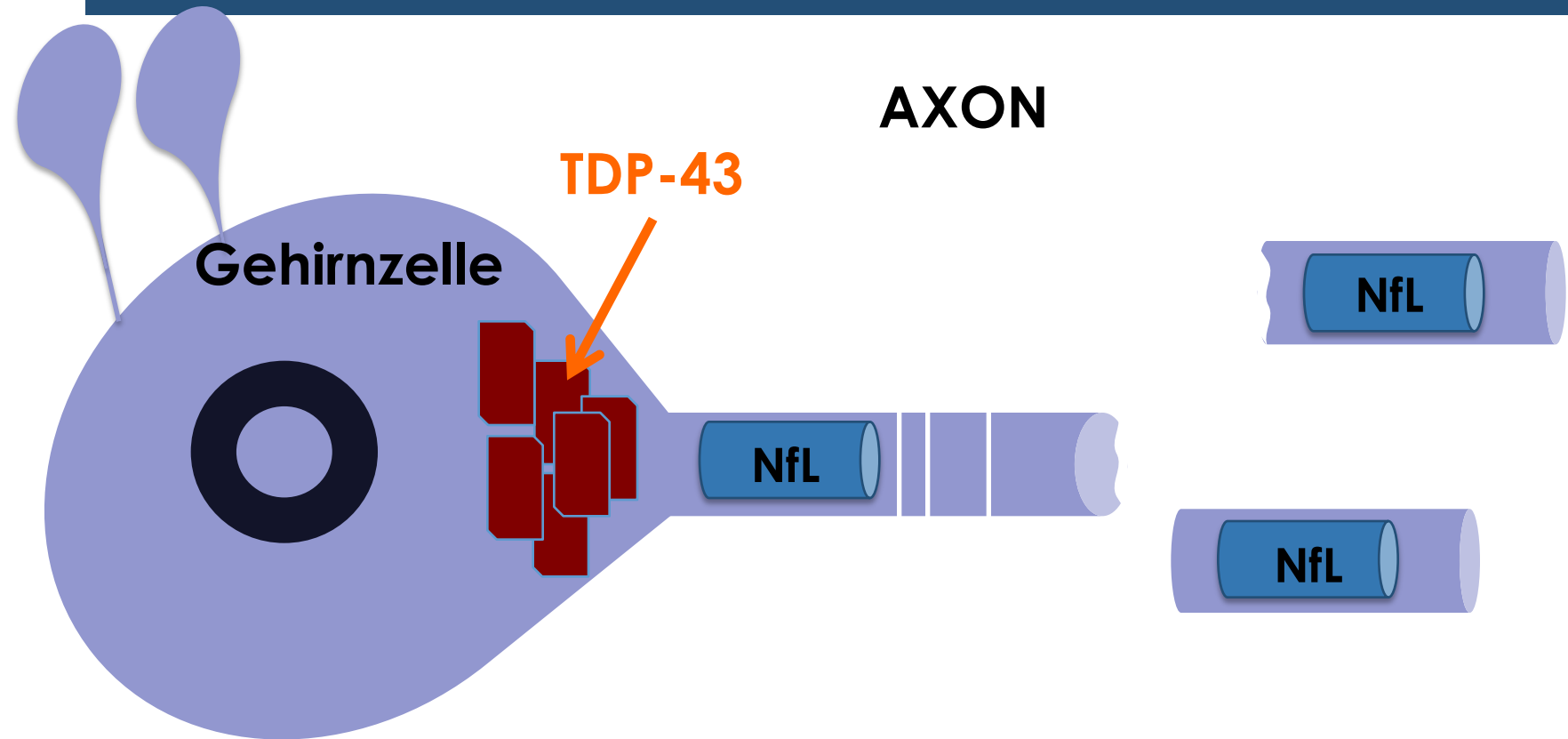
Was passiert bei der ALS



Was passiert bei der ALS



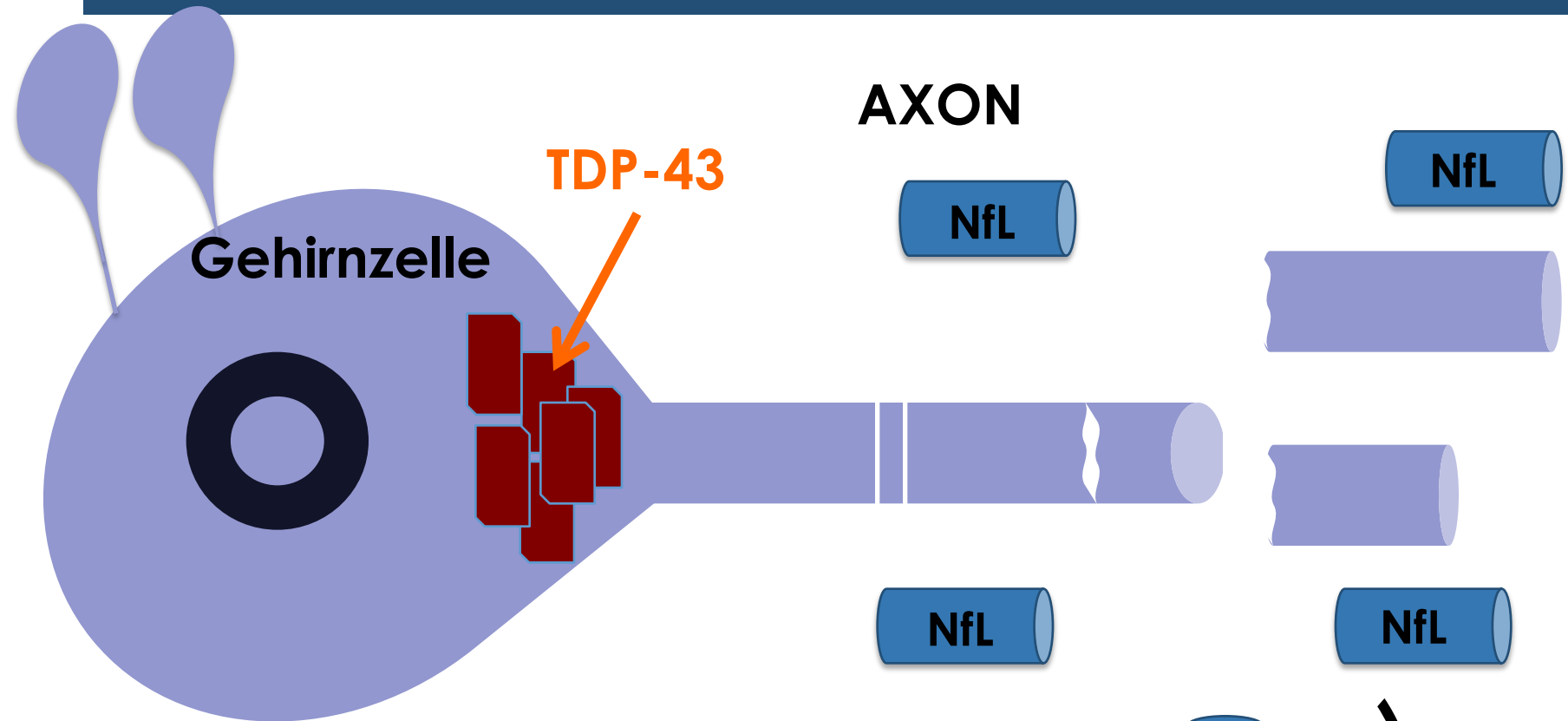
Was passiert bei der ALS



TDP43 reichert sich am Axon-Eingang an

➤ **Das Axon zerfällt**

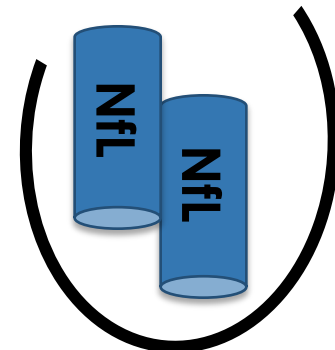
Was passiert bei der ALS



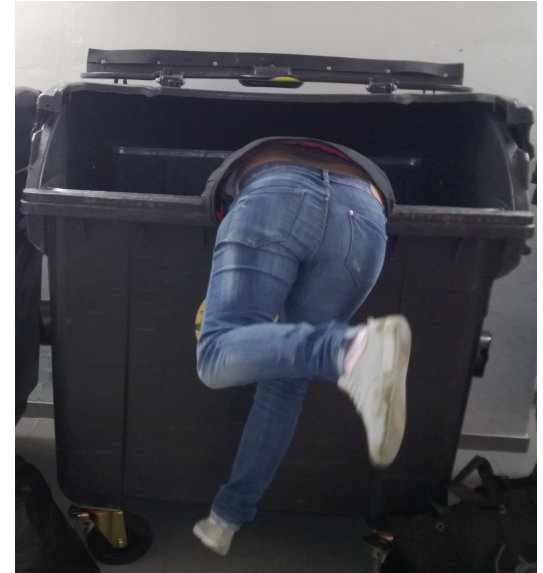
TDP43 reichert sich am Axon-Eingang an

➤ **Das Axon zerfällt**

➤ **Neurofilament wird frei**

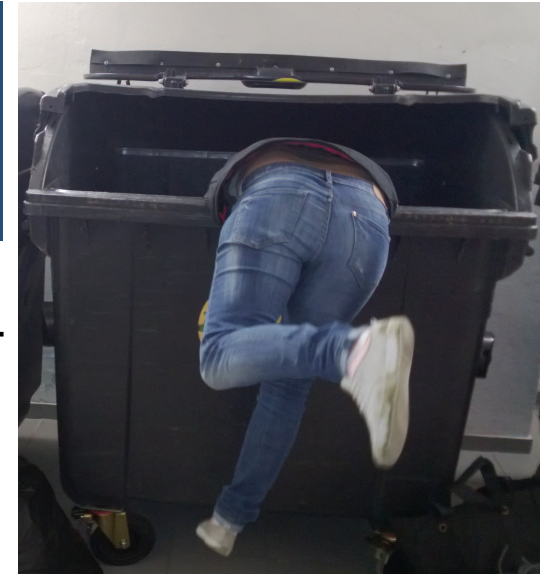


