

Funktionelle Verbesserung und Biomarker-Normalisierung unter Tofersen bei SOD1-assoziiierter Amyotropher Lateralsklerose – ein longitudinaler Fallbericht

Wie positioniert sich die Schweiz bei innovativen kausal ansetzenden, krankheitsmodifizierenden Therapien seltener neurodegenerativer Erkrankungen?

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von 3–5 Jahren nach Symptombeginn (1). Die kausalen Therapieoptionen sind bislang begrenzt. Etwa 2% aller ALS-Fälle sind mit Mutationen im SOD1-Gen assoziiert (2). Mit dem Antisense-Oligonukleotid Tofersen steht seit 2023 erstmals eine genspezifische Therapie zur Verfügung, die gezielt die Synthese des mutierten SOD1-Proteins reduziert (3,4). Dieser Fallbericht beschreibt den longitudinalen klinischen und biomarkerbasierten Verlauf einer Patientin mit SOD1-ALS unter Tofersen-Behandlung und diskutiert die aktuellen Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Zugang dieser neuartigen Therapie.

von Simone Penker¹ und Regina Schläger¹

Falldarstellung

Anamnese und Verlauf

Bei einer 70-jährigen Patientin manifestierte sich ab April 2021 eine progrediente linksbetonte Beinschwäche (lower-limb onset), die sich im Alltag mit Schwierigkeiten beim Treppensteigen, zunehmender Gangunsicherheit und rezidivierenden Stürzen bemerkbar machte. Innerhalb weniger Monate kam es begleitend zu einem rechtsbetonten Kraftverlust in den Armen sowie zu einer belastungsabhängigen Atemnot. Die Familienanamnese war negativ für neuromuskuläre Erkrankungen, persönlich bestanden lediglich langjährige Magen-Darm-Probleme, eine rechtskonvexe Skoliose und linksbetonte Hüftarthrose. Neben diversen Nahrungsergänzungsmitteln, Vitamin-D3-Tropfen und Magnesium war die Anamnese für eine regelmässige Einnahme von Medikamenten negativ.



Simone Penker

(Foto: zVg)



Regina Schläger

(Foto: zVg)

Bei Erstvorstellung zeigten sich generalisierte Faszikulationen der oberen und unteren Extremitäten, rechtsbetonte atrophe Paresen der

Handmuskulatur mit positivem Split-Hand-Zeichen, asymmetrisch gesteigerte Reflexe, eine verminderte Rumpfaufrichtung und eine atrophe Parese der proximalen Beinmuskulatur rechtsbetont. Die Patientin war bei geringem Duchenne-Hinken und diskretem Nachziehen des rechten Beines mit zwei Gehstöcken über eine Gehstrecke von maximal 400 Metern mobil. Die bildgebende Diagnostik verblieb ohne wegweisende Befunde, die neurophysiologische Diagnostik ergab neben einer rechtsseitig pathologischen APB/ADM-CMAP-Ratio, als Korrelat zum klinischen Split-Hand Zeichen (5), myografisch Faszikulationen und akute Denervationszeichen in allen vier Regionen nach revidierten El-Escorial-Kriterien (6), sowie chronische Denervationszeichen in drei von vier Regionen. Labor und Toxikologie waren unauffällig.

In Anbetracht des Verlaufs, der klinischen Untersuchung mit Affektion des 1. und 2. Motoneurons zervikal und lumbar, sowie fehlenden Hinweisen auf eine alternative Differenzialdiagnose konnte die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose nach Gold-Coast-Kriterien (7) gestellt werden. Der ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSF_{RS}-R) (8) Wert zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt im Oktober 2022 bei 39/48 Punkten, mit im Vordergrund stehenden Einschränkungen im Alltag durch Schwierigkeiten bei Feinmotorik und einer Gangunsicherheit.

¹Universitätsspital Basel, Neurologische Klinik und Poliklinik



Abbildung 1: Klinischer Verlauf anhand ALS-FRS-R Score, klinischen Notizen und Gehstrecke (Bild: S. Penker)

Nach Leitlinien wurde das in der Schweiz zugelassene, evidenzbasiert-wirksame und den Krankheitsverlauf verzögernde Medikament Riluzol (Rilutek®) rezeptiert und symptomatisch bei unzureichender Wirkung von Magnesium auf die bestehenden Krämpfe Chininsulfat (Limptar®) ergänzt. Zur Vorbeugung von Gewichtsverlust wurde eine Kalorien- und eiweissreiche Ernährung empfohlen, eine Ernährungsberatung initiiert und zum Erhalt der Selbstständigkeit und Sekundärprophylaxe regelmässige Physio- und Ergotherapie veranlasst.

