

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Beatmungs- und Hilfsmittelversorgung sowie Pharmakotherapie bei der  
Amyotrophen Lateralsklerose (ALS): Versorgungsrealität sowie Implikationen für  
Überlebenszeit, Symptomkontrolle und Teilhabe

Ventilation therapy, provision of assistive technology devices and  
pharmacotherapy in amyotrophic latera sclerosis (ALS) – real world experience  
and its impact on survival, symptom alleviation and participation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Spittel

aus Eisenach

Datum der Promotion: 04. März 2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract – Deutsch</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract – Englisch</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Zielstellung</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>9</b>
3.1. Studiendesign.....	9
3.2. Teilnehmer und Setting der Analysen.....	9
3.3. Datenanalyse .....	10
3.4. Statistische Auswertung .....	11
3.5. Ethische Bewertung.....	12
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
4.1. Ergebnisse der Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS) .....	12
4.1.1. Häufigkeit der Beatmungsversorgung.....	12
4.1.2. Überlebensvorteil durch die Beatmungsversorgung.....	13
4.2. Ergebnisse der Studie 2 (Pharmakotherapie bei der ALS).....	15
4.2.1. Häufigkeit der Verwendung von Riluzol .....	15
4.2.2. Häufigkeit symptomatischer Medikamente.....	15
4.3. Ergebnisse der Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS).....	17
4.3.1. Häufigkeit der Hilfsmittelversorgungen bei der ALS .....	17
4.3.2. Rate der Nicht-Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS .....	18
4.3.3. Gründe der Nicht-Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS.....	18
4.3.4. Latenzen in der Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS.....	18
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>19</b>
5.1. Diskussion der Stichproben .....	19
5.2. Diskussion der Versorgungsraten.....	19
5.2.1. Diskussion der Versorgungsraten der Beatmungstherapie (Studie 1) .....	19
5.2.2. Diskussion der Versorgungsraten der Pharmakotherapie (Studie 2).....	21
5.2.3. Diskussion der Versorgungsraten der Hilfsmittelversorgung (Studie 3).....	22
5.3. Diskussion der Implikationen für Überlebenszeit, Symptomkontrolle und Teilhabe .....	23
5.3.1. Implikationen der Beatmungstherapie für die Überlebenszeit .....	23

5.3.2. Implikationen der Pharmakotherapie für die Symptomkontrolle .....	24
5.3.3. Implikationen der Hilfsmittelversorgung für die Teilhabe .....	24
5.4. Zusammenfassende Diskussion der Studien und Ausblick .....	25
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>27</b>
<b>Anhangsverzeichnis.....</b>	<b>30</b>
Eidesstattliche Versicherung .....	31
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	32
Druckexemplare der erfolgten Publikationen .....	34
Lebenslauf.....	61
Publikationsliste.....	62
Danksagung .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRSr	<i>ALS Functional Rating Scale</i> (ALS-Funktionsskala)
AP	Ambulanzpartner
FTD	frontotemporale Demenz
IBT	invasive Beatmungstherapie
KI	Konfidenzintervall
NIBT	nicht-invasive Beatmungstherapie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
p-Wert	Signifikanzwert

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesigns der zu beschreibenden Studien.....	9
Tabelle 2: Anzahl symptomatischer Medikamente pro Patient in Relation zu den King´s Stadien.....	17
Tabelle 3: Initiierte Hilfsmittel bei der ALS.....	17

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versorgung mit nicht-invasiver (IBT) und invasiver Beatmungstherapie (IBT).....	11
Abbildung 2: Alter bei Symptombeginn in Relation zur Beatmungstherapie.....	13
Abbildung 3: Überlebensvorteile durch die Beatmungstherapie.....	14
Abbildung 4: Zuordnung von symptomatischen Arzneimitteln zu pharmakologischen Bereichen .....	16
Abbildung 5: Anzahl symptomatischen Medikamente pro Patient in Relation zu den King´s Stadien .....	16

## Abstract – Deutsch

**Hintergrund:** Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) gehört zu den schwersten neurologischen Erkrankungen. Durch eine spezialisierte Versorgung, insbesondere durch eine Beatmungs- und Hilfsmittelversorgung sowie Pharmakotherapie, kann eine Symptomkontrolle und Lebensverlängerung erreicht werden. Strukturierte Daten zur Versorgungsrealität sowie zu Implikationen für das Überleben sind in der ALS-Versorgung in Deutschland bislang unzureichend vorhanden. **Ziel:** Durch Kohortenstudien sollten systematische Informationen zur Versorgungsrealität bei der ALS generiert werden, um aktuelle Standards der Versorgung und Behandlungspfade in den jeweiligen Versorgungsbereichen zu identifizieren und Potentiale für eine Versorgungsoptimierung abzuleiten. **Methoden:** Drei Beobachtungsstudien wurden im Interkohorten-Vergleich realisiert und nach der STROBE-Methode berichtet. In der monozentrischen Studie zur Beatmungsversorgung wurden Längsschnittdaten von 2702 Patienten mit ALS (2007-2019) ausgewertet. In der multizentrischen Studie zur Pharmakotherapie wurden Querschnittsdaten von 2392 Patienten mit ALS (2013-2019) und in der Studie zur Hilfsmittelversorgung, ebenso multizentrisch, Längsschnittdaten von 1494 Patienten ausgewertet und analysiert. **Ergebnisse:** 21 % der Patienten mit ALS wurden mit einer nicht-invasiven Beatmungstherapie (NIBT) und 9,5 % mit einer invasiven Beatmungstherapie (IBT) versorgt. Die NIBT (mediane Überlebenszeit 41 Monate) und die IBT (Überlebenszeit 82 Monate) sind mit einer signifikanten Lebensverlängerung assoziiert (ohne Beatmungstherapie 34 Monate). Die Analyse der Pharmakotherapie zeigte eine hohe Komplexität der Medikation (3,2 pro Patient) sowie eine beachtliche Anzahl der symptomatischen Medikamente (99 Arzneimittel). Die Studie zur Hilfsmittelversorgung identifizierte einen erheblichen Bedarf von Hilfsmitteln der Mobilität (z. B. Elektrorollstühle, 40,5 %) und Kommunikation (z. B. Augensteuerungssysteme 13,1 %). Zugleich wurde eine Nicht-Versorgung (u. a. Ablehnung durch Kostenträger oder Patient, Tod des Patienten vor Versorgung) festgestellt (29,8 %). **Schlussfolgerungen:** Die Beatmungsversorgung, die Pharmakotherapie und die Hilfsmittelversorgung stellen häufige, komplexe und relevante Versorgungen bei der ALS dar. Für die Beatmungsversorgung konnte ein Überlebensvorteil gezeigt werden, der mit den Ergebnissen einer kontrollierten Studie korrespondiert. Zugleich ist eine Unterversorgung zu diskutieren (Inanspruchnahme der Beatmungstherapie 28 %). Die Determinanten der Inanspruchnahme von NIBT/IBT erfordern weiterer Untersuchungen. Bei der Symptomkontrolle der ALS nehmen die Pharmakotherapie und die Hilfsmittelversorgung eine zentrale Rolle ein. Die Ergebnisse der Kohortenstudien wurden international publiziert und leisten einen Beitrag, um die Versorgungsstandards sowie die Behandlungsrichtlinien der nationalen und europäischen ALS Fachgesellschaften weiter zu entwickeln.

## Abstract – Englisch

**Background:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is one of the most severe neurological disorders. Specialised care, most notably ventilation therapy and provision of assistive technology devices as well as pharmacotherapy, can effect symptom control and prolongation of life. Up to the present day, data for Germany on the reality of care provision and on implications for survival are still wanting. **Objective:** Cohort studies are designed to generate systematic information on real-world care provision in ALS so as to identify the current standards of care and treatment paths in the respective care areas and to derive the potential for care optimisation. **Methods:** Three observational studies conducted as an inter-cohort comparison were realised and reported according to STROBE criteria. In the single-centre study on ventilation care, longitudinal data for 2,702 patients with ALS (2007-2019) were evaluated. In the multi-centre study on pharmacotherapy cross-sectional data for 2,392 patients with ALS (2013-2019) were evaluated and analysed, and in the study on the provision of assistive technology devices, likewise a multi-centre study, longitudinal data for 1494 patients were assessed. **Results:** 21% of patients with ALS received non-invasive ventilation (NIV), and 9.5% of patients were administered tracheostomy invasive ventilation (TIV). Both NIV (median survival of 41 months) and TIV (survival of 82 months) are associated with significant prolongation of life (34 months without ventilation). The pharmacotherapy analysis shows great variability of medication (3.2 per patient) and a remarkable number of symptomatic medicines (99 drugs). The study on the provision of assistive technology devices identified a substantial need for mobility devices (e. g. electric wheelchairs, 40.5%) and communication devices (e. g. eye and head control systems, 13.1%). In parallel, provision failure (i. e. rejection by health insurance or patient, death of patient prior to provision) was identified (29.8%). **Conclusion:** Ventilation therapy, pharmacotherapy and assistive technology devices are common, complex and relevant provision categories in ALS. A survival benefit was demonstrated for the provision of ventilation therapy, corresponding to the results of a controlled study. Furthermore, deficient provision is a subject matter for discussion (ventilation therapy utilisation, 28%). The determinants for NIV/IV need investigating further. In ALS symptom control, pharmacotherapy and provision of assistive technology devices are key factors. The results of the cohort studies were published at international level and make a contribution to the further development of standards of care and treatment guidelines issued by national and European expert ALS associations.

## 1. Einleitung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene, tödlich verlaufende und rasch progrediente Erkrankung mit einer mittleren Lebenserwartung von 3 Jahren.<sup>1</sup> Da bislang keine Heilung der ALS möglich ist, stehen symptomatische und palliative Behandlungsziele zur Linderung von Symptomen und einer Lebensverlängerung im Vordergrund. Diesbezüglich umfassen die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten die Beatmungsversorgung (Studie 1)<sup>2</sup>, die Pharmakotherapie (Studie 2)<sup>3</sup> sowie die Hilfsmittel- (Studie 3)<sup>4</sup> und Heilmittelversorgung.<sup>5</sup>

Im Bereich der Beatmungsversorgung stellen die nicht-invasive Beatmungstherapie mittels Maske (NIBT) und die invasive Beatmungstherapie mit Tracheostomie (IBT) wichtige und etablierte Interventionen dar, um die Lebensqualität zu verbessern und das Überleben zu verlängern.<sup>6-8</sup> Bei der NIBT hat eine randomisierte und scheinbeatmungskontrollierte Studie einen Vorteil der Maskenbeatmung in Bezug auf die Lebensqualität und das Überleben gezeigt.<sup>9</sup> Auf Grundlage dieser Evidenz der Stufe 1 wurden in nationalen und multinationalen ALS-Leitlinien ausführliche Empfehlungen für die NIBT herausgegeben.<sup>6,9</sup> Dennoch variieren die tatsächliche Anwendungsrate und der Überlebensvorteil. Im Gegensatz zur NIBT ist das Evidenzniveau für die IBT geringer. Auch bei der IBT variieren die Anwendungsraten sowie das Überleben durch IBT.<sup>10,11</sup> In Deutschland gibt es bislang keine systematischen Studien zu den Anwendungsraten von NIBT und IBT sowie zur Überlebensprognose dieser Formen der Beatmungstherapie.<sup>12,13</sup>

Im Bereich der Pharmakotherapie werden bei der ALS verschiedene Medikamente zur Linderung der belastenden Symptome oder zur Linderung der mit der ALS verbundenen Beschwerden eingesetzt. Sialorrhoe, Spastizität, Depression, emotionale Labilität, Schmerzen, Atemnot, Schlafstörungen, Angstzustände, Unruhe, Muskelkrämpfe und Faszikulationen gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten Beschwerden, die behandelt werden müssen.<sup>5, 14</sup> Obwohl symptomatische und palliative Medikamente eine wichtige Therapie bei der ALS darstellen, gibt es bisher nur wenige systematische Untersuchungen zur Medikamentenversorgung.<sup>15,16</sup>

Die Hilfsmittelversorgung erfolgt bei der ALS um motorische Fähigkeiten der Patienten zu unterstützen sowie Mobilitäts- und Kommunikationsdefizite auszugleichen. Hilfsmittel sind für die soziale Teilhabe der Patienten mit ALS entscheidend.<sup>17-19</sup> Zudem wurden über die begrenzte Verfügbarkeit von Hilfsmitteln, eine unzureichende Versorgung und den hohen Aufwand im Rahmen der Versorgung berichtet.<sup>20,21</sup> Systematische Untersuchungen zur Versorgungsrealität bei der ALS gibt es bislang nicht.

## 2. Zielstellung

Durch die drei Kohortenstudien sollen systematische Informationen zur Versorgungsrealität bei der ALS generiert werden, um aktuelle Versorgungsstandards und Behandlungspfade in den jeweiligen Versorgungsbereichen zu identifizieren. Weiterhin wird angestrebt, Fortschritte der ALS-Versorgung sowie mögliche Defizite in der Beatmungsversorgung, der Pharmakotherapie und Hilfsmittelversorgung zu erkennen und Potentiale für eine Versorgungsoptimierung abzuleiten.

Ziele der Studie 1 waren, die Initiierungsraten für die NIBT und die IBT sowie den Einfluss der beiden Beatmungstherapien auf die Überlebensprognose bei der ALS zu ermitteln. Die folgenden Hypothesen wurden angenommen:

- Die NIBT wird als initiale Beatmungstherapie bei ALS angesehen.
- Die Entscheidung für eine IBT wird getroffen, wenn die NIBT erschöpft ist.
- Sowohl die NIBT als auch die IBT verlängern das Leben von Patienten mit ALS, wobei durch die IBT ein längeres Überleben postuliert wird.

Ziele der Studie 2 waren, das Spektrum der symptomatischen Medikamente, die zur Kontrolle ALS-bezogener Symptome eingesetzt werden, sowie die Einstufung der symptomatischen Medikamente nach der Häufigkeit ihres Einsatzes zu identifizieren, die symptomatischen Medikamente zu den jeweiligen pharmakologischen Einsatzbereichen zuzuordnen und die Anzahl der symptomatischen Medikamente pro Patient zu bestimmen. Die folgenden Hypothesen wurden angenommen:

- Das pharmakologische Spektrum und die Häufigkeit des Gebrauchs von symptomatischen Medikamenten sind bei der ALS vielfältig.
- Die Behandlung von ALS-Patienten mit symptomatischen Medikamenten ist sehr unterschiedlich und erfolgt personalisiert.

Ziele der Studie 3 waren, die Häufigkeit von versorgten Hilfsmitteln bei der ALS zu bewerten, Raten der Nicht-Versorgung und deren Ursachen zu ermitteln sowie Latenzen innerhalb der Versorgung zu identifizieren. Die folgenden Hypothesen wurden angenommen:

- Die Häufigkeit von Hilfsmitteln, Raten der Nicht-Versorgung und Latenzen in der Versorgung variieren zwischen den verschiedenen Hilfsmitteln bei der ALS.
- Die Ursachen für eine Nicht-Versorgung unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Hilfsmitteln bei der ALS.



### 3. Methodik

#### 3.1. Studiendesign

Alle Studien wurden als Beobachtungsstudien realisiert und nach den STROBE-Kriterien berichtet.<sup>22</sup> Eine detaillierte Beschreibung des jeweiligen Studiendesigns ist in **Tabelle 1** dargestellt.

	<b>Studie 1</b>	<b>Studie 2</b>	<b>Studie 3</b>
Studientyp/- einteilung	Inter-Kohortenstudie	Inter-Kohortenstudie	Inter-Kohortenstudie
Studienverlauf	Längsschnitt: prospektiv	Querschnitt: prospektiv	Längsschnitt: retrospektiv
Rekrutierungstyp	Monozentrisch	Multizentrisch	Multizentrisch

#### 3.2. Teilnehmer und Setting der Analysen

Die Teilnehmer der Studie 1 erfüllten folgende Einschlusskriterien: 1) Diagnose einer wahrscheinlichen ALS nach den überarbeiteten El Escorial-Kriterien<sup>23</sup>; 2) klinische ambulante Besuche im ALS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin; 3) der letzte Besuch in der Ambulanz erfolgte innerhalb von sechs Monaten vor dem Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraums. Die Studie wurde zwischen März 2007 und Mai 2019 an der ALS-Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin realisiert. Demographische und klinische Daten sowie Daten zur Beatmungstherapie (NIBT und IBT) wurden in der ALS-Ambulanz erhoben („onsite“-Daten). Analysiert wurden die klinischen Daten, die beim ersten bzw. letzten Besuch des Patienten in der Ambulanz (mindestens sechs Monate vor dem Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraums) erfasst wurden. Die Diagnose der ALS wurde von einem auf ALS spezialisierten Neurologen gestellt. Zusätzlich wurden Daten zum Versterben von Patienten über die digitale Management- und Forschungsplattform „Ambulanzpartner“<sup>1</sup> (AP-Plattform, [www.ambulanzpartner.de](http://www.ambulanzpartner.de), „online“-Daten) erfasst.

Die Teilnehmer der Studie 2 erfüllten die folgenden Einschlusskriterien: 1) Diagnose einer wahrscheinlichen ALS nach den überarbeiteten El Escorial-Kriterien<sup>23</sup>; 2) mindestens eine Rezeptierung eines Medikaments zur ALS-Behandlung; 3) Teilnahme am Ambulanzpartner-Medikamentenmanagementprogramm<sup>24</sup>; 4) Zustimmung zur elektronischen Datenerfassung auf der AP-Plattform. Die Studie wurde zwischen Juli 2013 und Dezember 2019 an neun spezialisierten deutschen ALS-Zentren realisiert. Nach Einholung der informierten Zustimmung des Patienten erfolgte die Koordinierung der medikamentösen Versorgung über das

<sup>1</sup> Die AP-Plattform stellt eine elektronische Gesundheitsakte dar, die alle medizinischen Daten enthält, die im Zusammenhang mit einer Versorgung (Beatmungs-, Ernährungs-, Medikamenten-, Hilfsmittel- und Heilmittelversorgung) erforderlich sind. Die Datenerfassung wird von geschulten Datenmanagern kontrolliert, die für eine strukturierte und klar definierte Datenauswertung sorgen. Patienten und deren Angehörige erhalten die Möglichkeit, selbst auf die AP-Plattform zuzugreifen.

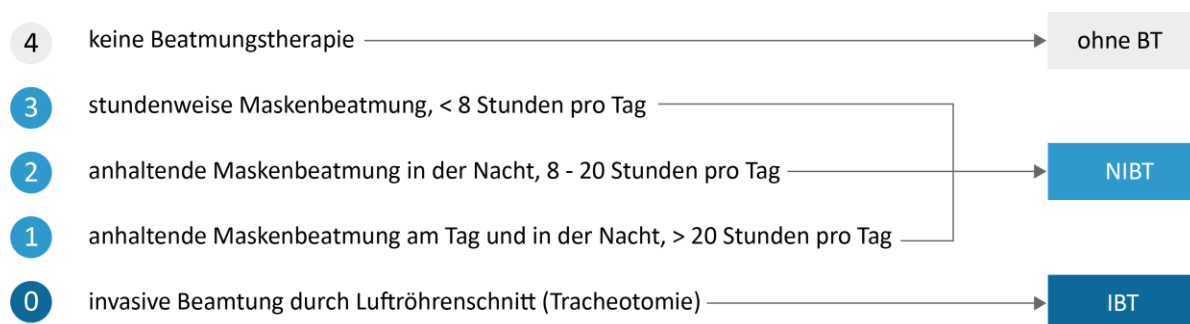
ALS-Medikamentenmanagementprogramm der AP-Plattform. Für die Erfassung der Arzneimittel wurde die Software ID MEDICS® eingesetzt, die eine vollständige Zusammenstellung aller im deutschen Gesundheitswesen registrierter und verfügbarer Arzneimittel enthält.

Die Teilnehmer der Studie 3 erfüllten folgende Einschlusskriterien: Diagnose einer wahrscheinlichen ALS nach den überarbeiteten El Escorial-Kriterien<sup>23</sup>, einer primären Muskelatrophie (PMA) oder einer primären Lateralsklerose (PLS), 2) mindestens eine Hilfsmittelversorgung; 3) Teilnahme am Ambulanzpartner Versorgungsmanagement; 4) Zustimmung zur elektronischen Datenerfassung auf der AP-Plattform. Die Studie wurde zwischen Juni 2013 und Mai 2017 an 12 spezialisierten deutschen ALS-Zentren realisiert, die am Ambulanzpartner Versorgungsmanagement teilnehmen. Die medizinische Indikation für ein Hilfsmittel wurde von einem auf ALS spezialisierten Neurologen definiert und unter Einbeziehung des Patienten, des Pflegepersonals und der nächsten Angehörigen abgestimmt. Der Versorgungsbedarf wurde über ein Formular mit Auswahloptionen der 35 häufigsten Hilfsmittel sowie einer Freitext-Option zur Dokumentation weiterer Hilfsmittelbedarfe an die AP-Plattform übermittelt. Der Versorgungsbedarf wurde auf der AP-Plattform dokumentiert und die Versorgung des Hilfsmittels durch einen spezialisierten Fallmanager, ebenfalls über die AP-Plattform, eingeleitet (Auswahl eines spezialisierten Hilfsmittelversorgers) und koordiniert. Die Auswahl eines Hilfsmittelversorgers erfolgte anhand bestimmter „Matching“-Kriterien (Angebotsprofil, Qualifikation, ALS-Spezialisierung, Nähe zum Wohnort, Bewertungen).