ALS Diagnostik neu



ALS Diagnostik neu

- Nachweis von Neurofilament light chain im Liquor!
- Es gab bis 2012 keine klaren Werte mit selbstgebauten ELISA für Nf
- Dann in 2012 erste Arbeit mit Umandiagnostic® ELISA. Hier zeigten sich deutlich erhöhte Werte (>1981 pg/ml) bei allerdings nur 37 Patienten

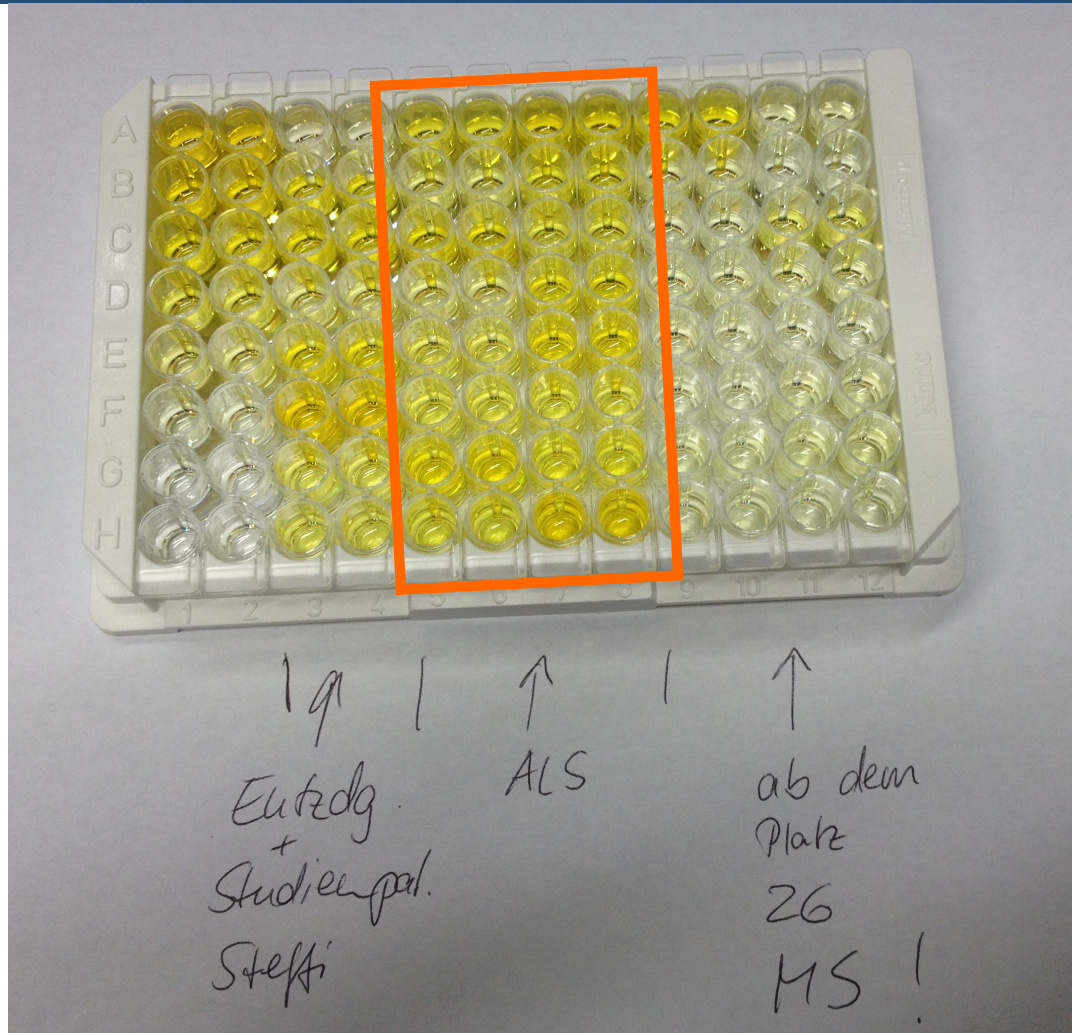


Nachweis von NFL

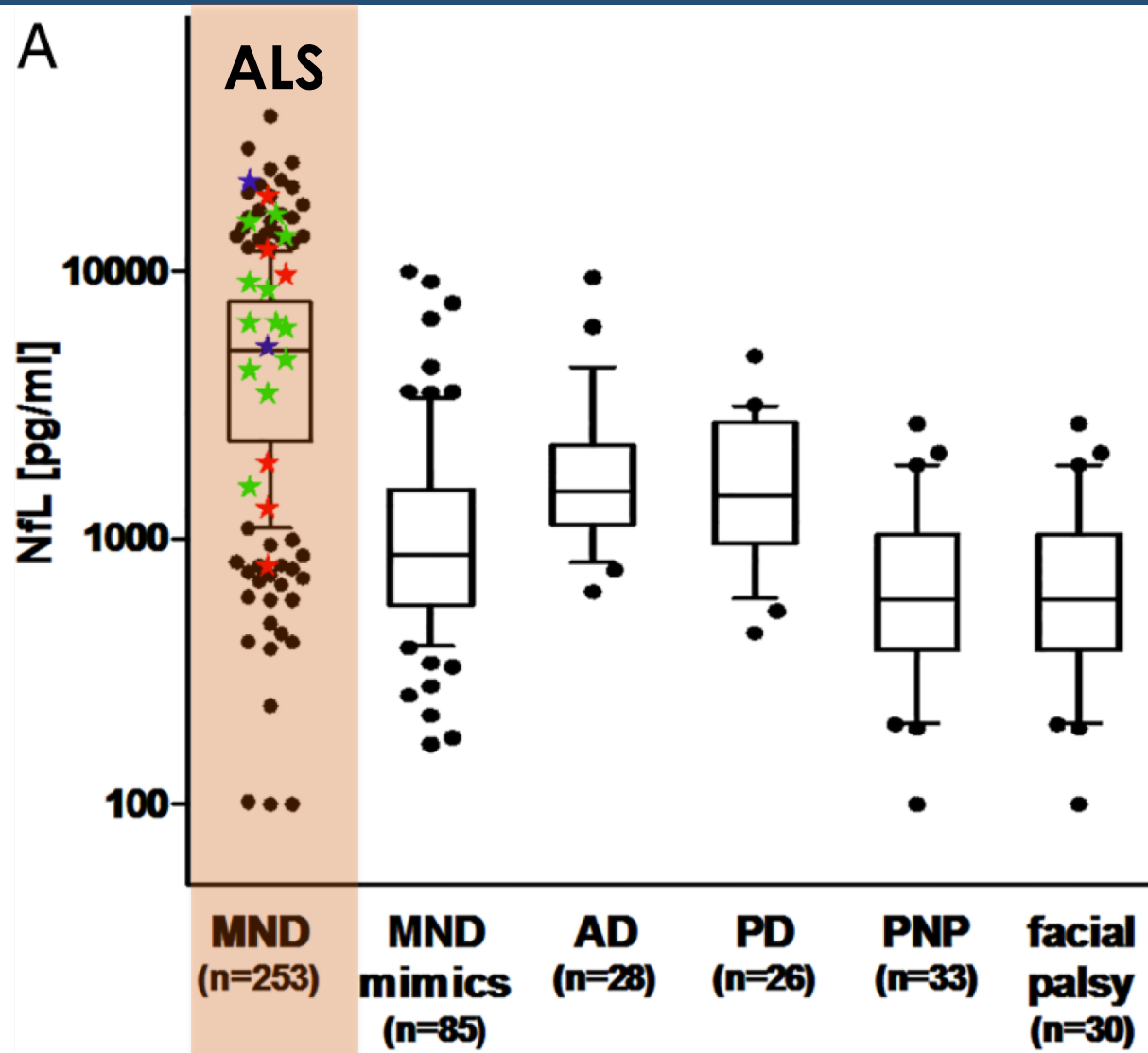
Der Nachweis erfolgt Routine mäßig aus dem Liquor.