Nach Diagnosestellung zeigte sich eine langsame Progredienz der Handmuskelparesen, sowie eine Verschlechterung der Gangstörung, die zu vermehrten Stürzen, einmalig mit Fibulafissur, führte und sich innerhalb von 15 Monaten mit einer Abnahme im ALSFRS-R Score von 4 Punkten, auf 35/48 Punkte, bemerkbar machte.

Merkmale

- Tofersen ist die erste zugelassene genspezifische Therapie für SOD1-ALS und reduziert die Synthese des mutierten toxischen SOD1-Proteins.
- Plasma-Neurofilament-Leichtketten (NfL) dienen als validierter Biomarker für Therapieansprechen und Krankheitsprogression.
- Ein früher Therapiebeginn ist mit besserem Outcome assoziiert.
- Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen (Myelitis, Meningitis, Papillenödem) treten bei ca. 7% auf, sind aber reversibel.
- 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.

Nach Überweisung in unser Zentrum erfolgte nach den evidenzbasierten Konsensus-Empfehlungen zur genetischen Testung und genetischen Beratung bei ALS (9) – auch bei negativer Familienanamnese – eine molekulargenetische Diagnostik, bei der im Sommer 2024 eine pathogene SOD1-Sequenzvariante c.69G>T heterozygot nachgewiesen wurde.

Nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung erfolgte der Einschluss in das Early-Access-Programm (EAP) zum Erhalt einer Therapie mit Tofersen (Qalsody®), einem Antisense Oligonukleotid, das zur Degradation der SOD1-mRNA und somit Verringerung der SOD1-Proteinsynthese und, als indirektes Mass für die Zielstrukturbindung, zur Verringerung von gesamt SOD1 im Liquor führt. Ziel des EAP ist/war es, Patienten mit SOD1-ALS einen frühen Zugang zu Tofersen ausserhalb einer klinischen Studie und noch vor Zulassung, respektive vor Aufnahme in die Spezialitätenliste in der Schweiz zu ermöglichen. Die Behandlung erfolgte gemäss Zulassung mit drei Aufsättigungsdosen von je 100 mg intrathekal im Abstand von 14 Tagen, gefolgt von Erhaltungsdosen alle 28 Tage. Die repetitiven Lumbalpunktionen sowie die intrathekalen Medikationsgaben wurden bis heute nebenwirkungsfrei toleriert, insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf die häufigsten, im Rahmen der Zulassungsstudien beschriebenen, Nebenwirkungen wie Fatigue, Arthralgien und Myalgien, sowie kein Hinweis auf schwerwiegende autoimmune Reaktionen wie eine Myelitis, Meningitis oder eine intrakranielle Hypertonie. Der klinische Verlauf wurde longitudinal anhand des ALSFRS-R sowie des funktionellen Parameters Gehstrecke erfasst und ist in *Abbildung 1* dargestellt.

Unter Tofersen zeigte sich eine deutliche klinische Verbesserung – die Gehstrecke verdoppelte sich von 400 Meter mit zwei Gehstöcken auf 800 Meter innerhalb von 3 Monaten und auf 2000 Meter nach 10 Monaten, der ALSFRS-R stieg transient von 35 auf maximal 37/48 Punkte, die obere Extremität stabilisierte sich, bulbäre und pulmonale Funktionen blieben erhalten. Subjektiv wurde insbesondere über eine verbesserte Stabilität und Ausdauer berichtet.

Der aktuelle ALSFRS-R (Stand Februar 2026) liegt unter fortgesetzter, gut vertragener Therapie mit Tofersen bei 36 von 48 Punkten. Bei einer prätherapeutisch durchschnittlichen Abnahme des ALSFRS-R von 0,33 Punkten pro Monat, errechnet nach der Formel $(48 - \text{ALSFRS-R prätherapeutisch}) / \text{Erkrankungsdauer in Monaten}$, würden wir zum aktuellen Zeitpunkt im Februar 2026 einen ALSFRS-R von 28 erwarten.