### 3.3. Datenanalyse

In der Studie 1 wurden demographische und klinische Daten sowie Daten zu der Beatmungsversorgung analysiert. Die folgenden demographischen und klinischen Daten wurden analysiert: Alter, Geschlecht, Art des Erkrankungsbeginns, Krankheitsdauer und Krankheitsverlauf, Schweregrade der Dysphagie vor Beginn der jeweiligen Beatmungsversorgung, Versorgung mit einer invasiven Ernährungstherapie (Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie, PEG), Versorgung mit der ALS-Basismedikation Riluzol, Vorhandensein einer Frontotemporalen Demenz (FTD) und der Body-Mass-Index (BMI). Die analysierten Merkmale der Beatmungsversorgung umfassten die Versorgungsraten und die Überlebensvorteile durch die Beatmungstherapie. Der Überlebensvorteil wurde für die folgenden drei ALS-Kohorten identifiziert: (1) ohne Beatmungstherapie (ohne BT-Kohorte), (2) mit NIBT ohne anschließender IBT (NIBT-Kohorte), (3) mit IBT, inklusive vorangegangener NIBT (IBT-Kohorte). Die Versorgung mit einer NIBT oder IBT wurde durch die ALS-Funktionsskala (ASL-FRSr), Item 12 („respiratorische Insuffizienz“, **Abbildung 1**) erfasst. Zur Darstellung der Überlebensvorteile wurde die Zeitspanne (in Monaten) zwischen dem Symptombeginn und dem Tod bzw. dem Ende der Beobachtung berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde für die jeweiligen Kohorten analysiert.

### 3. Methodik



**Abbildung 1: Versorgung mit nicht-invasiver (NIBT) und invasiver Beatmungstherapie (IBT).** Die Versorgung mit einer NIBT oder IBT wurde durch die ALS-Funktionsskala (ASL-FRSr), Item 12 („respiratorische Insuffizienz“) definiert: 4 Punkte = ohne BT; 1 bis 3 Punkte = NIBT; 0 Punkte = IBT. BT = Beatmungstherapie, NIBT = nicht-invasive Beatmungstherapie, IBT = invasive Beatmungstherapie. Quelle: Spittel et al. 2021<sup>2</sup>

In der Studie 2 wurden demographische und klinische Daten sowie Daten zur Pharmakotherapie analysiert. Demographische und klinische Daten umfassten das Geschlecht, Alter bei Erkrankungsbeginn, die Dauer der Erkrankung, die ALS-Funktionsskala (ALS-FRSr) und die King’s Stadien.<sup>25</sup> Daten zu Pharmakotherapie umfassten eine Analyse der Häufigkeit der Riluzol-Behandlung und die Häufigkeit von Medikamenten zur Linderung ALS-bedingter Symptome sowie zur Palliation. Jeder Einsatz eines Medikamentes wurde pro Patient nur einmal gezählt, unabhängig von der Anzahl der Wiederholungsverordnungen im Verlauf der Behandlung. Die symptomatischen Medikamente wurden pharmakologischen Bereichen und damit unterschiedlichen medizinischen Indikationen zugeordnet (**Abbildung 4**).

In der Studie 3 wurden soziodemographische und klinische Daten sowie Daten zur Hilfsmittelversorgung analysiert. Die Analyse der soziodemographischen und klinischen Daten umfasste die folgenden Merkmale: Diagnose der ALS (und ihrer Varianten), Alter, Geschlecht, Wohnort, Krankenversicherung, ALS-Zentrum und Hilfsmittelversorger. Folgende Merkmale der Hilfsmittelversorgung wurden analysiert: Spezifikation des Hilfsmittels, Datum der Indikationsstellung des Hilfsmittels, Datum der Versorgung oder Nicht-Versorgung des indizierten Hilfsmittels sowie der Grund der Nicht-Versorgung. Die Spezifikation des Hilfsmittels erfolgte anhand der Klassifikation von Hilfsmitteln durch den GKV-Spitzenverband (Hilfsmittelverzeichnis; [www.hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de](http://www.hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de)). Zur Darstellung der Latenzen in der Versorgung der Hilfsmittel wurde die Zeitspanne (in Tagen) zwischen der Bedarfsmeldung und der Versorgung analysiert. Der Grund der Nicht-Versorgung wurde anhand einer Auswahlliste mit den folgenden Punkten analysiert: Ablehnung durch die Krankenversicherung, Ablehnung durch den Patienten, Tod des Patienten vor der Hilfsmittelversorgung und andere Gründe für die Nicht-Versorgung des Hilfsmittels.

#### 3.4. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden deskriptive Statistiken verwendet (Häufigkeit in Prozent, Mittelwert, Median, Standardabweichung in  $\pm$ ). Bei Gruppenvergleichen wurden der t-

## 4. Ergebnisse

Test für metrische Daten und der Pearson Chi-Quadrat-Test für nominale Daten verwendet. Für die Berechnung der Überlebenszeiten in der Studie 1 wurden Kaplan-Meier-Schätzungen vorgenommen. Patienten, deren Endpunkt nicht der Tod war, wurden zum Zeitpunkt des letzten klinischen Besuchs zensiert. Gruppenunterschiede innerhalb des Kaplan-Meier-Tests wurden mittels Log-Rank-Test (univariate Analyse) verglichen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell (multiple Regressionsanalyse) wurde zur Untersuchung potenziell interagierender Kovariablen, die die Überlebenszeit beeinflussen, verwendet. Die Auswahl der Kovariablen basierte auf medizinischer Expertise und Literaturrecherche. Die folgenden Kovariablen wurden berücksichtigt: Geschlecht, Art des Erkrankungsbeginn, Alter bei Symptombeginn, Versorgung mit einer PEG, Einnahme von Riluzol,<sup>8</sup> BMI<sup>26</sup> und Vorhandensein einer FTD.<sup>27</sup> Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant bewertet (Signifikanzniveau 95 % Konfidenzintervall, KI). Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics 25.0).

### 3.5. Ethische Bewertung

Die drei Studien wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Nummer EA1/219/15 genehmigt. Von allen teilnehmenden Patienten wurde eine informierte Einwilligung eingeholt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS)

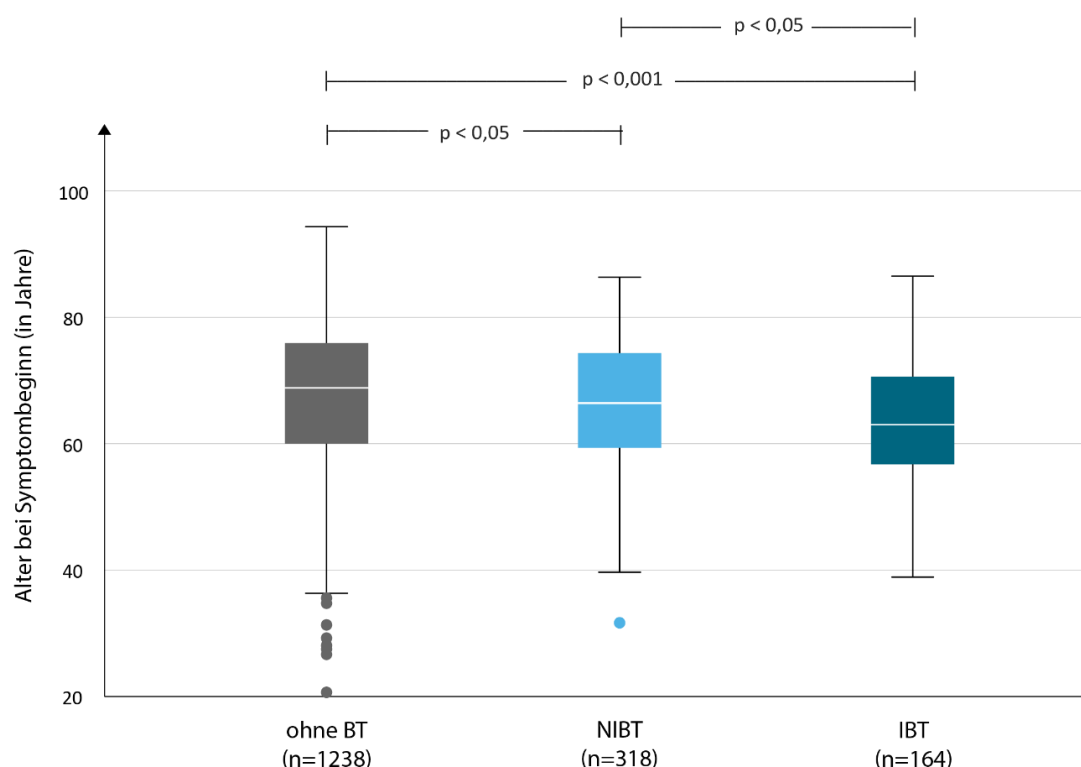
In der Studie 1 wurden Daten von 2702 Patienten mit ALS, mit insgesamt 14.679 Datensätzen von ambulanten Visiten, dokumentiert. In die Analyse wurden Datensätze von 1720 Patienten einbezogen, von denen mindestens sechs Monate vor dem Ende des Beobachtungszeitraums oder dem Tod klinische Daten erhoben wurden (63,7 %). Patienten, deren letzter Ambulanzbesuch länger als sechs Monate vor dem Ende des Beobachtungszeitraums oder dem Tod lag, wurden ausgeschlossen (Lost to follow-up).

#### 4.1.1. Häufigkeit der Beatmungsversorgung

Insgesamt erhielten 28 % aller Patienten (n = 482) eine Beatmungstherapie. Eine NIBT erhielten 21 % (n = 358) und eine IBT 9,5 % (n = 164). 7,2 % (n = 124) erhielten eine IBT als initiale Beatmungstherapie ohne vorangegangene NIBT und 2,3 % (n = 40) der gesamten ALS-Kohorte (11,2 % der NIBT-Kohorte) erhielten eine IBT als Eskalationstherapie, wenn die NIBT erschöpft war. Patienten mit bulbärem Erkrankungsbeginn waren in der NIBT-Kohorte (15,7 % vs. 29,4 % bei Patienten ohne Beatmungstherapie, p < 0,001) und in der IBT Kohorte (24,4% vs. 29,4% bei Patienten ohne Beatmungstherapie; p < 0,001) signifikant unterrepräsentiert. Im Gegensatz dazu war der bulbäre Beginn in der IBT-Kohorte signifikant häufiger

## 4. Ergebnisse

vertreten als in der NIBT-Kohorte (24,4 % vs. 15,7 %;  $p = 0,26$ ). Patienten, die nach 2013 verstarben, erhielten signifikant häufiger eine IBT (11,3 %,  $n = 54$ ) als Patienten die vor 2013 verstarben (7,0 %,  $n = 26$ ,  $p = 0,044$ ). Patienten mit NIBT als auch Patienten mit IBT waren zum Zeitpunkt des Symptombeginns signifikant jünger als Patienten ohne eine Beatmungstherapie (**Abbildung 2**).



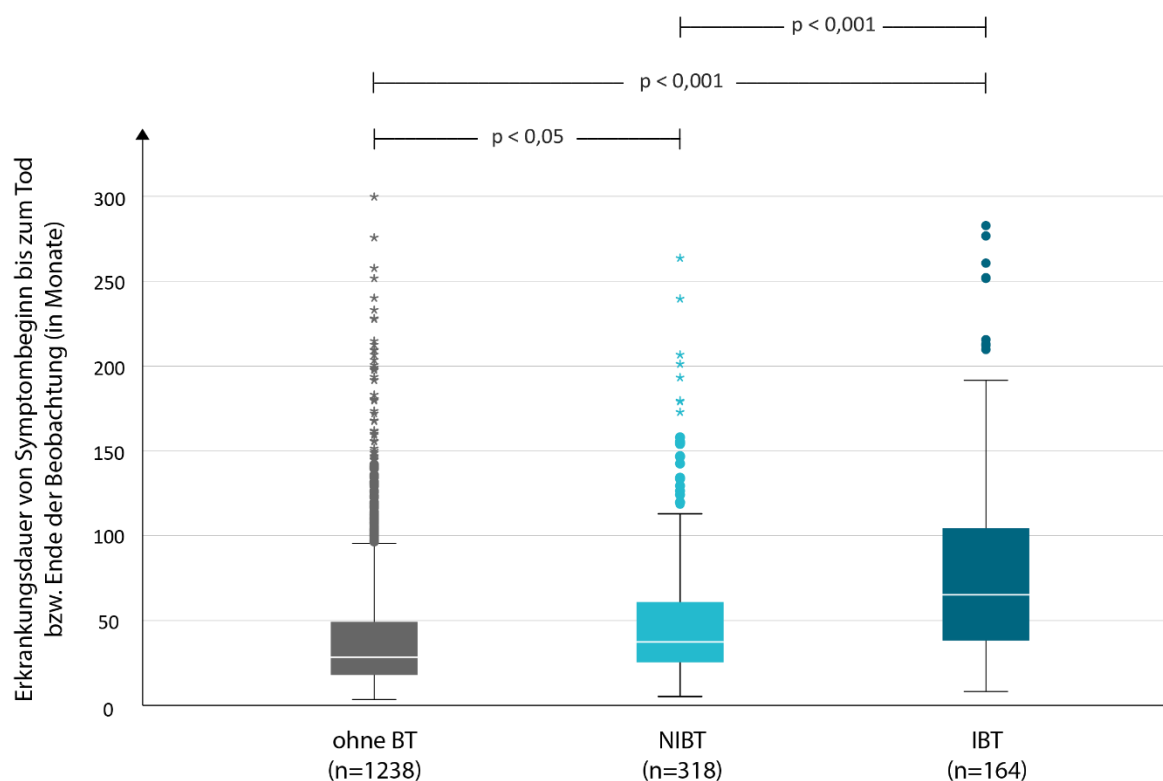
**Abbildung 2: Alter bei Symptombeginn in Relation zur Beatmungstherapie.** Signifikante Unterschiede wurden mittels des *t*-Test analysiert; ein *p*-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. BT = Beatmungstherapie, *n* = Anzahl der Patienten. Quelle: Spittel et al. 2021<sup>2</sup>

#### 4.1.2. Überlebensvorteil durch die Beatmungsversorgung

Das mediane Überleben betrug in der Kohorte ohne Beatmungstherapie 33,62 Monate (95 % KI: 31,60–35,65), in der NIBT-Kohorte 40,76 Monate (95% KI: 37.22–44.30) und in der IBT-Kohorte 82,11 Monate (95 % Konfidenzintervall: 68.65–95.57). Gegenüber der Kohorte ohne Beatmungstherapie zeigten sich folgende Überlebensvorteile: 7,14 Monate in der NIBT-Kohorte und 48,49 Monate in der IBT-Kohorte. Die Überlebensvorteile waren signifikant (**Abbildung 3**). Die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sah in den Kohorten wie folgend aus: 92,6 % ohne Beatmungstherapie (Standardfehler, SE 0,01); 97,8 % in der NIBT-Kohorte (SE 0,01); 97,6 % in der IBT-Kohorte, (SE 0,01). Die Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Kohorte ohne Beatmungstherapie bei 46,7 % (SE 0,02), in der NIBT-Kohorte bei 57,9 % (SE 0,03) und in der IBT-Kohorte bei 81,9 % (SE 0,03). Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Kohorte ohne Beatmungstherapie bei 29,5 % (SE 0,02), in

## 4. Ergebnisse

der NIBT-Kohorte bei 34,1 % (SE 0,03) und in der IBT-Kohorte bei 59,7 % (SE 0,04). Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der NIBT-Kohorte war im Vergleich zur Kohorte ohne Beatmungstherapie signifikant erhöht (Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 57,9 % gegenüber 46,7 %). In der IBT-Kohorte zeigte sich eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit, sowohl im Vergleich zur Kohorte ohne Beatmungstherapie als auch zur NIBT-Kohorte (Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 81,9 %, 57,9 % und 46,7 %).



**Abbildung 3: Überlebensvorteile durch die Beatmungstherapie.** Das Überleben ist vom Symptombeginn bis zum Tod berechnet. Signifikante Unterschiede wurden mittels des t-Test analysiert; ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. BT = Beatmungstherapie, n = Anzahl der Patienten. Quelle: Spittel et al. 2021<sup>2</sup>

Bereinigt um potenziell interagierende Kovariaten zeigte die Cox-Regressionsanalyse in der NIBT-Kohorte signifikante Hazard Ratios für ein Alter bei Erkrankungsbeginn  $\leq 60$  Jahre (1,82, 95 % KI 1,21-2,74;  $p = 0,004$ ) und einem BMI > 18,5 kg/m<sup>2</sup> (2,70, 95 % KI 1,48-4,93;  $p = 0,001$ ). In der IBT-Kohorte zeigten sich signifikante Hazard Ratios bei spinalem Symptombeginn (3,39, 95 % KI 1,15-9,93;  $p = 0,026$ ), einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 60$  Jahre (2,79, 95 % KI 1,03-7,59;  $p = 0,044$ ), der Versorgung mit einer PEG (4,89, 95 % KI 1,18-20,25;  $p = 0,029$ ) und der Einnahme von Riluzol (3,84, 95 % KI 1,26-11,71;  $p = 0,018$ ). Auch in der Kohorte ohne Beatmungstherapie war das Überleben signifikant verbessert für den spinalen Erkrankungsbeginn (1,38, 95 % KI 1,12–1,70;  $p = 0,002$ ), einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 60$  Jahre (2,00, 95 % KI 1,63–2,44;  $p < 0,001$ ), einem BMI > 18,5 kg/m<sup>2</sup> (1,59, 95 % KI 1,25–2,03;  $p < 0,001$ ) und dem nicht-Vorhandensein einer FTD (1,31, 95 % KI 1,02–1,69;  $p = 0,035$ ).

## 4. Ergebnisse

### 4.2. Ergebnisse der Studie 2 (Pharmakotherapie bei der ALS)

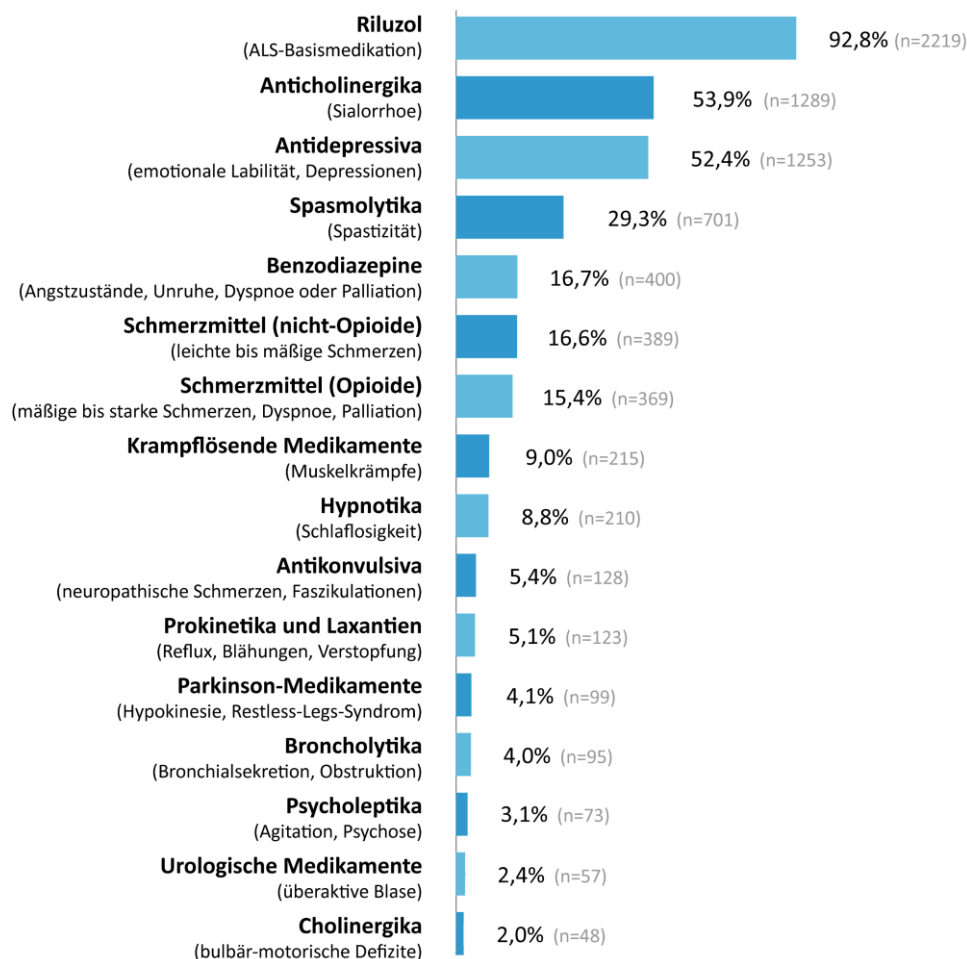
In der Studie 2 wurden Daten von 2392 Patienten aus insgesamt neun Studienzentren analysiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre ( $\pm$  12 Jahre). Es wurden mehr männliche (58,6 %, n = 1.401) als weibliche (42 %, n = 991) Patienten in die Studie aufgenommen. Der ALS-Schweregrad betrug 31 von maximal 48 Punkten auf der ALS-Funktionsskala ( $\pm$  11 Punkte).

