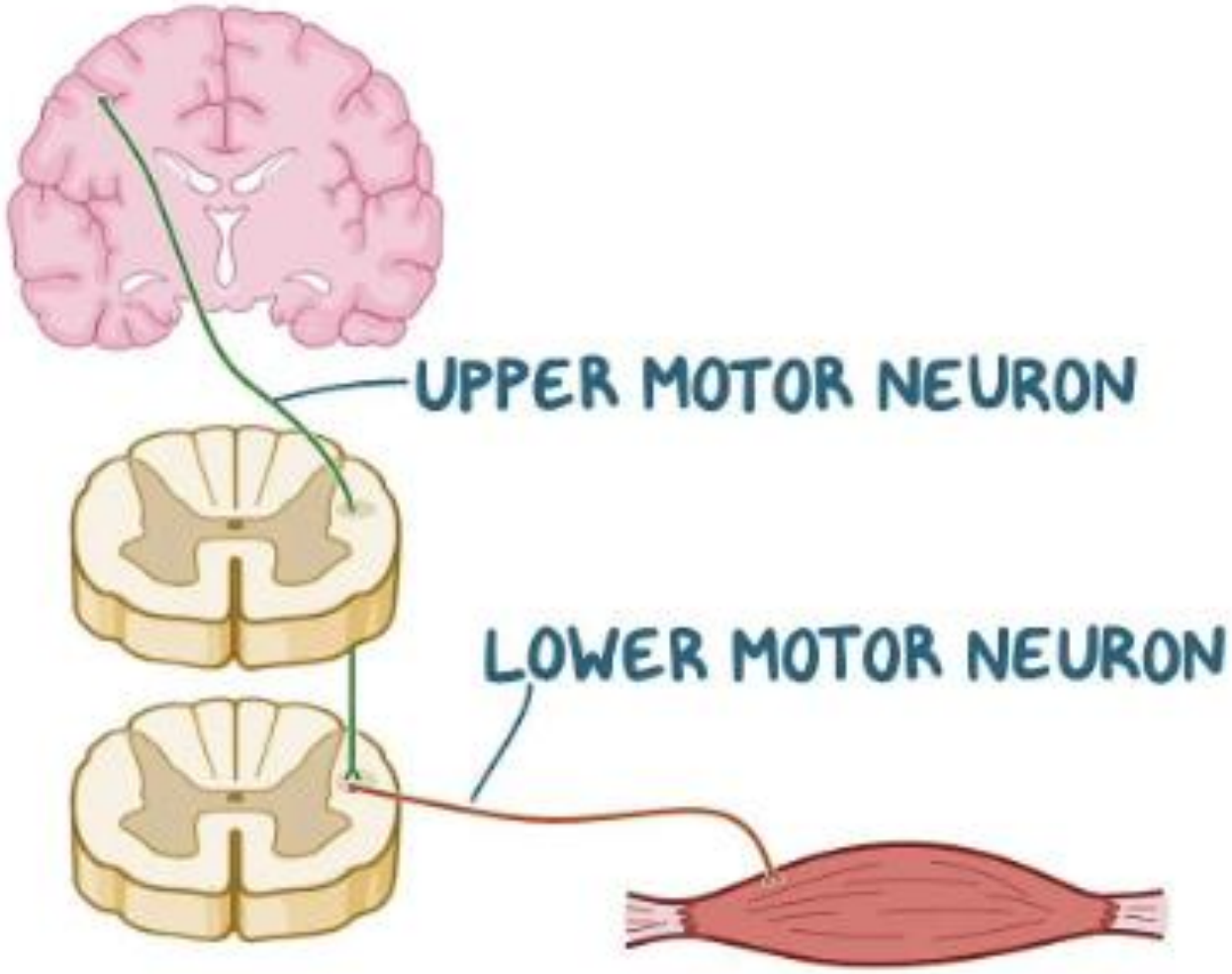


SOD1-assoziierte ALS

Aktuelle Entwicklungen und neue Perspektiven

Nationaler ALS-Tag

Simone Penker
Stv. Oberärztin, Neuromuskuläres Kompetenzzentrum/EMG,
Universitätsspital Basel

16.10.2026

Universitätsspital Basel

Inhaltsverzeichnis



1. SOD1-assoziierte ALS — Die Rolle der Genetik



2. Aktuelle Entwicklungen und Perspektiven — Tofersen als krankheitsmodifizierende Therapie



3. Fallbeispiel — Verbesserung der klinischen und biologischen Parameter

Universitätsspital Basel

Was wir heute über die Amyotrophe Lateralsklerose wissen



Der Beginn ist variabel, im Median 65 Jahre, früher bei familiärer als bei sporadischer Form.



Eine komplexe Kombination aus Umweltfaktoren, Alterungsprozessen und – zunehmend besser verstanden – genetischen Veranlagungen.