Der ELISA kommt von Umandiagnostics® mit diesem sind fast alle NFL Werte in den einschlägigen Artikeln gemessen worden.

Je gelber, je höher der Wert. Das „Maß“ an gelber Farbe wird gemessen.

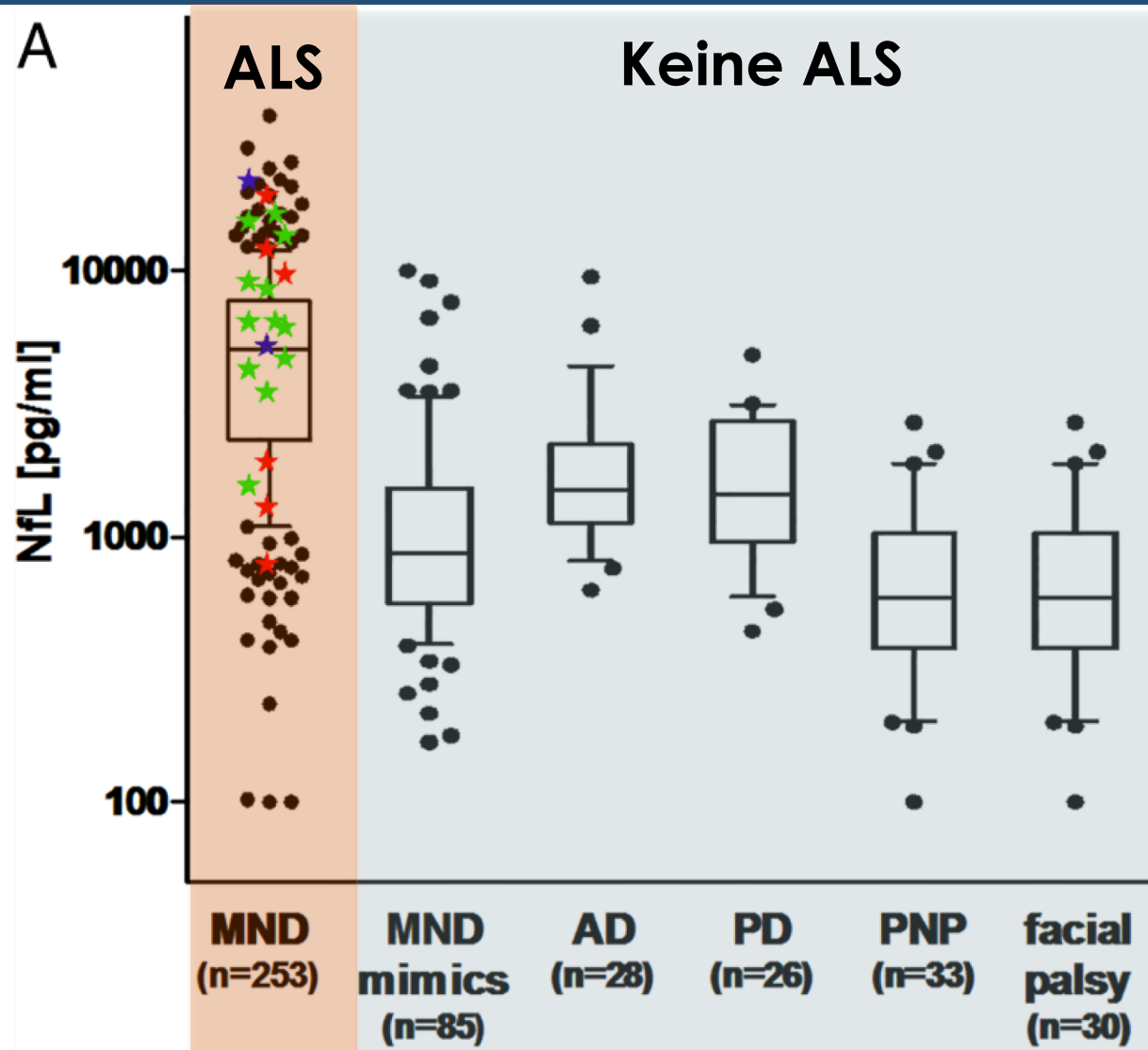


ALS und Neurofilament



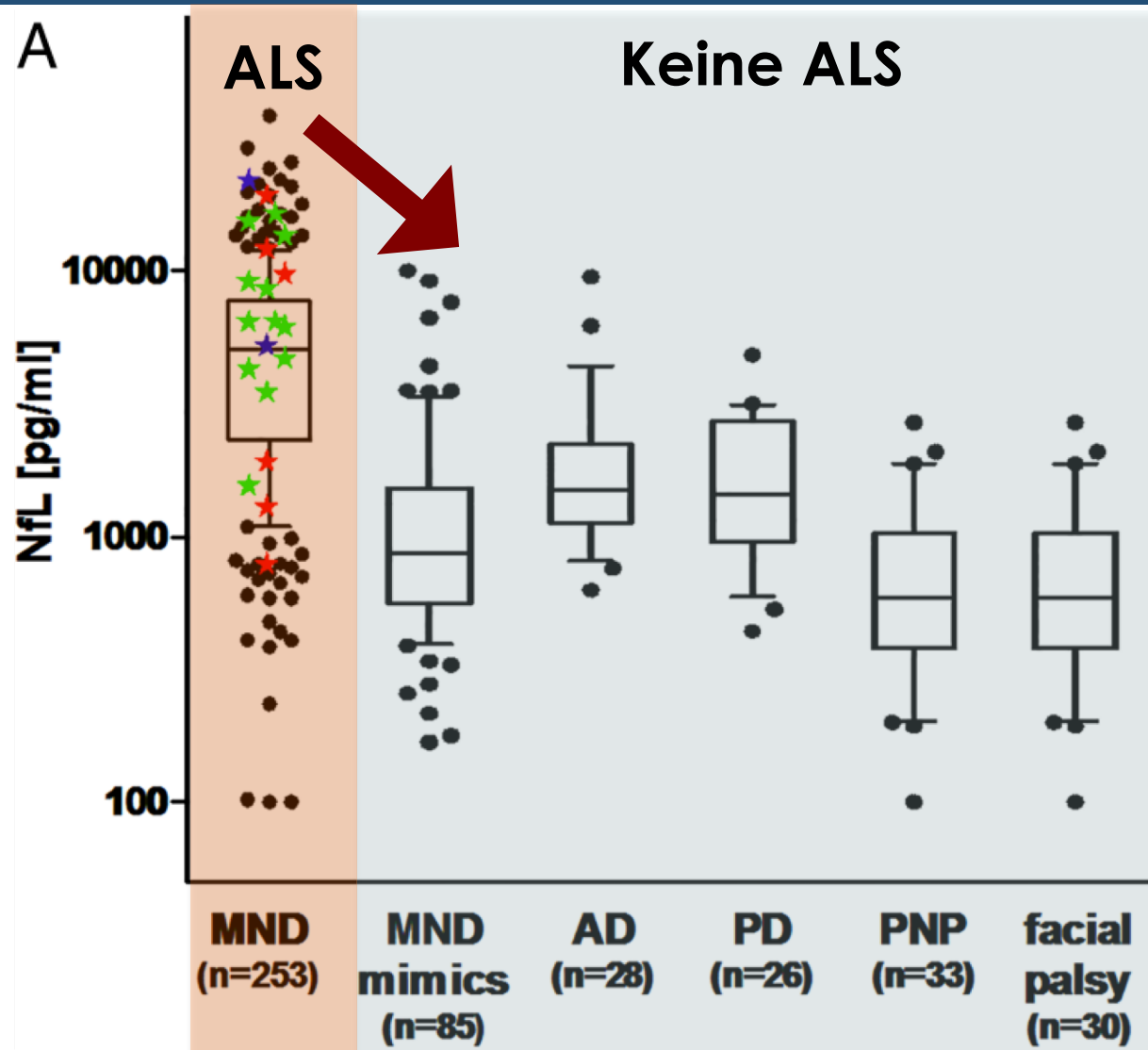