#### 4.2.1. Häufigkeit der Verwendung von Riluzol

In der Kohorte wurden 7562 Arzneimittelverordnungen im Zusammenhang mit ALS identifiziert. Riluzol war das am häufigsten verwendete Medikament (93 % der Patienten; n = 2219).

#### 4.2.2. Häufigkeit symptomatischer Medikamente

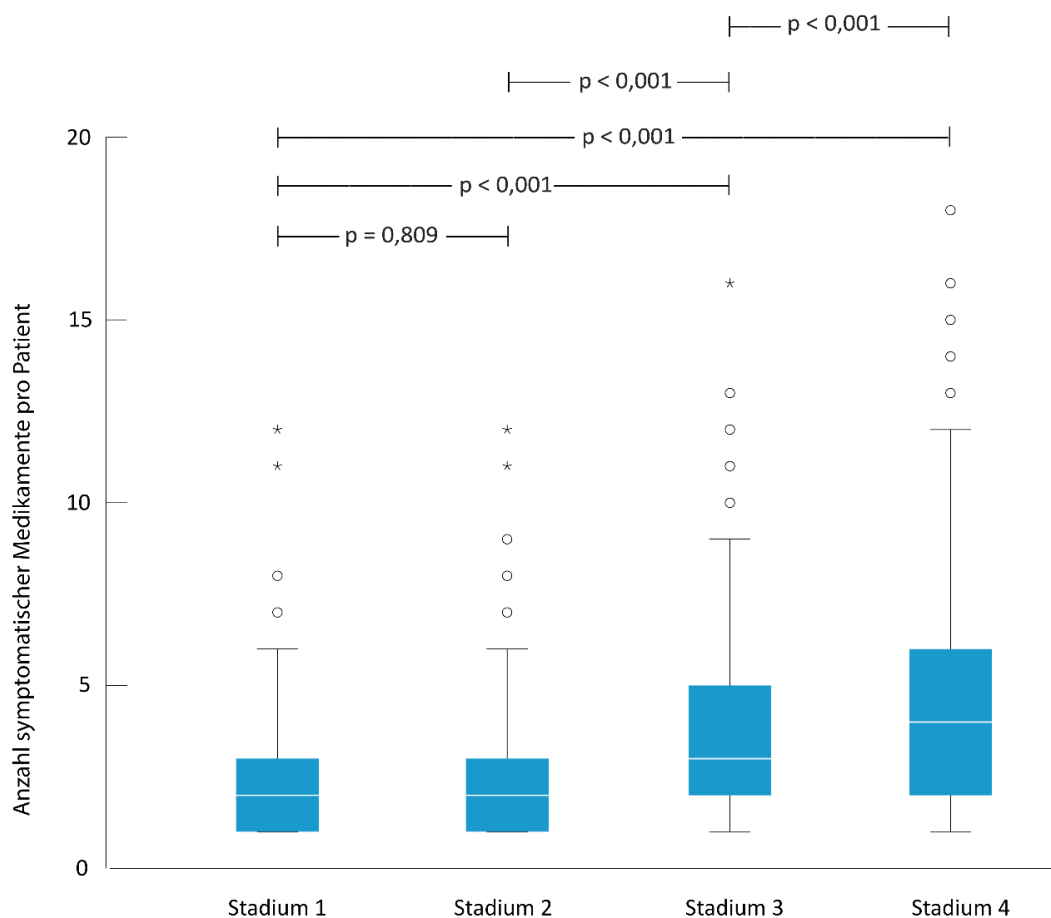
Patienten mit ALS wurden im Mittel mit 3,2 symptomatischen Medikamenten versorgt. Die Anzahl der Medikamente pro Patient variierte stark: 1 Medikament (33,4 %, n = 789), 2 bis 4 Medikamente (44,4 %, n = 1062), 5 bis 10 Medikamente (20,2 %, n = 482) und mehr als 10 Medikamente (2,0 %, n = 48). Die symptomatischen Medikamente wurden den pharmakologischen Indikationsbereichen und damit den Behandlungszielen zugeordnet (**Abbildung 4**).



4. Ergebnisse

**Abbildung 4: Zuordnung von symptomatischen Arzneimitteln zu pharmakologischen Indikationsbereichen.** Anticholinergika: Ipratropiumbromid, Pirenzepin, Amitriptylin, Atropin, Scopolamin, Bornaprin und Glycopyrroniumbromid; Antidepressiva: Mirtazapin, Citalopram, Dextromethorphan/Chinidin, Escitalopram, Opipramol, Venlafaxin, Sertralin u. a.; Spasmolytika: Baclofen, THC:CBD, 4-Aminopyridin, Botulinumtoxin, Tizanidin, Tolperison u. a.; Benzodiazepine: Lorazepam, Diazepam, Clonazepam u. a.; nicht-Opioide Analgetika: Metamizol, Diclofenac, Ibuprofen, Etoricoxib u. a.; Opioid Schmerzmittel: Fentanyl, Oxycodon, Tilidin, Tramadol, Morphin, Codein und andere; krampflösende Medikamente: Chinin; Hypnotika: Zopiclon, Zolpidem; Antikonvulsiva: Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin und Levetiracetam; prokinetische und abführende Medikamente: Polyethylenglykol, Domperidon, Dimeticon u. a.; Parkinson-Medikamente: Levodopa, Rotigotin, Pramipexol, Ropinirol; Broncholytika: Acetylcystein, Tyloxapol, Carbomer, Salbutamol, Ambroxol; Psychopharmaka: Olanzapin, Quetiapin, Melperon; Reizblase Mmedikamente: Oxybutynin, Trosipium, Butylscopolamin; Cholinergika: Pyridostigmin. Quelle: Meyer et al. 2020<sup>3</sup>

Basierend auf der Anzahl der Patienten, die ein symptomatisches Medikament zur Linderung ALS-bedingter Symptome erhielten, wurden (in absteigender Reihenfolge) die folgenden Top 10 der symptomatischen Medikamente ermittelt: Ipratropiumbromid, Mirtazapin, Pirenzepin, Citalopram, Lorazepam, Baclofen, Metamizol, Chinin, Fentanyl und Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol (THC:CBD). Darüber hinaus zeigte sich eine steigende Anzahl verordneter Medikamente pro Patient in Korrelation zum fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, klassifiziert anhand der King's Stadien (**Abbildung 5, Tabelle 2**).<sup>25</sup>



**Abbildung 5: Anzahl symptomatischer Medikamente pro Patient in Relation zu den King's Stadien.** Stadium 1=Beteiligung einer klinischen Region; Stadium 2=Beteiligung einer zweiten klinischen Region; Stadium 3=Beteiligung einer dritten klinischen Region; Stadium 4=Ernährungs- oder Atemversagen. Quelle: Meyer et al. 2020<sup>3</sup>



**Tabelle 2: Anzahl symptomatischer Medikamente pro Patient in Relation zu den King's Stadien.**

King's Stadium	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Anzahl an Patienten	142	253	590	656
Mittelwert	2,4	2,4	3,6	4,4
Median	2,0	2,0	3,0	4,0
Standardabweichung	1,9	1,9	2,5	3,2
Spannweite	1-12	1-12	1-16	1-18

### 4.3. Ergebnisse der Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS)

In der Studie 3 wurden Daten von 1494 Patienten mit ALS von insgesamt 12 Studienzentren analysiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre ( $\pm$  12 Jahre). Es wurden mehr männliche (59,6 %, n = 891) als weibliche (40,4 %, n = 603) Patienten in die Studie eingeschlossen. Es wurden Datensätze von 11.364 Hilfsmittelversorgungen erfasst.

#### 4.3.1. Häufigkeit der Hilfsmittelversorgungen bei der ALS

Es gab eine große Bandbreite bei der Häufigkeit der Hilfsmittelversorgungen pro Patient: 1 bis 4 Hilfsmittel (45,2 %, n = 676), 5 bis 8 Hilfsmittel (21,6 %, n = 323), 9 bis 12 Hilfsmittel (14,9 %, n = 222), 13 bis 16 Hilfsmittel (7,0 %, n = 105), 17 bis 20 Hilfsmittel (4,8 %, n = 71), 21 bis 30 Hilfsmittel (4,7 %, n = 70) und mehr als 30 Hilfsmittel (1,8 %, n = 27). Die mittlere Anzahl von Hilfsmittelversorgungen pro Patient betrug 7,6 Hilfsmittel ( $\pm$  7,6 Hilfsmittel). Bei 54,8 % (n = 818) der Patienten waren fünf oder mehr Hilfsmittel erforderlich. Bei 6,5 % (n = 97) der Patienten wurde die Indikation für mehr als 20 Hilfsmittel pro Patient gestellt. Die Studie zeigt, dass ein hoher Bedarf an Hilfsmitteln bei ALS besteht – mit Vorrang von komplexen und individualisierten Hilfsmitteln (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3: Initiierte Hilfsmittel bei der ALS.**

Hilfsmittelkategorie	Anzahl an Patienten <sup>1</sup>	
	n	%
Hilfsmittel für das Badezimmer und Adaptionshilfen	732	49,0
Betten, Bettgestelle und Antidekubitushilfen	713	47,7
Orthesen, Schuhe und Einlagen (gesamt)	783	52,4
Gehhilfen	332	22,2
Motorbetriebene Bewegungsgeräte	381	25,5
Rollstühle	966	64,7
Transferhilfen, Liftsysteme und Rampen	610	40,8
Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation	682	45,6
Sonstige Hilfsmittel	517	34,6
<b>Hilfsmittel gesamt</b>	<b>1494</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Hilfsmittel der jeweiligen Hilfsmittelkategorie; aggregiert pro Patient

#### 4. Ergebnisse

Rollstühle (64,7 %, n = 966), Orthesen (52,4 %, n = 783), therapeutische Bewegungsgeräte (25,5 %, n = 381) und Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation (45,6 %, n = 682) waren am häufigsten indiziert. Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation umfassen Augen- und Kopfsteuerungssysteme, welche paradigmatisch für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind und bei 13,1 % der Patienten (n = 195) indiziert waren. Ebenso bedeutsam in der ALS-Versorgung sind Elektrorollstühle, die bei 40,5 % (n = 605) der Patienten indiziert waren.

##### **4.3.2. Rate der Nicht-Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS**

Die Rate der Nicht-Versorgung aller indizierten Hilfsmittel betrug 29,8 % (n = 2699). Insgesamt wurden 70,2 % (n = 6374) der indizierten Hilfsmittel versorgt. Die Raten der Nicht-Versorgung variierten stark zwischen den einzelnen Hilfsmitteln. Die niedrigsten Raten bezogen sich auf die Versorgung mit Hilfsmitteln für das Badezimmer und Alltagshilfen (23,3 %, n = 352), Orthesen (20,9 %, n = 268) und Gehhilfen (20,4 %, n = 69). Es zeigten sich hohe Raten der Nicht-Versorgung bei komplexeren und kostspieligen Hilfsmitteln wie motorbetriebenen therapeutischen Bewegungsgeräten (46,7%, n = 163), Transferhilfen einschließlich Liftersystemen und Rampen (40,3%, n = 420), Hilfsmitteln der unterstützten Kommunikation (38,8 %, n = 327) und Rollstühlen (38,5 %, n = 573). Innerhalb der Rollstuhlversorgung wurde eine erhebliche Ablehnungsrate von 52,0 % (n = 281) für Elektrorollstühle gefunden, während die Ablehnung von manuellen Rollstühlen (25,9 %, n = 150) signifikant niedriger war ( $p < 0,001$ ).

##### **4.3.3. Gründe der Nicht-Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS**

Für Elektrorollstühle, Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation und Orthesen wurden die Ursachen für die Nicht-Versorgung indizierter Hilfsmittel analysiert. Die endgültige Ablehnung der Hilfsmittelversorgung durch den Kostenträger war in allen untersuchten Hilfsmittel-Domänen die Hauptursache für eine Nicht-Versorgung (50,9 %, n = 1374). Weitere Gründe für die Nicht-Versorgung war der Verzicht des Patienten auf das Hilfsmittel (29,5 %, n = 795) und der Tod des Patienten vor der Versorgung des indizierten Hilfsmittels (19,6 %, n = 530).

##### **4.3.4. Latenzen in der Versorgung indizierter Hilfsmittel bei der ALS**

Die Latenz im Versorgungsprozess wurde für Elektrorollstühle, Orthesen, motorbetriebene therapeutische Bewegungsgeräte und Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation analysiert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Versorgungslatenz dieser Hilfsmittel. Während die mittlere Versorgungszeit von Orthesen in einer eher kurzen Zeitspanne erfolgte (65,5 Tage,  $\pm 72,5$ ), war die Versorgungszeit von Elektrorollstühlen (135,7 Tage,  $\pm 84,6$ ), motorbetriebene therapeutische Bewegungsgeräte (109,9 Tage,  $\pm 71,8$ ) und Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation (93,3 Tage,  $\pm 62,8$ ) deutlich verzögerter.

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Stichproben

Die systematische Datenerfassung wurde in allen Studien durch ein bundesweites Register unter Einsatz einer digitalen Versorgungsmanagementplattform (AP-Plattform) erleichtert.<sup>28,29</sup> Die Digitalisierung der Versorgung ermöglichte sowohl longitudinale Bewertungen (Studie 1 und Studie 3) als auch eine Querschnitts-Bewertung (Studie 2) „realer“ Versorgungsdaten von überdurchschnittlich großen ALS-Kohorten. Im Hinblick darauf, erlaubt die Studie 1 Einblicke in die Beatmungsversorgung von knapp 1200 Patienten des ALS-Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dass etwa 10 % der ALS-Population in Deutschland abdeckt.<sup>1</sup> Durch die zusätzliche Analyse der Registerdaten der AP-Plattform konnte eine deutlich größere Kohorte mit vollständigen Überlebensdaten gewonnen werden. Trotz dieser Vorteile beschränkte sich die Studie auf ein spezialisiertes ALS-Zentrum, wodurch Versorgungsraten der Beatmungstherapie an anderen ALS-Zentren abweichen können. Die Studie 2 gibt Aufschluss über die symptomatische Pharmakotherapie von spezialisierten ALS-Zentren des bundesweiten Registers. Hier konnten durch das digital unterstützte Versorgungsmanagement mehr als 7500 Daten zu Arzneimittelverordnungen von knapp 2400 ALS-Patienten analysiert werden, was mehr als 20 % der ALS-Population in Deutschland entspricht.<sup>1</sup> Gemessen an der Patientenzahl und der Menge der analysierten Verordnungen ermöglicht die Studie eine Bewertung „realer“ Versorgungsdaten zur ALS-Pharmakotherapie in der bisher größten ALS-Kohorte. Auch die Studie 3 beschreibt Register-gestützte „reale“ Versorgungsdaten – hier von mehr als 11.000 multizentrisch erhobenen Datensätzen zur Hilfsmittelversorgung – einer überdurchschnittlich großen ALS-Kohorte von knapp 1500 Patienten (15 % der deutschen ALS-Population).<sup>1</sup>

### 5.2. Diskussion der Versorgungsraten

#### 5.2.1. Diskussion der Versorgungsraten der Beatmungstherapie (Studie 1)

Insgesamt war der Anteil der Patienten, die eine Beatmungstherapie erhielten (28 %), niedriger als erwartet. Überraschenderweise war die Versorgung mit einer NIBT (mit nur 21 %) besonders niedrig, obwohl diese als Therapiestandard (Leitlinie) gilt und einen Überlebensvorteil bietet.<sup>6,30</sup> Es ist diskussionswürdig, ob eine schlechte Verträglichkeit der NIBT bei Patienten mit bulbärem Syndrom für die niedrige Versorgungsrate verantwortlich sein könnte.<sup>31-33</sup> Die Ergebnisse dieser Studie tragen zu diesem Gedanken bei, da nur 11 % der Patienten mit bulbärem Beginn der ALS eine NIBT erhielten und ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit spinalem Beginn der ALS (21 %) mit einer NIBT behandelt wurden ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich zu den methodischen Einschränkungen könnte der eingeschränkte Zugang zur NIBT-Versorgung die Ursache für die insgesamt niedrige NIBT-Nutzungsrate sein. Der Patientenzugang steht in engem Zusammenhang mit der Verfügbarkeit von häuslichen Pflegestrukturen, da die

meisten ALS-Patienten bei der Handhabung der Maske auf Pflegepersonal angewiesen sind. In Deutschland wird die NIBT-bezogene Pflege jedoch nicht durch das (ansonsten gut entwickelte) Krankenversicherungssystem abgedeckt. Die möglichen Auswirkungen sozialer und finanzieller Zwänge auf die NIBT-Nutzung wurden auch im Zusammenhang mit anderen Gesundheitssystemen diskutiert.<sup>7,33</sup> Darüber hinaus kann die Abwägung von Nutzen (verlängerte Lebenszeit, Linderung von Symptomen) und Belastung (z. B. wahrgenommene Abhängigkeit von medizinischen Geräten und Pflege) der Maske eine Rolle bei der Ablehnung der NIBT spielen. Diesbezüglich ist das palliative Konzept der Therapiebegrenzung der NIBT (zugunsten einer symptomatischen Pharmakotherapie und anderer Formen der Palliation) zu berücksichtigen.<sup>34</sup> Die Gründe für die eher geringe Inanspruchnahme der NIBT und für die verschiedenen Herausforderungen im Zusammenhang mit der NIBT sind vielfältig und bedingen sich gegenseitig. Diese wurden in dieser Studie jedoch nicht eruiert. Antworten auf solche Fragen – auf pathophysiologischer, medizinischer und psychosozialer Ebene – könnten dazu beitragen, der niedrigen NIBT-Versorgungsrate entgegenzuwirken.

Die Nutzungsrate für IBT (9,5 %) in der untersuchten Kohorte war im gleichen Bereich wie die in Studien aus Italien berichteten Raten von 10 % bis 11 %.<sup>11,35</sup> Auch bei der IBT muss die Komplexität der vorliegenden Gründe für die relativ niedrige Nutzungsrate in Betracht gezogen werden. Methodische Einschränkungen, die den Auswirkungen des Bulbärsyndroms bei der NIBT entsprechen, gelten nicht für die IBT. Auch der Zugang der Patienten zur IBT und damit zur häuslichen Pflege ist kein begrenzender Faktor, da die IBT-bezogene Pflege vollständig durch das deutsche Gesundheitssystem abgedeckt ist. Angesichts der wenigen verfahrenstechnischen Einschränkungen und der vollständigen Abdeckung der IBT müssen psychosoziale Faktoren bei der Entscheidungsfindung für oder gegen die IBT im Vordergrund stehen. Die Abwägung von Vorteilen (erhöhtes Überleben, Symptomkontrolle) und Nachteilen (z. B. Verlust des Sprachvermögens nach Tracheostomie, verminderte Autonomie und Privatsphäre im Rahmen der 24-Stunden-Pflege) kann zu einer Ablehnung der IBT führen.<sup>34</sup> Darüber hinaus möchten Patienten, die bereits monatelang mit NIBT behandelt wurden, möglicherweise nicht auf IBT umsteigen, da dies mit einem Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen Einschränkungen verbunden ist. Die niedrige Rate der NIBT vor der IBT kann auch durch die niedrige NIBT-Inzidenz in erster Linie beeinflusst werden. Tatsächlich ist im Studienzentrum der Entscheidungsprozess für eine elektiv durchgeführte IBT in ein mehrstufiges Advance Care Planning (ACP)-Konzept eingebettet. Diese gemeinsame Entscheidung wird in der Patientenverfügung und den zugehörigen Unterlagen dokumentiert. Der ACP-Prozess wurde etabliert, um die Einleitung einer IBT in einer Notfallsituation zu verhindern, die – angesichts des ACP-Konzepts - selten auftritt und meist auf akute klinische Ereignisse wie Aspirationspneumonie beschränkt ist. Obwohl die tatsächliche Anzahl der Patienten, die in einer Notfallsituation eine IBT erhielten, in dieser Studie nicht erfasst wurden, ist es

denkbar, dass das ACP-Konzept zu der niedrigen IBT-Versorgungsrate im Vergleich zu anderen Studien beigetragen haben könnte.<sup>13,36</sup> Bemerkenswert ist, dass sich die IBT-Versorgungsrate im Laufe des Beobachtungszeitraums veränderte. Die Versorgungsrate mit einer IBT war bei Patienten, die nach 2013 verstarben (11 %), signifikant höher als bei Patienten, die vor 2013 verstarben (7 %;  $p > 0,044$ ). Im Vergleich zu früheren Jahren wurde auch in einer japanischen ALS-Kohorte ein Anstieg der IBT-Initiationsraten gefunden.<sup>37</sup> Verbesserte Teilhabe und die damit verbundene Steigerung der Lebensqualität könnte einer der Gründe sein, warum sich ALS-Patienten heutzutage eher für eine IBT entscheiden. Durch die zunehmende Bereitstellung (und Akzeptanz) von fortschrittlichen Kommunikationssystemen und anderen unterstützenden Technologien für Patienten und die Verbreitung der digitalen Kommunikation im gesellschaftlichen Mainstream haben Patienten mit ALS bessere und zahlreichere Möglichkeiten, am Leben teilzunehmen.<sup>38</sup> Diese Annahme kann zudem durch das Ergebnis unterstützt werden, dass Patienten mit Beatmungstherapie signifikant jüngeren Alters waren als Patienten ohne Beatmungstherapie (**Abbildung 2**).