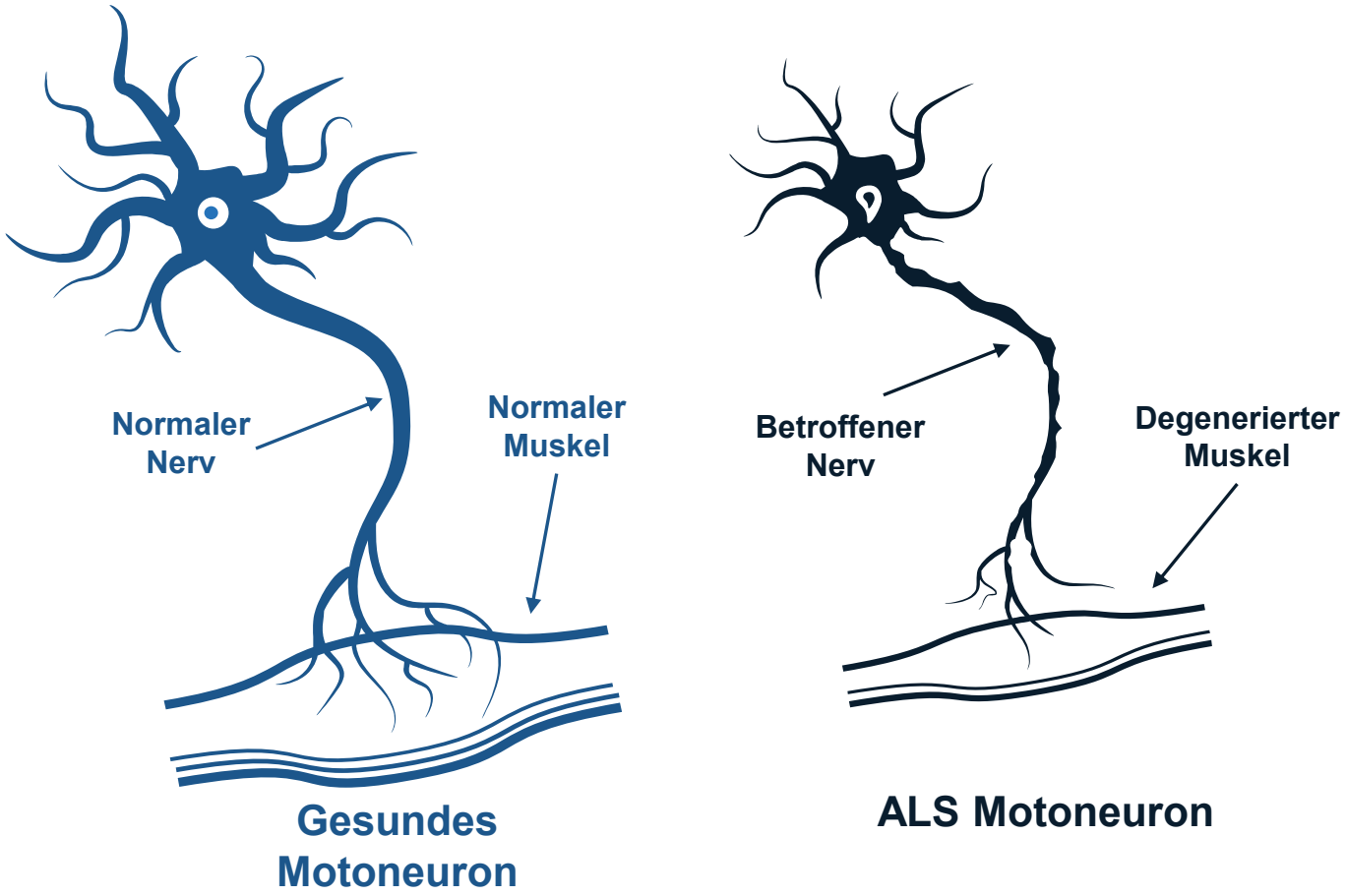


Der Verlust der motorischen Nervenzellen führt zu fortschreitender Muskelschwäche, Atrophie und Atemproblemen.

Nervenzelluntergang

- ALS ist dadurch gekennzeichnet, dass im Gehirn und Rückenmark Nervenzellen, die die Muskeln steuern, verloren gehen

- Es gibt verschiedene mögliche Krankheitsprozesse, die dazu beitragen, dass Nervenzellen geschädigt werden



Grafik bereitgestellt von Biogen, adaptiert von Bonafelde, 2017

Die Rolle der Genetik

Genetische Veränderungen

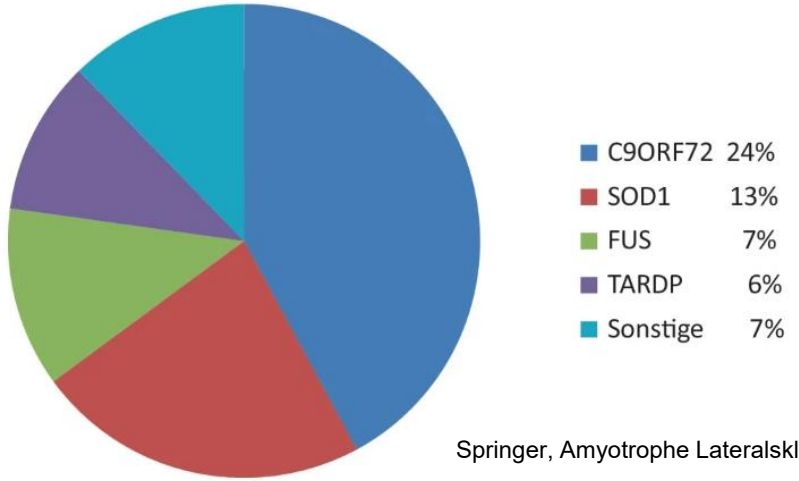
5–10% der Patient:innen haben eine positive Familienanamnese

>40 Genmutationen identifiziert

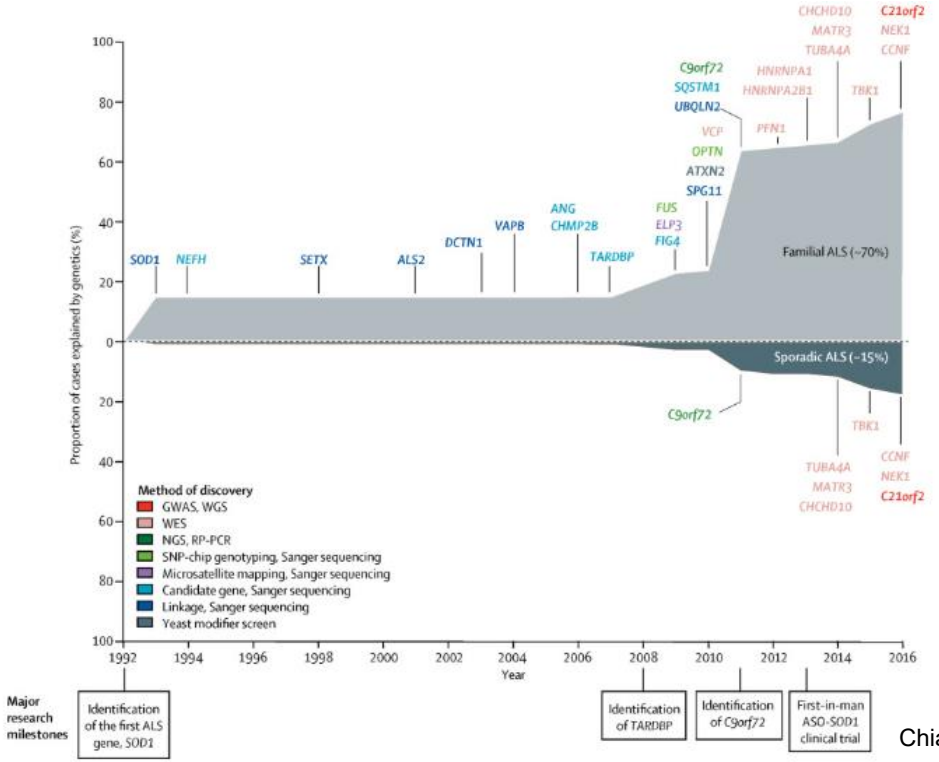
***SOD1* Mutationen wurden erstmals in 1993 identifziert**