Parallel erfolgte eine serielle Bestimmung der Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL), ausgewertet anhand alters- und BMI-adjustierter Referenzwerte von gesunden Kontrollen (Perzentile), die in klinischen Studien als objektiver Surrogatmarker für neuroaxonale Schädigung und das Ansprechen auf Tofersen etabliert sind (3). Der longitudinale Biomarkerverlauf ist in *Abbildung 2* präsentiert. Das sNfL zeigte sich prätherapeutisch deutlich erhöht (56 pg/ml; 99.7. Perzentile). Nach Einleitung der Tofersen-Therapie kam es zu einem raschen und kontinuierlichen Abfall mit anschließender Normalisierung in den altersadjustierten Referenzbereich (zuletzt 1/2026 14,8 pg/ml, 43. Perzentile).

Diskussion

Hintergrund

Die Erforschung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) erreichte 1993 mit der Entdeckung von Mutationen im SOD1-Gen als erste bekannte genetische Ursache der ALS einen Meilenstein. Weltweit sind etwa 1–6% aller ALS-Fälle auf SOD1-Mutationen zurückzuführen (11), wobei dieser Anteil in Europa bei familiärer ALS bei rund 11–12% liegt (12). Die SOD1-ALS entsteht durch eine toxische Funktionszunahme (toxic gain-of-function) des mutierten Proteins, was zu Fehlfaltungen und schädlichen Proteinaggregaten führt. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde mit Tofersen ein gezieltes Antisense-Oligonukleotid entwickelt, das die Produktion des SOD1-Proteins senkt (13).

Klinische Evidenz

Die Wirksamkeit von Tofersen wurde in der Phase-III-Studie VALOR untersucht. Während der primäre Endpunkt (Veränderung des ALSFRS-R nach 28 Wochen) nicht erreicht wurde, zeigte sich in der Subgruppe von Patienten mit schneller Progression eine signifikante Reduktion der SOD1-Konzentration im Liquor (–29%) als Ausdruck eines Target Engagements und der NfL-Konzentration im Plasma (–60%) (3) als einem spezifischen Marker für neuroaxonale Schädigung. In der integrierten Analyse von VALOR und der offenen Verlängerungsstudie über 52 Wochen zeigte sich bei frühem Therapiebeginn ein geringerer Funktionsverlust (ALSFRS-R: –6,0 vs. –9,5 Punkte) (3). Die kürzlich publizierten Langzeitdaten über 148 Wochen demonstrieren einen substanzialen Effekt auf das Überleben: Patienten mit frühem Therapiebeginn hatten ein um 36% reduziertes Risiko für Tod oder permanente Beatmung im Vergleich zur Placebogruppe und ein um 48% reduziertes Sterberisiko nach sechs Monaten im Vergleich zu verzögertem Therapiebeginn (14). Bemerkenswert ist, dass etwa 21–27% der früh behandelten Pa-

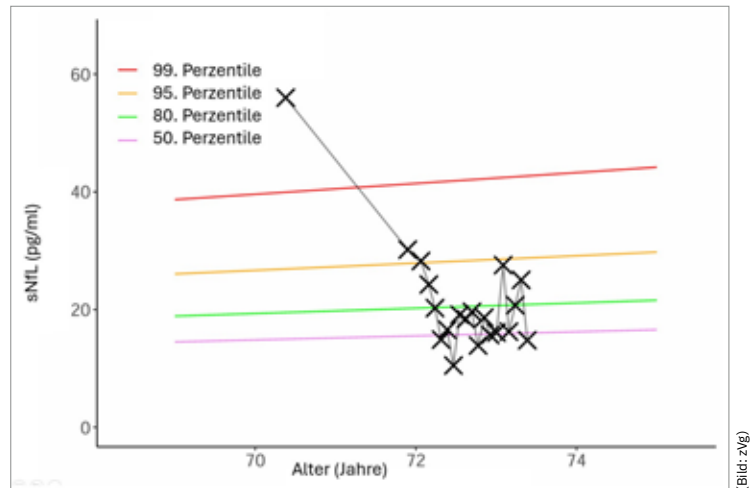


Abbildung 2: Serum-Neurofilament-Leichtketten-Werte, Perzentilen bezogen auf eine alters- und Body-Mass-Index (BMI)-gleiche Normalbevölkerung (basierend auf Messpunkten von 4532 gesunden Kontrollen (10,30)). (Bild: R. Schläger/Kuhle Lab)

tienten über drei Jahre eine Verbesserung von Kraft und Funktion zeigten (14) – ein bisher bei ALS nicht dokumentiertes Phänomen, das auch im Real-World-Setting mit Verbesserungen des ALSFRS-R bei 43% belegt werden konnte (15).