Steinacker et al. 2016

ALS und Neurofilament



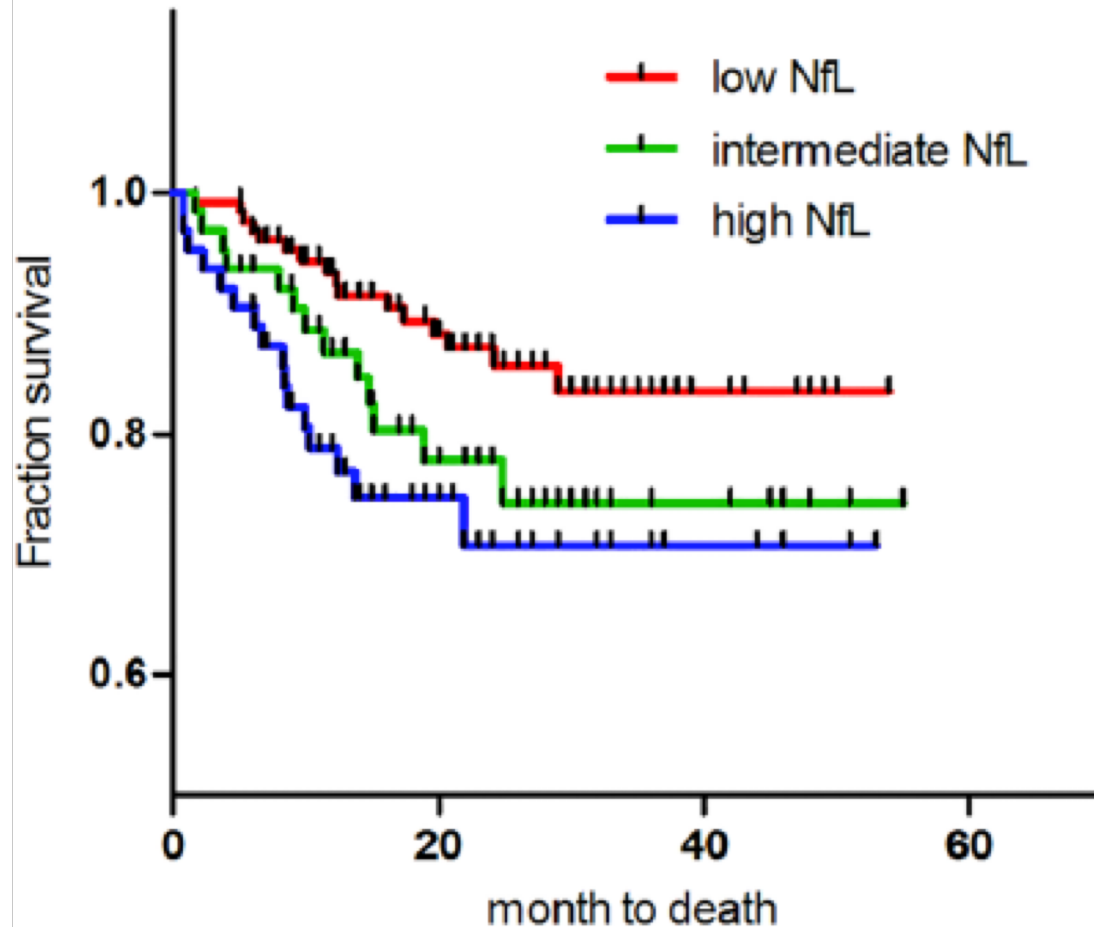
Steinacker et al. 2016

ALS und Neurofilament



Steinacker et al. 2016

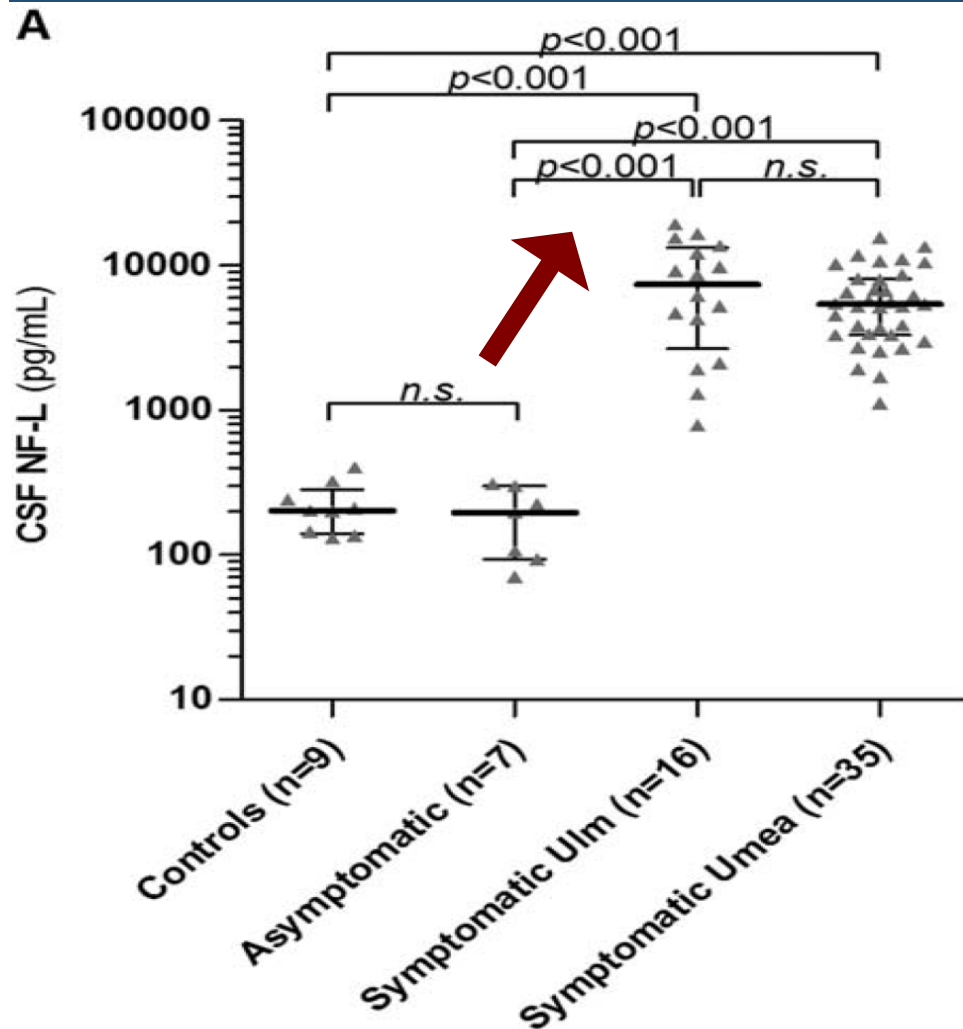
ALS und Neurofilament



Merke:
Je höher der
Neurofilament
light chain Wert
im Liquor, desto
schlechter die
Prognose