***C9orf72* Mutationen sind die häufigste genetische Ursache für ALS**

Gen = Bauanleitung im Erbgut



Springer, Amyotrophe Lateralsklerose, 2024

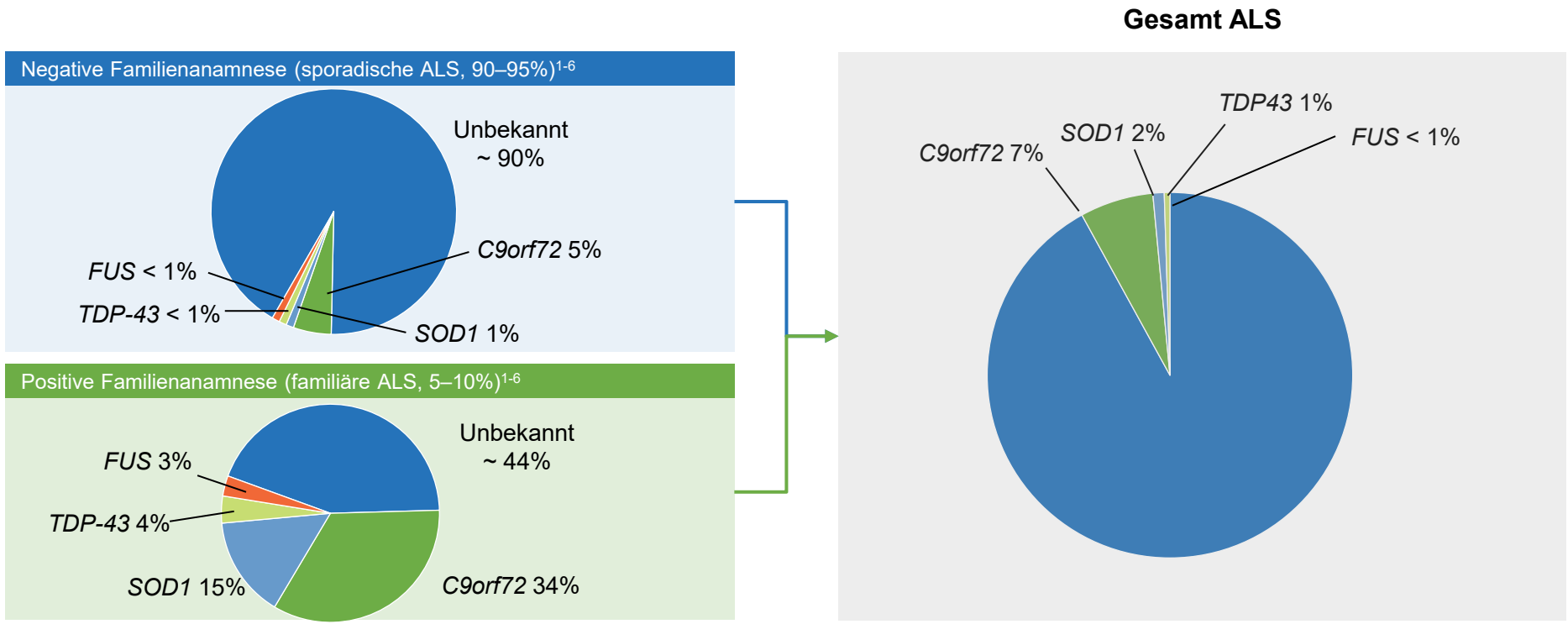


Chia et al. 2018

Universitätsspital Basel

Die Rolle der Genetik

- Auch bei Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorgeschichte kann eine genetische Ursache eine Rolle spielen

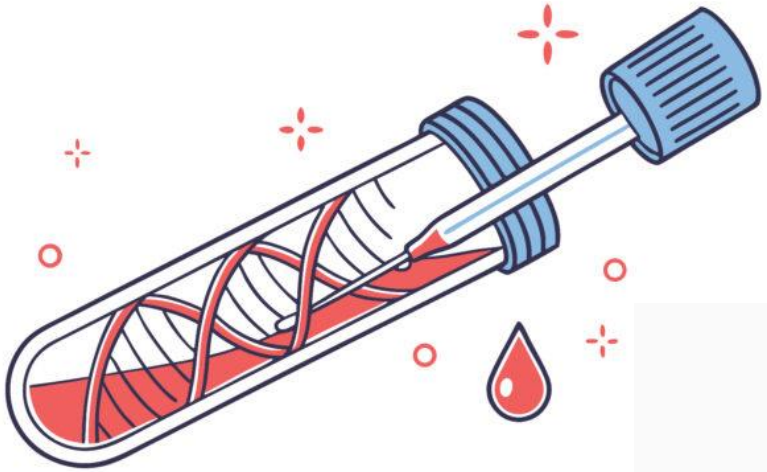


Bereitgestellt durch Biogen

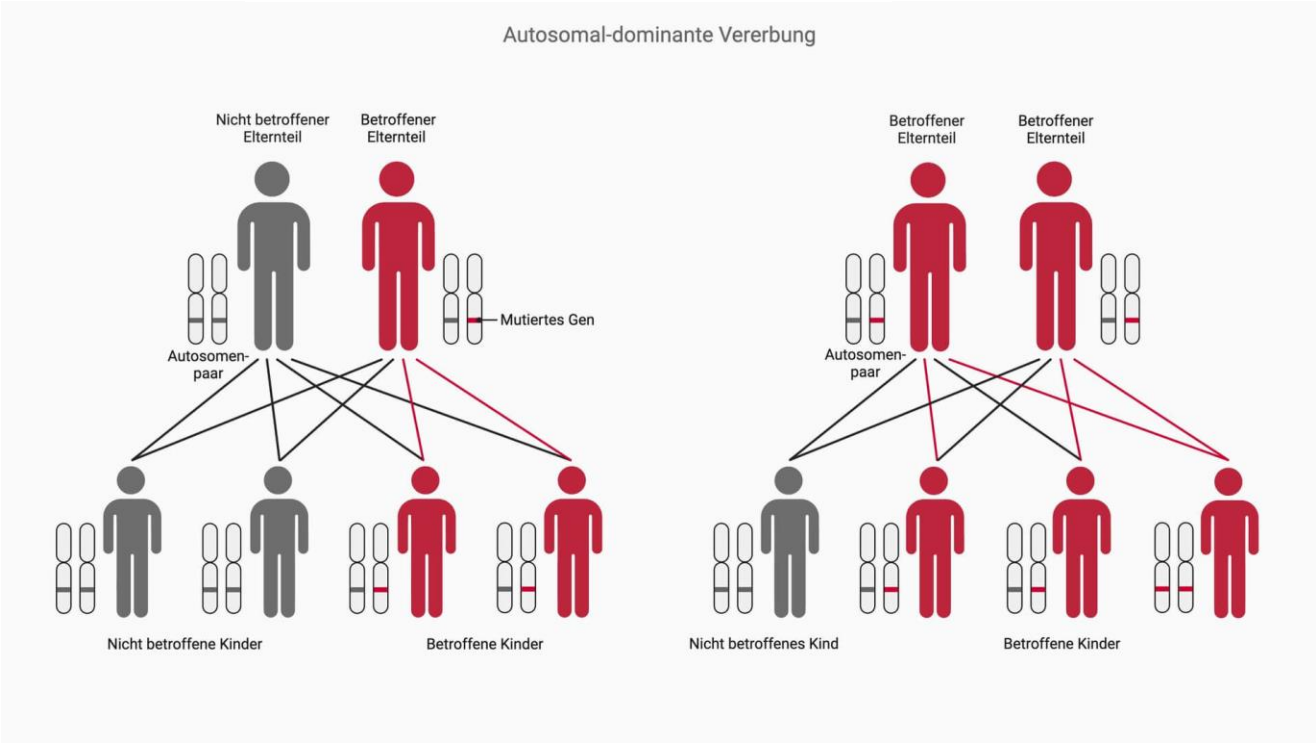
C9orf72 = chromosome 9 open reading frame 72; fALS = familial amyotrophic lateral sclerosis; FUS = fused in sarcoma; sALS = sporadic amyotrophic lateral sclerosis; SOD1 = superoxide dismutase 1; TDP-43 = TAR DNA-binding protein 43
1. Hayashi, Y., et al. (2016). SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. Advances in biological regulation, 60, 95–104.
2. Andersen P. M. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. Current neurology and neuroscience reports, 6(1), 37–46.
3. Lattante, S., et al. (2013). TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. Human mutation, 34(6), 812–826.
4. Majounie, E., et al.(2012). Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. The Lancet. Neurology, 11(4), 323–330.
5.Zou, Z. Y., et al. (2017). Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 88(7), 540–549.
6. Byrne, S., et al. (2011). Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 82(6), 623–627.