Biomarker basierte Evidenz

NfL ist ein neuronales Zytoskelettprotein, das bei neuroaxonalem Schaden freigesetzt wird und in Blut und Liquor messbar ist. Bei ALS sind NfL-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Personen signifikant erhöht und reflektieren das Ausmass der laufenden Neurodegeneration (16). Diese biologische Grundlage macht NfL zu einem direkten Marker für den pathophysiologischen Prozess, der bei ALS zum Motoneuronenverlust führt (17). NfL im Blut prädiziert ALSFRS-R Progression und Überleben (14,18–20,31) ist ein etablierter pharmakodynamischer Biomarker, und NfL-Reduktionen sind indirekt hinweisend auf ein Target-Engagement (3,21). Die NfL-Veränderung geht der klinischen Veränderung voraus (14), und zwar bidirektional, d.h. auch NfL-Anstiege sind mit fehlendem Ansprechen assoziiert (22).

Die in der Phase-III- und der offenen Verlängerungsstudie beobachteten NfL-Reduktionen unter Tofersen-Therapie bei SOD1-ALS werden durch Real-World-Daten aus Deutschland bestätigt, die eine mittlere NfL-Reduktion von 58–62% unter Tofersen-Therapie zeigen (15,23). Die NfL-Reduktion scheint konsistent über verschiedene SOD1-Mutationen und Krankheitsstadien (23).

Sicherheitsprofil

Die Sicherheit von Tofersen ist akzeptabel: Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind durch die intrathekale Applikation bedingt (z.B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen). Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen (z.B. Myelitis, Radikulitis, Papilloedem und aseptische Meningitis) traten bei etwa 7% der Patienten auf, waren reversibel und

Lesetipps (wichtigste Literatur zum Thema):

- Miller TM et al.: Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurology 2026 – Finale Langzeitdaten über 148 Wochen mit Überlebensdaten (14)
- Benatar M et al.: Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by SOD1 Variants: From Genetic Discovery to Disease Prevention. Lancet Neurology 2025 – Umfassender Übersichtsartikel zu SOD1-ALS und Therapieoptionen (11)
- Miller TM et al.: Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. New England Journal of Medicine 2022 – Pivotal VALOR-Phase-III-Studie (3)
- McGuigan A et al.: Tofersen: A Review in Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated With SOD1 Mutations. CNS Drugs 2025 – Aktueller Review zu Pharmakologie und klinischer Evidenz (29)
- Meyer T et al.: Clinical and Patient-Reported Outcomes During Tofersen Treatment in SOD1-related ALS. Muscle & Nerve 2024 – Real-World-Daten aus Deutschland mit Patientenperspektive (15)

fürten selten zum Therapieabbruch (13,14,24). Eine Liquorpleozytose wurde bei 58% der Patienten beobachtet, war aber meist asymptomatisch. Die Langzeitdaten zeigten keine neuen Sicherheitsbedenken (14,24).

Therapieempfehlungen

Während für die überwiegende Mehrheit der Patienten mit (meist) sporadischer ALS weiterhin nur symptomatische Therapien sowie die unspezifisch neuroprotektiv wirkende Therapie mit Riluzol zur Verfügung stehen, die lediglich eine Überlebensverlängerung von wenigen Monaten bietet, eröffnet Tofersen erstmals die Möglichkeit einer kausalen, genspezifischen, erkrankungsmodifizierenden Behandlung für SOD1-ALS-Patienten.

Die European Academy of Neurology empfiehlt entsprechend Tofersen als Erstlinientherapie bei Patienten mit progredienter SOD1-ALS (25). Die Evidenz spricht für einen frühen Therapiebeginn, idealerweise im frühen symptomatischen Stadium (14). Tofersen (Qalsody®) 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.

Wie ist die Situation aktuell in der Schweiz?

Swissmedic erteilte am 19. Dezember 2025 eine befristete Zulassung für Tofersen (Qalsody®) zur Behandlung der SOD1-assoziierten ALS. Die Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) wurde im August 2025 beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) beantragt und ist 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 möglich. Dieses Programm ermöglicht seit mehreren Jahren eine Behandlung mit Tofersen ausserhalb klinischer Studien.