Steinacker et al. 2016, JNNP

ALS und Neurofilament



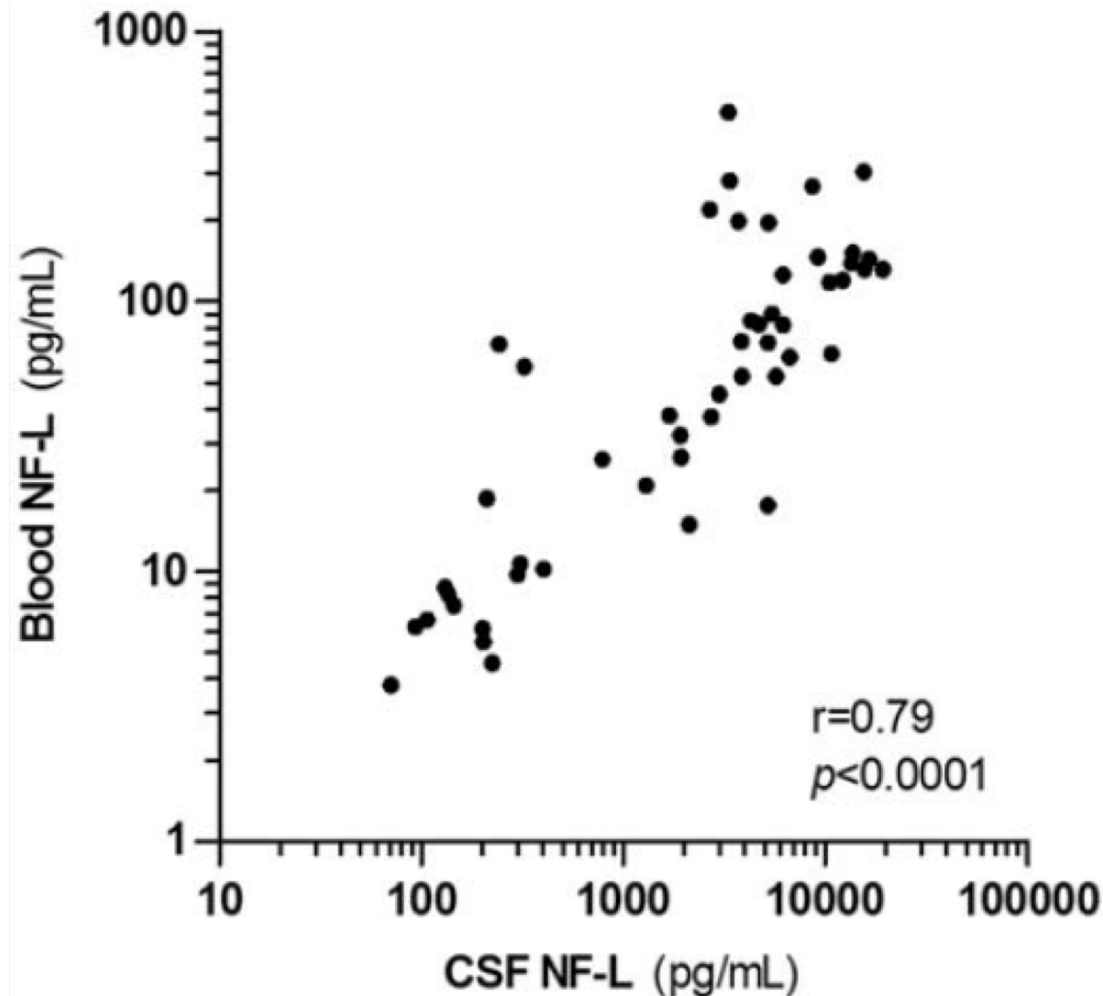
NfL wird erst dann pathologisch hoch bei Genmutation trägern, wenn die ALS auch ausbricht. Bis dahin bleibt der Wert normal!

Wann NfL bestimmen?

- Bei jedem unklaren Fall, kann NfL die Diagnose erhärten oder verwerfen
- Bei Genträgern
- In Zukunft: um den Therapieeffekt zu sehen?

Serum NfL und Liquor -NfL

Serum- NfL
und
CSF-NfL
korrelieren
direkt
miteinander



Weydt et al.,
2016

Serum NfL und Liquor -NfL

- Die Bestimmung von Neurofilament light chain im Serum ist technisch möglich aber sehr teuer

Serum NfL und Liquor -NfL

- Die Bestimmung von Neurofilament light chain im Serum ist technisch möglich aber sehr teuer
- Sie wird wahrscheinlich über kurz oder lang die Bestimmung im Liquor ablösen

Serum NfL und Liquor -NfL

- Die Bestimmung von Neurofilament light chain im Serum ist technisch möglich aber sehr
- Sie wird wahrscheinlich über kurz oder lang die Bestimmung im Liquor ablösen
- Das Ansprechen auf Therapie kann man vielleicht mit Serum-NfL überprüfen

Die Zukunft:

- Durch die Bestimmung einer Vielzahl von Proteine kann eine genaue **Einordnung** der Krankheit, der **Krankheitsphase** und des Ansprechens der **Therapie** erfolgen



Zusammenfassung

Zusammenfassung

- **NfL im Hirnwasser ist bei einer Erkrankung mit TDP-43, also z.B. eine ALS, deutlich erhöht**
- Die Höhe der NfL-Werte korreliert mit der Krankheitsdauer
- Bei ALS-ähnlichen Erkrankungen ist es deutlich niedriger (Spinalkanalstenose, nicht-entzündliche Polyneuropathie)

Zusammenfassung

- NfL im Hirnwasser ist bei einer Erkrankung mit TDP-43, also z.B. eine ALS, deutlich erhöht
- **Die Höhe der NfL-Werte korreliert mit der Krankheitsdauer**
- Bei ALS-ähnlichen Erkrankungen ist es deutlich niedriger (Spinalkanalstenose, nicht-entzündliche Polyneuropathie)

Zusammenfassung

- NfL im Hirnwasser ist bei einer Erkrankung mit TDP-43, also z.B. eine ALS, deutlich erhöht
- Die Höhe der NfL-Werte korreliert mit der Krankheitsdauer
- **Bei ALS-ähnlichen Erkrankungen ist es deutlich niedriger (Spinalkanalstenose, nicht-entzündliche Polyneuropathie)**

Danke an

- Jeanette Witzke und Kerstin Kaiser aus dem Liquorlabor in Magdeburg
- Christian Meisel und Nadine Unterwalder von Labor Berlin
- Thomas Meyer und Christopher Secker bei der Etablierung von NfL in Berlin

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit

demenz@charite.de

Peter.koertvelyessy@dzne.de

Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtvelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

Teilnahme an Forschung von „zu Hause“

ALSFRS
(Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale)

Anzeigeoptionen

Welche Daten sollen angezeigt werden?

Summe der Bewertungen

1. Sprache 2. Sprachfluss 3. Schlucken 4. Handschrift 5a. Essen schneiden und Besteck handhaben
5b. Ernährungssonde und Utensilien handhaben 6. Ankleiden und Körperpflege 7. Umdrehen im Bett und Richten der Bettdecke 8. Gehen
9. Treppensteigen 10. Luftnot 11. Luftnot im Liegen 12. Atemhilfen

Anwenden

1. Sprache
Bitte wählen Sie eine der folgenden Antworten:

☐ (4) Normaler Sprachfluss
Keine Veränderung

☐ (3) Wahrnehmbare Sprechstörungen
Ihr Sprechen ist wahrnehmbar verändert.

☐ (2) Verständlich bei Wiederholung
Es bedarf sprachlicher Wiederholungen, da Mitmenschen Sie nicht verstehen.

☐ (1) Sprache kombiniert mit nicht-verbaler Kommunikation
Sie verwenden zusätzlich zur Sprache nicht-verbale Kommunikation.

☐ (0) Verlust der verständlichen Sprache
Sie sind auf nicht-verbale Kommunikation angewiesen.