Universitätsspital Basel

Genetische Testung







Universitätsspital Basel

Genetische Testung

ANNALS of Clinical and Translational Neurology
Open Access
AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

RESEARCH ARTICLE

Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling

Jennifer Roggenbuck[1,2], Breda H. F. Eubank[3], Joshua Wright[2], Matthew B. Harms[4], Stephen J. Kolb[2,5] & the ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel[#]

[1]Division of Human Genetics, Department of Internal Medicine, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA
[2]Department of Neurology, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA
[3]Health & Physical Education Department, Faculty of Health, Community, & Education, Mount Royal University, 4825 Mount Royal Gate SW, Calgary, Alberta, Canada
[4]Department of Neurolo
[5]Department of Biologic

All persons with ALS should be offered genetic testing with an ALS gene panel that includes at minimum:

- *C9ORF72*
- *SOD1*
- *FUS*
- *TARDBP*
- Any gene for which the FDA approves a targeted therapy
- Genes rated as “strong” or “definitively” associated with ALS by ClinGen[1]

Im Fokus: Veränderung im SOD1-Gen



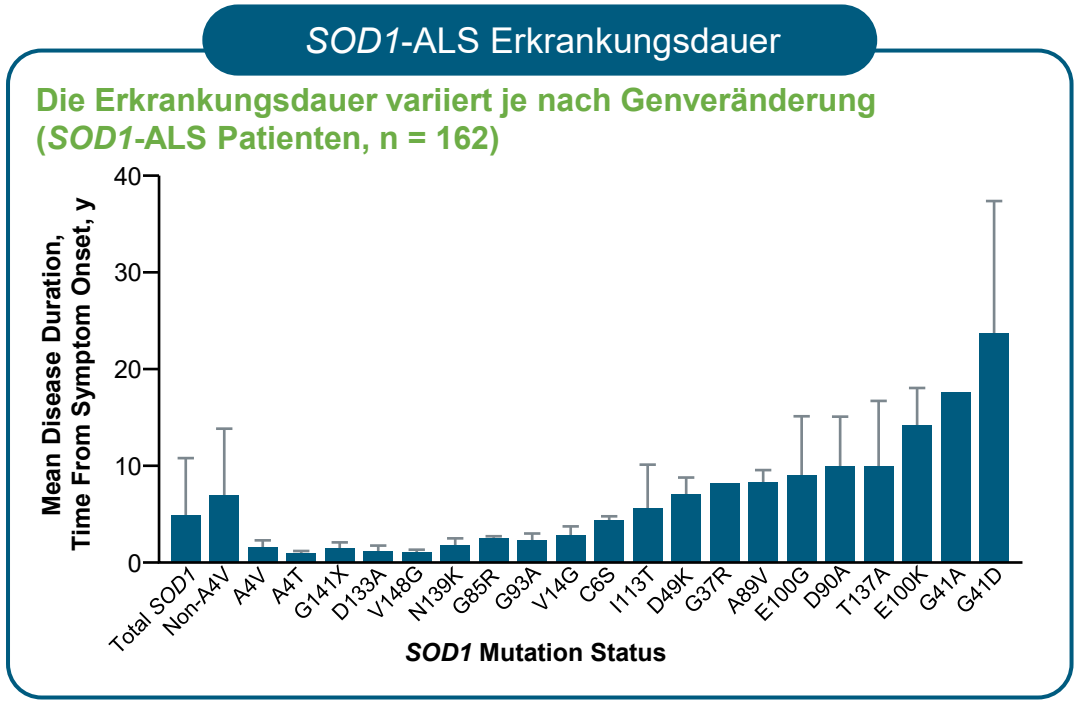
- Die Veränderung im SOD1-Gen (Superoxid-Dismutase) ist für ca. 11-20% der familiären und 1-2% der sporadischen ALS Fälle verantwortlich
- Es gibt über 200 bekannte Veränderungen dieses Gens

Gesundes SOD1-Gen	Mutiertes SOD1-Gen
	
Produziert ein wichtiges Enzym, das als Antioxidans funktioniert und die Körperzellen schützt.	Produziert ein fehlerhaftes Protein. Es verklumpt und schädigt die motorischen Nervenzellen aktiv.

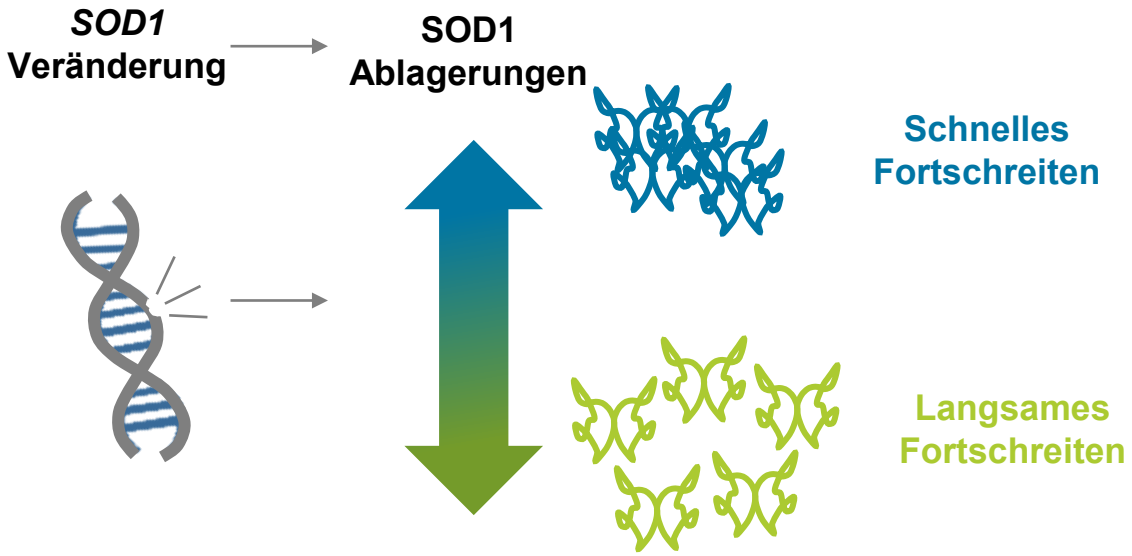
Medizinischer Fachbegriff: Toxische Gain-of-Function (Schädliche Fehlfunktion)

Verschiedene SOD1-Veränderungen

- Je nach Art der Veränderung im SOD1-Gen kann sich die ALS unterschiedlich entwickeln



Bali, T., et al. (2017).



Universitätsspital Basel

Tofersen (Qalsody®)

04/2023

FDA Zulassung

05/2024

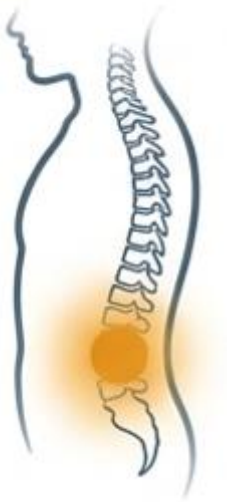
EMA Zulassung

12/2025

Swissmedic Zulassung (befristet)

Tofersen ist ein sogenanntes Antisense Oligonukleotid

Es führt zur Degeneration der SOD1-mRNA und zur Verringerung der Proteinsynthese



Die Verabreichung erfolgt direkt in das Nervenwasser (Lumbalpunktion)

VALOR Studie

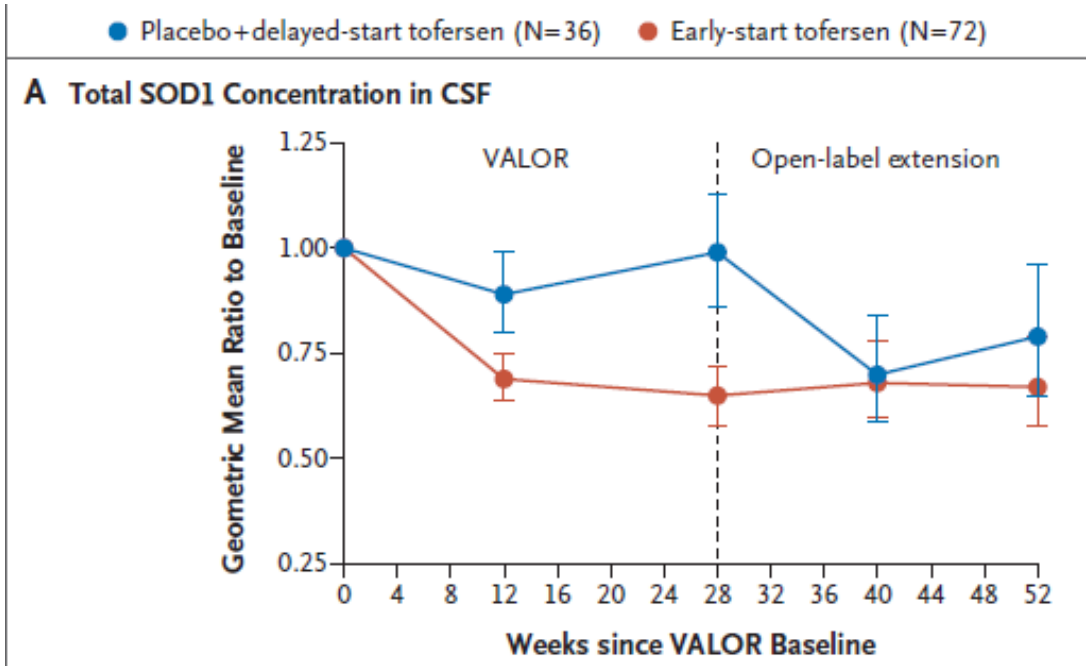
- 28-wöchige Phase-3-Studie
- Wirksamkeit und Sicherheit von Tofersen
- Doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert
- März 2019 bis Juli 2021
- 10 Länder, 108 Patient:innen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