Die befristete Zulassung unterstreicht die Dringlichkeit, diesen Patienten Zugang zu einer Therapie zu ermöglichen, die das Überleben signifikant verlängern kann – ein bisher bei ALS unerreichtes Therapieziel. Besonders relevant ist dies vor dem Hintergrund, dass SOD1-ALS häufig jüngere Patienten betrifft (mittleres Erkrankungsalter 47–48 Jahre) und etwa die Hälfte der SOD1-Fälle sporadisch und ohne positive Familienanamnese auftreten (11,26), was die Notwendigkeit einer breiten genetischen Testung aller ALS-Patienten auch in der Schweiz unterstreicht. Das Early-Access-Programm hat bereits gezeigt, dass die Therapie auch im Real-World-Setting umsetzbar ist (15).

Aktuelle gesundheitspolitische offene Fragen

Ein gesundheitspolitischer relevanter Aspekt im Kontext der noch ausstehenden Entscheidung des Bundesamts für Gesundheit (BAG) bezüglich der Vergütung des Medikaments ist, dass der vom BAG als Teil der Wirksamkeit-Zweckmässigkeit-Wirtschaftlichkeit(WZW)-Analyse bislang geforderte Wirksamkeitsnachweis primär auf dem wissenschaftlichen Nachweis eines klinisch relevanten therapeutischen Nutzens (d.h. auf klinischen Endpunkten in Phase-III-Studien) basiert. Dieser Logik folgend wurde der primäre Endpunkt in der VALOR Phase-III-Studie (ALSFRS-R in Woche 28) nicht erreicht, die Studie ist somit formal als negativ zu bewerten.

FDA, EMA und Swissmedic haben hingegen bei genetisch definierten seltenen neurodegenerativen Erkrankungen in ihren Wirksamkeitsbewertungen bereits einen Paradigmenwechsel vollzogen, der für eine bedingte, biomarkerbezogene Zulassung zentral ist.

Die bedingte Zulassung der EMA und Swissmedic von Tofersen zur Therapie der SOD1-ALS gründet nicht auf dem Nachweis eines positiven klinischen Endpunkts, die Formulierung eines «bewiesenen klinischen Nutzens» wird konsequent vermieden. Stattdessen verwendet die EMA die Formulierung «reasonably likely», als einen neuen Standard für bedingte Zulassungen mit Surrogatendpunkten, bei denen die klinische Evidenz noch nicht vollständig ist: «Reduction in plasma neurofilament light chain (NFL) is reasonably likely to predict clinical benefit in patients with SOD1-ALS.»

Die Argumente für die bedingte Zulassung basieren auf der klaren molekularen Zielstruktur der Therapie (target engagement), konsistenter biologischer Plausibilität in einer genetisch definierten somit pathophysiologisch homogenen Population, dem robusten Biomarker-basierter Wirksamkeitsnachweis, unterstützenden klinischen Langzeitdaten, akzeptabler Sicherheit und des hohen, ungedeckten medizinischen Bedarfs bei dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung.

Wir anerkennen die Notwendigkeit, die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen verantwortungsvoll zu steuern und neue Therapien einer sorgfältigen Kosten-Nutzen-Abwägung zu unterziehen. Gleichzeitig entsteht ein ethisch anspruchsvolles Spannungsfeld, wenn Behandlungen mit begründet erwartbarem Nutzen aus finanziellen Erwägungen

nicht zugänglich sind und Patientinnen und Patienten mit seltenen, behandelbaren, fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen im internationalen Vergleich benachteiligt werden. Eine solidarisch finanzierte Grundversicherung sollte gerade in solchen Situationen einen gleichwertigen Zugang zu medizinischem Fortschritt gewährleisten.

Ausblick

Laufende Studien untersuchen den präsymptomatischen Einsatz von Tofersen bei SOD1-Mutationsträgern mit erhöhten NfL-Werten, um möglicherweise den Krankheitsausbruch zu verzögern oder zu verhindern (27). Weitere genspezifische Therapieansätze für andere ALS-Formen (C9orf72, FUS, ATXN2) befinden sich in klinischer Entwicklung (28).