### **5.2.2. Diskussion der Versorgungsraten der Pharmakotherapie (Studie 2)**

In der Studie 2 wurden 99 verschiedene Medikamente, die zur symptomatischen Behandlung bei ALS eingesetzt werden, identifiziert. Diese Zahl lässt den Schluss zu, dass die symptomatische Pharmakotherapie sehr vielfältig und variabel ist, eine vermutlich unterschätzte Tatsache. Die Rangliste der Medikamente zeigte auffällige Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung, die von häufig verwendeten bis zu selten angewandten Wirkstoffen reichte. Die ranghöchsten Medikamente umfassten Wirkstoffe zur Behandlung von exzessivem Speichelfluss, Depression und/oder emotionaler Labilität, Spastik, Angst, mäßigen und starken Schmerzen oder Dyspnoe sowie Faszikulationen. Durch die Zuordnung von symptomatischen Medikamenten zu pharmakologischen Behandlungsdomänen wird noch deutlicher, wie diese Medikamente rangieren (**Abbildung 4**). Trotz der methodischen Vorteile dieser Studie wurde die Verallgemeinerbarkeit durch das unterschiedliche Ausmaß, in dem das plattformbasierte Medikamentenmanagement eingesetzt wurde, eingeschränkt. Darüber hinaus handelte es sich bei allen teilnehmenden Studienzentren um spezialisierte ALS-Zentren mit einer begrenzten Abdeckung von 15 bis 20 % aller Patienten mit ALS in Deutschland. So ist es denkbar, dass die komplexere symptomatische Medikamentenversorgung und der Einsatz von Riluzol überrepräsentiert sind. Auch könnten Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium unterrepräsentiert sein, da nur wenige Palliativteams die Plattform tatsächlich genutzt haben.

Die hohe Anzahl an Medikamenten pro Patient (durchschnittlich 3,2 Medikamente) unterstreicht die Relevanz der symptomatischen Pharmakotherapie. Ein Fünftel der Patienten erhielt mehr als vier symptomatische Medikamente. Die tatsächliche Verordnungshäufigkeit könnte sogar noch höher sein, da einige symptomatische Medikamente wahrscheinlich außer-

halb der Plattform verordnet wurden. Auffallend ist, dass die Anzahl der versorgten Medikamente pro Patient stark schwankte (1 Medikament bis 18 Medikamente pro Patient). Diese Variabilität könnte auf die verschiedenen Stadien der ALS zurückzuführen sein, die in dieser Kohorte erfasst wurden. Tatsächlich trägt das Ergebnis einer steigenden Anzahl von Medikamenten pro Patient in den fortgeschrittenen Stadien der ALS (King's Stadien) zu dieser Annahme bei (**Abbildung 4, Tabelle 1**). Weitere Untersuchungen sind von Interesse, um Domänen von symptomatischen Medikamenten (und einzelne Medikamente) mit Krankheitsstadien (oder mit spezifischen Symptomen) zu korrelieren.

### **5.2.3. Diskussion der Versorgungsraten der Hilfsmittelversorgung (Studie 3)**

Die dominierenden Hilfsmittel bei der ALS sind Rollstühle, Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation, Orthesen, Hilfsmittel für den Transfer und Liftersysteme sowie motorbetriebene Bewegungstrainer. Diese Geräte sind komplex und hochgradig personalisiert. Paradigmatischerweise gehören augen- und kopfgesteuerte Kommunikationssysteme zu den anspruchsvollsten Hilfsmitteln und wurden bei 13 % der Patienten gefunden – eine erhebliche Untergruppe von Patienten mit ALS, die bisher nicht quantifiziert wurde.<sup>39,40</sup> Im Durchschnitt benötigen Patienten mit ALS acht Hilfsmittel ( $\pm 7,6$ ). Die hohe Anzahl der angeforderten Hilfsmittel pro Patient unterstreicht die Relevanz von Hilfsmittel bezogenen Behandlungsoptionen – als eine Schlüsselkomponente von „*Managed Care*“ bei der ALS. Eine Untergruppe von 25 % der Patienten benötigte sogar mehr als 10 Hilfsmittel. Die Variabilität in der Anzahl der benötigten Hilfsmittel kann sich auf das klinische Spektrum und die verschiedenen Stadien der ALS beziehen, die in dieser Kohorte abgedeckt wurden. Darüber hinaus müssen unterschiedliche Prioritäten der ALS-Zentren bezüglich der Hilfsmittelversorgung diskutiert werden. Zudem ist es wahrscheinlich, dass einige Hilfsmittel außerhalb der Ambulanzpartner Versorgungsplattform versorgt wurden, was eine Unterschätzung der tatsächlichen Häufigkeit von Hilfsmittel darstellen kann.

Eine alarmierende Rate nicht-versorgter Hilfsmittel wurde bei jenen Hilfsmitteln festgestellt, die für die Autonomie und Lebensqualität der Patienten von besonderer Bedeutung sind, darunter Rollstühle oder Hilfsmittel der unterstützten Kommunikation.<sup>17-19,41</sup> Die Ablehnung durch die Krankenkassen war der Hauptgrund für die Nicht-Versorgung von Hilfsmittel. Preisintensive Hilfsmittel (Elektrorollstühle, Treppenlifte, Geräte der unterstützten Kommunikation und motorbetriebene Bewegungstrainer) wurden häufiger abgelehnt als weniger preisintensive Hilfsmittel (manuelle Rollstühle, Gehhilfen, Hilfsmittel für das Badezimmer und Adaptionshilfen). Finanzielle Überlegungen der Krankenkassen in Bezug auf die Hilfsmittelversorgung könnten hier leitend sein. Allerdings sind die internen Entscheidungskriterien der Kostenträger für die Genehmigung oder Ablehnung von Hilfsmittel anträgen nicht transparent. Erschwerend kommt hinzu, dass die ALS-Behandlungsrichtlinien derzeit keine genauen Indikationskriterien für

Hilfsmittel vorgeben.<sup>6,42</sup> Daher sind Konsenskriterien für ALS-spezifische Hilfsmittel dringend erforderlich. Eine zweite Ursache für die Nicht-Versorgung von Hilfsmitteln sind patientenbezogene Faktoren. Die Interpretation dieser Annahme ist allerdings eingeschränkt, da viele dieser Faktoren (z. B. Krankheitsschwere, Progressionsrate, Bildungsstatus, neuropsychologische Defizite) in der Studie nicht systematisch erfasst wurden. Außerdem müssen verschiedene noch unerforschte Faktoren von Möglichkeiten berücksichtigt werden (z. B. Platz- und Transportbeschränkungen für Elektrorollstühle wie fehlende Treppenlifte). Bei komplexeren Hilfsmitteln, wie beispielsweise bei Geräten der unterstützten Kommunikation, muss die eingeschränkte Akzeptanz diskutiert werden. Eine fehlende Vorstellungskraft des Patienten, wie er das Hilfsmittel nutzen könnte – vor allem in der frühen Phase der Entscheidungsfindung – könnte Grund für eine Ablehnung durch den Patienten selbst sein. Die Überweisung an hochspezialisierte Hilfsmittelversorger sowie das persönliche Erproben und Anpassen von Hilfsmitteln in der Häuslichkeit des Patienten sind von großer Bedeutung, um die Ablehnung durch den Patienten bei der Hilfsmittelversorgung zu reduzieren.<sup>43,44</sup> Ein dritter Grund für die Nicht-Versorgung der Hilfsmittel war der Tod des Patienten vor der Versorgung des Hilfsmittels. In diesem Zusammenhang sind verschiedene Ursachen zu berücksichtigen (z. B. im Krankheitsverlauf eine zu spät gestellte Indikation für das Hilfsmittel, Latenzen im Versorgungsprozess). Um diesen Konstellationen zu begegnen, ist ein rechtzeitiger und effektiver Versorgungsprozess des Hilfsmittels erforderlich. Latenzen in der Lieferung von Hilfsmitteln wurde als eine grundsätzliche Herausforderung bei der Hilfsmittelversorgung festgestellt. Erhebliche zeitliche Verzögerungen in der Versorgung wurden bei ausgewählten Hilfsmitteln wie Elektrorollstühlen, Geräten der unterstützten Kommunikation und motorbetriebenen Bewegungstrainern festgestellt. Interessanterweise wurde die Versorgung mit weniger kostspieligen Orthesen innerhalb deutlich kürzerer Zeiträume realisiert. Ähnlich wie bei der Diskussion über die Nicht-Versorgungsraten von Hilfsmitteln könnten finanzielle Überlegungen der Kostenträger zur Verzögerungen der Versorgung von preisintensiven Hilfsmitteln beitragen. Angesichts der zu erwartenden Latenzen in der Versorgung ist eine frühzeitige Indikationsstellung für die bei der ALS relevantesten Hilfsmitteln ratsam.

### **5.3. Diskussion der Implikationen für Überlebenszeit, Symptomkontrolle und Teilhabe**

#### **5.3.1. Implikationen der Beatmungstherapie für die Überlebenszeit**

Die Überlebenszeit nach Symptombeginn betrug bei Patienten ohne Beatmungsversorgung nur 34 Monate. In der NIBT-Kohorte war die Überlebensprognose verbessert (41 Monate) – allerdings nicht signifikant. Diese überraschende Beobachtung könnte auf die Unterschiede in den klinischen Merkmalen zwischen der Kohorte ohne Beatmungstherapie und der Interventionsgruppe zurückzuführen sein. Patienten mit einer langsameren Progressionsrate und einer besseren Prognose in ihrem natürlichen Krankheitsverlauf könnten einen Selektionsbias für

die Kohorte ohne Beatmungstherapie darstellen. Diese Hypothese wird durch den Kaplan-Meier-Test unterstützt, der zeigt, dass es eine Untergruppe von Patienten ohne Beatmungstherapie mit einem Langzeitüberleben gibt. Wie erwartet, verlängerte die IBT das Überleben signifikant (82 Monate). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie tragen dazu bei, dass die NIBT in Kombination mit anschließender IBT die längste Überlebenszeit (103,5 Monate) bot. Allerdings war die interindividuelle Variabilität des Überlebens bei der IBT, mit einer Spanne von 69 bis 96 Monaten bei einem 95 %-Konfidenzintervall, bemerkenswert. Diese Variabilität in der Prognose unterstreicht die Komplexität des Überlebens in einem multivariaten Umfeld von klinischen (z. B. Alter, Ophthalmoplegie), psychosozialen (z. B. individuelle Ressourcen, Verfügbarkeit von Hilfsmitteln) und kulturellen Determinanten (z. B. ethische Fragen des Absetzens).

### **5.3.2. Implikationen der Pharmakotherapie für die Symptomkontrolle**

Die Daten zu symptomatischen Medikamenten, wie sie von ALS-Spezialisten verordnet werden, sollen einen breiten Maßstab für das ALS-Medikamentenmanagement liefern. Sie können Neurologen und anderen Ärzten eine Hilfestellung bei der symptomatischen Behandlung bieten, die sehr individuell ist und sich zudem weiterentwickelt, wenn neue Medikamente auf den Markt kommen. Dieses Ziel dieser Analyse entspricht der Zielsetzung anderer Studien, in denen beschrieben wurde, wie erfahrene Ärzte einen Patienten mit behandlungsresistenten Symptomen managen.<sup>14,45</sup>

### **5.3.3. Implikationen der Hilfsmittelversorgung für die Teilhabe**

Die Ergebnisse der Studie 3 weisen auf eine große Herausforderung in der ALS-Versorgung hin und decken sich mit früheren Berichten über Barrieren in der Hilfsmittelversorgung.<sup>21,46,47</sup> Weitere Studien sind erforderlich, um die noch bislang unerforschten Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Patientenautonomie und die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu untersuchen, die sich aus einer fehlenden Hilfsmittelversorgung ergeben. Für eine adäquate Versorgung komplexer Hilfsmittel und einer damit verbundenen verbesserten Möglichkeit am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen ist eine Beratung, Prüfung und Anpassung des jeweiligen Hilfsmittels vor Ort zwingend erforderlich.<sup>40,48</sup> Daten zu den relevantesten und häufigsten Hilfsmitteln – wie sie diese Studie liefert – werden Neurologen und andere Berufsgruppen innerhalb multidisziplinärer ALS-Versorgungsteams in ihrer Rolle als Berater für die Initiierung von Hilfsmittelversorgungen unterstützen. Angesichts der gezeigten Häufigkeit und Komplexität von Hilfsmitteln ist eine fortlaufende Qualifizierung zu Hilfsmitteln für alle Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit ALS befasst sind, wünschenswert. Schulungen zu Hilfsmitteln in Verbindung mit einer engen Zusammenarbeit von Neurologen, Physiotherapeuten, Logopäden und Ergotherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern, Case Managern



und Leistungserbringern könnten bestehende Einschränkungen im Gesundheitssystem minimieren, auf die Patienten mit ALS bei einer adäquaten und gesicherten Hilfsmittelversorgung und einer damit verbundenen verbesserten Teilhabeoption stoßen.

#### **5.4. Zusammenfassende Diskussion der Studien und Ausblick**

In den vorliegenden Studien wurden eine hohe Häufigkeit und Intensität der Nutzung der Beatmungs- und Hilfsmittelversorgung sowie der Pharmakotherapie bei der ALS dargestellt. Die Versorgungsrealität der Beatmungstherapie wurde durch die Studie 1 erstmalig für Deutschland systematisch beschrieben. Die Ergebnisse der Studie 2 und der Studie 3 präsentieren auch im internationalen Maßstab eine erstmalige umfängliche Beschreibung der Versorgungsrealität der Pharmakotherapie und der Hilfsmittelversorgung bei der ALS. Die drei zusammengefassten Studien belegen, dass die Beatmungs- und Pharmakotherapie sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln grundlegende, häufige und kontinuierliche Behandlungsformen der ALS darstellen.

Bei den unterschiedlichen Versorgungsoptionen der ALS, insbesondere der Beatmungstherapie, sind komplexe Zusammenhänge zu diskutieren. So wurde in der systematischen Analyse der Beatmungsversorgung eine überraschend geringe Nutzungsrate der NIBT identifiziert (21 %), obwohl diese Behandlungsoption die leitliniengerechte Versorgungsoptionen und den formalen Behandlungsstandard darstellt. Die IBT wurde überwiegend ohne vorherige NIBT bei Patienten mit bulbärem Syndrom begonnen (7 %) und in geringerem Maße als Behandlungseskalation, wenn die NIBT methodisch ausgeschöpft war. Die NIBT bot einen signifikanten Überlebensvorteil (7 Monate). Wie erwartet, brachte die IBT einen weiteren Überlebensvorteil, obwohl die Überlebensprognose sehr variabel war. Einer der Gründe für die Variabilität der Überlebensprognose bestand in der unterschiedlichen Inanspruchnahme lebensverlängernder Maßnahmen, so auch der IBT. Bei Entscheidungen für oder gegen lebensverlängernde Maßnahmen – wie gegen oder für die Therapiebegrenzung von NIBT/IBT – spielen die symptomatische und palliative Pharmakotherapie (Studie 2) und die Hilfsmittelversorgung (Studie 3) eine zentrale Rolle. Ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Inanspruchnahme einer Beatmungstherapie (Studie 1) und der Hilfsmittelversorgung (Studie 3) ist paradigmatisch und für Mobilitäts- und Kommunikationshilfsmittel zu diskutieren. Durch die zunehmende Anwendung dieser Hilfsmittel erhalten ALS-Patienten zahlreiche Möglichkeiten am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen. Dabei ist ein Einfluss der verbesserten Teilhabeoptionen durch eine optimale Hilfsmittelversorgung (Studie 3) auf die Entscheidungsfindung für eine NIBT/IBT (Studie 1) anzunehmen. Zudem kann ein Zusammenhang zwischen der Entscheidung gegen lebensverlängernde Maßnahmen der Beatmungstherapie (Studie 1) und der hohen Nutzungsrate palliativer Medikamente (Studie 2) diskutiert werden. So konnte die Studie 2 zeigen, dass eine große Bandbreite an Medikamenten und eine beachtliche Zahl von 99

## 5. Diskussion

unterschiedlichen pharmazeutischen Substanzen zur symptomatischen Behandlung und Palliation eingesetzt werden können. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Studien die Annahme, dass komplexe Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Versorgungsformen bei der ALS bestehen und die Entscheidungsfindung zur Nutzung lebensverlängernder Maßnahmen und das Überleben beeinflussen. Die bisherigen Studien sind deskriptiv, so dass zur Klärung kausaler Zusammenhänge weitere Forschungsfragen zu bearbeiten sind.

Die drei dargestellten Studien leisten einen Beitrag, um die medizinischen Indikationskriterien für die Beatmungstherapie, Pharmakotherapie und Hilfsmittelversorgung bei der ALS weiterzuentwickeln und innovative Versorgungsoptionen in nationale und europäische ALS-Behandlungsrichtlinien aufzunehmen. Die publizierten Studienergebnisse tragen dazu bei, die Behandlungsoptionen der Lebenszeitverlängerung (Beatmungstherapie, Studie 1), verbesserten Symptomkontrolle (Pharmakotherapie, Studie 2) und sozialmedizinischen Teilhabe (Hilfsmittelversorgung, Studie 3) weiterzuentwickeln und zu optimieren.

## Literaturverzeichnis

1. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lule D, Rothenbacher D, Ludolph AC, Nagel G, ALS Registry Study Group. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol*. 2017; 264:749-57.
2. Spittel S, Maier A, Kettemann D, Walter B, Koch B, Krause K, Norden J, Münch C, Meyer T. Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. *Eur J Neurol*. 2021; 28:1160-71.
3. Meyer T, Kettemann D, Maier A, Grehl T, Weyen U, Grosskreutz J, Steinbach R, Norden J, George A, Hermann A, Guenther R, Petri S, Schreiber-Katz O, Dorst J, Ludolph AC, Walter B, Münch C, Spittel S. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91:783-5.
4. Funke A, Spittel S, Grehl T, Großkreutz J, Kettemann D, Petri S, Weyen U, Weydt P, Dorst D, Ludolph A, Baum P, Oberstadt M, Jordan B, Hermann A, Wolf J, Boentert B, Walter B, Gajewski N, Maier A, Münch C, Meyer T. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018; 19:342-50.
5. Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2014; 27:524-31.
6. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollwe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012; 19:360-75.
7. Fini N, Georgouloupoulou E, Vinceti M, Monelli M, Pinelli G, Vacondio P, Giovannini M, Dallari R, Marudi A, Mandrioli J. Noninvasive and invasive ventilation and enteral nutrition for ALS in Italy. *Muscle Nerve*. 2014; 50:508-16.
8. Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, Sola P, Nichelli P, Mandrioli J. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14:338-45.
9. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5:140-7.
10. Kimura F. Tracheostomy and invasive mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: decision-making factors and survival analysis. *Rinsho shinkeigaku*. 2016; 56:241-7.
11. Chio A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1141-3.
12. Winterholler MG, Erbguth FJ, Hecht MJ, Heuss D, Neundorfer B. [Survival with artificial respiration at home. An open, prospective study on home ventilation for neuromuscular diseases, in particular, the situation of ALS patients]. *Der Nervenarzt*. 2001; 72:293-301.
13. Borasio GD, Gelinas DF, Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol*. 1998; 245 Suppl 2:S7-12.
14. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:526-38.
15. Oliver DJ, Campbell C, O'Brien T, Sloan R, Sykes N, Tallon C, Taylor-Horan J, Udoma M. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler*. 2010; 11:562-4.
16. Grande G, Morin L, Vetrano DL, Fastbom J, Johnell K. Drug Use in Older Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Near the End of Life. *Drugs Aging*. 2017; 34:529-33.
17. Londral A, Pinto A, Pinto S, Azevedo L, De Carvalho M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. *Muscle Nerve*. 2015; 52:933-41.