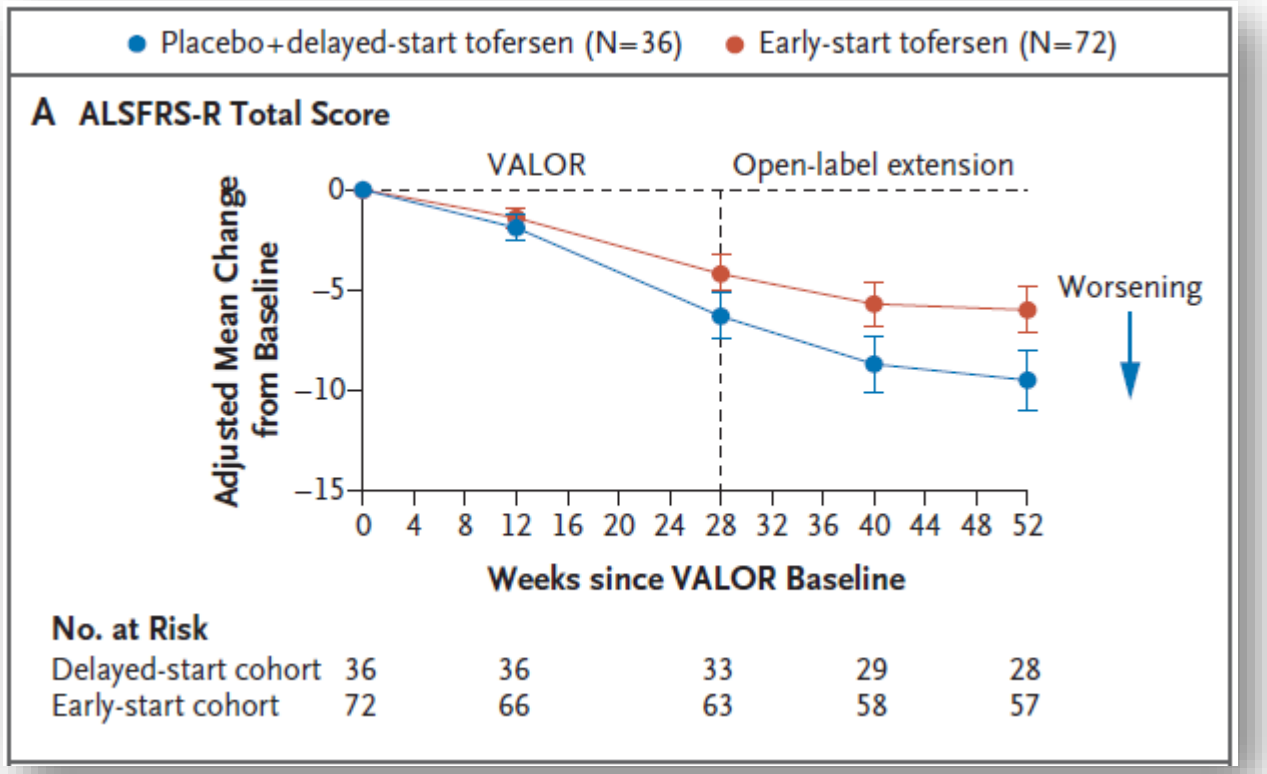
Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS

T.M. Miller, M.E. Cudkowicz, A. Genge, P.J. Shaw, G. Sobue, R.C. Bucelli, A. Chiò, P. Van Damme, A.C. Ludolph, J.D. Glass, J.A. Andrews, S. Babu, M. Benatar, C.J. McDermott, T. Cochrane, S. Chary, S. Chew, H. Zhu, F. Wu, I. Nestorov, D. Graham, P. Sun, M. McNeill, L. Fanning, T.A. Ferguson, and S. Fradette, for the VALOR and OLE Working Group*



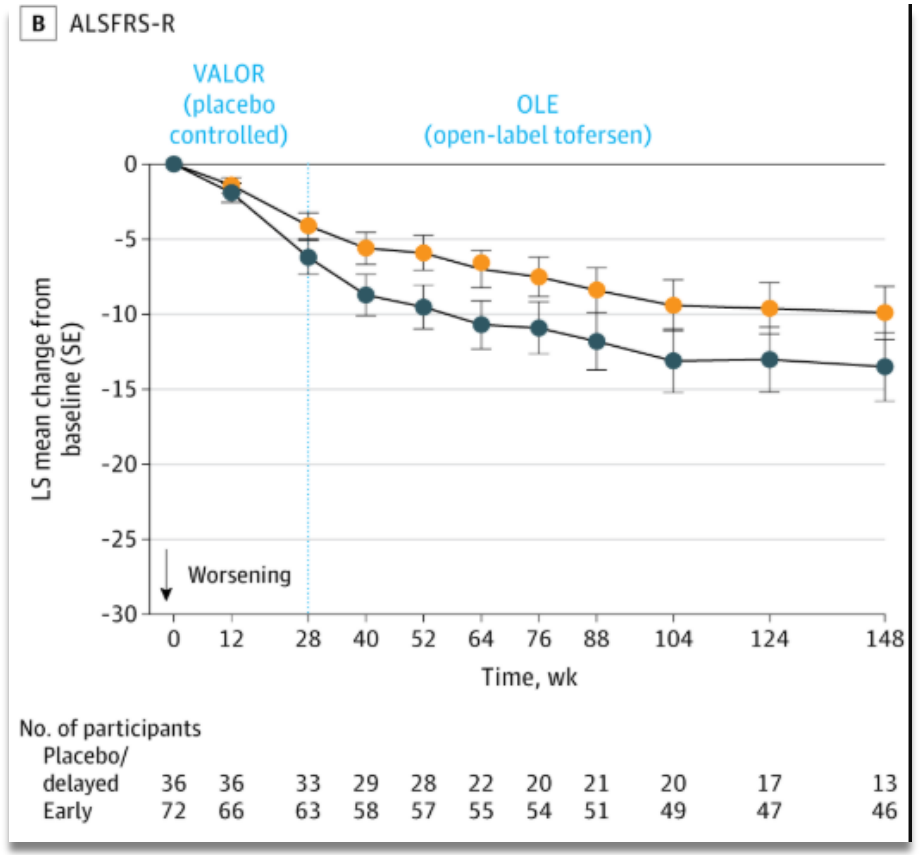
Universitätsspital Basel

Auswirkungen auf die körperliche Funktion ALSFRS-R



Unterschied in der 52. Woche:
3.5 (95% CI, 0.4–6.7)
p = 0.0272

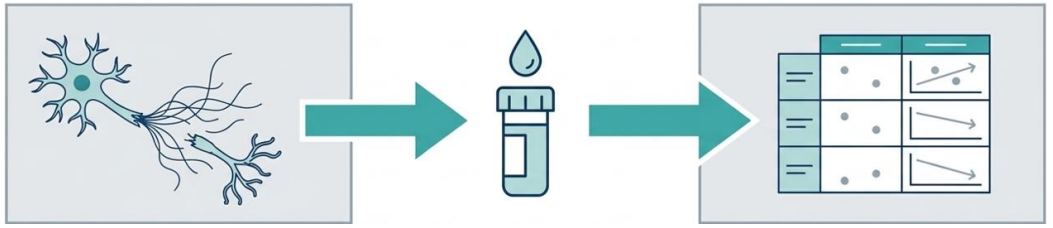
Miller, T. M., et al. (2022).