Schlussfolgerung

Dieser Fall illustriert den erfolgreichen Einsatz von Tofersen bei SOD1-ALS mit guter Verträglichkeit und objektivierbarem Therapieansprechen. Der beschriebene Verlauf legt nahe, dass bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit SOD1-Mutation nicht nur eine biochemische, sondern auch eine klinisch relevante funktionelle Verbesserung erreichbar sein kann. Die Langzeitdaten belegen einen klinisch relevanten Nutzen hinsichtlich Funktionserhalt und Überlebensverlängerung, insbesondere bei frühem Therapiebeginn. Tofersen stellt einen Paradigmenwechsel in der ALS-Therapie dar und unterstreicht die Bedeutung der genetischen Testung bei allen ALS-Patienten. □

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Regina Schläger
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: regina.schlaeger@usb.ch

Interessenskonflikte: SP: Es bestehen keine Interessenskonflikte. RS: Das Universitätsspital Basel hat in den letzten drei Jahren in Zusammenhang mit Tätigkeiten von RS in Advisory Boards oder als Gutachterin von folgenden Firmen Honorare erhalten (Alnylam, Allergan, AstraZeneca, Biogen, Novartis, sobi, Roche). Diese Gelder wurden ausschliesslich zur Finanzierung von Forschung am Universitätsspital Basel weiterverwendet.

Referenzen:

1. Brown RH et al.: Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):162-172. doi:10.1056/NEJMra1603471
2. Kabashi E et al.: Oxidized/misfolded superoxide dismutase-1: the cause of all amyotrophic lateral sclerosis? *Annals of Neurology*. 2007;62(6):553-559. doi:10.1002/ana.21319
3. Miller TM et al.: Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1099-1110. doi:10.1056/NEJMoa2204705
4. Blair HA: Tofersen: First Approval. *Drugs*. 2023;83(11):1039-1043. doi:10.1007/s40265-023-01904-6
5. Hu N et al.: Split hand in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2021;90:293-301. doi:10.1016/j.jocn.2021.06.015
6. Brooks BR et al.: El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000;1(5):293-299. doi:10.1080/146608200300079536
7. Pughdahl K et al.: Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(12):3183-3189. doi:10.1016/j.clinph.2021.08.014
8. Cedarbaum JM et al.: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999;169(1):13-21. doi:10.1016/S0022-510X(99)00210-5

Abonnemente/Adressänderungen

Rosenfluh Publikationen AG
Baslerstrasse 10
4310 Rheinfelden
+41 (0)62-871 00 80
info@rosenfluh.ch

Verkauf

Jeanine Bleiker
+41 (0)62-871 00 80
j.bleiker@rosenfluh.ch

Sekretariat/Anzeigenregie

Paula Römer
+41 (0)62-871 00 80
p.roemer@rosenfluh.ch

Redaktion

Eidg. dipl. pharm. Valérie Herzog
v.herzog@rosenfluh.ch

Herausgeberboard

Prof. Dr. med. Alain Di Gallo, Basel
Prof. Dr. med. Gregor Hasler, Fribourg
Prof. Dr. med. Undine Lang, Basel
PD Dr. med. Katrin Parmar, Rheinfelden
Prof. Dr. med. Peter S. Sandor, Baden
Prof. Dr. med. Till Sprenger, Zürich
Prof. Dr. med. Marc Walter, Windisch

Beirat

Prof. Dr. med. Thierry Ettlin, Rheinfelden
Prof. Dr. med. Klaus Hoffmann, D-Reichenau/Konstanz
Dr. med. Günter Krämer, Zürich
Prof. Dr. med. Michael Linnebank, D-Hagen-Ambrock
Dr. med. Rita Schaumann-von Stosch, Luzern
Dr. med. Wolfgang Schleinker, Nottwil
Dr. med. Heinrich Vogt, Zürich
Prof. Dr. med. Henning Wormstall, Schaffhausen

Produktion

Tatiana Leitl
t.leitl@rosenfluh.ch

Titelfoto: hergestellt mit KI

Druck und Versand

Jordi AG, 3123 Belp
gedruckt in der
schweiz

Abonnementspreise (zuzüglich MwSt.)

Erscheinungsweise: 4-mal jährlich
Jahresabonnement: Fr. 50.–
Europa: CHF 85.–
übriges Ausland: CHF 97.50
Einzelhefte: CHF 25.– inkl. Porto

Die Bezugsdauer verlängert sich ohne schriftliche Kündigung bis Oktober um ein Jahr.

Copyright Rosenfluh Publikationen AG, Rheinfelden

Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung der Verlagsgruppe. Mit der Einsendung oder anderweitigen Überlassung eines Manuskripts oder einer Abbildung zur Publikation erklärt sich die Autorschaft damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag oder die entsprechende Abbildung ganz oder teilweise in allen Publikationen und elektronischen Medien der Verlagsgruppe veröffentlicht werden darf.