18. Davies A, De Souza LH, Frank AO. Changes in the quality of life in severely disabled people following provision of powered indoor/outdoor chairs. *Disabil Rehabil.* 2003; 25:286-90.
19. Gruis KL, Wren PA, Huggins JE. Amyotrophic lateral sclerosis patients' self-reported satisfaction with assistive technology. *Muscle Nerve.* 2011; 43:643-7.
20. Funke A, Grehl T, Grosskreutz J, Munch C, Walter B, Kettemann D, Karnapp C, Gajewski N, Meyer R, Maier A, Gruhn KM, Prell T, Kollwe K, Abdulla S, Kobeleva X, Körner S, Petri S, Meyer T. [Provision of assistive devices in amyotrophic lateral sclerosis. Analysis of 3 years case management in an internet-based supply network]. *Der Nervenarzt.* 2015; 86:1007-17.
21. Henschke C. Provision and financing of assistive technology devices in Germany: a bureaucratic odyssey? The case of amyotrophic lateral sclerosis and Duchenne muscular dystrophy. *Health Policy.* 2012; 105:176-84.
22. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2007; 147:W163-94.
23. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J; WFN Research Group On ALS/MND. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015; 16:291-2.
24. Ambulanzpartner. Vernetzte Medikamentenversorgung für Menschen mit ALS. <https://www.ambulanzpartner.de/medikamentenversorgung-als/>. veröffentlicht am 21.09.2018; Zugriff online am 25.04.2020
25. Balendra R, Jones A, Jivraj N, Knights C, Ellis CM, Burman R, Turner MR, Leigh PN, Shaw CE, Al-Chalabi A. Estimating clinical stage of amyotrophic lateral sclerosis from the ALS Functional Rating Scale. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014; 15:279-84.
26. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology.* 1999; 53:1059-63.
27. Chio A, Ilardi A, Cammarosano S, Moglia C, Montuschi A, Calvo A. Neurobehavioral dysfunction in ALS has a negative effect on outcome and use of PEG and NIV. *Neurology.* 2012; 78:1085-9.
28. Meyer R, Spittel S, Steinfurth L, Funke A, Kettemann D, Münch C, Meyer T, Maier A. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *JMIR Rehabil Assist Technol.* 2018; 5:e10099.
29. Meyer T, Funke A, Münch C, Kettemann D, Maier A, Walter B, Thomas A, Spittel S. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurol.* 2019; 19:222.
30. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoosmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2009; 73:1227-33..
31. Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP, Aboussouan LS. Variation in noninvasive ventilation use in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2019; 93:e306-e16.
32. Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A, Zebarah VA, Feldman EL. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve.* 2005; 32:808-11.
33. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology.* 2006; 67:761-5.
34. Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, Münch C, Meyer T. Clinical characteristics and course of dying in patients with amyotrophic lateral sclerosis withdrawing from long-term ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017; 18:53-9.
35. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G; SLAP Registry. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 2008; 79:33-7.

36. Sancho J, Servera E, Diaz JL, Banuls P, Marin J. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax*. 2011; 66:948-52.
37. Tagami M, Kimura F, Nakajima H, Ishida S, Fujiwara S, Doi Y, Hosokawa T, Yamane K, Unoda K, Hirose T, Tani H, Ota S, Ito T, Sugino M, Shinoda K, Hanafusa T. Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: decision-making and survival analysis: 1990-2010. *J Neurol Sci*. 2014; 344:158-64.
38. Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, Ermani M, Braccioni F, Gallan F, Soraru' G, Pegoraro E. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care*. 2011; 26:329.e7-14.
39. Brownlee A, Palovcak M. The role of augmentative communication devices in the medical management of ALS. *Neuro Rehabilitation*. 2007; 22:445-50.
40. Mackenzie L, Bhuta P, Rusten K, Devine J, Love A, Waterson P. Communications Technology and Motor Neuron Disease: An Australian Survey of People With Motor Neuron Disease. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2016; 3:e2.
41. Caligari M, Godi M, Guglielmetti S, Franchignoni F, Nardone A. Eye tracking communication devices in amyotrophic lateral sclerosis: impact on disability and quality of life. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14:546-52.
42. Janssens AI, Ruytings M, Al-Chalabi A, Chio A, Hardiman O, McDermott CJ, Meyer T, Mora G, Van Damme P, Van Den Berg LH, Vanhaecht K, Winkler AS, Sermeus W, ALS-CARE Consortium. A mapping review of international guidance on the management and care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016; 17:325-36.
43. Greer N, Brasure M, Wilt TJ. Wheeled mobility (wheelchair) service delivery: scope of the evidence. *Ann Intern Med*. 2012; 156:141-6.
44. Ward AL, Hammond S, Holsten S, Bravver E, Brooks BR. Power wheelchair use in persons with amyotrophic lateral sclerosis: changes over time. *Assist Technol*. 2015; 27:238-45.
45. Hobson EV, McGeachan A, Al-Chalabi A, Chandran S, Crawley F, Dick D, Donaghy C, Ealing J, Ellis CM, Gorrie G, Hanemann CO, Harrower T, Jung A, Majeed T, Malaspina A, Morrison K, Orrell RW, Pall H, Pinto A, Talbot K, Turner MR, Williams TL, Young CA, Shaw PJ, McDermott CJ. Management of sialorrhoea in motor neuron disease: a survey of current UK practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14:521-7.
46. Creemers H, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH. The provision of assistive devices and home adaptations to patients with ALS in the Netherlands: patients' perspectives. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014; 15:420-5.
47. van Teijlingen ER, Friend E, Kamal AD. Service use and needs of people with motor neurone disease and their carers in Scotland. *Health Soc Care Community*. 2001; 9:397-403.
48. Jedeloo S, de Witte LP, Linssen BA, Schrijvers AJ. Client satisfaction with service delivery of assistive technology for outdoor mobility. *Disabil Rehabil*. 2002; 24:550-7.

## **Anhangsverzeichnis**

Eidesstattliche Versicherung .....	31
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	32
Druckexemplare der erfolgten Publikationen .....	34
Lebenslauf.....	61
Publikationsliste.....	62
Danksagung .....	64

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susanne Spittel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Beatmungs- und Hilfsmittelversorgung sowie Pharmakotherapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS): Versorgungsrealität sowie Implikationen für Überlebenszeit, Symptomkontrolle und Teilhabe (Ventilation therapy, provision of assistive technology devices and pharmacotherapy in amyotrophic latera sclerosis (ALS) – real world experience and its impact on survival, symptom alleviation and participation)* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un- wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 12. April 2021

---

Susanne Spittel

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Die Promovendin Susanne Spittel hat folgende Anteile an den vorgelegten Publikationen:

### **Publikation 1: Spittel et al., 2021**

Autoren: Spittel S, Maier A, Kettemann D, Walter B, Koch B, Krause K, Norden J, Münch C, Meyer T

Titel: Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany

Zeitschrift: European Journal of Neurology

Erscheinungsjahr: 2021 (Epub 2020 Dec 16)

Beitrag an der Publikation 1:	
Studienplanung	Entwicklung der Fragestellung und des Studiendesign; maßgebliche Beteiligung an der Erstellung des Ethikantrages und Datenschutzkonzeptes.
Studiendurchführung	Hauptverantwortliche Durchführung der Datenaufbereitung.
Auswertung	Hauptverantwortliche Durchführung der Datenanalyse und statistischen Auswertung.
Publikation	Durchführung der Literaturrecherche; maßgebliche Beteiligung an der Manuskripterstellung (Einleitung, Methodik- und Ergebnisteil, Diskussion); aus meiner statistischen Auswertung sind sämtliche Abbildungen (Figure 1, Figure 2, Figure 3) und Tabellen (Table 1, Table 2) sowie ergänzenden Dateien (Figure S1, Figure S2, Figure S3, Table S1) entstanden; maßgebliche Beteiligung an der Einreichung des Manuskripts zur Veröffentlichung sowie Überarbeitung im Rahmen des Reviewprozesses; Präsentation der Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen.

### **Publikation 2: Meyer et al., 2020**

Autoren: Meyer T, Kettemann D, Maier A, Grehl T, Weyen U, Grosskreutz J, Steinbach R, Norden J, George A, Hermann A, Guenther R, Petri S, Schreiber-Katz O, Dorst J, Ludolph AC, Walter B, Münch C, Spittel S

Titel: Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme

Zeitschrift: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Erscheinungsjahr: 2020

Beitrag im Einzelnen an der Publikation 2:	
Studienplanung	Mitentwicklung der Fragestellung und des Studiendesign; maßgebliche Beteiligung an der Erstellung des Ethikantrages und Daten-



	schutzkonzeptes.
Studiendurchführung	Maßgebliche Beteiligung an der Datenaufbereitung.
Auswertung	Hauptverantwortliche Durchführung der Datenanalyse und statistischen Auswertung.
Publikation	Beteiligung an der Literaturrecherche; maßgebliche Beteiligung an der Manuskripterstellung (Methodik- und Ergebnisteil); aus meiner statistischen Auswertung ist die Abbildung 1 entstanden sowie ergänzende Dateien (Supplementary File 2, Supplementary File 3); maßgebliche Beteiligung an der Einreichung des Manuskripts zur Veröffentlichung sowie Überarbeitung im Rahmen des Reviewprozesses.

**Publikation 3: Funke et al., 2018**

Autoren: Funke A, Spittel S, Grehl T, Großkreutz J, Kettemann D, Petri S, Weyen U, Weydt P, Dorst D, Ludolph A, Baum P, Oberstadt M, Jordan B, Hermann A, Wolf J, Boentert B, Walter B, Gajewski N, Maier A, Münch C, Meyer T.

Titel: Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach.

Zeitschrift: Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration

Erscheinungsjahr: 2018

Beitrag an der Publikation 3:	
Studienplanung	Maßgebliche Beteiligung an der Erstellung des Ethikantrages und Datenschutzkonzeptes.
Studiendurchführung	Maßgebliche Beteiligung an der Datenaufbereitung.
Auswertung	Maßgebliche Beteiligung an der Datenanalyse und statistischen Auswertung.
Publikation	Beteiligung an der Literaturrecherche; maßgebliche Beteiligung an der Erstellung der Abbildungen 1 bis 5 und Tabellen 1 und 2; Mitwirkung an der Überarbeitung im Rahmen des Reviewprozesses.

Berlin, den 12. April 2021

Berlin, den 12. April 2021

---

Prof. Dr. med. Thomas Meyer  
 Erstbetreuender Hochschullehrer

---

Susanne Spittel  
 Doktorandin

## Druckexemplare der erfolgten Publikationen

### Publikation 1: Spittel et al., 2021

Spittel S, Maier A, Kettemann D, Walter B, Koch B, Krause K, Norden J, Münch C, Meyer T.  
 Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. Eur J Neurol 2021;28:1160-1171

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.1111/ene.14647> (open access)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 204 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Neurotherapeutics	4,998	6.035	0.009520
22	Translational Stroke Research	2,274	5.780	0.004520
23	BRAIN PATHOLOGY	5,308	5.568	0.007020
24	Pain and Therapy	354	5.526	0.001230
25	PAIN	37,753	5.483	0.035730
26	Multiple Sclerosis Journal	11,792	5.412	0.019460
27	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
28	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,421	5.000	0.002960
29	International Journal of Stroke	4,853	4.882	0.015560
30	CEPHALALGIA	11,053	4.868	0.011970
31	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
32	SLEEP	22,296	4.805	0.024610
33	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,898	4.797	0.007600
34	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
35	Stroke and Vascular Neurology	496	4.765	0.002000
36	JOURNAL OF PAIN	10,887	4.621	0.015040
37	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	11,015	4.516	0.017330
38	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
39	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,429	4.376	0.006810
40	Nature and Science of Sleep	728	4.375	0.001970
41	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150

ORIGINAL ARTICLE

# Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany

Susanne Spittel<sup>1,2</sup>  | André Maier<sup>1</sup> | Dagmar Kettemann<sup>1</sup> | Bertram Walter<sup>1</sup> | Birgit Koch<sup>1</sup> | Kerstin Krause<sup>1</sup> | Jenny Norden<sup>1</sup> | Christoph Münch<sup>1,2</sup> | Thomas Meyer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany

## Correspondence

Thomas Meyer, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.  
Email: thomas.meyer@charite.de

## Abstract

**Background and purpose:** The aim of this study was to investigate utilization rates, treatment pathways and survival prognosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) undergoing non-invasive (NIV) and tracheostomy invasive ventilation (TIV) in a real-world setting.

**Methods:** A prospective cohort study using a single-centre register of 2702 ALS patients (2007 to 2019) was conducted. Utilization of NIV/TIV and survival data were analysed in three cohorts: (i) non-NIV; (ii) NIV (NIV without subsequent TIV); and (iii) TIV (including TIV preceded by NIV).

**Results:** A total of 1720 patients with available data were identified, 72.0% of whom ( $n = 1238$ ) did not receive ventilation therapy. NIV was performed in 20.8% of patients ( $n = 358$ ). TIV was performed in 9.5% of patients ( $n = 164$ ), encompassing both primary TIV (7.2%,  $n = 124$ ) and TIV with preceding NIV (2.3%,  $n = 40$ ). TIV was more often utilized without previous NIV (25.7% vs. 8.3% of all ventilated patients), demonstrating that primary TIV was the prevailing pathway for invasive ventilation. The median (range) survival was significantly longer in the NIV cohort (40.8 [37.2–44.3] months) and the TIV cohort (82.1 [68.7–95.6] months) as compared to the non-NIV cohort (33.6 [31.6–35.7] months).  
**Conclusions:** Although NIV represents the standard of care, its utilization rate was low. TIV was mainly started without preceding NIV, suggesting that TIV may not be confined to NIV treatment escalation. However, TIV was pursued in a minority of patients who had previously undergone NIV. The survival benefit observed in the patients with NIV was equal to that reported in a controlled pivotal trial, but the prognosis with TIV is highly variable. The determinants of utilization of NIV/TIV and of survival (bulbar syndrome, availability of ventilation-related home nursing, cultural factors) warrant further investigation.

## KEYWORDS

amyotrophic lateral sclerosis, invasive ventilation, non-invasive ventilation, survival, utilization rates

**Abbreviations:** ACP, Advance Care Planning; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ALS-FRSr, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised; BMI, body mass index; CI, confidence interval; FTD, frontotemporal dementia; NIV, non-invasive ventilation; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; SE, standard error; TIV, tracheostomy invasive ventilation.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2020 The Authors. *European Journal of Neurology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology

## INTRODUCTION

In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), non-invasive ventilation (NIV) and tracheostomy invasive ventilation (TIV) constitute important and established interventions [1,2]. In NIV, a randomized and sham-ventilation controlled trial showed a benefit associated with mask ventilation in terms of quality of life and survival [3]. Based on level 1 evidence, elaborate recommendations for NIV were issued in national and multinational ALS guidelines [1,4]. However, the implementation of these guidelines, the actual utilization rate, and the survival benefit in a real-world-setting are uncertain. In contrast to NIV, the level of evidence for TIV is much lower. The reported utilization rates of TIV vary internationally [5–7]. Likewise, the influence of TIV on life prolongation varies, with particularly high median survival times in Japanese ALS patients and, by comparison, lower survival rates in Europe [5–13]. To date, there have been no systematic studies on the utilization of NIV/TIV and survival prognosis after ventilation treatment in Germany [5,14–16]. More detailed information must be obtained to monitor the current standards of care, elucidate progress in ventilation therapy and explore potential shortcomings in respiratory management. The aim of the present study, therefore, was to identify the initiation rates for NIV and TIV and the influence of ventilation support on survival in ALS in order to broaden the data basis for ventilation therapy pathways in ALS. The following hypotheses were assumed: (i) NIV is considered to be the initial ventilation therapy in ALS; (ii) the decision is made in favour of TIV when NIV is exhausted; (iii) both NIV and TIV prolong the lives of patients with ALS, with postulation of higher survival rates under TIV.

## METHODS

### Study design

An observational, longitudinal, single-centre register study was conducted. Data were analysed retrospectively, with an observation period from March 2007 to May 2019. The investigation was reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) criteria [17].

### Participants

Subjects meeting the following criteria were included: (i) diagnosis of ALS (International Classification of Disease-10 code G12.2) according to the revised El Escorial criteria [18]; (ii) attendance at the ALS centre of the *Charité - Universitätsmedizin Berlin* as a clinical outpatient; (iii) having had a last clinical visit within the last 6 months of the observation period or before death.

## Setting

Demographic and clinical data were obtained at a tertiary ALS centre ("on-site" data). In some cases, data on patient deaths were collected via a digital case management and research platform, "APST" ([www.ambulanzpartner.de](http://www.ambulanzpartner.de), "online" data). Clinical data were collected at the patient's first and at the last clinical visit (within the last 6 months of observation period or before death). The indication for NIV/TIV was established by neurologists specialized in ALS and experienced in ventilation therapy. The adaptation to NIV was performed in accordance with national and European guidelines [1,19]. NIV was initiated in the presence of defined respiratory symptoms such as dyspnoea, orthopnoea, sleep disturbance, daytime sleepiness as well as respiratory parameters such as low vital capacity below 80%. In 2018, we also included a weak cough as one of the indication criteria when the peak cough flow fell below 270 L/min. TIV was indicated when NIV was exhausted or when we faced methodological barriers to NIV, such as presence of bulbar syndrome. For the purpose of ventilation therapy initiation and follow-up, patients were admitted to hospital, where pulmonologists performed the relevant procedures. Patients were discharged from hospital 5 to 10 days later. Ventilation therapy monitoring comprised an assessment of clinical symptoms, slow vital capacity, peak cough flow, as well as blood gas analysis and capnometry for individual patients. Follow-up visits took place at the outpatient ALS centre and the Department of Pulmonology, also in an outpatient setting. Challenges in connection with NIV/TIV – such as gradual ventilation adaptation, determining individual ventilation parameters and continuously motivating patients – were addressed and managed by a multidisciplinary team comprising, among others, respiratory therapists with expertise in ALS.

### Protocol approvals and registrations

The study was approved by the Medical Ethics Committee of the *Charité - Universitätsmedizin Berlin*, Germany (No. EA1/219/15). A signed patient informed consent was obtained from all participating patients.

## Variables and data sources

### Demographic and clinical data

An overview of the patients' demographic and clinical characteristics is given in Table 1.

Functional disease status was assessed using the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised (ALS-FRSr), which ranges from 0 (poor function) to 48 points (full function).

**TABLE 1** Demographic and clinical characteristics of patients

Characteristic	Total cohort, n = 1720	Non-NIV cohort, n = 1238	NIV cohort, n = 318	p <sup>a</sup>	TIV cohort, n = 164	p <sup>b</sup>
Gender, n (%)						
Female	682 (39.7)	537 (43.4)	96 (30.2)	<0.001	49 (29.9)	<0.001
Male	1038 (60.3)	701 (56.6)	222 (69.8)		115 (70.1)	
Type of onset, n (%)						
Spinal	1266 (73.6)	874 (70.6)	268 (84.3)	<0.001	124 (75.6)	<0.001
Bulbar	454 (26.4)	364 (29.4)	50 (15.7)		40 (24.4)	
Mean (SD; range) age at onset <sup>b</sup> , years	62.8 (11.4, 21.1–88.5)	63.9 (11.4, 21.1–88.5)	61.8 (10.1, 30.2–85.8)	0.002	56.6 (11.7, 23.6–85.8)	<0.001
Mean (SD; range) disease duration <sup>c</sup> , months	47.6 (44.7, 3.5–373.8)	42.5 (41.3, 3.5–373.8)	49.9 (39.5, 5.3–263.7)	0.004	81.4 (61.0, 8.2–347.8)	<0.001
Mean (SD; range) ALS-FRSr score						
At first visit	35.9 (8.8, 0–48)	36.8 (7.5, 11–48)	35.9 (8.3, 7–48)	0.065	29.1 (13.9, 0–47)	<0.001
At last visit	23.9 (11.2, 0–48)	27.8 (9.2, 4–48)	18.1 (7.4, 2–39)	<0.001	5.2 (7.2, 0–41)	<0.001
Dysphagia prior to NIV <sup>d</sup> , n (%)						
Yes	n/a	n/a	68 (21.9)	n/a	n/a	n/a
No	n/a	n/a	242 (78.1)	n/a	n/a	n/a
Dysphagia prior to TIV <sup>d</sup> , n (%)						
Yes	n/a	n/a	n/a	n/a	78 (75.7)	n/a
No	n/a	n/a	n/a	n/a	25 (24.3)	n/a
PEG, n (%)						
Yes	491 (28.5)	253 (20.4)	87 (27.4)	0.008	151 (92.1)	<0.001
No	1229 (71.5)	985 (79.6)	231 (72.6)		13 (7.9)	
Riluzole, n (%)						
Yes	1327 (77.2)	946 (76.4)	257 (80.8)	0.008	124 (75.6)	0.820
No	393 (22.8)	292 (23.6)	61 (19.2)		40 (24.4)	
FTD, n (%)						
No	1543 (89.7)	1103 (89.1)	296 (93.1)	0.035	144 (87.8)	0.620
Yes	177 (10.3)	135 (10.9)	22 (6.9)		20 (12.2)	
Mean (SD; range) BMI, kg/m <sup>2</sup>						
At first visit	24.7 (4.1; 12.1–47.5)	24.6 (4.0, 15.1–46.3)	25.1 (4.2, 15.7–47.5)	0.065	24.7 (4.5, 12.1–38.4)	0.741
At last visit	23.4 (4.1, 9.7–38.4)	23.4 (4.0, 10.7–38.4)	23.5 (4.5, 9.7–37.7)	0.768	23.2 (3.9, 15.2–36.4)	0.804

Non-NIV cohort = patients without ventilation therapy, NIV cohort = NIV without subsequent TIV, TIV cohort = TIV, including preceded NIV.

Abbreviations: ALS-FRSr, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised; BMI, body mass index; FTD, frontotemporal dementia; n, number of patients; NIV, non-invasive ventilation; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; SD, standard deviation; TIV, tracheostomy invasive ventilation; n/a, not applicable.

<sup>a</sup>Difference of frequencies between two groups were assessed by chi-squared test and between-metric data by t-test, a p value <0.05 was considered significant. Significant differences were compared with the non-NIV cohort.

<sup>b</sup>Age at symptom onset in years.