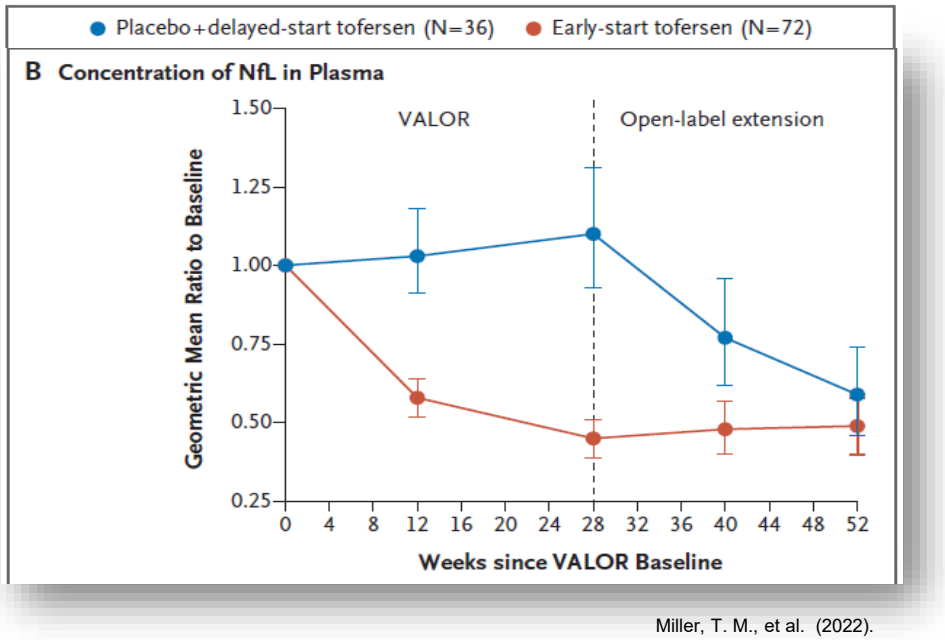
Miller, T. M., et al. (2025).

Universitätsspital Basel

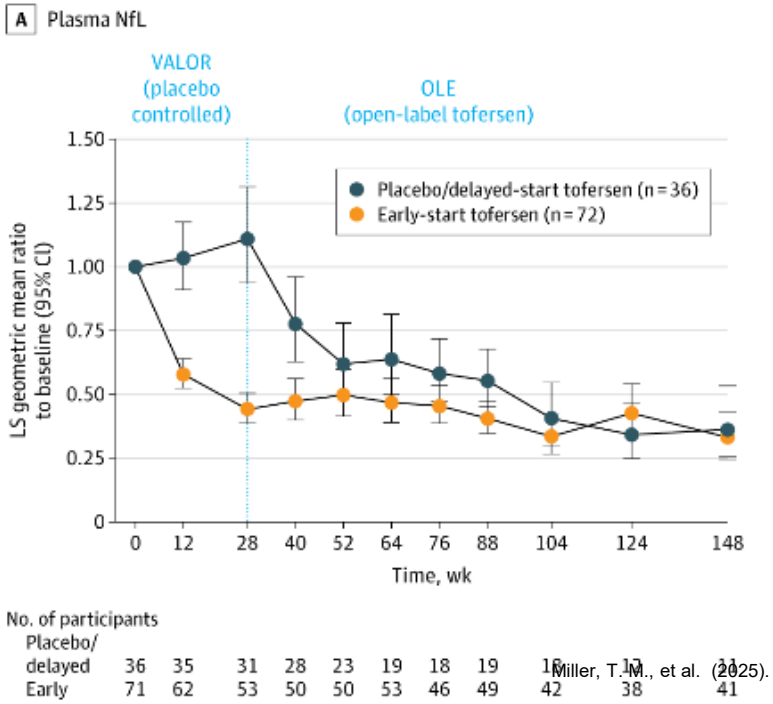
Serum Neurofilamente



- Bestandteile von Nervenzellen
- Wenn Nervenfasern geschädigt werden oder Nervenzellen zugrunde gehen, werden Neurofilamente freigesetzt
- Die Menge im Körper kann Hinweise darauf geben, wie aktiv die Erkrankung ist
- Auch bei ALS kann die Menge der Neurofilamente Hinweise auf die Krankheitsaktivität geben



Miller, T. M., et al. (2022).



Miller, T. M., et al. (2025).

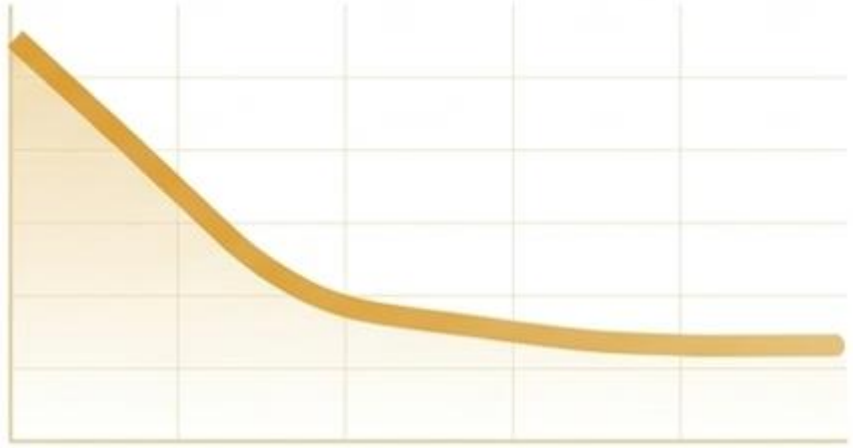
Universitätsspital Basel

Was die Studiendaten für den Krankheitsverlauf bedeuten



Biologischer Effekt

Deutliche Senkung des mutierten SOD1-Proteins sowie von Neurofilamenten (einem messbaren Marker für Nervenzellschäden) im Nervenwasser.



Klinischer Effekt

Bei frühzeitiger und langfristiger Gabe zeigte sich eine deutliche Verlangsamung des Krankheitsfortschritts (gemessen an körperlichen Fähigkeiten im ALSFRS-R Fragebogen und der Lungenfunktion).

Nebenwirkungen in VALOR Studie

- Tofersen wird im Allgemeinen gut vertragen
- Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (z.B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen) hängen meist direkt mit der Lumbalpunktion zusammen
- Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen (z.B. Myelitis, Radikulitis, Papillenödem und aseptische Meningitis) traten bei etwa 7% der Patienten auf und waren reversibel
- Die Langzeitdaten zeigten keine neuen Sicherheitsbedenken



Erste Langzeitdaten aus der alltäglichen Praxis (12-monatige multizentrische Kohortenstudie des deutschen Early Access Programms) bestätigen die positiven Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien

Therapieempfehlungen

Tofersen eröffnet erstmals die Möglichkeit einer kausalen, genspezifischen, erkrankungsmodifzierenden Behandlung für SOD1-ALS-Patient:innen.