2. Speichelfluss
Bitte wählen Sie eine der folgenden Antworten:

☐ (4) Normal
Kein vermehrter Speichel im Mund

☐ (3) Geringfügiger Speichelfluss, aber eindeutig mit vermehrter Speichel im Mund, Sie fühlen sich dadurch abgelenkt.

☐ (2) Mäßiger vermehrter Speichel im Mund; geringerer Speichelfluss aus dem Mund mit Verwendung eines Taschentuchs.

☐ (1) Deutlicher vermehrter Speichel im Mund; teilweiser Speichelfluss aus dem Mund mit Verwendung eines Taschentuchs.

☐ (0) Deutlicher Speichelfluss; Taschentuch ständig im Mund. Aufgrund des deutlichen Speichelflusses benötigen Sie im Alltag Hilfe.

 Speichelfluss bezieht sich auf den wässrigen Speichel und nicht auf den zähen Speichel.

Patienten nutzen online ALSFRS-Fragebogen intensiv – bereits 1.000 Scores erfasst



ALS-FRS

Die Patienten-Selbstbewertungsskala

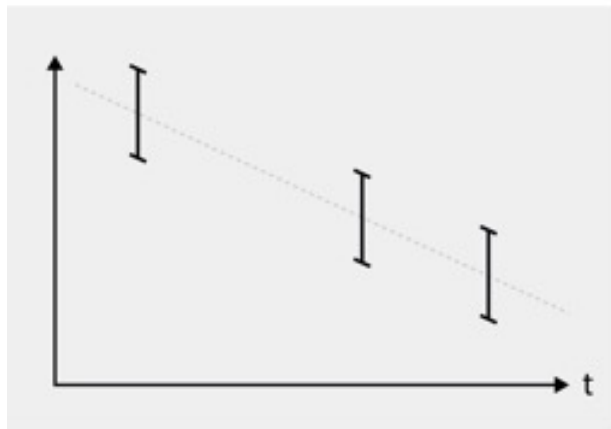
Online-Fragebogen zur Einschätzung des Krankheitsfortschritts bei der ALS



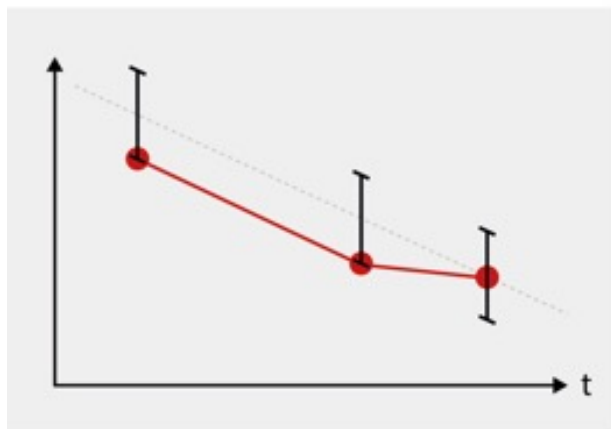
ner.de

Teilnahme an Forschung von „zu Hause“

ALS-FRS bei Visiten



ALS-FRS bei Visiten

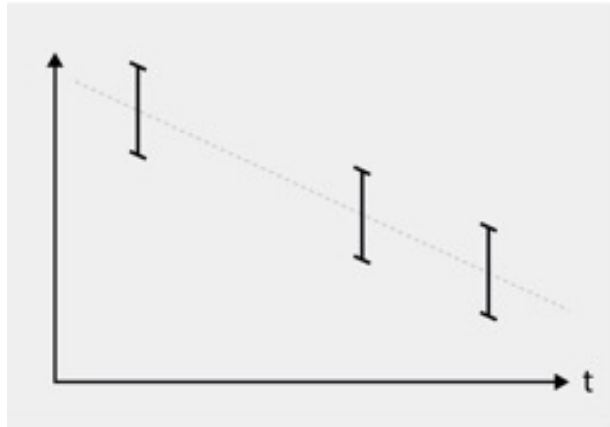


Falsch positiv

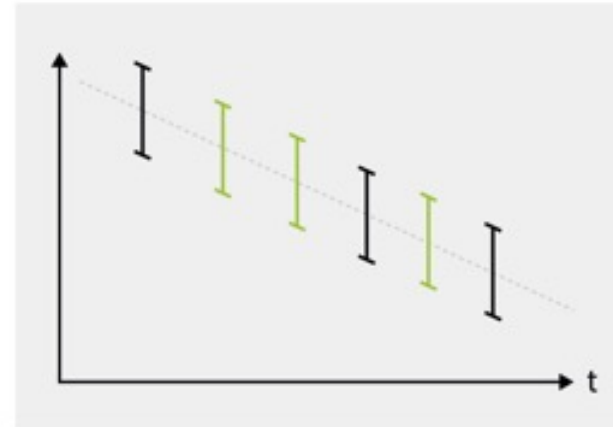
	4	3	2	1	0
Sprechen	☐	☐	☐	☒	☐
Speichelfluss	☐	☐	☒	☐	☐
Schlucken	☐	☐	☒	☐	☐
Schreiben	☐	☐	☒	☐	☐
Hantieren	☐	☐	☐	☐	☒
Ankleiden	☐	☐	☐	☐	☐
Umdrehen	☐	☐	☐	☒	☐
Gehen	☐	☐	☒	☐	☐
Treppensteigen	☐	☐	☐	☐	☒
Dyspnoe	☐	☒	☐	☐	☐
Orthopnoe	☐	☒	☐	☐	☐
Beatmung	☐	☒	☐	☐	☐