Hinweise

Liebe Leserin, lieber Leser, wenn in dieser Zeitschrift von «Arzt» oder von «Patient» die Rede ist, sind selbstverständlich auch alle Ärztinnen und Patientinnen gemeint beziehungsweise angesprochen. Wir haben diese Formulierung lediglich aus Gründen der Einfachheit und der besseren Lesbarkeit gewählt.

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

Die Texte sind nach journalistischen Standards geschrieben. Künstliche Intelligenz kann in bestimmten Arbeitsschritten verwendet werden, z.B. für Transkription. Die Autoren verfassen die Texte aber selbst und bürgen für den Inhalt.

26. Jahrgang, ISSN 1661-2051

Die SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR PSYCHIATRIE UND NEUROLOGIE ist eine Beilage zu ARS MEDICI

Die SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR PSYCHIATRIE UND NEUROLOGIE ist online einsehbar unter www.psychiatrie-neurologie.ch



9. Roggenbuck J et al.: Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11):2074-2091. doi:10.1002/acn3.51895
10. Serum Neurofilament Light Chain Reference App. <https://shiny.dkfbasel.ch/baselnlreference/>. Letzter Zugriff: 10.3.26
11. Benatar M et al.: Amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 variants: from genetic discovery to disease prevention. *The Lancet Neurology.* 2025;24(1):77-86. doi:10.1016/S1474-4422(24)00479-4
12. Müller K et al.: Comprehensive analysis of the mutation spectrum in 301 German ALS families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):817-827. doi:10.1136/jnnp-2017-317611
13. Miller T et al.: Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa2003715
14. Miller TM et al.: Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2026;83(2):115-125. doi:10.1001/jamaneurol.2025.4946
15. Meyer T et al.: Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS—A multicenter observational study over 18 months. *Muscle & Nerve.* 2024;70(3):333-345. doi:10.1002/mus.28182
16. Goutman SA et al.: Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):480-493. doi:10.1016/S1474-4422(21)00465-8
17. Khalil M et al.: Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders – towards clinical application. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(5):269-287. doi:10.1038/s41582-024-00955-x
18. Benatar M et al.: Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology.* 2020;95(1):e59-e69. doi:10.1212/WNL.0000000000009559
19. Benatar M et al.: Prognostic clinical and biological markers for amyotrophic lateral sclerosis disease progression: validation and implications for clinical trial design and analysis. *EBioMedicine.* 2024;108:105323. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105323
20. Thompson AG et al.: Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. *Brain Commun.* 2022;4(1):fcac029. doi:10.1093/braincomms/fcac029
21. Shefner JM et al.: Amyotrophic Lateral Sclerosis Clinical Trials and Interpretation of Functional End Points and Fluid Biomarkers: A Review. *JAMA Neurol.* 2022;79(12):1312-1318. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3282
22. Mizielinska S et al.: Amyotrophic lateral sclerosis caused by hexanucleotide repeat expansions in C9orf72: from genetics to therapeutics. *The Lancet Neurology.* 2025;24(3):261-274. doi:10.1016/S1474-4422(25)00026-2
23. Meyer T et al.: Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. *Muscle Nerve.* 2023;67(6):515-521. doi:10.1002/mus.27818
24. Lovett A et al.: Serious Neurologic Adverse Events in Tofersen Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2025;71(6):1006-1015. doi:10.1002/mus.28372
25. Van Damme P et al.: European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EUROINMD). *Eur J Neurol.* 2024;31(6):e16264. doi:10.1111/ene.16264
26. Brown CA et al.: Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology.* 2021;55(5):342-353. doi:10.1159/000516752
27. Benatar M et al.: Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics.* 2022;19(4):1248-1258. doi:10.1007/s13311-022-01237-4
28. Amado DA et al.: Gene therapy for ALS: A review. *Mol Ther.* 2021;29(12):3345-3358. doi:10.1016/j.ymthe.2021.04.008
29. McGuigan A et al.: Tofersen: A Review in Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with SOD1 Mutations. *CNS Drugs.* 2025;39(9):903-912. doi:10.1007/s40263-025-01204-5
30. Benkert P et al.: Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6
31. Lu CH et al.: Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2015;84(22):2247-2257. doi:10.1212/WNL.0000000000001642