Die European Academy of Neurology empfiehlt Tofersen als Erstlinientherapie bei Patient:innen mit progredienter SOD1-ALS.

Die Evidenz spricht für einen frühen Therapiebeginn.

Tofersen ist zur Behandlung der SOD1-ALS in der EU zugelassen und ist z.B. in Deutschland seit dem 1. Juli 2024 regulär über Apotheken verfügbar.

Aktuelle Situation in der Schweiz

- 19. Dezember 2025 befristete Zulassung für Tofersen durch Swissmedic
- Im August 2025 wurde die Aufnahme in die Spezialitätenliste beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) beantragt → derzeit noch ausstehend
- Bis zum Entscheid über die Vergütung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung bleibt der Zugang über ein Early-Access-Programm vorerst für die bisherigen Teilnehmer:innen möglich
- Early Access = Früherer Zugang
  - Sponsor: Biogen

Ausblick

- Erste interventionelle Studie

  bei präsymptomatischer ALS

Clinical Trial > Neurotherapeutics. 2022 Jul;19(4):1248-1258. doi: 10.1007/s13311-022-01237-4. Epub 2022 May 18.

Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study

Michael Benatar [1], Joanne Wuu [2], Peter M Andersen [3], Robert C Bucelli [4], Jinsy A Andrews [5], Markus Otto [6], Nita A Farahany [7], Elizabeth A Harrington [8], Weiping Chen [9], Adele A Mitchell [9], Toby Ferguson [9], Sheena Chew [9], Liz Gedney [9], Sue Oakley [9], Jeong Heo [9], Sowmya Chary [9], Laura Fanning [9], Danielle Graham [9], Peng Sun [9], Yingying Liu [9], Janice Wong [9], Stephanie Fradette [10]

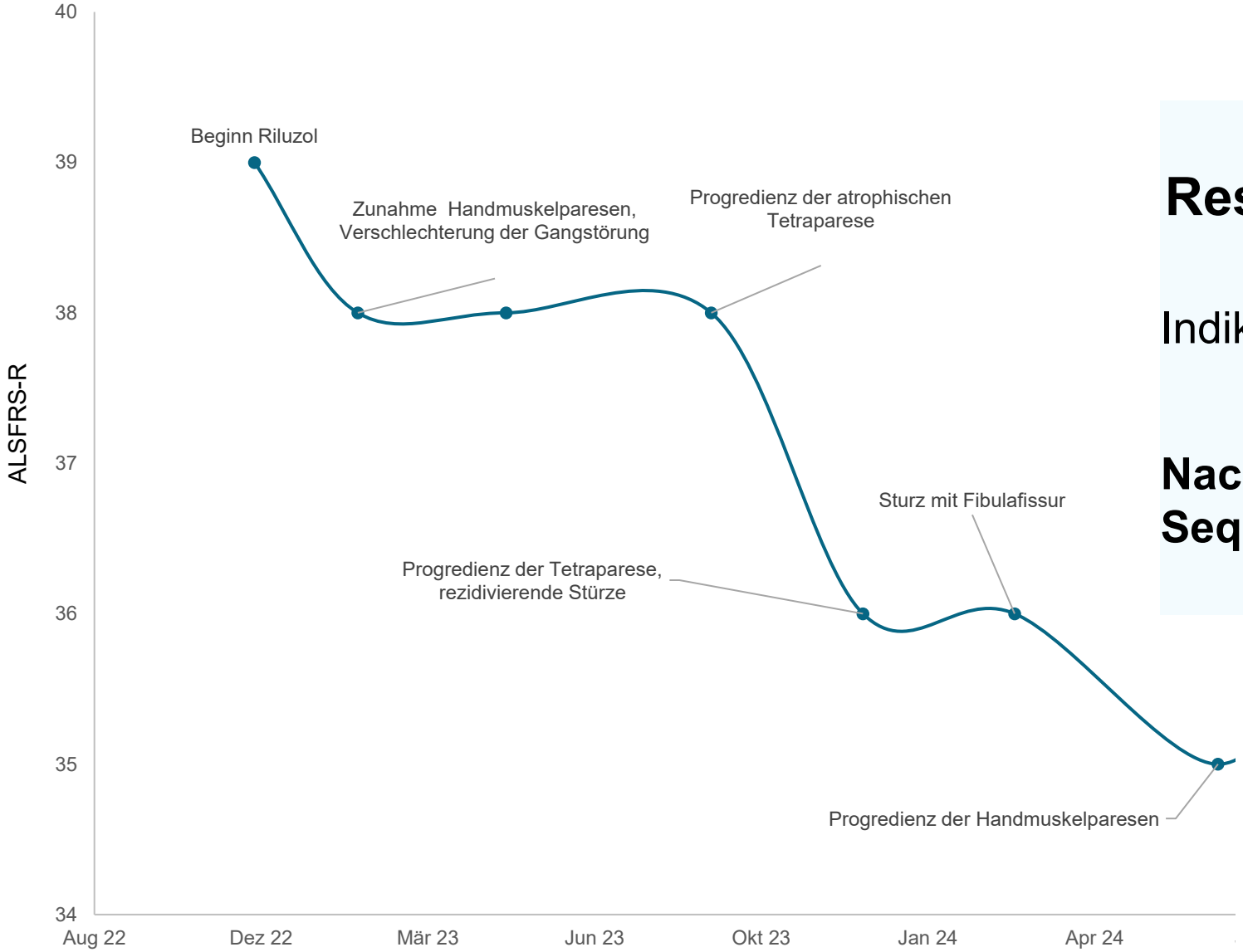
Affiliations + expand

PMID: 35585374 PMCID: PMC9587202 DOI: 10.1007/s13311-022-01237-4

- Ziel: Kann eine Therapie mit Tofersen vor Beginn der Symptome die Erkrankung verlangsamen oder hinauszögern?
- Präventive Therapie?

Benatar et al., 2019

Fallbeispiel Frau M.