Teilnahme an Forschung von „zu Hause“

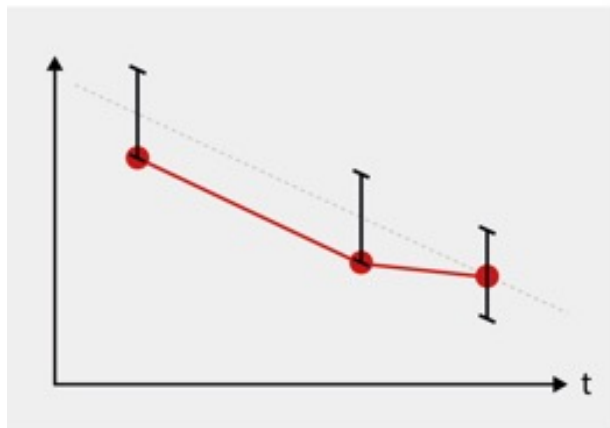
ALS-FRS bei Visiten



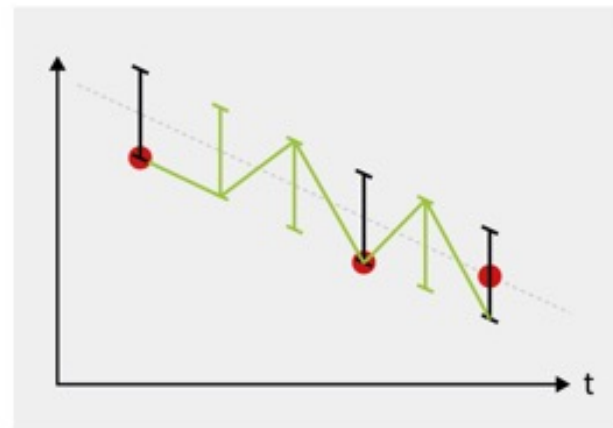
ALS-FRS bei Visiten und „Online-Rating“



ALS-FRS bei Visiten



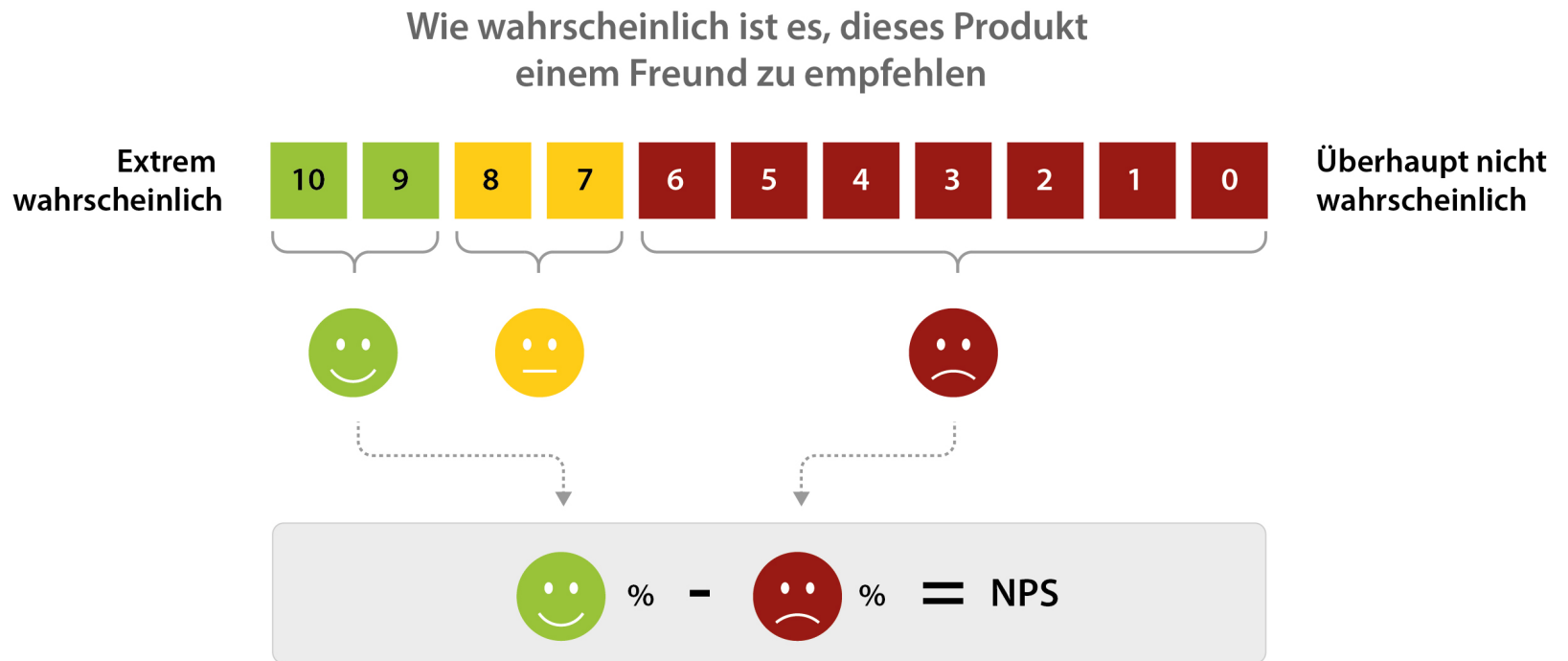
ALS-FRS bei Visiten und „Online-Rating“



Falsch positiv

Falsch positiv wird korrigiert

Patientenbewertungen („patient reported outcomes“)



Patientenbewertungen („patient reported outcomes“)

Hier: Bewertung von Krankenkassen

Frage

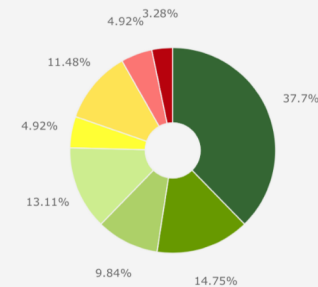
Sie sind gesetzlich versichertes Mitglied der AOK Nordost. Wir möchten Sie bitten uns mitzuteilen, wie wahrscheinlich es ist, dass Sie die AOK Nordost einem Freund (m/w) oder Kollegen (m/w) weiterempfehlen würden.

Meine Empfehlung auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten:

0 = Eine Empfehlung ist absolut unwahrscheinlich, 10 = Eine Empfehlung ist höchst wahrscheinlich

Antwortmöglichkeiten und Anzahl der Antworten

Antwort	Anzahl	Prozent
10	23	37.7%



Frage

Sie sind gesetzlich versichertes Mitglied der TK-Techniker Krankenkasse. Wir möchten Sie bitten uns mitzuteilen, wie wahrscheinlich es ist, dass Sie die TK-Techniker Krankenkasse einem Freund (m/w) oder Kollegen (m/w) weiterempfehlen würden.

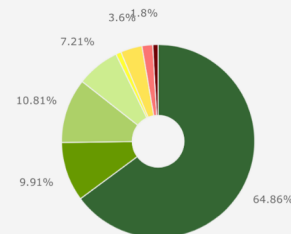
Meine Empfehlung auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten:

0 = Eine Empfehlung ist absolut unwahrscheinlich, 10 = Eine Empfehlung ist höchst wahrscheinlich

Antwortmöglichkeiten und Anzahl der Antworten

Antwort	Anzahl	Prozent
10	72	64.86%
9	11	9.91%
8	12	10.81%
7	8	7.21%
6	1	0.9%
5	4	3.6%
4	0	0%
3	2	1.8%
2	0	0%
1	0	0%
0	1	0.9%
Gesamt	111	

10 = höchst wahrscheinlich
0 = absolut unwahrscheinlich



Patientenbewertungen („patient reported outcomes“)

Hier: Bewertung von Physiotherapie

JMIR REHABILITATION AND ASSISTIVE TECHNOLOGIES

Meyer et al

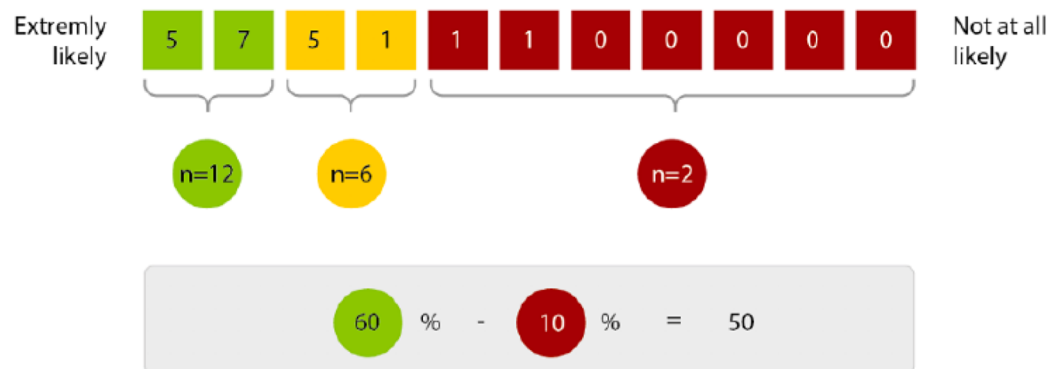
Original Paper

Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study

Robert Meyer¹, MD; Susanne Spittel^{1,2}, MSc; Laura Steinfurth¹, MD; Andreas Funke¹, MD; Dagmar Kettemann¹, MD, Dr Med; Christoph Münch², MD, Dr Med; Thomas Meyer^{1,2}, MD, Dr Med; André Maier¹, MD, Dr Med

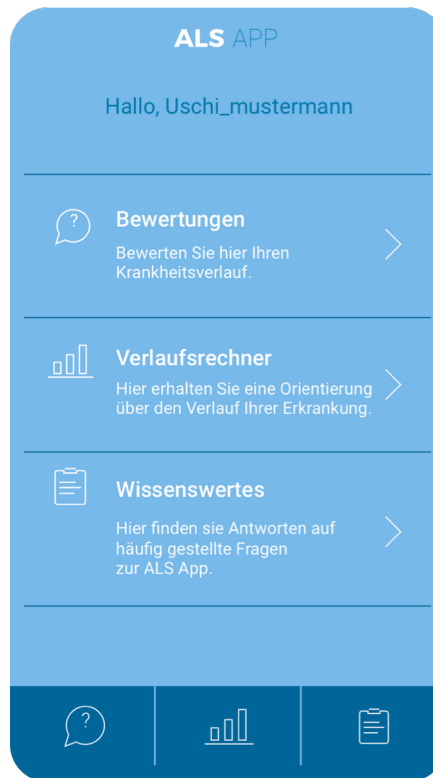
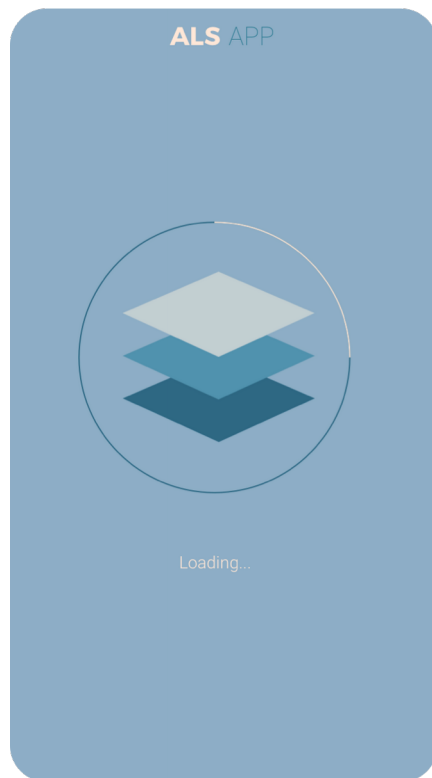
¹Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany



JMIR Rehabil Assist Technol. 2018 Nov 12;5(2):e10099. doi: 10.2196/10099.

