

Amyotrophe Lateralsklerose

Erste spezifische Therapie für die *SOD1*-assoziierte ALS

Mit Tofersen steht erstmals eine genspezifische Therapie zur Behandlung der *SOD1*-assoziierten amyotrophen Lateralsklerose zur Verfügung. Die Ergebnisse klinischer Studien sowie Real-World-Daten zeigten, dass Tofersen den Verlauf der Erkrankung positiv modifizieren kann.

THOMAS MEYER

Erstmals gibt es ein Medikament für Patientinnen und Patienten, die an einer *SOD1*-assoziierten amyotrophen Lateralsklerose (*SOD1*-ALS) erkrankt sind [1]. Mit Tofersen (Qalsody™) konnte eine Stabilisierung von Symptomen und motorischen Funktionen sowie des Biomarkers Neurofilament erreicht werden [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Das Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Die ALS ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung, die zu einer Degeneration von Motoneuronen im Gehirn und Rückenmark führt [10, 11] und in progredienten Paresen der Willkürmotorik resultiert. In Deutschland sind

6.000 bis 8.000 Menschen betroffen [12], das mittlere Überleben von Erkrankten beträgt 34 Monate [13]. Die Erkrankung ist bislang nicht kurativ behandelbar [12], die Therapie umfasst eine pharmakologische Behandlung mit Riluzol und symptomatischen Medikamenten, eine komplexe Hilfsmittelversorgung, Beatmungs- und Ernährungstherapie sowie Maßnahmen zur sozialen Teilhabe [11, 12].

Wirkprinzip von Tofersen

SOD1 wird ubiquitär exprimiert und kodiert das Enzym Superoxiddismutase 1, das die Zellen vor Schädigungen durch reaktive Sauerstoffspezies schützen soll

Seltene Erkrankungen in der Praxis

Seltene Erkrankungen rechtzeitig erkennen und behandeln – das ist Thema der neuen Serie im NeuroTransmitter.

Teil 1: Friedreich-Ataxie

Teil 2: Hereditäre spastische Spinalparalysen

Teil 3: ATTRv-Amyloidose

Teil 4: Mutationen der Superoxiddismutase 1 (Amyotrophe Lateralsklerose)

Teil 5: Spinale Muskelatrophie

Teil 6: Myasthenia gravis



© PrettyVectors / Stock.adobe.com; koto_feja / Getty Images / iStock



© Cavan / stock.adobe.com

Für ALS-Erkrankte mit einer Mutation im *SOD1*-Gen ist nun eine Therapie verfügbar.

[14]. Mutationen im *SOD1*-Gen führen allerdings nicht zum Verlust dieser physiologischen Funktion, sondern zur Produktion von fehlerhaften *SOD1*-Proteinen, die sich in motorischen Nervenzellen akkumulieren und eine neurotoxische Funktion aufweisen, was auch als „toxic gain of function“ bezeichnet wird [14, 15]. Folglich kommt es zu einer Funktionsminderung und Degeneration von Neuronen des motorischen Nervensystems (**Abb. 1**) [15].

Das Antisense-Oligonukleotid (ASO) Tofersen bindet an die *SOD1*-mRNA [1]. Damit wird die RNase H₁ aktiviert und eine Degradation der *SOD1*-mRNA eingeleitet, wodurch sich die Akkumulation des fehlgefalteten und toxischen *SOD1*-Proteins reduziert [15].

Zulassung und Anwendung

Im Mai 2024 wurde in der EU mit Tofersen eine spezifische Therapie zur Behandlung der genetischen ALS zugelassen, die durch Mutationen im *SOD1*-Gen bedingt ist [1]. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie VALOR sowie der offenen Verlängerungsstudie VALOR-OLE [5, 6]. Tofersen wird intrathekal appliziert, so kann der Wirkstoff vom Liquor in das Gewebe des zentralen Nervensystems vordringen [1]. Die Aufsättigung der Therapie erfolgt mit drei Dosen im Abstand von 14 Tagen, danach wird alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht (Abb. 2) [1].