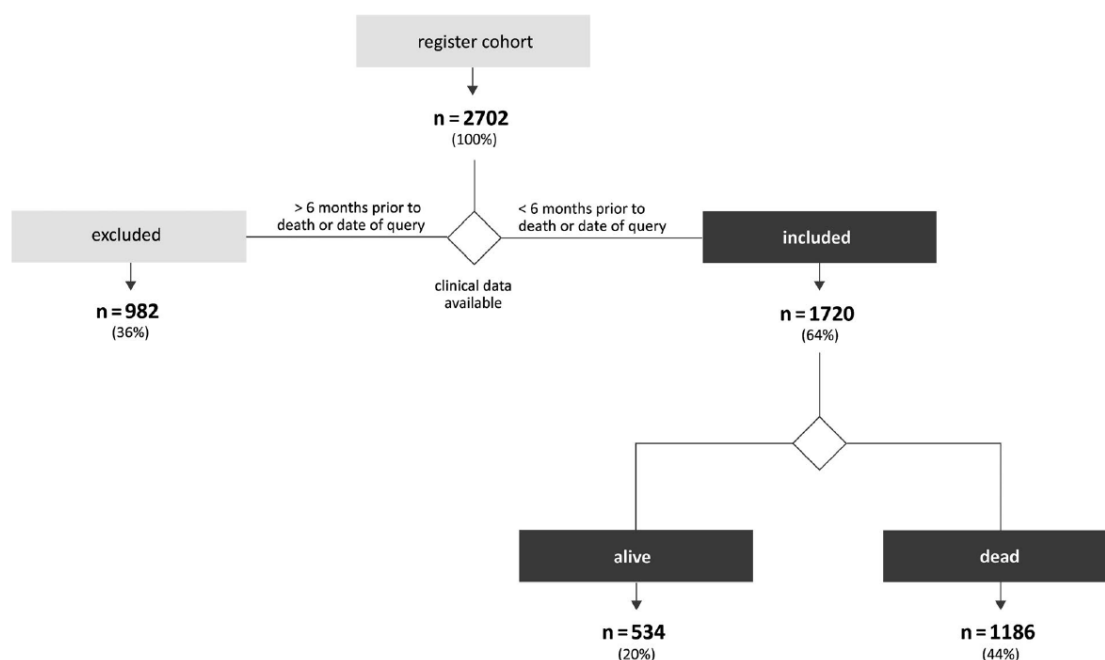
<sup>c</sup>Disease duration from symptom onset to death in months.

<sup>d</sup>Dysphagia is defined by ALS-FRSr item 3 (<3 score points).

### Utilization rates and survival for NIV/TIV

Utilization of NIV/TIV and survival from symptom onset were analysed in three ALS cohorts: (i) a non-NIV cohort (no NIV/TIV during

the course of disease); (ii) a NIV cohort (patients in whom NIV was performed without subsequent TIV); and (iii) a TIV cohort (patients in whom TIV was initiated, including TIV preceded by NIV). The utilization of NIV/TIV was defined according to the ALS-FRSr, item 12 ("respiratory insufficiency"; Figure S1).



**FIGURE 1** Sample characteristics. Data from a register of 2702 amyotrophic lateral sclerosis patients were selected. A subgroup of patients (total analysed cohort) with available clinical data at least 6 months prior to event (death or date of query) were included ( $n = 1718$ ; 64%). Patients without clinical assessment in the last 6 months before end of observation period or death were excluded as they were regarded as lost to follow-up ( $n = 984$ , 36%). *n*, number of patients.

### Statistical methods

Descriptive statistics were used. Group comparisons were performed using the t-test and chi-squared test. Kaplan–Meier estimates were obtained for the calculation of survival times. Patients whose endpoint was not death were censored at the date of their last clinical visit [20]. Group differences within the Kaplan–Meier test were compared by means of the log-rank test (univariate analysis). The Cox proportional hazards model (multiple regression analysis) was used for the investigation of potentially interacting covariates affecting survival time. The selection of covariates was based on medical expertise and literature review. The following covariates were considered: gender; type of onset; age at onset; utilization of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG); intake of riluzole [10]; body mass index (BMI) [21,22]; and presence of frontotemporal dementia (FTD) [23]. A *p* value of  $<0.05$  was taken to indicate statistical significance (95% CI). The data were analysed using SPSS statistics 25.0.

## RESULTS

### Sample characteristics

A total of 2702 ALS patients were treated in 14,679 clinical outpatient visits. Finally, data for 1720 patients collected at least 6 months prior to the end of the observation period or death (63.7%) were

included (Figure 1). Patients without clinical assessment within the last 6 months of the observation period or death were regarded as lost to follow-up and excluded.

### Demographic data and clinical characteristics

A summary of the patients' demographic and clinical data is given in Table 1.

### Utilization of NIV and TIV

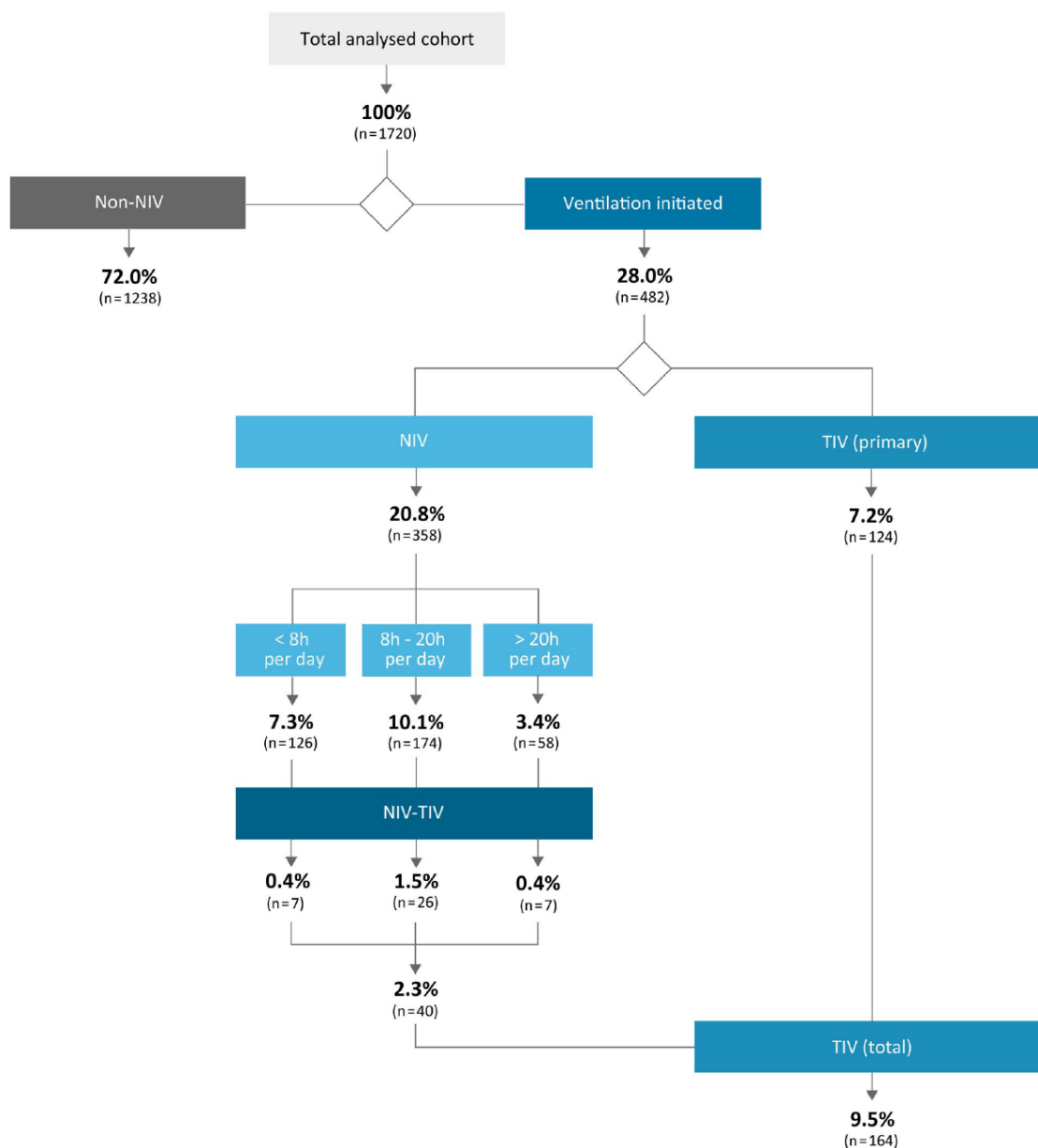
#### Non-NIV cohort

A total of 72.0% of patients did not receive NIV or TIV during their disease course (Figure 2). Patients who did not undergo ventilation were significantly older compared with the NIV and TIV cohorts (Table 1, Figure S2).

#### NIV cohort

A total of 20.8% of patients were treated with NIV (Figure 2). Patients with bulbar onset were significantly underrepresented in the NIV cohort (15.7% vs. 29.4% in patients without NIV;  $p < 0.001$ ).





**FIGURE 2** Utilization rates of non-invasive ventilation (NIV) and tracheostomy invasive ventilation (TIV). The proportion of patients with NIV and TIV was analysed using the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised, item 12 “respiratory insufficiency” (1 to 3 scale points = NIV; 0 scale points =TIV). Non-NIV = without NIV; NIV = NIV without subsequent TIV; TIV = TIV, including preceding NIV. *n*, number of patients.

### TIV cohort

Overall, 9.5% of patients received TIV. A total of 7.2% received TIV as initial ventilation therapy without preceding NIV, and 2.3% of the total ALS cohort (11.2% of the NIV cohort) received TIV as an escalation therapy when NIV had been exhausted (Figure 2). Patients with bulbar onset were significantly

underrepresented in the TIV cohort (24.4% vs. 29.4% in patients without NIV;  $p < 0.001$ ). In contrast, bulbar onset was significantly more frequently represented in the TIV cohort compared with the NIV cohort (24.4% vs. 15.7%;  $p = 0.26$ ). TIV was more frequently utilized in patients who died after 2013 (11.3%) as compared with the period at the beginning of the register (7.0%;  $p = 0.044$  [Table 1]).

TABLE 2 Median survival from symptom onset in months.

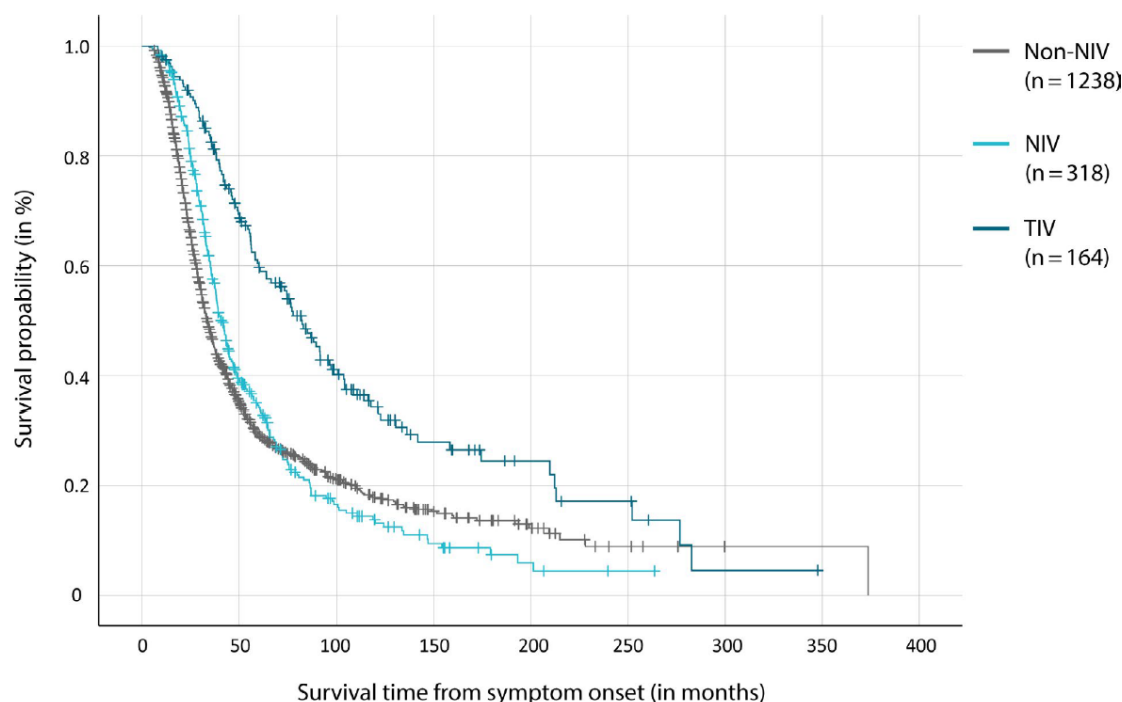
Variable	Total cohort, (95% CI), n = 1720	p*	Non-NIV cohort (95% CI), n = 1238	p*	NIV cohort, (95% CI), n = 318	p*	TIV cohort, (95% CI), n = 164	p*
Total patients	38.09 (35.83–40.35)	n/a	33.62 (31.60–35.65)	n/a	40.76 (37.22–44.30)	n/a	82.11 (68.65–95.57)	n/a
Gender								
Female	35.79 (33.36–38.22)	0.025	33.16 (30.99–35.32)	0.222	42.43 (35.93–48.94)	0.742	60.92 (38.28–83.56)	0.030
Male	40.76 (37.32–44.19)		34.61 (30.74–38.46)		39.90 (36.09–43.72)		89.28 (64.51–114.04)	
Type of onset								
Spinal	44.44 (40.97–47.92)	<0.001	39.31 (35.07–43.55)	<0.001	43.45 (38.65–48.26)	0.003	91.23 (72.25–110.18)	0.001
Bulbar	30.03 (27.84–32.23)		27.93 (25.79–30.06)		32.01 (28.72–35.29)		58.39 (42.30–74.48)	
Age at onset								
≤60 years	59.54 (50.51–68.57)	<0.001	50.79 (42.60–58.98)	<0.001	51.58 (39.54–63.62)	<0.001	117.53 (81.24–153.83)	<0.001
>60 years	32.73 (31.06–34.40)		30.20 (28.38–32.02)		37.20 (34.16–40.25)		55.92 (47.80–64.04)	
NIV								
Yes	43.98 (39.12–48.84)	0.063	n/a (n/a–n/a)	n/a	n/a (n/a–n/a)	n/a	103.52 (86.31–120.73)	0.148
No	36.25 (33.84–38.66)		n/a (n/a–n/a)		n/a (n/a–n/a)		76.05 (58.27–93.83)	
TIV								
Yes	82.11 (68.65–95.57)	<0.001	n/a (n/a–n/a)	n/a	n/a (n/a–n/a)	n/a	n/a (n/a–n/a)	n/a
No	35.59 (33.80–37.39)		n/a (n/a–n/a)		n/a (n/a–n/a)		n/a (n/a–n/a)	
PEG								
Yes	38.45 (35.40–41.51)	0.414	30.03 (27.89–32.17)	<0.001	42.40 (36.56–48.24)	0.611	82.73 (69.64–95.82)	0.292
No	37.83 (34.71–40.94)		36.61 (32.80–40.43)		40.76 (36.30–45.21)		66.09 (40.95–91.23)	
Riluzole								
Yes	37.70 (35.36–40.04)	0.688	33.49 (31.44–35.53)	0.672	39.38 (34.86–43.89)	0.935	86.58 (68.74–104.41)	0.025
No	40.26 (35.21–45.32)		35.20 (27.17–43.22)		43.45 (37.76–49.15)		56.51 (17.03–96.00)	
BMI at last visit								
>18.5 kg/m <sup>2</sup>	39.90 (36.12–43.68)	<0.001	35.20 (30.38–40.01)	<0.001	44.38 (37.78–50.97)	0.016	110.26 (n/a–n/a)	0.525
≤18.5 kg/m <sup>2</sup>	27.93 (24.43–31.43)		26.61 (23.42–29.80)		32.17 (24.86–39.48)		n/a (na–n/a)	
FTD								
No	39.01 (36.62–41.40)	<0.001	34.77 (32.53–37.01)	0.001	41.97 (38.28–45.67)	0.245	84.87 (69.02–100.71)	0.030
Yes	31.97 (27.43–36.52)		25.99 (22.06–29.91)		38.45 (30.73–46.17)		56.22 (28.28–84.16)	

Non-NIV = without NIV, NIV = NIV without subsequent TIV, TIV = TIV, including preceded NIV.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; FTD, frontotemporal dementia; n, number of participants; NIV, non-invasive ventilation; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; TIV, tracheostomy with invasive ventilation; n/a, not applicable.

\*Significant differences were assessed by log-rank test; a p-value <0.05 was considered significant.





**FIGURE 3** Kaplan–Meier survival probability for patients with non-invasive ventilation (NIV) and tracheostomy invasive ventilation (TIV). Non-NIV = without NIV, NIV = NIV without subsequent TIV, TIV = TIV, including preceding NIV. *n*, number of patients.

## Survival prognosis

### Non-NIV cohort

The median survival prognosis in the non-NIV cohort was 33.62 months (95% confidence interval [CI] 31.60–35.65; Table 2, Figure S3). The 1-, 3- and 5-year survival probabilities were 92.6% (SE 0.01), 46.7% (SE 0.02) and 29.5% (SE 0.02), respectively (Figure 3). Adjusted for potentially interacting covariates, the Cox regression analysis showed significant hazard ratios for spinal type of onset (1.38, 95% CI 1.12–1.70;  $p = 0.002$ ), age at onset  $\leq 60$  years (2.00, 95% CI 1.63–2.44;  $p < 0.001$ ), BMI  $> 18.5$  kg/m<sup>2</sup> (1.59, 95% CI 1.25–2.03;  $p < 0.001$ ), and non-presence of FTD (1.31, 95% CI 1.02–1.69;  $p = 0.035$  [Table 3]).

### NIV cohort

The median survival prognosis in the NIV cohort was 40.76 months (95% CI 37.22–44.30), showing a survival difference of 7 months compared with the non-NIV cohort (Table 2, Figure S3). Correspondingly, the median survival after initiation of NIV was 13 months. The 1-, 3- and 5-year survival probability was 97.8% (SE 0.01), 57.9% (SE 0.03) and 34.1% (SE 0.03), respectively (Figure 3). Survival probability in

the NIV cohort was substantially higher as compared to the non-NIV cohort (3-year survival probability of 57.9% vs. 46.7%, respectively). Adjusted for potentially interacting covariates, the Cox regression analysis showed significant hazard ratios for age at onset  $\leq 60$  years (1.82, 95% CI 1.21–2.74;  $p = 0.004$ ) and BMI  $> 18.5$  kg/m<sup>2</sup> (2.70, 95% CI 1.48–4.93;  $p = 0.001$  [Table 3]).

### TIV cohort

The median survival prognosis in the TIV cohort was 82.11 months (95% CI 68.65–95.57), showing a survival difference of 48 months as compared with the non-NIV cohort and a median survival after initiation of TIV of 25 months (Table 2, Figure S3). The 1-, 3- and 5-year survival probabilities were 97.6% (SE 0.01), 81.9% (SE 0.03) and 59.7% (SE 0.04), respectively (Figure 3). In the TIV cohort, a significantly higher survival probability was demonstrated in comparison with both the non-NIV and the NIV cohorts (3-year survival for TIV, NIV and non-NIV of 81.9%, 57.9% and 46.7%, respectively). Adjusted for potentially interacting covariates, the Cox regression analysis showed significant hazard ratios for spinal type of onset (3.39, 95% CI 1.15–9.93;  $p = 0.026$ ), onset age  $\leq 60$  years (2.79, 95% CI 1.03–7.59;  $p = 0.044$ ), PEG utilization (4.89, 95% CI 1.18–20.25;  $p = 0.029$ ), and intake of riluzole (3.84, 95% CI 1.26–11.71;  $p = 0.018$  [Table 3]).

**TABLE 3** Factors significantly influencing prolonged survival in multiple Cox regression

Variable	Total cohort, (95% CI), n = 1720	p <sup>a</sup>	Non-NIV cohort (95% CI), n = 1238	p <sup>a</sup>	NIV cohort, (95% CI), n = 318	p <sup>a</sup>	TIV cohort, (95% CI), n = 164	p <sup>a</sup>
Male gender	1.08 (0.92–1.27)	0.344	1.07 (0.89–1.28)	0.479	1.51 (0.96–2.36)	0.073	0.37 (0.12–1.21)	0.078
Type of onset: spinal	1.46 (1.21–1.76)	<0.001	1.38 (1.12–1.70)	0.002	1.36 (0.76–2.44)	0.298	3.39 (1.15–9.93)	0.026
Age at onset ≤60 years	2.00 (1.68–2.39)	<0.001	2.00 (1.63–2.44)	<0.001	1.82 (1.21–2.74)	0.004	2.79 (1.03–7.59)	0.044
NIV: yes	1.08 (0.88–1.32)	0.472	n/a	n/a	n/a	n/a	0.86 (0.26–2.83)	0.862
TIV: yes	2.07 (1.32–3.25)	0.001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
PEG: yes	0.87 (0.71–1.07)	0.182	0.80 (0.63–1.01)	0.056	1.01 (0.60–1.68)	0.979	4.89 (1.18–20.25)	0.029
BMI <sup>c</sup> >18.5 kg/m <sup>2</sup>	1.66 (1.32–2.07)	<0.001	1.59 (1.25–2.03)	<0.001	2.70 (1.48–4.93)	0.001	1.19 (0.13–10.58)	0.876
Riluzole: yes	1.15 (0.97–1.36)	0.121	1.12 (0.92–1.35)	0.263	0.99 (0.64–1.55)	0.978	3.84 (1.26–11.71)	0.018
FTD: no	1.28 (1.03–1.61)	0.030	1.31 (1.02–1.69)	0.035	1.20 (0.67–2.15)	0.544	1.92 (0.47–7.82)	0.365

Non-NIV = without NIV, NIV = NIV without subsequent TIV, TIV = TIV, including preceded NIV.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; FTD, frontotemporal dementia; n, number of participants; NIV, non-invasive ventilation; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; TIV, tracheostomy with invasive ventilation; n/a, not applicable.