Patientenbewertungen („patient reported outcomes“) – die ALS App



Versorgungsinnovation: Hustenassistentz



Versorgungsinnovation: Bewegungstrainer



Versorgungsinnovation: Robotik

“Until there is a medical cure for ALS, technology will be that cure.”

Steve Gleason, www.teamgleason.org



Programm – Vormittag

9:30 Uhr **Neues aus Forschung und Entwicklung bei der ALS**
(Prof. Dr. Thomas Meyer)

10:30 Uhr **Würdigung der Förderer der ALS-Ambulanz**

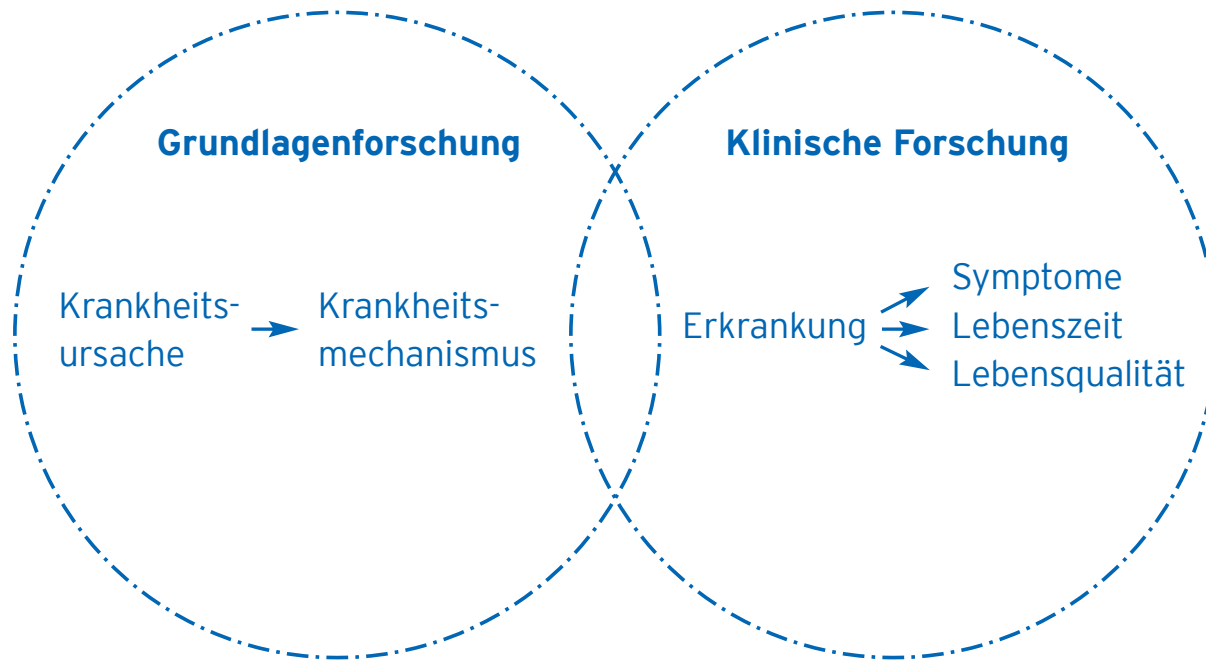
10:45 Uhr Kaffepause

11:15 Uhr **Neurofilament – ein neuer biologischer Marker bei der ALS**
(Dr. Péter Körtevelyessy)

11:30 Uhr **Studien und Behandlungsinnovationen an der Charité**
(Prof. Dr. Thomas Meyer, Dr. André Maier, Dr. Dagmar Kettemann, Susanne Spittel M.Sc., Prof. Dr. Christoph Münch)

12:15 Uhr **Forscherinterview: Wo stehen wir in der Erforschung und Behandlung der ALS?**
(Dr. Christopher Secker, Dr. André Maier, Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)

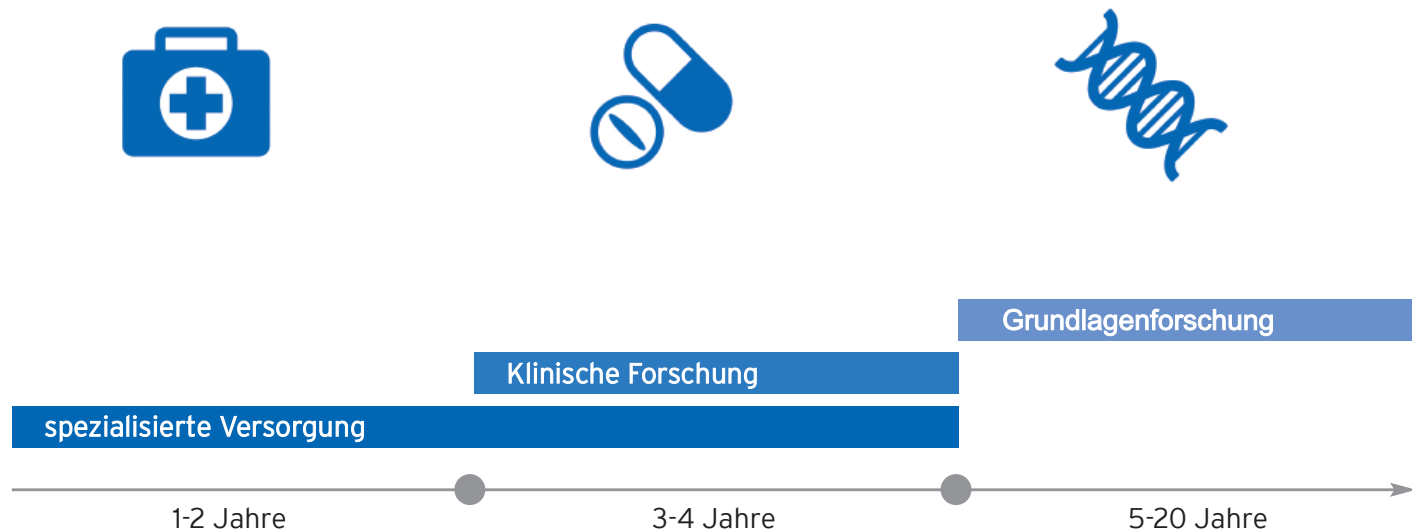
Grundlagenforschung & klinische Forschung



Grundprinzip der ALS-Forschung

Zielstellung der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung

ALS-Forschung: Erwartungshorizont



Förderung & Dank

Initiative „Hilfe für Menschen mit ALS“

Bremer ALS-Stiftung

Dr. Angelika von Hagen-Fonds für ALS-Therapieforschung

Private Unterstützerinnen & Förderer

BMBF-Verbundprojekt ROBINA

BMBF-Verbundprojekt SmartHealthNet

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Programm – Nachmittag

12:45 Uhr Mittagspause

13:30 Uhr	Workshop 1 Atemhilfen, Hustenassistentz und Ernährungs- unterstützung (Moderation: Birgit Koch)	Workshop 2 pflegerische Unterstützung bei der ALS (Moderation: Prof. Dr. Thomas Meyer)	Workshop 3 Kommunika- tions- und Mobilitätshilfen (Moderation: Dr. André Maier)
------------------	--	---	--

14:30 bis **Patientenforum – Menschen mit ALS tauschen**

15:00 Uhr **sich aus**

(Moderation Ute Oddoy)

„Hands-on-Training“ für Online-Selbstbewertung

(Moderation Prof. Dr. Christoph Münch)