Studiendaten zu Tofersen

In der Studie VALOR wurden 108 Betroffene mit *SOD1*-ALS untersucht und mit acht Dosen Tofersen 100 mg (n = 72) oder Placebo (n = 36) über 24 Wochen hinweg behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung der etablierten ALS-Funktionsskala (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) nach 28 Wochen [5]. Die Abnahme des ALSFRS-R-Gesamtscores war in der Tofersengruppe geringer (-6,98) im Vergleich zur Placebogruppe (-8,14), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Differenz: 1,2 Punkte; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: -3,2 bis 5,5; p = 0,97). Gleichzeitig konnte durch die Tofersen-Behandlung eine Reduktion des *SOD1*-Proteins im Liquor als Maß der verminderten Bildung des (toxischen) *SOD1*-Proteins nachgewiesen werden, was als Marker für das „Target Engagement“ genutzt wurde. Weiterhin konnte die Neurofilament Light Chain-Konzentration im Serum (sNfL), einem Marker für axonale und neuronale Schädigung, durch Tofersen erheblich und statistisch signifikant verringert werden. So reduzierte sich die mittlere NfL-Konzentration im Plasma in der untersuchten Tofersen-Gruppe um 60 %, während die Werte in der Placebogruppe einen Anstieg um 20 % aufwiesen [5]. Der Effekt von Tofersen auf den Biomarker NfL ist für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit des Medikamentes von großer Relevanz, da umfangreiche Studien eine strenge Korrelation zwischen der sNfL-Konzentration und der

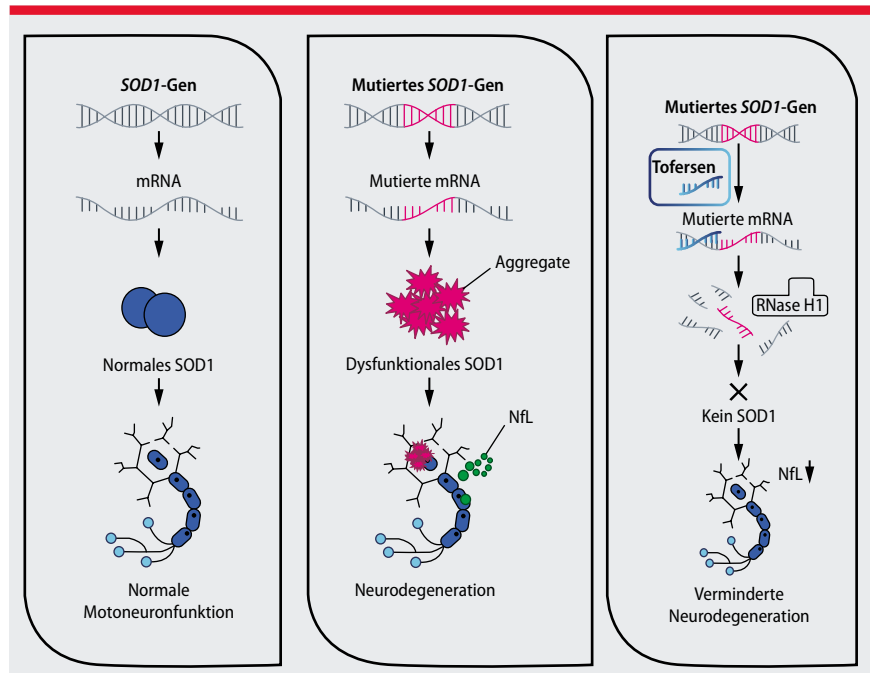


Abb. 1: Pathophysiologie der *SOD1*-ALS und Wirkmechanismus von Tofersen. Als Antisense-Oligonukleotid bindet Tofersen an *SOD1*-mRNA. Durch den RNA-DNA-Hybrid wird die RNase H1, aktiviert, welche die *SOD1*-mRNA degradiert. Durch den Abbau der *SOD1*-mRNA wird die Proteinbiosynthese und Akkumulation des fehlgefalteten *SOD1*-Proteins reduziert. Abbildung erstellt nach [1, 5, 14, 15].