<sup>a</sup>NIV was considered a covariate in total cohort and TIV cohort.

<sup>b</sup>TIV was considered a covariate in total cohort.

<sup>c</sup>Measured at last patient visit.

\*Significant differences were assessed by log-rank test; a *p* value <0.05 was considered significant.

## DISCUSSION

### Sample selection

In this study, ventilation therapy was analysed in a reference ALS centre covering approximately 10% of the ALS population in Germany [24]. Systematic data assessment was facilitated by a single-centre register and the use of a digital management platform (APST) [25–29]. The digitalization of care provision via the APST platform allowed a longitudinal assessment of the journey of the disease in the largest German cohort to date, in terms of patient numbers and completeness of survival data. Survival data were either drawn from specialist ALS centres or collected by designated APST case managers. Despite these advantages, the study also has some limitations. The study was confined to a specialized ALS centre. Thus, we cannot exclude the possibility that key figures for NIV/TIV could differ outside dedicated ALS centres. It is conceivable that TIV may be overrepresented in the cohort, as decisions in favour of TIV may be linked to optimized care provision that is more likely at specialized ALS centres [7]. Moreover, the data were drawn from a single-centre database which may limit the generalizability of our results. Patients without clinical assessment within the last 6 months of the observation period or before death were logistically regarded as lost to follow-up and excluded – mainly due to travel barriers – as we were unable to assess their clinical characteristics (36%). However, we cannot exclude bias with regard to selection of more severely

affected patients, and an association with a higher likelihood of loss to follow-up. Furthermore, we cannot preclude unrecorded changes in treatment for some cases in this period of time, which may lead to underreporting in the NIV/TIV cohorts.

### Utilization rates for NIV and TIV

Overall, the proportion of patients receiving ventilation therapy (28%) was lower than expected. Surprisingly, NIV utilization (at 21% only) was particularly low, although evidence from a pivotal trial showed that mask ventilation is beneficial, a fact leading to recommendation for NIV in treatment guidelines [1,30]. The same NIV rate was reported in an Italian study [31] covering a cohort that was large by comparison, in a similar study setting. Also, NIV rates in Australia were similar (23%) [32]. Higher rates were reported in Japan (26%), the United States (34%) and Italy (44%–48%), while Taiwan reported lower rates (17%) [8,10,11,33,34]. It is worth discussing whether poor tolerance of NIV in patients with bulbar syndrome may account for the low provision rate [33,35,36]. The findings in our cohort contribute to this notion, as only 11% of patients with bulbar-onset ALS ended up receiving NIV. However, a significantly higher percentage of patients with spinal-onset ALS (21%) were treated with NIV (*p* < 0.001).

In addition to methodological limitations, reduced access to NIV provision may account for the overall low NIV utilization rate. Patient

access is closely related to the availability of home care structures as most ALS patients are dependent on nursing personnel for the handling of the mask. However, in Germany, NIV-related nursing is not covered by the (otherwise well developed) health insurance system. The potential impact of social and financial constraints on NIV utilization was also discussed in the context of other healthcare systems [11,36].

Furthermore, the counterbalancing of benefits (extended lifespan, alleviation of symptoms) and burden (e.g., perceived dependence on medical equipment and nursing, aerophagia, noise disturbance) of the mask may play a part in the rejection of NIV. In principle, the palliative concept of withholding NIV (in favour of symptomatic pharmacotherapy and other forms of palliation) have to be considered [37]. There are multiple and interdependent reasons for the rather low utilization rate for NIV and for the various challenges in connection with NIV. However, these were not elucidated in this study. Answers to such issues – at pathophysiological, healthcare and psychosocial levels – could help to counteract the low NIV provision rate. The utilization rate for TIV (9.5%) in our cohort was lower than in Japan (15%–33%), and Taiwan (21%) [34], but in the same range as rates reported in studies from Italy, 10%–11% [7,38,39]. As previously discussed in NIV, the complexity of the underlying reasons for the relatively low utilization rate of TIV also has to be considered. Methodological limitations, equivalent to the impact of bulbar syndrome in NIV, do not apply to TIV. Also, patient access to TIV and, thereby, home care nursing is not a limiting factor as TIV-related nursing is fully covered by the German healthcare system. In the light of the few procedural limitations and full coverage of TIV, the focus must be on psychosocial factors in the decision-making process for or against. The balancing of benefits (increased survival, symptom control) and downsides (e.g., loss of the speech faculty following tracheostomy, diminished autonomy and privacy in the context of 24-h home-nursing) may result in withholding of TIV [37]. Moreover, patients who have already undergone NIV treatment for months on end may not wish to escalate to TIV, as this is associated with disease progression and associated limitations. The low rate of NIV before TIV may also be influenced by the low NIV incidence in the first place. In fact, at the study centre, the decision-making process for TIV which is done electively is embedded in a multi-step Advance Care Planning (ACP) scheme. This shared decision is documented in the advanced directive and related documents. The ACP process was established to prevent TIV initiation in an emergency situation that – given the ACP concept – occurs rarely and is mostly confined to acute clinical events such as aspiration pneumonia. Although the actual number of patients who received TIV in an emergency situation was not recorded in this study, it is conceivable that the ACP concept may have contributed to the low TIV initiation rate compared with other studies [15,40–43].

Remarkably, the TIV initiation rate changed during the course of the observation period; TIV utilization was significantly higher for patients who died after 2013 (11%) than for patients who died before 2013 (7%;  $p > 0.044$ ). Compared with earlier years, an increase in TIV initiation rates was also found in a Japanese ALS cohort [8].

Improved patient participation and associated enhancement of quality of life could be one of the reasons why ALS patients are more likely to opt for TIV nowadays. Through the increasing provision (and acceptance) of advanced communication systems and other assistive technologies for patients, and the spreading of digital communication in the societal mainstream, patients with ALS have better and more numerous options for participating in life [13,40].

Another important and equally unexpected finding related to the utilization rate of TIV following NIV was that the vast majority of patients (89%) treated with NIV were subsequently not treated with TIV. It appears that TIV did not represent a predetermined treatment escalation when NIV had been exhausted. In the TIV cohort, patients with bulbar syndrome presenting with dysphagia were over-represented (76%) as compared with the NIV cohort (22%; Table 1). This finding supports the notion that TIV was the primary treatment option when the bulbar syndrome posed a methodological barrier for NIV. Interestingly, the proportion of patients with primary TIV (without preceding NIV) was significantly higher (26%) than the proportion of patients who had previously received NIV (8%). Strikingly, only 11% of patients treated with NIV opted for treatment escalation with TIV. A low escalation rate (<1%) from invasive ventilation was also found among NIV patients with continuous mask ventilation (>20 h of daily ventilation time; Figure 2).

### Survival prognosis

Survival after symptom onset for non-NIV patients was only 34 months (Table 2). In the NIV cohort, the survival prognosis was improved (41 months). However, the survival benefit in the NIV as compared with the non-NIV cohort did not reach statistical significance. This surprising observation may be attributable to the differences in clinical characteristics between non-NIV cohorts and the intervention group. It is conceivable that patients with a slower progression rate and improved prognosis in their natural course of disease constitute a selection bias for the non-NIV group. This hypothesis is supported by the Kaplan–Meier test demonstrating that there is a subgroup of non-ventilated patients with long-term survival (Figure 3). However, no specific investigation was performed into the clinical factors that are crucial for long-time survival and absence of ventilation support, that is, topical variants, a fact that represents a limitation of this study. Better survival rates were found in other European countries (23–30 months), [44–46] but a similar rate was reported in an Italian case series, based on a large population and equal to that reported in a controlled pivotal trial [3,31]. However, a head-to-head comparison of both studies is not justified as the present study was a non-randomized study in which survival prognosis was adjusted by multiple prognostic factors of applicability (e.g., bulbar syndrome, presence of FTD), accessibility (e.g., availability of treatment options) and acceptance of NIV (e.g., withholding of treatment). Spinal onset, younger age at symptom onset and higher BMI were associated with longer survival in patients with NIV. The absence of FTD was associated with longer

survival, although not significantly so; this finding was also observed in an Italian study [23]. After adjustment for covariates, in the NIV cohort, prolonged survival was significantly correlated with younger age at symptom onset and a higher BMI (Table 3). The observation that longer survival was related to younger age at disease onset and utilization of PEG was also found to be true in the large Italian population-based study [31].

As previously reported and as expected, TIV prolonged survival significantly (82 months). Furthermore, NIV-TIV brought an additional survival benefit over TIV alone (21 months; Table 2). The results of the present study contribute to the notion that NIV in combination with subsequent TIV provided the longest survival (103.5 months) period. However, the interindividual variability of survival while on TIV was remarkable, with a range from 69 to 96 months, at a 95% CI. This variability in prognosis underlines the complexity of survival in a multivariant setting of clinical (e.g., age, ophthalmoplegia), psychosocial (e.g., individual resources, availability of assistive technology) and cultural determinants (e.g., ethical issues of discontinuation). In fact, in the TIV cohort, prolonged survival was significantly correlated with male gender, spinal type of onset, younger age at symptom onset, intake of riluzole and non-presence of FTD (Table 2). After adjustment of the covariates, spinal type of onset, younger age at symptom onset, utilization of PEG and intake of riluzole were significant influencing factors (Table 3). Accordingly, in an univariate analysis, the influence of gender and FTD on survival should be interpreted with caution. Other studies also confirmed the impact of age on survival [11,47]. In a previous study, we found that incidence of ophthalmoplegia in 41% of long-term ventilated patients was an important turning point in the patient's decision-making process to withdraw from TIV [37].

The median survival after initiation of TIV was 25 months and comparable to reports from Italy and Denmark (19–22 months) [11,13,48], but longer than in one other Italian study, and studies from Spain and the UK (8–10 months) [7,12,42]. In contrast to our register and cohorts in other European countries, longer survival was only recently reported with TIV in Japan, with a mean survival of more than 11 years [38]. Although the reasons for differences in survival prognoses have not been analysed systematically, this finding may reflect economic and cultural differences among countries. This finding, the indication criteria and the timing of both the initiation of TIV and the discontinuation of invasive ventilation may have an important impact on survival with TIV. Acceptability of TIV withdrawal is a marked distinguishing factor in the use of TIV between Japan and Europe as well as among European countries, and needs to be duly considered.

In conclusion, the utilization rate for NIV was low, although this treatment option represents the standard of care. TIV was started predominantly without previous NIV in patients with bulbar syndrome and, to a lesser degree, as treatment escalation when NIV had been exhausted. NIV provided a significant survival benefit that was greater than previously reported. As expected, TIV added a further survival benefit, although the survival prognosis was highly variable. The reasons for refraining from ventilation therapy and

the variability in survival prognosis are complex and warrant further investigation. Furthermore, real-world data on the utilization of NIV/TIV and survival prognosis in a multicentre approach may be of importance for the planning and analysis of clinical trials on disease-modifying medicines for which an impact on survival, beyond functional endpoints, is expected.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the "Boris Canessa ALS Stiftung" (Düsseldorf), "Initiative für Menschen mit ALS" (Berlin) and the "Bremer ALS Stiftung" (Bremen), for co-funding this work and continuous support. The authors also wish to thank Ms Carolin Herrmann of the Institute of Biometry and Clinical Epidemiology of the Charité – Universitätsmedizin Berlin for her statistical advice. Open access funding enabled and organized by ProjektDEAL.

#### CONFLICT OF INTERESTS

T.M. and C.M. are founders of the digital management and research platform "APST" and hold shares in Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

S.S. and T.M. designed and conceptualized the study, analysed and interpreted the data, and drafted the manuscript for intellectual content. D.K. and A.M. had a major role in data acquisition, interpreted the data, and revised the manuscript for intellectual content. B.W. had a major role in data collection and preparation of data. B.K., K.K., J.N. and C.M. had a major role in data acquisition and revised the manuscript for intellectual content.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### ORCID

Susanne Spittel  <https://orcid.org/0000-0001-9471-7798>

#### REFERENCES

1. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012;19:360-375.
2. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8:195-213.
3. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:140-147.
4. Ludolph AC. Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen). In: Diener HC, ed. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* Stuttgart. New York, NY: Thieme; 2012:254-263.
5. Turner MR, Faull C, McDermott CJ, Nickol AH, Palmer J, Talbot K. Tracheostomy in motor neurone disease. *Pract Neurol.* 2019;19:467-475.



6. Kimura F. Tracheostomy and invasive mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: decision-making factors and survival analysis. *Rinsho Shinkeigaku [Clin Neurol]*. 2016;56:241-247.
7. Chio A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1141-1143.
8. Tagami M, Kimura F, Nakajima H, et al. Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: decision-making and survival analysis: 1990-2010. *J Neurol Sci*. 2014;344(1-2):158-164.
9. Dreyer PS, Felding M, Klitnaes CS, Lorenzen CK. Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience. *J Palliat Med*. 2012;15:205-209.
10. Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:338-345.
11. Fini N, Georgouloupoulou E, Vinceti M, et al. Noninvasive and invasive ventilation and enteral nutrition for ALS in Italy. *Muscle Nerve*. 2014;50:508-516.
12. Chadwick R, Nadig V, Oscrift NS, Shneerson JM, Smith IE. Weaning from prolonged invasive ventilation in motor neuron disease: analysis of outcomes and survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:643-645.
13. Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care*. 2011;26(329):e7-14.
14. Winterholler MG, Erbguth FJ, Hecht MJ, Heuss D, Neundorfer B. Survival with artificial respiration at home. An open, prospective study on home ventilation for neuromuscular diseases, in particular, the situation of ALS patients. *Nervenarzt*. 2001;72:293-301.
15. Borasio GD, Gelinas DF, Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol*. 1998;245:57-12.
16. Borasio GD, Voltz R. Discontinuation of mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1998;245:717-722.
17. Vandenberg JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297.
18. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-299.
19. Ackermann H, Arendt G, Baron R, et al. Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronkrankungen). In: Diener HC, Putzki N, eds. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, vol. 4. Stuttgart, Germany: Thieme; 2012:205-212.
20. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
21. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:130-137.
22. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999;53:1059-1063.
23. Chio A, Ilardi A, Cammarosano S, Moglia C, Montuschi A, Calvo A. Neurobehavioral dysfunction in ALS has a negative effect on outcome and use of PEG and NIV. *Neurology*. 2012;78:1085-1089.
24. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol*. 2017;264:749-757.
25. Funke A, Spittel S, Grehl T, et al. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19:342-350.
26. Meyer R, Spittel S, Steinfurth L, et al. Patient-reported outcome of physical therapy in amyotrophic lateral sclerosis: observational online study. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2018;5:e10099.
27. Meyer T, Funke A, Munch C, et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurol*. 2019;19:222.
28. Fürstenau D, Auschra C, Klein S. A Configuration Approach to Multi-Sided Platforms in Healthcare: An ALS Platform Case. Completed Research Paper. Forty-First International Conference on Information Systems, India. 2020.
29. Meyer T, Kettemann D, Maier A, et al. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):783-785.
30. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1218-1226.
31. Chio A, Calvo A, Moglia C, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:377-381.
32. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF Jr, et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:280-286.
33. Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP, Aboussouan LS. Variation in non-invasive ventilation use in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2019;93:e306-e316.
34. Lee CT, Chiu YW, Wang KC, et al. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol*. 2013;23:35-40.
35. Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A, Zebarah VA, Feldman EL. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2005;32:808-811.
36. Lo Coco D, Marchese S, PESCO MC, La Bella V, Piccoli F, Lo CA. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology*. 2006;67:761-765.
37. Kettemann D, Funke A, Maier A, et al. Clinical characteristics and course of dying in patients with amyotrophic lateral sclerosis withdrawing from long-term ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18:53-59.
38. Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:285-290.
39. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:33-37.
40. Kuzma-Kozakiewicz M, Andersen PM, Ciecwińska K, et al. An observational study on quality of life and preferences to sustain life in locked-in state. *Neurology*. 2019;93:e938-e945.
41. Rabkin J, Ogino M, Goetz R, et al. Tracheostomy with invasive ventilation for ALS patients: neurologists' roles in the US and Japan. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:116-123.
42. Sancho J, Servera E, Diaz JL, Banuls P, Marin J. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax*. 2011;66:948-952.
43. Spataro R, Bono V, Marchese S, La Bella V. Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: clinical features and survival analysis. *J Neurol Sci*. 2012;323:66-70.

44. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25:556-e33.
45. Leonardis L, Dolenc Groselj L, Vidmar G. Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Eur J Neurol.* 2012;19:1518-1524.
46. Sanjuan-Lopez P, Valino-Lopez P, Ricoy-Gabaldon J, Vereas-Hernando H. Amyotrophic lateral sclerosis: impact of pulmonary follow-up and mechanical ventilation on survival. A study of 114 cases. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:509-513.
47. Tan GP, Soon LHY, Ni B, et al. The pattern of use and survival outcomes of a dedicated adult Home Ventilation and Respiratory Support Service in Singapore: a 7-year retrospective observational cohort study. *J Thorac Dis.* 2019;11:795-804.
48. Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: a 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15:62-67.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Spittel S, Maier A, Kettemann D, et al. Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. *Eur J Neurol.* 2021;28:1160-1171. <https://doi.org/10.1111/ene.14647>

**Publikation 2: Meyer et al., 2020**

Meyer T, Kettemann D, Maier A, Grehl T, Weyen U, Grosskreutz J, Steinbach R, Norden J, George A, Hermann A, Guenther R, Petri S, Schreiber-Katz O, Dorst J, Ludolph AC, Walter B, Münch C, Spittel S. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(7): 783-785

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-322938> (open access)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 199 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	30,748	28.755	0.069460
2	Nature Reviews Neurology	9,548	21.155	0.031060
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	Alzheimers & Dementia	13,341	14.423	0.036340
5	JAMA Neurology	8,683	12.321	0.042040
6	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
8	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
10	NEUROLOGY	89,258	8.689	0.115200
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
12	MOVEMENT DISORDERS	26,964	8.061	0.037650
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
14	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
15	Epilepsy Currents	799	6.909	0.001560
16	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420
17	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
18	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
19	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
20	STROKE	64,814	6.046	0.082630

LETTER

Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme

INTRODUCTION

Although symptomatic medicines constitute an important intervention in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), few systematic investigations into drug management have been reported so far.<sup>1</sup> Furthermore, symptomatic pharmacotherapy is constantly evolving with an increasing number of drugs being used. Therefore, more detailed information on drug prescription must be obtained to monitor the current standards of care, identify potential shortcomings in drug management and elucidate progress in symptomatic pharmacotherapy. Thus, the aims of the present study were to (i) identify the spectrum of symptomatic drugs; (ii) rank symptomatic drugs according to their frequency of use; (iii) assign symptomatic drugs to pharmacological domains and (iv) determine the number of symptomatic drugs per patient. We hypothesised that the pharmacological spectrum and frequency of use range widely. Furthermore, we supposed that symptomatic drug treatment may vary substantially among patients with ALS and may be highly personalised.

METHODS

A prospective, multicentre, cross-sectional observational study was conducted. The participants met the following criteria: (1) diagnosis of ALS<sup>2</sup>; (2) one or more ALS-related drug prescriptions; (3) participation in a case management programme for ALS medication; (4) consent to data capture using a digital research platform.<sup>3</sup> The cohort encompassed patients who had received treatment at nine specialised ALS centres in Germany between July 2013 and December 2019. Participant's demographic and clinical data are summarised in figure 1A. Detailed methods and the setting of the study are listed in the online supplementary file 1.