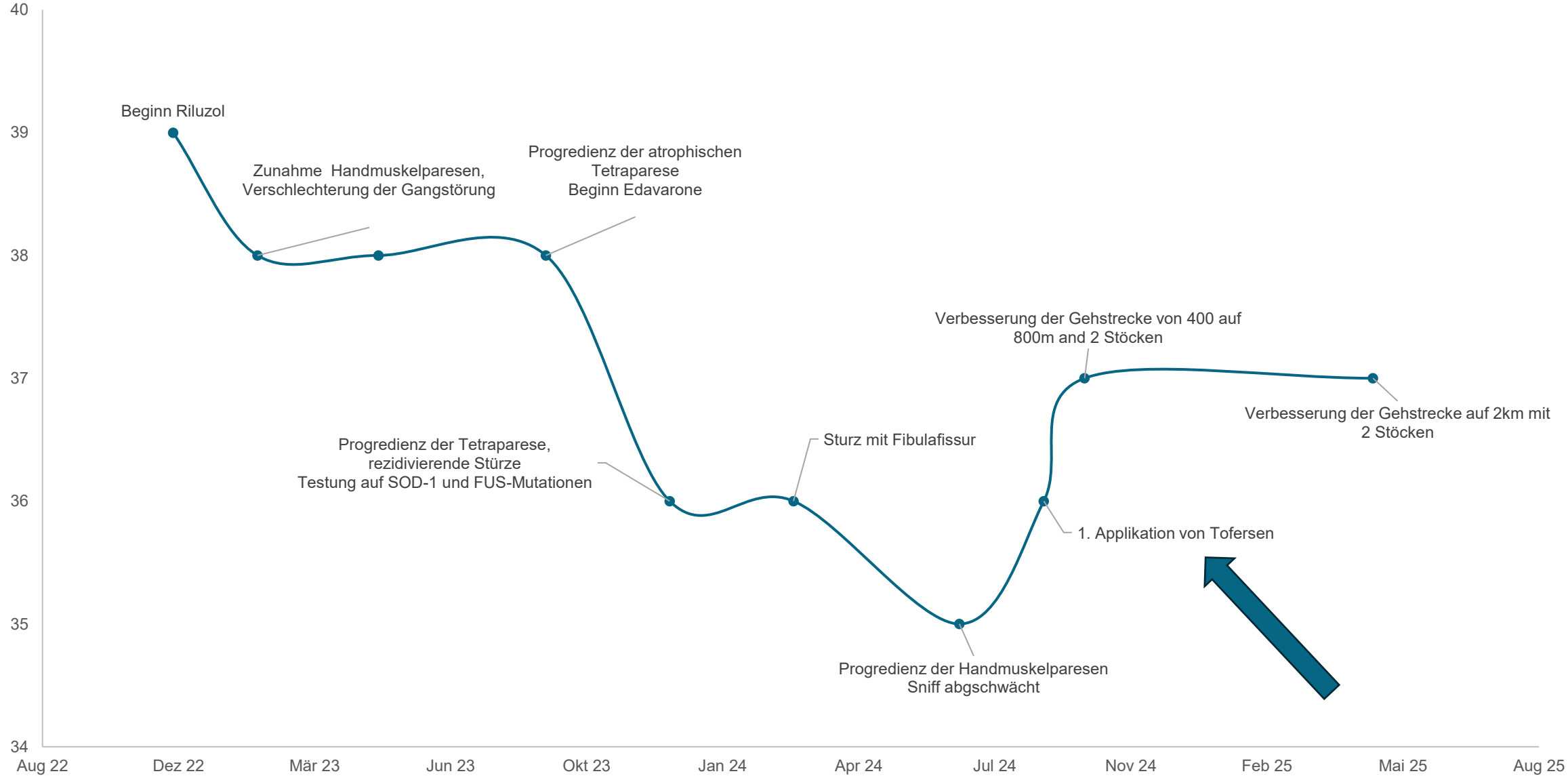
Resultat der molekulargenetischen Diagnostik

Indikation: ALS, Analyse des SOD1-Gens

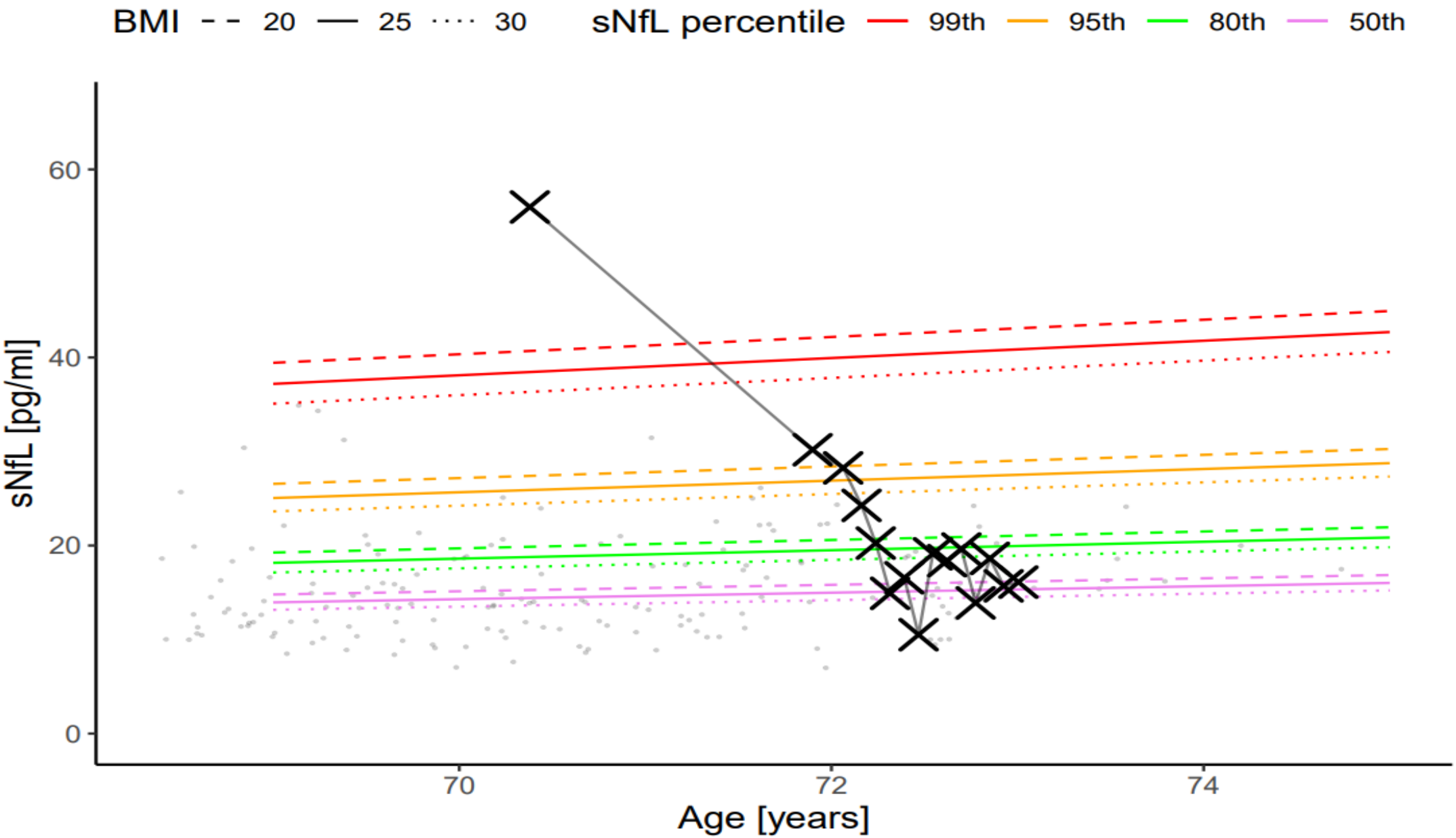
Nachweis der pathogenen SOD1-Sequenzvariante c.69G>T heterozygot.

Universitätsspital Basel

Verlauf Frau M.



Universitätsspital Basel



Universitätsspital Basel

Merkpunkte

- Tofersen ist die erste zugelassene genspezifische Therapie für SOD1-ALS.
- Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen treten bei ca. 7% auf, sind aber reversibel.
- Ein früher Therapiebeginn ist mit besserem Outcome assoziiert.
- Plasma-Neurofilament-Leichtketten (NfL) dienen als validierter Biomarker für Therapieansprechen und Krankheitsprogression.
- Eine genetische Testung auf SOD1-Mutationen sollte bei allen ALS-Patienten unabhängig von der Familienanamnese erfolgen.
- Die European Academy of Neurology empfiehlt Tofersen als Erstlinientherapie bei progredienter SOD1-ALS.

Universitätsspital Basel

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



Neue Unit Neurodegeneration am Unispital Basel: ALS Sprechstunde





Video: Was ist ALS?
Das ALS Team der Unit Neurodegeneration am USB stellt sich vor.

Besuchen Sie unsere Website unter usb.ch/neurodegeneration