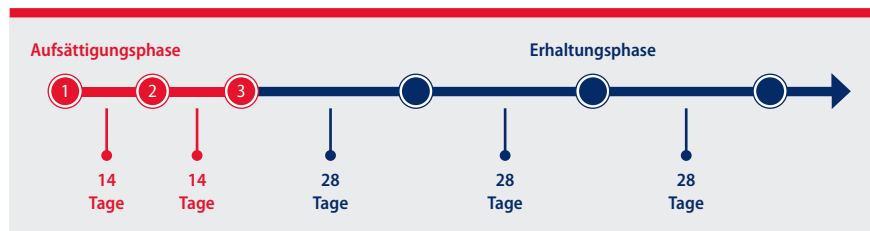


Abb. 2: Dosierung von Tofersen zur Anwendung bei *SOD1*-ALS [1]

ALS-Progressionsrate und dem Überleben gezeigt haben [11, 17].

Reduzierte Neurodegeneration

Nach VALOR wurden 95 Teilnehmende in einer offenen Verlängerungsstudie (VALOR-OLE) weiter behandelt. Teilnehmende der Tofersen-Gruppe wurden kontinuierlich therapiert, während die zuvor mit Placebo Behandelten zu Beginn der offenen Studie ebenfalls auf eine Tofersen-Therapie umgestellt wurden. Nach einem Beobachtungszeitraum von 104 Wochen wurden eine Reduktion der ALS-Progression und des Biomarkers sNfL nachgewiesen (Abb. 3) [6]. Weiterhin konnte ein verringertes Ster-

berisiko verzeichnet werden: Betroffene, die über 104 Wochen mit Tofersen therapiert wurden, wiesen zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie oder des Datenschlusses ein 73% reduziertes Sterberisiko auf – verglichen mit der Gruppe, die zunächst mit Placebo behandelt und 28 Wochen später auf Tofersen eingestellt wurde [6, 18]. Die Verträglichkeit von Tofersen wurde an 147 Patientinnen und Patienten mit *SOD1*-ALS bei einer mittleren Expositionszeit von 119 Wochen untersucht. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit Tofersen umfassten die seltenen Ereignisse einer Myelitis und Radikulitis, eines Papillenödems und ei-

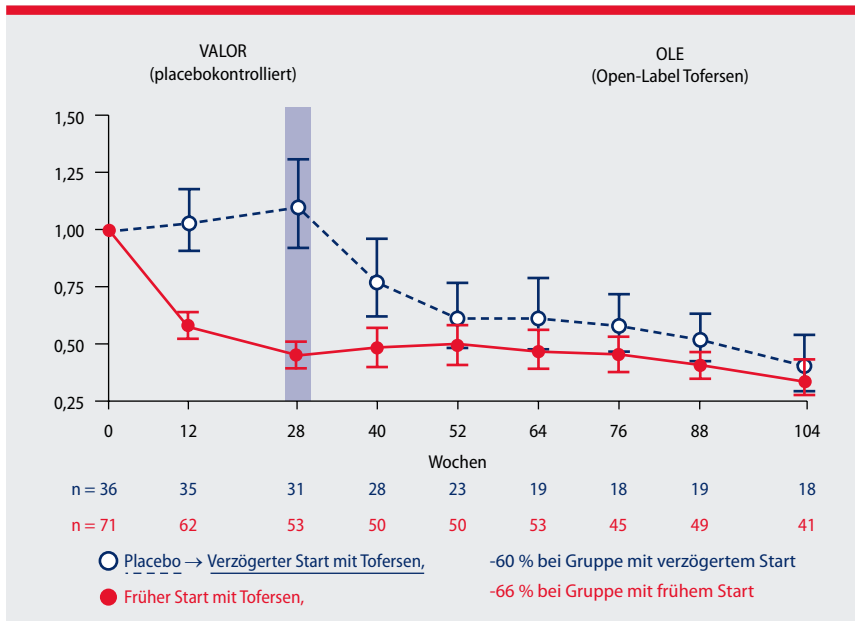


Abb. 3: Ergebnisse der VALOR- (Woche 0–28) und VALOR-OLE-Studie (Woche 28–104). Unter Tofersen reduzierte NfL-Konzentration im Plasma bei *SOD1*-ALS-Erkrankten, unter Placebo Zunahme. Zu Woche 28 Umstellung Placeboarm auf Tofersen, mod. nach [6].

nes erhöhten intrakraniellen Drucks sowie einer aseptischen Meningitis [6, 19]. Die Nebenwirkungen in VALOR und VALOR-OLE waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten nicht zum Absetzen [5].