RESULTS

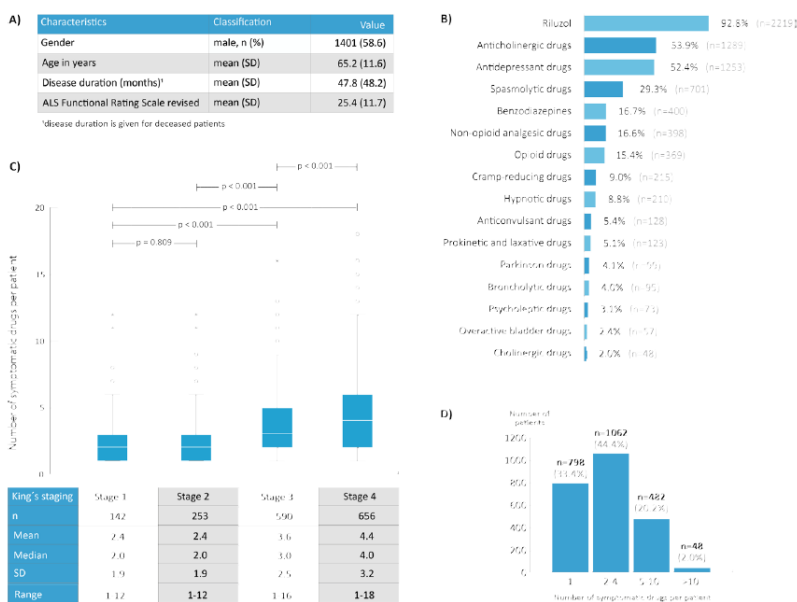
A cohort of 2392 patients with ALS including 7562 prescriptions of ALS-related medicines was captured. A total of 1157 patients (48.4%) had died

during the observation. Riluzole was the drug most commonly used (93% of patients; n=2219). Symptomatic drugs were assorted to pharmacological domains and to the attainment of treatment goals (figure 1B). An overview and ranking of symptomatic drugs are summarised in the online supplementary file 2. Based on the number of patients who received the drug, the following top 10 symptomatic medicines were identified (in decreasing order): mirtazapine, ipratropium bromide, pirenzepine, citalopram, lorazepam, baclofen, metamizole, quinine, fentanyl and tetrahydrocannabinol:cannabidiol. Patients with

ALS were provided with a mean number of 3.2 symptomatic drugs. However, the number of drugs per patient varied substantially (figure 1D). Furthermore, we identified an increasing number of prescribed drugs per patient in correlation to advanced stages of King's clinical stages of ALS (figure 1C).<sup>4</sup>

DISCUSSION

The symptomatic medication was analysed at specialised ALS centres in Germany collaborating on multidisciplinary managed care. Data assessment was facilitated by the common use of



**Figure 1** (A) Characteristics of the study participants. (B) Assignment of symptomatic drugs to pharmacologic domains and ranking according to the frequency of use. The number and percentage of patients is shown who received the drug during the course of ALS treatment. Symptomatic drugs were assorted the leading domains of symptomatic drugs: (1) anticholinergic drugs: pirenzepine, ipratropium bromide, amitriptyline, atropine, scopolamine, bornaprine, (2) antidepressant drugs: mirtazapine, citalopram, amitriptyline, escitalopram, opipramol, dextromethorphan/quinidine, agomelatine, venlafaxine, sertraline, trimipramine, duloxetine, paroxetine; (3) antispasmodic drugs: baclofen, tetrahydrocannabinol:cannabidiol, tizanidine, 4-aminopyridine, botulinum toxin, tolperisone; (4) benzodiazepines: lorazepam, diazepam; (5) non-opioid analgesic drugs: metamizole, ibuprofen, diclofenac, etoricoxib; (6) opioid drugs: fentanyl, oxycodone, tilidine, tramadol, morphine sulfate, tapentadol, tramadol, codeine; (7) cramp-reducing drugs: quinine; (8) hypnotic drugs: zopiclone, zolpidem, melatonin; (9) anticonvulsant drugs: pregabalin, gabapentin, carbamazepine; (10) prokinetic and laxative drugs: polyethylene glycol, domeridone, metoclopramide; (11) Parkinson drugs: levodopa, rotigotine, pramipexol, ropinirole; (12) broncholytic drugs: acetylcysteine, tyloxapol, carbomer, salbutamol, ambroxol; (13) psycholeptic drugs: olanzapine, quetiapine, melperone; (14) overactive bladder drugs: oxybutynin, trospium, butylscopolamine; (15) cholinergic drugs: pyridostigmine. (C) Number of symptomatic drugs per patient in relation to the King's clinical stage of ALS; stage 1=involvement of one clinical region; stage 2=involvement of second clinical region; stage 3=involvement of third clinical region; stage 4=nutritional or respiratory failure. (D) Number of symptomatic drugs per patient. The number of drugs per patient referred to all drugs of any given patient that were applied during the course of disease. Detailed methods are listed in the online supplementary file 1. n, number of patients; SD, standard deviation.



## PostScript

a digital management platform that allowed for an assessment of ALS pharmacotherapy in the largest cohort so far. Moreover, this study included patients at all stages of the disease. In contrast, symptomatic drugs were previously collected in the context of clinical trials or in late-stage ALS.<sup>5,6</sup> In this study, we identified about 100 different drugs administered for symptomatic treatment in ALS. This impressive number may give rise to the conclusion that symptomatic pharmacotherapy is highly diverse and variable, supposedly an underestimated fact. The ranking of drugs revealed striking differences in the frequency of use ranging from frequently used to rarely applied agents. The highest-ranking drugs encompassed agents for the treatment of excessive salivation, depression and/or emotional lability, spasticity, anxiety, moderate pain and severe pain or dyspnoea, and fasciculations (online supplementary file 2). By allocating symptomatic drugs to pharmacological domains, it becomes even clearer how these drugs rank (figure 1B).

The data on symptomatic drugs as prescribed by ALS specialists are intended to provide a broad benchmark of ALS drug management. It may offer support to neurologists and other physicians who seek guidance in symptomatic treatment, which is very much an individual issue and moreover, an evolving subject as new medications come to market. This goal of our work corresponds to the objective of other studies that described how experienced clinicians manage a patient with treatment-resistant symptoms.<sup>1,7</sup> The comparison with previous studies demonstrates that different approaches (in terms of selection or ranking of drugs) are used to treat dominating symptoms such as sialorrhoea.<sup>7</sup>

Despite the methodological advantages of our study, the generalisability was limited by the diverging extent to which platform-based medication management was utilised. Furthermore, all participating study sites were specialised ALS centres with limited coverage of 15% to 20% of all patients with ALS in Germany. Thus, it is conceivable that the more complex symptomatic drug provision and the use of riluzole may be over-represented. Also, patients in the advanced stages of the disease may be under-represented as only a few palliative care teams have actually used the platform. Furthermore, this study was limited to patients with ALS in Germany. Comparative investigations in other countries would be worthwhile, given

the national variability in legal and social frameworks of drug treatment.

The high number of medicines per patient (mean 3.2 drugs) underlines the relevance of symptomatic pharmacotherapy. One fifth of patients requested more than four symptomatic drugs. The actual frequency of prescriptions may even be higher as some symptomatic drugs are likely to have been prescribed outside the platform. Strikingly, the number of drugs requested per patient ranged widely (range 1 drug to 18 medicines). Such variability may be due to the different stages of ALS covered with this cohort. In fact, the finding of an increasing number of drugs per patient in advanced stages of King's clinical stages of ALS is contributing to this notion (figure 1C, online supplementary file 3). Further investigations are of interest to correlate classes of symptomatic medicines (and distinct drugs) to stages of disease (or to specific symptoms).

In conclusion, symptomatic drug treatment was a frequent and ongoing healthcare intervention in the cohort studied. Pharmacotherapy in ALS was complex, individualised and included multiple drugs. Despite its pivotal importance to ALS care, for most of the many symptomatic drugs, the level of evidence was rather low and mostly confined to individual cohort studies or case series. Additional studies are needed to further specify the indication criteria, optimal timing and dosing for symptomatic drugs and to incorporate them in national and European ALS treatment guidelines.

Thomas Meyer <sup>1,2</sup>, Dagmar Kettemann,<sup>1</sup>  
André Maier <sup>1</sup>, Torsten Grehl,<sup>3</sup> Ute Weyen,<sup>4</sup>  
Julian Grosskreutz <sup>5</sup>, Robert Steinbach,<sup>5</sup>  
Jenny Norden,<sup>1</sup> Annette George,<sup>1</sup>  
Andreas Hermann <sup>6,7</sup>, René Guenther,<sup>8,9</sup>  
Susanne Petri,<sup>10</sup> Olivia Schreiber-Katz,<sup>10</sup>  
Johannes Dorst,<sup>11</sup> Albert C Ludolph <sup>11</sup>,  
Bertram Walter,<sup>1</sup> Christoph Münch,<sup>1,2</sup>  
Susanne Spittel <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen, Germany

<sup>4</sup>Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, Germany

<sup>5</sup>Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany

<sup>6</sup>Department of Neurology, Translational Neurodegeneration Section Albrecht Kossel, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Germany

<sup>7</sup>Research Site Rostock/Greifswald, DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Rostock, Germany

<sup>8</sup>Department of Neurology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

<sup>9</sup>Research Site Dresden, DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Dresden, Germany

<sup>10</sup>Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>11</sup>Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany

**Correspondence to** Professor Thomas Meyer, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany; thomas.meyer@charite.de

**Acknowledgements** The authors wish to thank the Boris Canessa ALS Stiftung (Düsseldorf), 'Initiative für Menschen mit ALS' (Berlin) and Bremer ALS Stiftung (Bremen), for co-funding this work and for their continuous support.

**Contributors** TM: contributed to the design, conceptualisation, writing, data analysis, data acquisition and critical revision of the manuscript. DK, AM, TG, UW, JG, RS, JN, AG, AH, RG, SP, OS, JD and AL: contributed to the data acquisition and critical revision of the manuscript. BW: contributed to the statistical analysis, data analysis and critical revision of the manuscript. CM: contributed to the design, conceptualisation and critical revision of the manuscript. SS: contributed to the writing, statistical analysis, data analysis and critical revision of the manuscript.

**Competing interests** TM and CM are founders of the digital management platform 'APST' and hold shares in Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH.

**Patient consent for publication** Not required.

**Ethics approval** Ethical approval was obtained from the Medical Ethics Committee of Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany under number EA1/219/15.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.



## OPEN ACCESS

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-322938>).



**To cite** Meyer T, Kettemann D, Maier A, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;**91**:783–785.

Received 2 February 2020

Revised 25 March 2020

Accepted 1 April 2020

Published Online First 21 April 2020

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;**91**:783–785.  
doi:10.1136/jnnp-2020-322938

**ORCID iDs**

Thomas Meyer <http://orcid.org/0000-0002-2736-7350>

André Maier <http://orcid.org/0000-0003-2473-4116>

Julian Grosskreutz <http://orcid.org/0000-0001-9525-1424>

Andreas Hermann <http://orcid.org/0000-0002-7364-7791>

Albert C Ludolph <http://orcid.org/0000-0002-5401-0904>

Susanne Spittel <http://orcid.org/0000-0001-9471-7798>

**REFERENCES**

- 1 Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12:526–38.
- 2 Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16:291–2.
- 3 Funke A, Spittel S, Grehl T, et al. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:342–50.
- 4 Balendra R, Jones A, Jivraj N, et al. Estimating clinical stage of amyotrophic lateral sclerosis from the ALS functional rating scale. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:279–84.
- 5 Atassi N, Berry J, Shui A, et al. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology* 2014;83:1719–25.
- 6 Grande G, Morin L, Vetrano DL, et al. Drug use in older adults with amyotrophic lateral sclerosis near the end of life. *Drugs Aging* 2017;34:529–33.
- 7 Hobson EV, McGeachan A, Al-Chalabi A, et al. Management of sialorrhoea in motor neuron disease: a survey of current UK practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:521–7.

**Publikation 3: Funke et al., 2018**

Funke A, Spittel S, Grehl T, Großkreutz J, Kettemann D, Petri S, Weyen U, Weydt P, Dorst D, Ludolph A, Baum P, Oberstadt M, Jordan B, Hermann A, Wolf J, Boentert B, Walter B, Gajewski N, Maier A, Münch C, Meyer T. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018 Aug;19(5-6): 342-350.

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1431786>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 194 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
37	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,518	4.179	0.012020
38	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	4,335	4.107	0.010240
39	JOURNAL OF NEUROSURGERY	31,534	4.059	0.029870
40	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	9,137	3.988	0.018850
41	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,469	3.925	0.002170
42	Annals of Clinical and Translational Neurology	902	3.901	0.004880
43	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	17,871	3.866	0.021920
44	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	6,608	3.617	0.016200
45	CEPHALALGIA	7,932	3.609	0.011650
46	CNS SPECTRUMS	2,114	3.589	0.002760
47	Journal of Neurodevelopmental Disorders	825	3.582	0.003040
48	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,141	3.580	0.004980
49	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,647	3.569	0.005490
50	Frontiers in Neurology	3,192	3.552	0.014480
51	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	21,720	3.550	0.032180
52	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,681	3.511	0.006300
53	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	8,483	3.503	0.009270
54	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,409	3.492	0.011290
55	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	23,719	3.432	0.049990
56	Journal of Clinical Sleep Medicine	4,391	3.429	0.011020
57	BRAIN TOPOGRAPHY	2,155	3.394	0.004500
58	SLEEP MEDICINE	7,763	3.391	0.016290
59	JOURNAL OF NEUROLOGY	12,829	3.389	0.025320
60	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,294	3.345	0.006630
61	NEUROGENETICS	1,081	3.269	0.002990
62	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	4,390	3.259	0.006910
63	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	3,814	3.214	0.005230
64	Expert Review of Neurotherapeutics	3,447	3.149	0.007760
65	Neurosurgical Focus	5,576	3.139	0.009620
66	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	10,370	3.116	0.013770
67	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,167	3.087	0.007780
68	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	2,908	3.054	0.006910
69	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	6,221	3.019	0.011280
70	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	9,765	2.980	0.017910
71	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,503	2.974	0.009910

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen



Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Druckexemplare der erfolgten Publikationen

Zusammenfassung der Publikationspromotion  
Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Fachartikel

- Spittel S**, Maier A, Kettemann D, Walter B, Koch B, Krause K, Norden J, Münch C, Meyer T. Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in ALS: utilisation and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. *Eur J Neurol* **2021**; 28(4):1160-1171; doi: 10.1111/ene.14647
- Meyer T, Kettemann D, Maier A, Grehl T, Weyen U, Grosskreutz J, Steinbach R, Norden J, George A, Hermann A, Guenther R, Petri S, Schreiber-Katz O, Dorst J, Ludolph AC, Walter B, Münch C, **Spittel S**. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2020**; 91(7):783-785.
- Meyer T, Funke A, Münch C, Kettemann D, Maier A, Walter B, Thomas A, **Spittel S**. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurol.* **2019** Sep 7;19(1):222.
- Spittel S**, Maier A, Kraus E. Awareness challenges of mental health disorder and dementia facing stigmatisation and discrimination: a systematic literature review from Sub-Saharan Africa. *Journal of Global Health*, **2019**, 9. Jhrg., Heft 2
- Eicher C, Kiselev J, Brukamp K, Kiemel D, **Spittel S**, Maier A, Meyer M, Oleimeulen U, Greuèl M. Experiences with assistive technologies and devices (ATD) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and their caregivers. *Technology and Disability*, **2019**, 31:203-215.
- Spittel S**, Kraus E, Maier A, Wolf-Ostermann K. Healthcare challenges of older people with and without dementia in Ghana. An exploratory pilot study. *International Journal on Ageing in Developing Countries*, **2018**, 3. Jhrg., Heft 2
- Meyer R, **Spittel S**, Steinfurth L, Funke A, Kettemann D, Münch C, Meyer T, Maier A. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *JMIR Rehabil Assist Technol.* **2018** Nov 12;5(2): e10099.
- Funke A, **Spittel S**, Grehl T, Großkreutz J, Kettemann D, Petri S, Weyen U, Weydt P, Dorst D, Ludolph A, Baum P, Oberstadt M, Jordan B, Hermann A, Wolf J, Boentert B, Walter B, Gajewski N, Maier A, Münch C, Meyer T. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* **2018** Aug;19(5-6): 342-350.
- Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Mayer R, **Spittel S**, Münch C, Meyer T. Clinical Characteristics and Course of Dying in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Withdrawing from Long-Term Ventilation. In: *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.* **2017**, 18(1-2):53-59.
- Spittel S**. Ein biographieorientierter Zugang für Menschen mit Demenz in Altenheimen zur Wahrung ihrer Identität. Ein Praxisprojekt in Australien. *Pflegewissenschaft*, **2011**, 13. Jhrg., Heft 12, 645-650

### **Ausgewählte Kongressbeiträge – Vorträge**

**Spittel S**, Kettemann D, Thomas T, Koch B, Krause K, Maier A, Norden J, George AC, Walter B, Münch C, Meyer T. Versorgungsrealität bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) – Ernährungs- und Beatmungstherapie im fortgeschrittenen Verlauf der ALS. Vortrag. 92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, **2019**, Berlin, Deutschland, 25.-28. September

**Spittel S**, Hörnle J. Digital unterstütztes Versorgungsmanagement bei Menschen mit chronischen neurologischen Erkrankungen. Vortrag. Dienstleistungstagung **2019**, Paderborn, Deutschland, 8.-9. April 2019

**Spittel S**, Kettemann D, Thomas A, Maier A, Funke A, Norden J, Walter B, Münch C, Meyer T. Advance care planning in ALS: representation and realisation of individual treatment goals through care management schemes. Vortrag. 29<sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND, Glasgow, UK, 7.-9. Dezember **2018**

### **Ausgewählte Kongressbeiträge – Poster**

**Spittel S**, Münch C, Kettemann K, Maier A, Walter B, Krause K, Koch B, Thomas A, Norden J, George A, Meyer T. Überleben mit nicht-invasiver und invasiver Beatmungstherapie bei der ALS: Eine Analyse von Realdaten aus über 12 Jahren. Poster. 93. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschland, 4. bis 7. November **2020**

Meyer T, Münch C, Steinbach R, Grosskreutz J, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Uzelac Z, Wurster C, Hermann A, Kamm C, Weyen U, Hagenacker T, Weiler M, Kowski A, Gaudlitz M, Griep R, Maier A, **Spittel S**. Behandlungsziele und Therapiezufriedenheit von SMA-Patienten mit Nusinersen Behandlung – Ergebnisse einer multi-zentrischen Kohortenstudie. Poster. 93. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschland, 4. bis 7. November **2020**

**Spittel S**, Funke A, Kettemann D, Maier A, Gajewski N, Baldes T, Walter B, George A, Münch C, Meyer T. Patients' satisfaction and usability for tetrahydrocannabinol/ cannabidiol (THC:CBD) in the treatment of spasticity in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Poster. 29th International Symposium on ALS/MND. Theme 14 Palliative care and decision making, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, **2018**, 19:sup1, 375-388

**Spittel S**, Kettemann D, Thomas A, Maier A, Funke A, Norden J, Walter B, Münch C, Meyer M (2018): Advance Care Planning bei der ALS: die Abbildung und Realisierung individueller Behandlungsziele durch Versorgungsmanagement. Poster. 91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin, Deutschland, 30. Oktober bis 3. November **2018**

### **Buchbeiträge**

Eicher C, Kiselev J, Brukamp K, Kiemel D, **Spittel S**, Maier A, Oleimeulen U, Greuèl M. Expectations and Concerns Emerging from Experiences with Assistive Technology for ALS Patients. In: Antona M., Stephanidis C. (eds) Universal Access in Human-Computer Interaction. Theory, Methods and Tools. HCII **2019**. Lecture Notes in Computer Science, vol 11572. Springer, Cham

## **Danksagung**

Ich danke allen, die mich bei der Erstellung der Promotion begleitet und unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer der Promotion, Prof. Dr. Thomas Meyer. Er gab mir überhaupt erst die Möglichkeit im Team der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und von Ambulanzpartner die Promotion umzusetzen. Insbesondere danke ich ihm für seine ausgezeichnete Betreuung, seine enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und seine motivierenden Worte. Ohne sein Engagement wäre die Doktorarbeit nicht zustande gekommen. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht wünschen können. Zudem möchte ich Prof. Dr. Christoph Münch vielmals danken, der mich ebenfalls bei der Umsetzung des Promotionsvorhabens stets unterstützte.

Herzlicher Dank gilt auch dem Team der ALS-Ambulanz der Charité und dem Team von Ambulanzpartner, mit deren langjähriger Arbeit eine hervorragende Datengrundlage geschaffen wurde, die in die Promotion eingeflossen ist. Besonderer Dank an Bertram Walter für seine Unterstützung und Geduld bei der Erstellung einer auswertbaren Datenbasis. Dr. André Maier danke ich für seine hervorragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Diskussion der Ergebnisse. Insbesondere danke ich ihm für die menschliche und moralische Unterstützung – er hatte immer ein offenes Ohr und stets motivierende Worte. Ein weiterer Dank geht an Carolin Herrmann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich auf meinem Weg zur Promotion mit Rat, produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet und moralisch unterstützt haben. An dieser Stelle gilt ein besonderer Dank meinen Eltern Ulrike Spittel und Dr. Andreas Spittel, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben und mir den Weg zur Promotion überhaupt erst ermöglicht haben. Meiner Schwester, Maria Spittel, danke ich für das Korrekturlesen des Manuskripts und die hilfreichen Kommentare zum Text.

Für die Zusammenarbeit und den wissenschaftlichen Austausch danke ich allen Mitautorinnen und Mitautoren der Publikationen.

Zuletzt gilt im besonderen Maße mein herzlicher Dank den Patientinnen und Patienten mit ALS, deren Daten in diese Promotion eingeflossen sind. Trotz der Schwere der Erkrankung und der sich daraus ergebenden Herausforderungen haben sie an den Studien teilgenommen. Sie haben damit einen enormen Beitrag geleistet, Behandlungs- und Versorgungsoptionen bei der ALS weiter zu entwickeln und zu optimieren.