Alltagsbedingungen

Seit dem Jahr 2022 wurden mehrere Beobachtungs- und Registerstudien in Deutschland und Italien durchgeführt [2, 3, 4, 7, 8, 9]. Die Ergebnisse konnten eine Verlangsamung der ALS-Progression und deutliche Reduktion von NfL bestätigen. Weiterhin konnte bei einem Teil der Betroffenen eine Verbesserung von Symptomen und motorischen Funktionen gezeigt werden. Eine systematische Erhebung zum subjektiven Erleben der Wirksamkeit („patient reported outcomes“) erbrachte eine hohe Patientenzufriedenheit und eine hervorragende Weiterempfehlungsrater der Therapie [3].

Bedeutung von *SOD1*-Diagnostik

Tofersen kommt für Erwachsene mit *SOD1*-ALS infrage, die eine *SOD1*-Mutation aufweisen [1]. Die Häufigkeit von *SOD1*-Mutationen liegt bei etwa 2 % unter allen Menschen mit ALS in Deutsch-

land. Wichtig ist, dass bei der Mehrheit der Mutationsträger keine Familiengeschichte einer ALS vorliegt [20]. Daher ist eine genetische Testung von *SOD1* bei allen Betroffenen gerechtfertigt, auch ohne ALS-Familienanamnese [21].

Genetische Diagnostik bei der ALS

Insgesamt hat die genetische Analyse bei der ALS eine Zunahme der therapeutischen Relevanz erfahren und sollte allen Betroffenen angeboten werden. Der Empfehlungsgrad liegt laut Delphi-Papier bei 1A [21]. Empfohlen werden eine Analyse von *SOD1* sowie die Untersuchung weiterer häufiger ALS-Gene wie *C9orf72*, *FUS* und *TARDBP* [21]. Die häufigsten Mutationen finden sich in den Genen *C9orf72* (8 %), *SOD1* (2 %), *FUS* (1 %) und *TARDBP* (1 %) [20, 22, 23, 24]. Mutationen in *SOD1* (Tofersen-Therapie) und *FUS* (laufende Phase-III-Studie) sind therapeutisch relevant [1, 25]. Bei *C9orf72*- und *TARDBP*-assoziierter ALS sind Studien in Vorbereitung [12].

Bei spezifischen Fragestellungen, insbesondere zur familiären ALS, kann eine erweiterte Paneldiagnostik notwendig werden. Die genetische Diagnostik und humangenetische Beratung sind

Teil der Regelversorgung und grundsätzlich verfügbar. Eine Herausforderung ist die begrenzte Verfügbarkeit von humangenetischer Beratung vor und nach der Diagnostik. Das ALS-Genetikprogramm bietet ein Überleitmanagement zu humangenetischen Zentren an, die eine Spezialisierung zur ALS-Genetik aufweisen und Ressourcen zur Beratung und Diagnostik vorhalten [26].

Fazit für die Praxis

In der Therapie der *SOD1*-assoziierten ALS, von der etwa 2 % aller ALS-Erkrankten betroffen sind [20], steht Tofersen zur Verfügung – ein Antisense-Oligonukleotid, das monatlich intrathekal verabreicht wird [1]. Klinische Studien sowie Daten aus Beobachtungs- und Registerstudien belegen eine Stabilisierung oder teilweise Verbesserung von Symptomen und motorischen Funktionen [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Die ALS-Behandlung sollte bevorzugt in einer ALS-Ambulanz oder neuromuskulären Schwerpunktpraxis erfolgen. Dabei steht ein systematisches Monitoring der Therapie im Vordergrund, die eine Bestimmung der ALS-Funktionskala (ALSFRS-R-SE) sowie die Messung von NfL, der Vitalkapazität und anderer Parameter umfasst. Weiterhin sollte eine Selbstbewertung der ALSFRS-R-SE über die ALS-App ermöglicht werden [27, 28]. Aufgrund der potenziellen therapeutischen Relevanz sollte allen Menschen mit ALS – unabhängig von der Familienanamnese – eine genetische Diagnostik angeboten werden, die eine Analyse des *SOD1*-Gens beinhaltet [21].

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-024-3893-8> in der Online-Version dieses Beitrags

AUTOR

Prof. Dr. Thomas Meyer

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Thomas.Meyer@charite.de

